

**A TERHESSÉG SORÁN KIALAKULÓ FIZIOLÓGIÁS
IMMUNMODULÁCIÓ FERTŐZÉSEK ESETÉN
SZEPSZIS KIALAKULÁSÁRA HAJLAMOSÍT**

**THE PHYSIOLOGICAL IMMUNOMODULATION THAT
DEVELOPS DURING PREGNANCY PREDISPOSES
TO THE DEVELOPMENT OF SEPSIS IN CASE OF INFECTIONS**

FÜLÖP VILMOS^{1,*,**} – KALMÁR LÁSZLÓ*

*Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati osztály

**Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar

Összefoglalás: A terhesség alatti fiziológiai változások miatt nagyobb a gravidákban a szepszis kialakulásának kockázata, amely a fertőzésekre maladaptívan reagáló gazdaszervezet válaszból ered. Különböző immunfázisokat azonosítottak, amelyeket az immun- és metabolikus rendszerek homeosztázis szabályozási pontjainak placentáris hormonok által vezérelt változásai határoznak meg, és ezek több vonatkozásban hasonlóak a szepszisben megfigyelt változásokhoz. A folyamatok jobb értelmezése segít abban, hogy megértsük az immunrendszer szerepét az egészséges terhességekben, és lehetőséget teremtett arra, hogy feltárjuk az immunrendszer alterációit a kedvezőtlen terhességi kimenetekben. A terhességet szisztémásan a lipid homeosztázis, az immunsejtek számának és a citokinszintnek egy olyan eltolódása jellemezi, ami a limfociták rovására a mieloid immunsejt-alcsoportok megnövekedett mennyiségét hozza létre. Az egyik stratégia, amely bizonyos terhességi fertőzések (így a szepszis) előfordulásának leküzdésére az immunrendszer szabályozási pontjainak megváltoztatását kedvezően befolyásolja, a védőoltás. A vakcinák úgy fejtik ki hatásukat, hogy bizonyos terhességi fertőzések szanálása céljából csökkentik az immunaktiválás szabályozási pontjainak működését, valamint az immunmemória-vezérelt effektorsejtek gyors expanzióját egy specifikus kórokozó ellen, ezáltal csökkentik az esetleg mégis kialakult betegségek súlyosságát és ezekből a szepszis kifejlődésének lehetőségét.

Kulcsszavak: fertőzés, immunreakció, maladaptáció, szepszis

Summary: Due to the physiological changes during pregnancy, the risk of developing sepsis in pregnant women is higher, which results from the host's maladaptive response to infections. Different immune phases have been identified that are defined by placental hormone-driven changes in the homeostasis control points of the immune and metabolic systems and are similar in several respects to those observed in sepsis. A better understanding of the processes helps us to understand the role of the immune system in healthy pregnancies and has created an opportunity to explore immune system alterations in adverse pregnancy outcomes.

¹ Levelező szerző: Prof. dr. Fülöp Vilmos, Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati osztály, 1062 Budapest, Podmaniczky utca 109–111., e-mail: fvilmos@gmail.com, mobil: +3630558449

Pregnancy is systemically characterized by a shift in lipid homeostasis, immune cell numbers, and cytokine levels that results in increased numbers of myeloid immune cell subsets at the expense of lymphocytes. One strategy to combat the occurrence of certain pregnancy infections (such as sepsis) by altering the control points of the immune system is vaccination. Vaccines exert their effect by reducing the function of immune activation control points and the rapid expansion of immune memory-driven effector cells against a specific pathogen in order to resolve certain pregnancy infections, thus reducing the severity of any diseases that may still develop and the possibility of sepsis developing from them.

