

© Прямова Ю. В., Самсыгина Г. А., 2006

Ю.В. Прямова, Г. А. Самсыгина

ФЕТАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ПРОТЯЖЕНИИ 22–40 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ

Кафедра детских болезней №1 Российского государственного медицинского университета, Москва

В настоящее время известно, что индукция Т-клеточных реакций инициируется внутриутробно и может быть ассоциирована с различными аспектами формирования последующей атопии. Нами была предпринята попытка исследования Th1/Th2 иммунологического профиля 10 плодов, развивающихся у матерей с атопией (преимущественно с бронхиальной астмой) в возрасте 22–41 недель гестации. В контрольную группу были включены 16 плодов практически здоровых женщин. Группу сравнения составили 14 плодов, развивающихся в условиях иммуноконфликтной беременности. Забор пуповинной крови осуществляли посредством операции кордоцентеза для исключения генетической патологии плода и/или внутриутробной инфекции, а также для контроля состояния плода при развитии гемолитической болезни (ГБП). Сывороточные показатели интерлейкина 2 (IL2) (Th1) и IL4 (Th2) исследовали методом ELISA. Было показано, что концентрация IL2 в сыворотке плодов матерей-атопиков и плодов с ГБП имела тенденцию к нарастанию в течение всего пренатального периода ($p=0,05$) в сравнении с группой контроля, в которой этот показатель оставался стабильным. У плодов-атопиков IL4 демонстрировал низкие показатели в период 22–34 и 37–40 недели гестации и нарастание показателя с 34-й по 37-ю неделю ($p<0,01$), сходная динамика отмечалась у плодов группы сравнения, но на более высоком уровне. Таким образом, плоды здоровых женщин имели более стабильные показатели как Th1-, так и Th2-звена, в то время как показатели цитокинов Th1/Th2 плодов матерей с атопией характеризовались непостоянным дефицитом обоих паттернов.

It is well established that the induction of T-cell reactions is initiated in utero and can be associated with different aspects of subsequent atopy. We attempted to assess immunological pattern Th1/Th2 of 10 fetuses of atopic mothers (in most cases suffering bronchial asthma) at 22 to 41 weeks of gestation. The control group consisted of 16 fetuses of conditional healthy women. There are 14 fetuses of immuno-conflict pregnancy were included in compared group. The fetal blood samples obtained by cordocentesis technique in order to exclude a genetic pathology, congenital malformations, development hemolytic disease and/or during the premature/timely labors. Serum concentrations of interleukin (IL) 2 (Th1) and IL4 (Th2) measured by ELISA technique. It was shown that the concentration of IL2 in serum of atopic fetuses and fetuses with hemolytic disease had a tendency to increasing during all prenatal period ($p=0,05$), compared to those in controls, where it kept the same level. The IL4 of atopics has demonstrated low level at 22–34 and 37–40 weeks with increased parameters during 34–37 weeks gestation ($p<0,01$), with the same tendency at compared group but at high level. So, our finding showed more stable parameters Th1/Th2 pattern at normal fetuses, whereas alterations Th1/Th2 pattern at fetuses of atopic mothers was vaguer, with inconstant deficits of both patterns.

Уникальное окружение плода и его влияние на процесс внутриутробного становления атопии представляет собой несомненный интерес в изучении развития атопического процесса на самом раннем этапе его формирования. Согласно современным данным, процесс становления атопии, или дифференцировки неонатальной иммунной систе-

мы по пути Th2, начинается еще до рождения ребенка. Происходит это вследствие ряда физиологических изменений, происходящих в организме беременной женщины.

Поскольку плод всегда экспрессирует отцовские антигены (АГ), организм матери распознает его как «чужую ткань» и вырабатывает специфич-

ческий иммунный Th1-ответ, направленный на отторжение плода. Однако, беременная матка и плацента обеспечивают плод уникальной иммунной средой, обеспечивающей ему процесс вынашивания. Это означает, что у всех плодов в течение процесса формирования их иммунной системы в ответ на общие АГ преобладает ответ Th2-лимфоцитов. Таким образом, беременность определяет Th2-цитокиновый паттерн, обеспечивающий плоду вынашивание, или выживание. Этот протективный эффект обеспечивают цитокины, вырабатываемые в матке. На примере модели развития плодов у грызунов было показано, что цитокины Т-хелперов 2-го типа (IL4, IL5, IL10) продуцируются маткой и амниотическими водами, и могут подавлять специфический иммунный ответ беременной самки [1]. Невозможность развития этого иммунного фона во время беременности значительно увеличивает риск самопроизвольного аборта. В ряде исследований было показано, что цитокины Th1 могут мешать нормальному протеканию беременности. Так, IFN может непосредственно повреждать плаценту, или оказывать свое влияние через активацию цитотоксических клеток. Возможно, по этой причине у женщин, имеющих атопическое заболевание и Th2-направленный иммунный ответ, беременность протекает более благоприятно. Этот факт подтверждают результаты эпидемиологического исследования, согласно которому женщины-атопики, как правило, имеют более чем одного ребенка, в отличие от тех, которые атопией не страдают [2].

