

Музафарова А.И.,

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Тимонина В.Н.,

студент

3 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Чотчаев Р.Х.,

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Шипилов И.С.,

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

ИММУННАЯ СИСТЕМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Аннотация: Сахарный диабет 1 типа у беременных остаётся проблемой как для самих пациенток, так и для медицинского персонала. Частота осложнений беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1) выше, чем у здоровых беременных. В основном это связано с

гипергликемией. Однако, несмотря на соблюдение более строгих рекомендаций по контролю гликемии, осложнения беременности по-прежнему чаще встречаются у женщин с СД1. Это может указывать на участие других этиологических факторов. Здесь мы рассматриваем текущие доказательства и взгляды на роль aberrантных иммунологических адаптаций в осложнениях беременности и на то, могут ли такие aberrантные адаптации быть вовлечены в осложнения беременности у пациенток с СД1.

Ключевые слова: Сахарный диабет 1 типа, беременность, иммунитет, иммунный ответ, осложнения беременности.

Abstract: *Pregnancy in women with type 1 diabetes remains a problem for both patients and medical staff. The frequency of pregnancy complications in women with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is higher than in healthy pregnant women. This is mainly due to hyperglycemia. However, despite adherence to stricter glycemic control guidelines, pregnancy complications are still more common in women with type 1 diabetes. This may indicate the involvement of other etiological factors. Here, we review the current evidence and views on the role of aberrant immunologic adaptations in pregnancy complications and whether such aberrant adaptations might be implicated in pregnancy complications in patients with type 1 diabetes.*

Key words: *Type 1 diabetes mellitus, pregnancy, immunity, immune response, complications of pregnancy.*

При написании этого обзора мы использовали опубликованную информацию из результатов поиска в Medline, поиск в Кокрановских базах данных и справочные архивы.

Беременность у женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1) связана с повышенным риском акушерских и внутриутробных осложнений, таких как выкидыш, преэклампсия, макросомия, врожденные пороки развития, выкидыши и даже перинатальная смерть [1, с. 6]. До настоящего времени эти

осложнения объяснялись в основном эффектами гипергликемии [1, с. 6]. Поэтому были введены строгие правила ухода за женщинами с диабетом. Рекомендуется поддерживать уровень HbA1c <53 ммоль/моль до и во время беременности, чтобы создать благоприятные условия для имплантации и развития плода [3, с. 8]. Хотя такой подход действительно привел к улучшению исхода беременности, частота осложнений беременности у женщин с диабетом все еще выше, чем у здоровых женщин [2, с. 10]. Поэтому возникает вопрос, не задействованы ли другие этиологические факторы. При здоровой беременности происходит адаптация иммунных ответов, чтобы обеспечить успешную имплантацию и развитие плаценты и плода [10, с. 32]. Важность этой иммунологической адаптации подтверждается данными о том, что многие осложнения беременности связаны с aberrantными иммунными ответами [4, с. 12].

Большинство беременностей заканчивается успешными родами здорового ребенка. Основные изменения гемодинамики, кардиологии и иммунологии у матери происходят во время беременности, что способствует созданию оптимальных условий для развития плода, подготовки к родам и лактации [2, с. 16]. Aberrantная адаптация, особенно в иммунных ответах, может привести к осложнениям беременности. Было высказано предположение, что плацента играет важную регулирующую роль в иммунологической адаптации во время беременности [2, с. 14]. У людей образование плаценты характеризуется как гемохориальное, что указывает на то, что материнская кровь находится в прямом контакте с хорионом плода. Это создает серьезные проблемы для иммунной системы, поскольку ткань плода является полуаллогенной. Тот факт, что эта полуаллогенная ткань плода переносится во время беременности, достигается как адаптацией плода, так и адаптацией материнского иммунного ответа.

T1D - это аутоиммунное заболевание, при котором бета-клетки поджелудочной железы разрушаются клеточно-опосредованным

аутоиммунным процессом. Этот аутоиммунный процесс характеризуется ответом, опосредованным клетками Th1 / Th17, который включает в себя как врожденный, так и специфический иммунный ответ. Патогенез и этиология СД1 неоднородны. В этиологию включены как генетическая предрасположенность, так и факторы окружающей среды, такие как вирусные инфекции. Вирусы могут напрямую инфицировать бета-клетки с последующим повреждением, активацией МНС-I и высвобождением антигенов и цитокинов, влияя на адаптивный и врожденный иммунный ответ, что в конечном итоге приводит к аутоиммунитету против бета-клеток. Вирусы также могут поражать соседние клетки или клетки в других местах, например, иммунные клетки. Заражение иммунных клеток вирусами, несущими перекрестно реактивные эпитопы бета-клеток, может приводить к молекулярной мимикрии и, следовательно, к аутоиммунитету против бета-клеток. Недавно также было высказано предположение, что может быть задействован «дырявый кишечник». Вследствие повышенной проницаемости кишечника макромолекулярные структуры могут проникать в кровоток и вызывать посредством молекулярной мимикрии иммунные ответы против эпитопов, присутствующих на бета-клетках. Исследования на животных у склонных к диабету крыс ВВ и диабетиков без ожирения показали, что в процесс разрушения бета-клеток вовлечены многие типы клеток, такие как (тип 1) макрофаги, НК-клетки, В- и Т-лимфоциты. Было показано, что большинство этих клеток играют важную роль в иммунологической адаптации к беременности. Мало того, что аутоиммунный ответ наблюдается в поджелудочной железе пациентов с СД1, также показано, что периферические иммунные ответы отличаются у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми людьми. Недавнее исследование показало, что количество Treg-клеток снижается у пациентов с СД1. Кроме того, было показано, что периферический иммунный ответ у пациентов с СД1 характеризуется повышенным соотношением Th1 / Th2, повышенными ответами Th17,