Keywords: *infection, immune reaction, maladaptation, sepsis*

BEVEZETÉS

A terhesség alatti „immunszuppresszió” modellje hosszú ideig elfogadott volt, de ma már tudjuk, hogy bár a placenta jelenléte megváltoztatja és hozzáigazítja az immunrendszert a terhességhez, az nem szuppresszálódik, és a terhesek rendelkeznek azzal a képességgel, hogy erős (néha túl erős) immunválasszal reagáljanak az anyai és/vagy magzati veszélyállapotokra. Ezen kívül ehhez az elképzeléshez társult az, hogy a terhességre „Th2 domináns” állapot jellemző, mint egy újabb reakció a fejlődő magzat elleni immuntámadás csillapítására. Valójában a gyulladásgátló citokinek, mint például az IL-10 és a TGF- β jelen vannak a második trimeszterben és a harmadik trimeszter egy részében, de az első trimeszter nagy részében és a terhesség vége felé közeledve elsősorban a gyulladáshoz vezető folyamatok aktiválódnak [1].

A terhesség alatti fiziológiai változások miatt nagyobb a gravidákban a szepszis kialakulásának kockázata, amely a fertőzésekre maladaptívan reagáló gazdaszervezet válaszából ered. A tanulmányok finom szabályozási pont változásokat tártak fel az immunrendszerben a terhesség során. Különböző immunfázisokat azonosítottak, amelyeket az immun- és metabolikus rendszerek homeosztázis szabályozási pontjainak placentáris hormonok által vezérelt változásai határoznak meg, és ezek több vonatkozásban hasonlóak a szepszisben megfigyelt változásokhoz. Az a vélemény, hogy a terhességi immunmetabolikus szabályozási pontok változásai visszacsatolva hatással vannak a kritikus küszöbértékekre, amelyek növelik a gazda fertőzésre adott nem megfelelő válaszában a kockázatot, és így mintegy ugródeszkaként szolgálnak a szepszis felé. Az anyai immunmetabolikus szabályozási pont változások meghatározása nemcsak az anyai szepszis korai kezeléséhez szükséges megfelelő diagnosztikai eszközök személyre szabásához létfontosságú, hanem megkönnyíti azoknak a patofiziológiai pályáknak a feltárását, amelyek az egyént szepsziszre hajlamosítják.

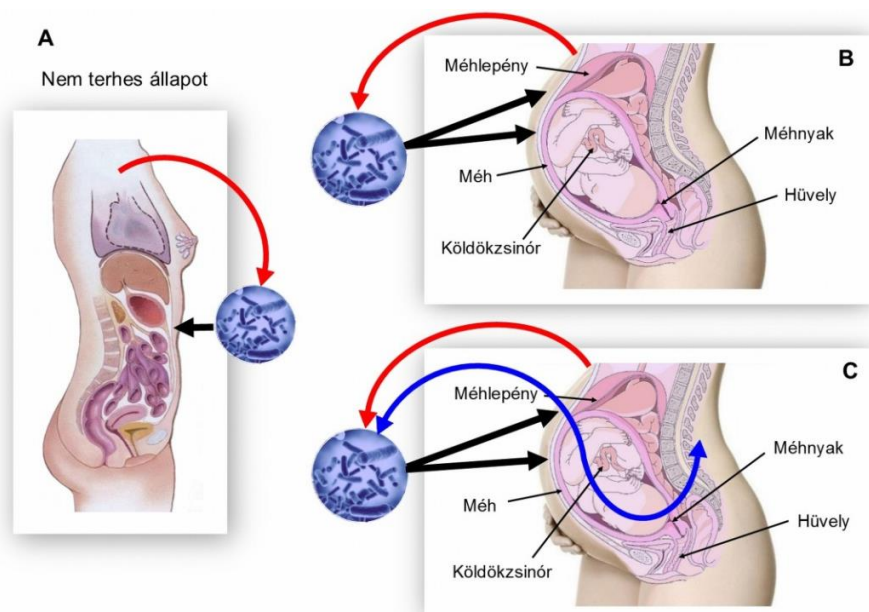
Az anyai halálozások száma csökken, azonban még mindig elfogadhatatlanul magasak maradtak. Globálisan a terhességgel összefüggő fertőzések, amelyek szepsziszhez vezetnek, a harmadik leggyakoribb közvetlen oki tényezőt képviselik a mortalitásban, amely az anyai halálozások körülbelül 11%-át jelenti [2].

A folyamatok jobb értelmezése segít abban, hogy megértsük az immunrendszer szerepét az egészséges terhességekben, és lehetőséget teremtett arra, hogy feltárjuk az immunrendszer alterációit a kedvezőtlen terhességi kimenetekben.