Не менее интересными представляются данные Vraback L. и соавт., проводивших исследование среди 148 000 шведских призывников. Оказалось, что призывники, рождавшиеся преждевременно, более того, имеющие при рождении массу тела менее 2500 г, значительно реже страдали аллергическими заболеваниями, чем родившиеся в срок [3]. То есть, с одной стороны, характерный для беременности Th2-иммунный фон обеспечивал процесс вынашивания, с другой стороны, служил дополнительной предпосылкой для рождения женщинами-атопиками детей с аллергическими заболеваниями.

Значительную роль в системе взаимодействия между матерью и ребенком играет плацента. Она осуществляет передачу АГ от матери в циркуляцию крови плода, кроме того, принимает участие в продукции цитокинов соответственно процессу роста ребенка [4]. Известно, что цитотрофобластные клетки плаценты продуцируют IL10 [5], а амнион – IL4 [6]. Кроме того, клетки плаценты продуцируют небольшие количества IL2 или не продуцируют его вообще в связи со способностью стимулировать активацию гранулоцитов и цитотоксическую активность и, тем самым, способствовать реакции отторжения плода. В связи с этим

представляется, что супрессия продукции IL2 является важным механизмом сохранения беременности.

В процессе сохранения беременности принимает непосредственное участие цитокин Th2 – IL4, известный своей способностью подавлять экспрессию IL1, который, в свою очередь, стимулирует роды [7]. IL4 подавляет адгезию натуральных киллеров к эндотелиальным клеткам, а также их активацию. Кроме того, IL4 способен стимулировать рост и дифференцировку клеток. С учетом свойств этого цитокина неудивительно его присутствие в фетоматеринском окружении.

Согласно современным данным, существует несколько возможных механизмов внутриутробной сенсibilизации. Так, было показано, что на определенных сроках внутриутробной жизни плод может заглатывать и абсорбировать амниотические воды, содержащие цитокины и/или аллергены, тем самым, стимулировать собственные Т-лимфоциты на определенный, а именно, Th2-тип иммунного ответа [8, 9]. Кроме того, в процессе внутриутробного контакта с аллергенами принимают участие кожа и легкие плода [10]. Кожа плода, находясь в непосредственном контакте с амниотическими водами в течение всей беременности, может представлять некоторые вещества, содержащиеся в них, как АГ. Некоторое количество амниотических вод, как правило, содержит фетальная жидкость легких вследствие незначительной аспирации последней во время беременности. Подобный первичный контакт иммунной системы плода с определенными АГ может непосредственно влиять на характер иммунного ответа ребенка в постнатальном периоде.

Альтернативным вариантом фетальной передачи АГ может служить путь преодоления плаценты в месте максимального контакта материнской decidua и фетальных тканей. Пассаж протеинов из материнской в фетальную часть этой мембраны хорошо известен и удачно продемонстрирован в исследовании Fukamatsu Y. и соавт. на примере определения в амниотических водах синтезированного в децидуальной оболочке пролактина [11].

Предполагаемая теория внутриутробной сенсibilизации плода, основанная на результатах фундаментальных научных работ, получила подтверждение благодаря исследованиям Warner J.A. и соавт. [12, 13]. Было продемонстрировано, что мононуклеары периферической крови плодов способны отвечать на контакт со специфическими аллергенами (домашняя пыль, шерсть кошки, пыльца березы, коровье молоко, куриное яйцо) начиная с 22-й недели гестации, и этот ответ возрастает соответственно увеличению гестационного возраста.

Таким образом, материнские IgE и IgG [14–16], а также цитокины амниотических вод в сочетании с присутствием аллергена в фетоматеринском окружении являются возможными фактора-

ми становления Th1/Th2-ответа на окружающие АГ у плода. Очевидно, взаимодействия на уровне мать–плацента–плод, находясь в настоящее время в фокусе научных интересов, несут в себе потенциальный ответ на вопрос о возможности первичной профилактики бронхиальной астмы (БА) и атопии в целом.

Материалы и методы исследования

Для изучения характера иммунного реагирования в пренатальный период, на базе Центра планирования семьи и репродукции МЗ РФ (главный врач – д.м.н., проф. М.А. Курцер) было проведено независимое обследование и анализ данных 40 развивающихся плодов. Из них 10 плодов женщин с атопическим заболеванием (преимущественно с атопической БА) составили основную группу. Контрольную группу составили 14 плодов условно здоровых женщин. Группу сравнения составили данные цитокинового статуса 16 плодов, развивающихся в условиях иммунного конфликта по резус-фактору (гемолитическая болезнь плода, ГБП).