дисфункциональным Treg и повышенной экспрессией IFN- γ NK-клетками. Интересно, что иммунологические изменения, вызванные T1D, по-видимому, противоположны изменениям, необходимым во время беременности. У пациентов с СД1 количество Th1, Th17 и NK-клеток высокое, а количество Th2-клеток низкое. Моноциты активируются, а количество и / или функция Treg снижается. Во время нормальной беременности необходимы противоположные иммунологические адаптации, то есть пониженный баланс Th1 / Th2, низкое количество NK-клеток и низкая продукция IFN- γ NK-клетками, а также повышенное количество и / или функция Treg.

СД1 ассоциируется с увеличением частоты осложнений беременности, даже когда, как указано во введении, гликемия строго контролируется. Это не следует интерпретировать как предположение о том, что гликемический контроль не имеет решающего значения для здоровой беременности во время СД1. Важность адекватного гликемического контроля убедительно продемонстрирована улучшением гликемического контроля до зачатия или постоянным мониторингом глюкозы для предотвращения врожденных пороков развития и макросомии. Однако, хотя врожденные пороки развития и макросомия могут быть напрямую связаны с гипергликемией, убедительных доказательств единственного влияния гипергликемии на повторный выкидыш, преэклампсию, ЗВУР и преждевременные роды в значительной степени нет. Как описано выше, на эти осложнения также влияют иммунологические нарушения во время беременности. В недавней серии экспериментов была проверена гипотеза о нарушении иммунологической адаптации к беременности у женщин и крыс с СД1. С этой целью были изучены периферические иммунологические изменения во время беременности у женщин с СД1 и крыс с СД1, то есть крыс ВВ с предрасположенностью к диабету. Было показано множество периферических нарушений иммунологической адаптации как у беременных, так и у беременных крыс с СД1. Наиболее важные различия были обнаружены в Th-

клетках, NK-клетках и моноцитах. Наблюдалось повышенное соотношение Th1 / Th2 у беременных с СД1 по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы. NK-клетки показали повышенный цитотоксический потенциал у беременных женщин с СД1. Эти результаты согласуются с исследованием Burke et al. [8, с. 32] Которые также обнаружили у беременных с T1D сдвиг в сторону иммунного ответа Th1, а также изменения в периферических NK-клетках. Более того, наблюдалось повышенное количество промежуточных моноцитов, которые также показали повышенную экспрессию МНС-II. У беременных крыс T1D, по сравнению с беременными крысами, не страдающими диабетом, обнаружили аналогичные результаты, то есть увеличенный процент NK-клеток и промежуточных моноцитов и увеличенное соотношение Th1 / Th2. Следовательно, иммунный ответ у беременных с СД1 можно интерпретировать как иммунный ответ типа Th1 с общей активацией врожденного иммунного ответа. Иммунные ответы с этими характеристиками также наблюдаются у женщин, не страдающих диабетом, с такими осложнениями беременности, как преэклампсия. В будущих исследованиях было бы важно напрямую сравнить (местные и периферические) иммунные ответы во время беременности с СД1 и преэклампсической беременности, поскольку, насколько нам известно, такие исследования никогда не проводились.

У предрасположенных к диабету крыс ВВ изучали местный иммунный ответ в плацентарном ложе, а также наблюдали иммунологические нарушения. Было увеличено количество NK-клеток и макрофагов 1 типа в мезометриальном треугольнике матки (то есть в плацентарном ложе) беременных крыс T1D по сравнению со здоровыми контрольными крысами. Это было связано со снижением инвазии трофобластов и субоптимальным ремоделированием спиральной артерии у крыс T1D. Burke et al. изучили NK-клетки в базальной децидуальной оболочке мышей NOD (также модель для T1D) и обнаружили снижение количества uNK-клеток на ранних сроках

беременности. Различия между исследованием Гроена и исследованием Берка могут заключаться в сроках беременности (18-й день в исследовании Гроена против 6-8 дней в исследовании Бёрка) или в расположении uNK-клеток (мезометриальный треугольник против децидуальной оболочки). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, происходят ли аналогичные изменения в плацентарном ложе беременных женщин с диабетом 1 типа. Иммунологические изменения, наблюдаемые у женщин и крыс с СД1, аналогичны иммунологическим изменениям, наблюдаемым у женщин с осложнениями беременности, такими как повторный выкидыш, преэклампсия, ЗВУР и преждевременные роды, и соответствуют нашей гипотезе о том, что осложнения беременности у женщин с СД1 могут быть результатом aberrантной адаптации материнского иммунного ответа на беременность. Помимо того факта, что иммунный ответ женщин с СД1 изменяется из-за аутоиммунитета, женщины с СД1 также страдают от хронического сосудистого воспаления, которое также может влиять на плаценту и сосудистый ответ матери на воспаление или воспалительные факторы, что приводит к осложнениям беременности, таким как преэклампсия.