A terhesség immunológiája

Bár nem kérdéses, hogy a fertőzésnek nagy szerepe van a koraszülés és az anyai mortalitás etiológiájában, a koraszülési arány csökkentését célzó különféle, általában antibiotikumokkal végzett kezelések kiábrándító vagy vegyes eredményeket hoztak [3]. Ez a terhesség immunológiai állapotával és a fetoplacentáris egységnek az immunválaszhoz való hozzájárulásával kapcsolatos hiányos ismeretek következménye [4].

Az a régi felfogás, hogy a terhesség az immunszuppresszióval társul, olyan képet festett a terhességről, ami legyengült immunválasszal, és ezáltal a fertőző betegségek iránti fokozott fogékonysággal jár [5]. Napjainkban egyre több bizonyíték utal arra, hogy ez a koncepció helytelen, és az immunrendszer a terhesség alatt működőképes és rendkívül aktív [6]. Úgy tűnik, hogy bár létezik egy aktív mechanizmus, amely megakadályozza az anyai immunválaszt az apai antigénekkal szemben, a trofoblaszt és az anyai immunrendszer egymással együttműködő állapotot hoz létre. Feltételezik, hogy a placenta-immunsejt kölcsönhatások terhességtámogató immunkörnyezetet alakítanak ki, miközben teljes mértékben képesek megvédeni az anyát és a magzatot a kórokozókkal szemben [1, 7]. (1. ábra).



1. ábra. A placenta mint immunszabályozó szerv

Ellentétben a nem terhesekkel (A), a placenta jelenléte a terhesség alatt módosítja az anya mikroorganizmusokra adott immunológiai válaszát. A régi modellben (B) elsősorban az anyai immunrendszer reagál a magzatra és a mikroorganizmusokra (piros nyíl). A fetoplacentáris válaszok korlátozottnak tekinthetők. Az új integrációs modell (C) a fetoplacentáris egység immunválaszát és az anyai immunrendszert koordináltan veszi figyelembe.

A placenta fontos immunszerv

A terhesek immunológiailag egyedülálló populációt képviselnek; a magzat és a méhlepény jelenléte megváltoztatja az anya immunitását és fiziológiáját a terhesség fenntartása érdekében, míg egyes kóros állapotok esetén a placenta válasza káros lehet az anyára és a magzatra.

A deciduán belül az immunsejt-populációk egyedi alcsoportjai vannak jelen, amelyek aktívan hozzájárulnak a placenta immuntoleranciájához és működéséhez. A deciduában található immunsejtek legnagyobb populációja a méh természetes ölüsejtjei (uNK) [8]. Egyre világosabbá válik, hogy ez a sejtípus fontos szerepet játszik a trofoblaszt invázióval jellemezhető fajokban. Humán vonatkozásban ezek a sejtek a teljes leukocitapopuláció körülbelül 70%-át teszik ki, és a CD56bright CD16 felszíni markerek jellemzik őket [9].

Érdekes módon ezek a sejtek erősen citotoxikusak, ha más szövetekben és a keringésben aktiválódnak; ezért a beágyazódás helyén termelődő faktorok kritikusak e sejtek terhességet támogató fenotípusának fenntartásában. A terhesség elősegítésében szerepet játszó egyik ilyen tényező az IL-10 [10]. Bár a mechanizmus nem teljesen meghatározott, bizonyíték van arra, hogy az IL-10 az uNK-sejtek citotoxikus aktivitásának fő szabályozója.

A makrofágok alkotják a humán antigén prezentáló leukociták túlnyomó többségét a humán deciduában, ami az összes deciduális leukociták 20-25%-át jelenti, mivel a deciduális leukocitáknak csak egy része prezentál antigént [11]. A deciduális makrofágok általában a szövetek megújulásával és helyreállításával kapcsolatos fenotípust mutatnak, amelyeket M2-nek neveznek, és amelyet a scavenger receptorok, mannóz receptorok fokozott expressziója, IL-1 receptor antagonistá faktor szekréciója és az IL-12 expressziójának csökkentése jellemez [12]. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a makrofágok kritikus szerepet játszanak a terhesség normális fejlődésében. A méhben és a petefészkekben egyaránt jelen vannak, és a terhességi folyamatok széles skálájában vesznek részt, beleértve a beágyazódást, a petefészkek működését, a méhlepény fejlődését és a méhnyak érését [13]. Például ezeknek a sejteknek a hiánya meddőséghez vezet a beágyazódás kudarca és a corpus luteumban a szteroidogenezis hiánya következtében [13]. Ezenkívül a makrofágok számának növekedése a deciduában olyan terhességi szövődeményekkel jár, mint a koraszülés [14].