Исследования иммунного статуса детей проводили в секторе иммунологии научно-исследовательской лаборатории НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (зав. лабораторией – д.м.н., проф. В.С. Сускова).

Забор пуповинной крови осуществляли посредством операции кордоцентеза (чрезматочная пункция вены пуповины развивающегося плода, проводящаяся под непосредственным контролем УЗИ) на сроке 22–36 недель гестации. Операции кордоцентеза проводились акушером-гинекологом к.м.н. А.Г. Коноплянниковым. Показаниями к проведению кордоцентеза являлись подозрение на генетическую патологию плода и/или внутриутробную инфекцию, контроль состояния плода при развитии ГБП. Плоды, у которых диагноз хромосомной патологии и внутриутробной инфекции не подтверждался, рассматривались как условно здоровые и включались в

группу контроля. Основную группу составили плоды без хромосомной патологии, но с указанием на атопический анамнез матери (рис.1).

Таким образом, критериями включения плодов в основную группу являлись наличие у беременной показаний к проведению операции кордоцентеза, наличие у беременной атопической БА (АБА) или другого атопического заболевания, а также возможность взятия во время кордоцентеза достаточного для обследования количества пуповинной крови плода (не менее 0,5 мл). Критерием исключения для всех групп являлся отказ матери от исследования.

Количество проводимых операций кордоцентеза определялось акушерами индивидуально для каждой женщины и зависело от исходного анамнеза. Так, при отсутствии у плода соматической патологии необходимость в повторных кордоцентезах отпадала, и второй забор пуповинной крови проводили интранатально (дети контрольной и основной групп). Количество кордоцентезов, проводимых у плодов группы сравнения (плоды с ГБП), определялось состоянием здоровья плода и предшествующим уровнем антител. Кроме того, в каждом случае забор крови проводили также интранатально, во время преждевременных или срочных родов (с 34-й по 41-ю неделю гестации).

В каждом случае кровь предварительно отстаивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем центрифугировали при 2000 об./мин. в течение 10 мин. Сыворотку отбирали в стерильные пластиковые пробирки типа «эппендорф» и хранили в замороженном виде до проведения анализа при $t=-24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Гемолизированную кровь не исследовали. Размораживание проб производили непосредственно перед постановкой реакции. Учитывая тот факт, что количество возможной забираемой крови, получаемой при каждой процедуре кордоцентеза, было минимальным, объем исследования плодов был вынужденно сокращен до изучения исключительно показателей цитокинов IL2 (Th1) и IL4 (Th2). Содержание исследуемых цитокинов в сыворотке крови определялось спектрофотокориметрическим методом с исполь-

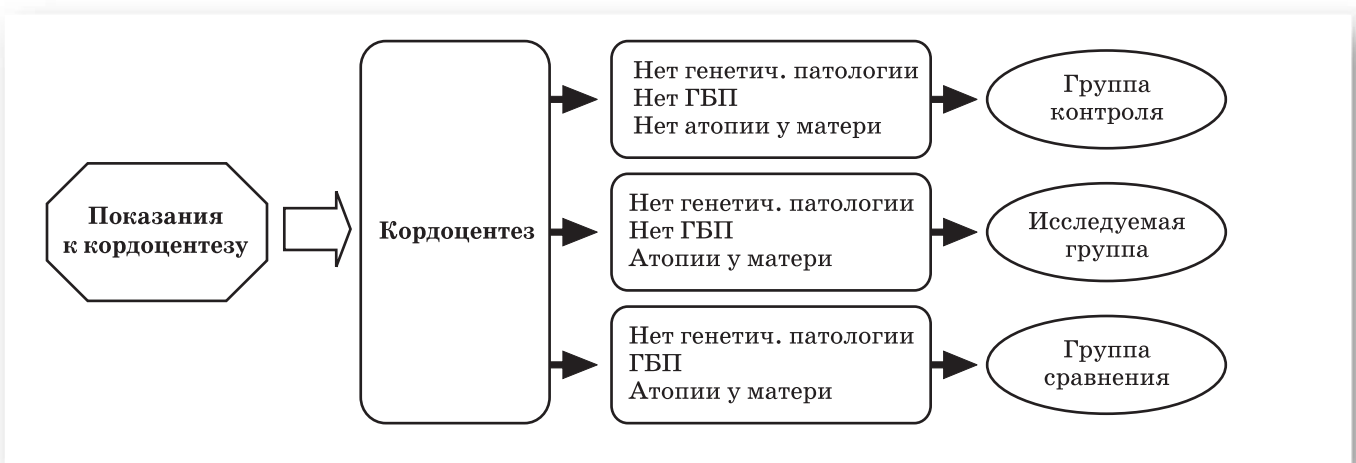


Рис. 1. Критерии включения плодов в группы наблюдения.