Мы предполагаем, что патофизиология осложнений беременности у женщин с прегестационным СД1 многофакторна. Помимо гипергликемии, aberrантная адаптация иммунного ответа во время беременности вполне может быть причиной увеличения частоты конкретных осложнений беременности, таких как повторный выкидыш, преэклампсия, ЗВУР и преждевременные роды. Поэтому дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на возможных вмешательствах в иммунный ответ беременных или планирующих забеременеть женщин и животных с СД1, чтобы улучшить исход беременности.

Изменения местного иммунного ответа в матке (в месте имплантации) необходимы для оптимальной имплантации, децидуализации, плацентации и толерантности. Количество иммунных клеток в эндометрии небеременных

женщин колеблется во время менструального цикла, что может отражать гормональные изменения[11, с. 27]. Считается, что эти иммунные клетки, состоящие в основном из клеток естественных киллеров матки (uNK), макрофагов, регуляторных Т-клеток (Treg) и дендритных клеток матки (DC), важны для циклического менструального кровотечения. На ранних сроках беременности количество иммунных клеток матки увеличивается в месте имплантации эндометрия, которое теперь называется децидуальной. Клетки uNK являются наиболее многочисленными иммунными клетками децидуальной оболочки на ранних сроках беременности, и они участвуют в ангиогенезе, ремоделировании спиральной артерии и инвазии клеток трофобласта в децидуальную оболочку. Эти uNK-клетки могут также играть роль в регуляции воспалительного ответа на границе раздела матки и плода, например, подавляя провоспалительные Т-хелперные 17 (Th17). Другой важной популяцией клеток децидуальной оболочки и стенки матки являются макрофаги. Считается также, что эти клетки играют важную роль в регуляции инвазии трофобластов и ремоделирования спиральных артерий. Было высказано предположение, что Treg играют важную роль в контроле функции иммунных клеток в децидуальной оболочке на ранних сроках беременности, поскольку количество Treg в децидуальной оболочке увеличивается на ранних сроках беременности и уменьшается в конце беременности. Каким образом индуцируются эти местные иммунные адаптации, точно не известно. Могут быть задействованы различные механизмы. Есть свидетельства того, что как гормональные изменения, так и сперма могут играть важную роль в местной иммунологической адаптации. Повышенная выработка прогестерона во время секреторной фазы менструального цикла вызывает приток лейкоцитов. Недавние исследования показали, что маточные ДК активируются после воздействия антигенов спермы и плода, тем самым привлекая другие иммунные клетки, такие как клетки uNK, в матку. Кроме того, сперма также может вызывать накопление Treg в матке. Наконец, предполагается, что

клетки трофобласта участвуют в развитии толерантности плода и матери. Например, было показано, что трофобласты первого триместра способны рекрутировать uNK-клетки в децидуальную оболочку с помощью оси CXCL12 / CSCR4.

Использованные источники:

1. Carron-Brown S, Kyne-Grzebalski D, Mwangi B, Taylor R.
Effect of management policy upon 120 type 1 diabetic pregnancies: policy decisions in practice. *Diabet Med* 1999;16:573-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Penney GC, Mair G, Pearson DW.
Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003;110:315-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al.
Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2819-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR.
Pregpregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1744-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM.
Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002;99:537-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Group DR.
Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. National screening programme for sight-threatening diabetic retinopathy. www.nscscreting.org.uk/pages/nsc.asp?ModT=A&Sec=16
www.nscscreting.org.uk/pages/nsc.asp?ModT=A&Sec=16

8. Confidential enquiry into maternal and child health. pregnancy in women with type 1 and type2 diabetes in 2002-03. England, Wales and Northern Ireland. London: CEMACH, 2005

9. Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM.

Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996-2001. *Diabetes Care* 2006;29:232-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

10. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA.

Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11. J.L. Bartha, R. Comino-Delgado

Lymphocyte subpopulations in intrauterine growth retardation in women with or without previous pregnancies

Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 82 (1999), pp. 23-27

12. D. Bending, H. De la Pena, M. Veldhoen, J.M. Phillips, C. Uyttenhove, B. Stockinger, A. Cooke

Highly purified Th17 cells from BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice

J. Clin. Invest., 119 (2009), pp. 565-572

13. S.S. Booker, C. Jayanetti, S. Karalak, J.G. Hsiu, D.F. Archer

The effect of progesterone on the accumulation of leukocytes in the human endometrium *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 171 (1994), pp. 139-142.