Таблица 1

Сравнительная характеристика акушерского анамнеза матерей обследуемых плодов

Признаки	Основная группа (n=10)	Группа контроля (n=14)	Группа сравнения (n=16)
Общее количество родов в анамнезе, n	22	19	21
Количество первородящих, n (%)	2 (20 %)	5 (35,7%)	0
Количество повторнородящих, n (%)	8 (80 %)	9 (64,3%)	16 (100%)
Общее количество беременностей в анамнезе, n	41	49	82
Среднее количество беременностей, приходящихся на каждую женщину, n	4,1	3,5	5,1

зованием наборов реактивов ProCоп для иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) (чувствительность исследования не более 20 пг/мл).

Результаты проведенных исследований были обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ для ПК «Microsoft Excel 7.0», «Statistica 6.0». При сравнении порядковых признаков использовали непараметрический критерий суммы рангов Манна-Уитни (непарный тест Вилкоксона); при сопоставлении 3 групп по количественному или порядковому признаку – метод Краскела-Уоллиса. Для оценки наличия или отсутствия связей между группами различных показателей проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Таким образом, в исследование были включены 40 плодов 40 беременных женщин. Сформированные группы были сопоставимы друг с другом по числу плодов мужского и женского пола. Причем, в каждой группе преобладали плоды мужского пола. Основные данные акушерского анамнеза наблюдаемых женщин представлены в табл. 1.

У 7 матерей основной группы имела место АБА. В период, предшествующий беременности, БА у наблюдаемых женщин определялась как легкая или интермиттирующая (2 – 28,5% и 4 – 57,1% соответственно), в одном случае (14,3%) БА имела тяжелое течение. Среди этой группы женщин мы не наблюдали БА средней тяжести. Сопутствующая аллергическая патология у беременных была представлена у 2 пациенток поллинозом (28,5%), у одной – лекарственной аллергией (14,3%), у 3 – пищевой аллергией (42,8%). Поливалентная аллергия имела место у 3 беременных, кроме того, у одной женщины имели место полли-

ноз, поливалентная аллергия; у одной – поллиноз, лекарственная аллергия, крапивница; у одной – атопический дерматит, поливалентная аллергия, в т.ч. инсектная, отек Квинке.

Из сопутствующей соматической патологии наиболее часто встречались заболевания ЛОР-органов, воспалительные заболевания урогенитального тракта (УГТ) и патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (2 – 28,5%, 5 – 71,4% и 2 – 28,5% соответственно). Матери детей контрольной группы и группы сравнения преимущественно имели патологию УГТ (7 – 50% и 5 – 31,2% соответственно), ЖКТ (4 – 28,6% и 6 – 37,5% соответственно) и опорно-двигательного аппарата (3 – 21,4% и 5 – 31,2% соответственно). Кроме того, у матерей контрольной группы в 2 раза чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы.

Матери детей всех исследуемых групп чаще рожали посредством операции кесарева сечения. Немолодой возраст пациенток и наличие показаний к проведению кордоцентеза в большинстве случаев являлись показанием к ведению родов оперативным путем.

Недоношенными на сроке менее 37 недель гестации родились 14 детей, из них 4 ребенка (40%) основной группы и 9 детей (56,3%) группы сравнения. В контрольной группе недоношенным родился только один новорожденный (7,1% наблюдений в данной группе). 2 недоношенных новорожденных, родившихся на 25-й и 26-й неделе гестации соответственно, погибли в раннем неонатальном периоде. В первом случае экстренное родоразрешение проводилось по тяжести состояния у беременной, находящейся в астматическом статусе. Во втором случае показанием к экстренному родоразрешению явилась отечная форма ГБП.

Таблица 2

Периоды фетального мониторинга

Период	Недели гестации	Забор крови
I	с 22-й по 29-ю неделю	кордоцентез
II	с 30-й по 36-ю неделю	кордоцентез + преждевременные роды
III	с 37-й по 41-ю неделю	срочные роды
«Все роды» (II+III)	с 29-й по 41-ю неделю	преждевременные + срочные роды

Для проведения статистической обработки данных весь пренатальный период, в течение которого проводили заборы крови (посредством операции диагностического кордоцентеза или родов), был условно разделен на 3 периода (табл. 2).

Подобное деление на периоды определялось необходимостью представления материала в динамике, с учетом пренатальных физиологических изменений. Так, границей между I и II периодом была выбрана 29-я неделя, приблизительно завершающая II триместр беременности. Границей между II и III периодом послужила 37-я неделя, являющаяся критерием доношенной беременности.

В связи с наличием различных показаний для проведения кордоцентеза исследуемые группы несколько отличались количеством обследований

в определенные периоды. Так, при отсутствии патологии по результатам первого кордоцентеза плоды расценивались как условно здоровые и включались в контрольную группу, в связи с чем отпадала необходимость в последующих операциях. По этой причине у плодов контрольной группы во II период была взята всего одна проба крови.

Предварительные результаты исследования показали, что процесс родов может существенно влиять на количественные показатели ИЛ. В связи с этим мы параллельно анализировали дополнительно выделенный период, включающий значения цитокинов во время всех родов, которые происходили как во II периоде, так и в III. Благодаря этой особенности общий период «все роды» отражал влияние стресса преждевременных родов на уровень определяемых цитокинов пуповинной крови. III период, включавший исключительно пробы пуповинной крови, полученной при родах с 37-й по 41-ю неделю, характеризовал срочные роды.

Иммунологические взаимоотношения матери и плода характеризуются динамическим равновесием, при котором плод получает пассивный иммунитет от матери и одновременно развивает собственную иммунную компетентность. С учетом поставленных задач мы анализировали внутриутробное состояние Т-хелперного ответа, опираясь на показатели сывороточного содержания ИЛ2, характеризующего ответ Т-хелперов 1-го типа, и ИЛ4, характеризующего ответ Т-хелперов 2-го типа.

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики показателей ИЛ2 у плодов контрольной группы показал отсутствие достоверных различий в течение всего наблюдаемого пери-

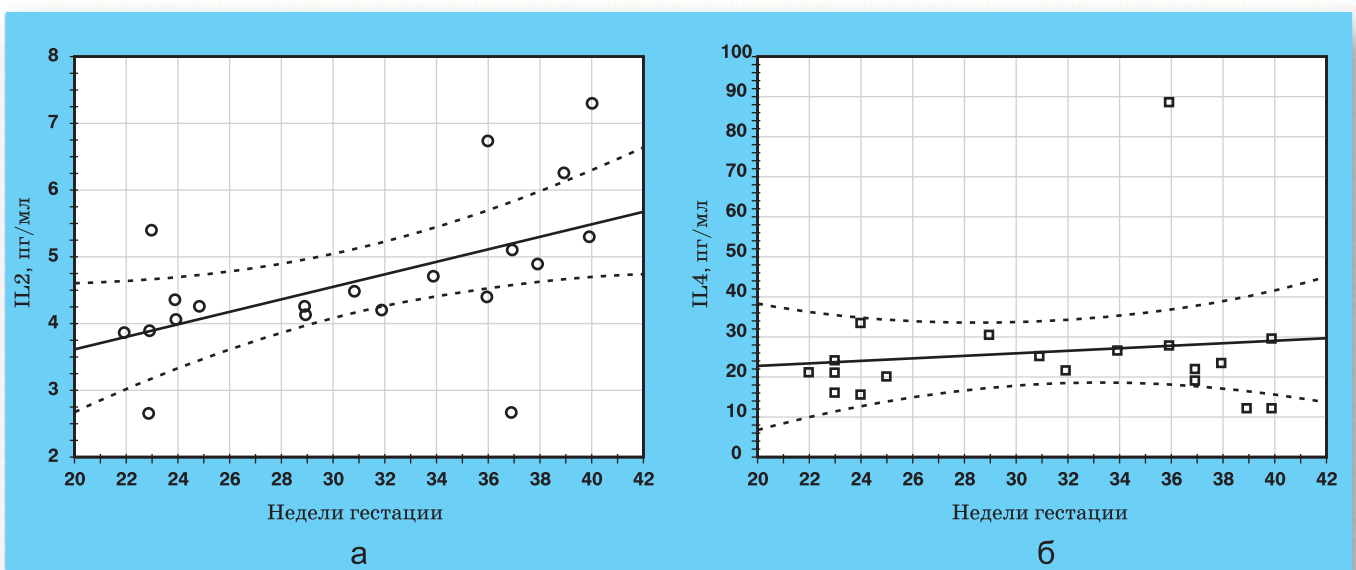


Рис. 2. Динамика значений ИЛ2 (а) и ИЛ4 (б) в сыворотке пуповинной крови плодов матерей с атопией. — кривая подгонки, - - - - кривая рассеивания.

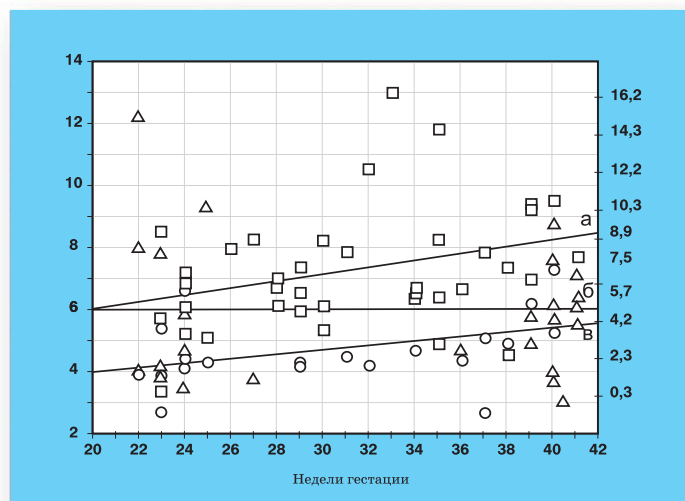


Рис. 3. Динамика значений IL2 в сыворотке пуповинной крови плодов исследуемых групп.

Здесь и на рис. 5: ○ – основная группа, △ – контрольная группа, □ – группа сравнения; а – группа сравнения (ГБП), б – контрольная группа, в – основная группа (дети матерей с атопией).

ода (в I периоде $6,01 \pm 2,53$ пг/мл, в III – $6,20 \pm 1,64$ пг/мл, в родах – $6,09 \pm 1,62$ пг/мл, $p > 0,05$)*, то есть значения IL2 находились практически на одинаковом уровне. В то же время у плодов основной группы с риском развития атопии в течение всего наблюдаемого фрагмента перинатального периода отмечалась тенденция к нарастанию IL2 (рис. 2).

Причем, на рис. 3 видно, что кривая подгонки показателей плодов основной группы не достигала значений подгонки показателей плодов контрольной группы даже к моменту родов. Так, на графике рассеивания только 3 значения плодов основной группы (14,3% всех проб) превышали кривую подгонки контрольной группы, остальные 85% значе-

ний находились под ней, что отчетливо характеризовало низкую функцию Th1 в сравнении с контрольной группой. Достоверная разница показателей имела место при сравнении значений IL2 основной группы в I период и во время «родов» ($4,13 \pm 0,69$ пг/мл и $5,26 \pm 1,36$ пг/мл; $p = 0,05$).

При сравнении показателей IL2 с группой плодов с ГБП наблюдалась сходная с основной группой тенденция к нарастанию показателей, однако на более высоком количественном уровне, причем превышающем средние значения показателей контрольной группы (рис. 4). В то же время у плодов группы сравнения были определены значимые изменения IL2: средний показатель IL2 в III периоде и в родах достоверно изменялся по сравнению с таковым I периода ($p = 0,049$ и $p = 0,02$ соответственно). Кроме того, показатели IL2 во II периоде и во время родов имели прямую корреляционную связь ($r = 0,62$ и $p = 0,05$).

При сравнении в исследуемых группах значений IL2 оказалось, что плоды группы риска по развитию атопии и плоды с ГБП имели достоверные изменения IL2 в III периоде и во время родов ($p = 0,04$ и $p = 0,03$ соответственно). Статистический анализ Крускала–Уоллиса для всех трех групп также показал наличие достоверной разницы для показателя IL2 в III периоде ($p = 0,05$).

Таким образом, у плодов матерей с атопией и плодов с иммунным конфликтом (ГБП) имела место сходная динамика IL2, но на разном количественном уровне, в отличие от контрольной группы, в которой нарастания IL2 не происходит. Очевидно, что плоды женщин с атопией и с ГБП имеют принципиально иную степень иммунного ответа

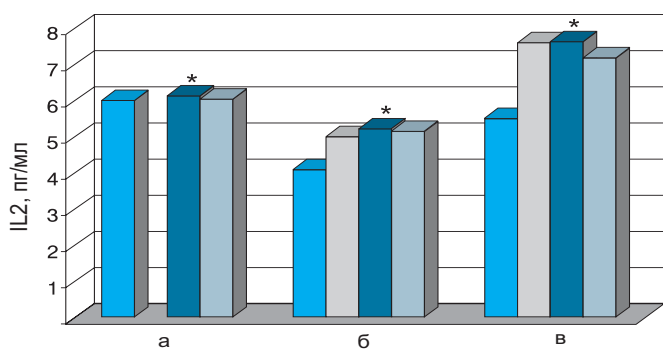


Рис. 4. Динамика уровня IL2 в сыворотке пуповинной крови плодов исследуемых групп по периодам фетального мониторинга.

Здесь и на рис. 6: а – контрольная группа, б – основная группа, в – группа сравнения, 1-й столбик – 22–29 нед гестации (I период), 2-й столбик – 30–36 нед гестации (II период), 3-й столбик – 37–41 нед гестации (III период), 4-й столбик – все роды (II и III периоды), * $p < 0,05$.

* Мы не приводим среднего значения показателя контрольной группы во II период в связи с наличием только одного забора крови.

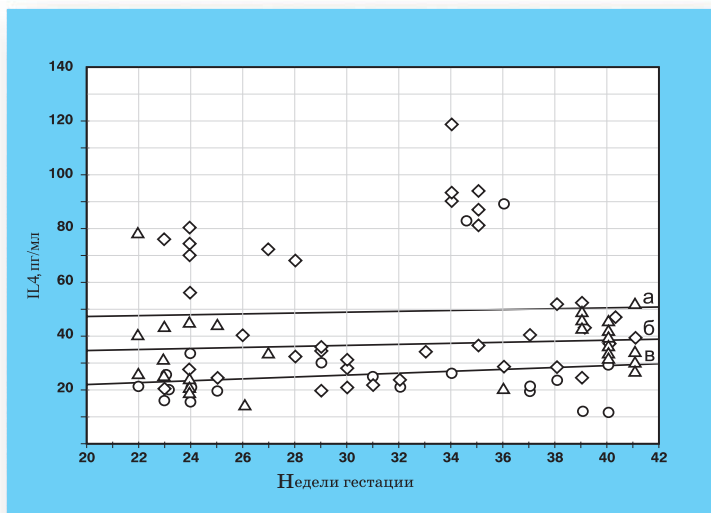


Рис. 5. Динамика значений IL4 в сыворотке пуповинной крови плодов исследуемых групп.

по причине различной (количественной и/или качественной) АГ-стимуляции. Полученные предварительные данные позволили высказать предположение, что наличие иммунного конфликта и АГ-стимуляции сопровождаются у плодов внутриутробным нарастанием IL2.

Анализ динамики показателей IL4 продемонстрировал несколько иные результаты. Как видно из рис. 5, показатели IL4 у всех наблюдаемых групп плодов имели едва выраженную тенденцию к нарастанию. При этом количественные значения показателей демонстрировали сходную с IL2 тенденцию, а именно: кривая подгонки контрольной группы имела среднее положение, кривая подгонки основной группы находилась под ней, в то время как кривая подгонки значений IL4 группы сравнения занимала наиболее высокое положение. В отличие от IL2 кривые подгонки значений IL4 имели приблизительно параллельное расположение относительно друг друга.

Проведенный анализ показал наличие достоверной разницы для показателей IL4 у плодов основной группы в I и III периодах ($23,88 \pm 8,12$ пг/мл и $18,94 \pm 7,23$ пг/мл, $p=0,008$). Кроме того, между этими показателями имела место прямая корреляционная связь ($r=0,96$, $p=0,009$). Относительная корреляционная связь также определялась для показателя IL4 в I периоде и во время родов ($r=0,69$; $p=0,05$). Следовательно, чем выше значения IL4 были в конце II триместра, тем выше они были и при родах, причем независимо, преждевременных или срочных.

Как и в отношении IL2, показатели IL4 у плодов контрольной группы не имели значимых различий в течение всего наблюдаемого периода (в I периоде $34,05 \pm 15,57$ пг/мл, в III – $39,58 \pm 8,01$ пг/мл, в родах – $38,18 \pm 9,31$ пг/мл, $p>0,05$), и находились приблизительно на одинаковом уровне.

В группе сравнения прослеживалась сходная с основной группой динамика показателей: повышение показателей во II периоде и последующим снижением к родам (рис. 6). При этом, значения IL4 в I периоде коррелировали с показателем во II периоде ($r=0,79$; $p=0,035$). То есть, чем большее значение имел показатель в I периоде, тем больше он был и во II. Кроме того, иммунный статус плодов с ГБП характеризовался значительным повышением показателей IL4 во время преждевременных родов на сроке 34–35 недель гестации. Оценивая динамику IL4 в целом, необходимо отметить, что при наличии общей незначительной тенденции к нарастанию для всех исследуемых групп, характерным оказалось снижение его показателей в III периоде, что наглядно представлено на диаграмме средних значений по периодам. Наиболее низкие значения IL4 в этот период были отмечены у плодов матерей с атопией ($19,68 \pm 6,71$ пг/мл). В том случае, если роды проводились до 37-й недели гестации, у плодов исследуемой группы и группы сравнения имело место повышение IL4 к родам.

Динамика IL4 у плодов группы риска по развитию атопии имела некоторые особенности. Так, показатель IL4 в I и III периоде был ниже, чем в контрольной группе ($p=0,04$ и $p<0,001$ соответственно) и группе сравнения ($p_1=0,01$ и $p_3=0,004$ соответственно). При этом так же, как и в группе сравнения, мы наблюдали повышение показателя IL4 в условно выделенном периоде «все роды» по сравнению с III периодом. Подобные изменения можно объяснить влиянием IL4 на механизм преждевременных родов. С другой стороны, подобный скачок показателей может быть вызван фактом включения в период «роды» значений II периода, изначально имеющим самый высокий уровень этого цитокина.

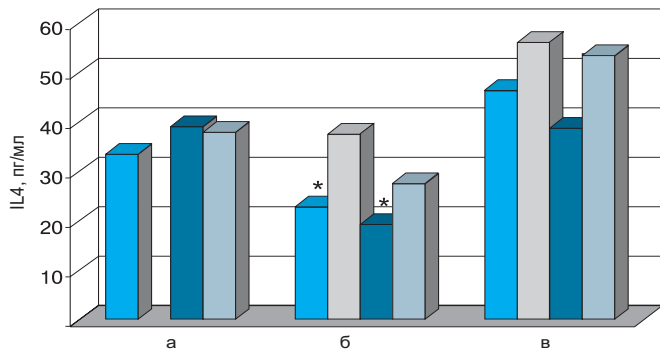


Рис. 6. Динамика уровня IL4 в сыворотке пуповинной крови плодов исследуемых групп по периодам фетального мониторинга.

Проведенный статистический анализ позволил высказать предположение, что плоды основной группы и группы сравнения имели несколько характерных особенностей. Во-первых, II период (преимущественно преждевременные роды) характеризовался у них значительным подъемом показателей средних значений IL4. Нам не представилось возможности проследить эту закономерность у практически здоровых плодов, поскольку все они были рождены в срок. Во-вторых, у обеих групп была прослежена тенденция к снижению

среднего показателя IL4 к моменту срочных родов, что позволило подтвердить существование дефицита IL4 при рождении у новорожденных матерей с атопией, обсуждаемого в литературе. У практически здоровых плодов имела место некоторая интактность динамики IL4, что, по-видимому, отражало отсутствие АГ-стимуляции.

Таким образом, иммунный ответ относительно здоровых плодов на протяжении 22–40-й недели гестации отличался более стабильными показателями как Th1-, так и Th2-звена иммунитета при общей толерантности собственной иммунной системы. В то же время плоды, развивавшиеся в условиях иммуноконфликтной беременности (ГБП), демонстрировали выраженный ответ со стороны ключевых цитокинов Т-хелперного ответа (как Th1, так и Th2). У плодов матерей, страдающих атопией, мы выявили аналогичную реакцию иммунного ответа при ГБП, но на более низком, в сравнении с группами сравнения и контроля, уровне. При этом, несмотря на то, что иммунный статус плодов с предрасположенностью к атопии характеризовался более слабым ответом как Th1-, так и Th2-звена иммунитета, динамика нарастания изучаемых цитокинов свидетельствовала о возможной АГ-стимуляции этих плодов в период с 22-й по 36-ю неделю гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. // Immunol. Today. – 1993. – Vol. 14. – P. 353–356.
2. Demissie K., Breckenridge M.B., Rhoads G.G. // Am. J Resp. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 109–195.
3. Braback L., Hedberg A. // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. – P. 936–942.
4. Malek A., Sager R., Kuhn P. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1996. – Vol. 36. – P. 248–255.
5. Buddington R.K. // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1994. – Vol. 72. – P. 251–259.
6. Jones C. A., Williams K.A., Finlay-Jones J.F., Hart P.H. // Biol. Reprod. – 1995. – Vol. 52. – P. 839–847.
7. Hart P.H., Vitti G.F., Burgess D.R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86. – P. 3803–3807.
8. Jones A.C., Miles E.A., Warner J.O. et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 1996. – Vol. 7, №3. – P. 109–116.
9. Jones C. A., Warner J.A., Warner J.O. // Lancet. – 1998. – Vol. 20, №9119. – P. 1859.
10. Jones C. A., Kilburn S.A., Warner J.A., Warner J.O. // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28, №6. – P. 655–659.
11. Fukamatsu Y., Tomita K., Fukuta T. // Gynecol. Obstet. Invest. – 1984. – Vol. 17. – P. 309–316.
12. Warner J. A., Jones A.C., Miles E.A. et al. // Ciba Found. Symp. – 1997. – Vol. 206. – P. 220–228.
13. Warner J.A., Miles E.A., Jones A.C. et al. // Clin. Exp. Allergy. – 1994. – Vol. 24. – P. 423–430.
14. Jenmalm M. // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 118. – P. 395–398.
15. Jenmalm M.C., Bjorksten B. // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, №1. – P. 34–40.
16. Jenmalm M.C., Bjorksten B., Macaubas C. et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 1999. – Vol. 10, №3. – P. 168–177.