A közelmúltban kimutatták, hogy a trofoblasztok által szekretált faktorok a perifériás vér monocitáinak makrofágokká történő differenciálódását idézhetik elő, amelynek fenotípusa hasonlít a terhes méh deciduális mintáiban előforduló sejtekhez [15]. Hasonlóképpen, a placentában szekretált faktorok fokozzák az iTreg (indukált T-regulátorsejtek) populációját, amely a magzat iránti immuntolerancia fenntartásához elengedhetetlen [16]. Ezek az adatok kifejezetten alátámasztják azt az elképzelést, hogy a placenta aktív szerepet játszik az anyai immunsejtek differenciálódásának és működésének szabályozásában a terhesség támogatása és a magzat védelme érdekében.

Bár a fenti adatok szerint a placenta szabályozza az anyai immunsejtek differenciálódását és működését, nem világos, hogy a méhlepényben rejlő mely tényezők biztosítják a megfelelő kommunikációt az anyai környezettel. Kimutatták, hogy a

trofoblaszt, akárcsak a veleszületett immunrendszer sejtjei, mintafelismerő receptorokat (PRR-eket) fejez ki, amelyek környezetük „érzékelőiként” működnek [17]. Ezeken az érzékelőkön keresztül a trofoblaszt képes felismerni baktériumok, vírusok, elhaló sejtek és sérült szövetek jelenlétét. A felismerés után a trofoblaszt gyakran kiválaszt egy specifikus citokinkészletet, amelyek viszont a deciduán belüli immunsejtekre (azaz makrofágokra, T-reg.-sejtekre, NK-sejtekre) hatnak, és „megtanítják” őket arra, hogy a növekvő magzat támogatására együttműködjenek [18].

A placenta működésének másik lehetséges belső szabályozója az I. típusú interferon (IFN). Az interferonok erős vírusellenes fehérjék, amelyeket számos vírus, például influenza és a herpeszvíruscsalád tagjai céloznak meg, ezzel elkerülve az immunfelismerést és a sejtek támadását, elpusztítását [19]. Érdekes módon az IFN-nak fontos immunmoduláló funkciói is vannak, receptorukhoz kötődésük után egy jelátviteli kaszkád aktiválódik, ami nemcsak az antivirális fehérjék, hanem az olyan gátló fehérjék aktiválódását eredményezi, mint a SOCS1 és a 3 (suppressor of cytokine signaling – citokin indukálta jelátvitelt szuppresszálo faktor) [20]. Ezek a sokrétű gyulladásszerű reaktivitások jelátviteli szintjein fejtik ki hatásukat, és az immunválasz szuppresszállását eredményezik [21]. Ezt a funkciót az IFN-receptor knockout egerekkel (IFNAR^{-/-}) végzett vizsgálatok elég jól demonstrálják, amelyek azt mutatják, hogy a vad típusú kontrollokhoz képest a működőképes IFN nélkül az állatokban súlyos gyulladásszerű reakciók alakulnak ki a mikrobiális kihívásokra [22]. Érdekes módon a „trofoblaszt interferont” nagy koncentrációban tartalmazó placentakivonatokat régóta használják gyulladásszerű betegségek kezelésére, míg a tisztított IFN-t jelenleg a szklerózis multiplexes betegeknél alkalmazzák [23]. Feltételezik, hogy a placenta IFN-ja az anyai immunrendszer modulátoraként fontos szerepet játszhat. A placenta belső és külső szabályozásának további megértése segít meghatározni, hogy a fertőzés és/vagy gyulladás hogyan befolyásolja a placenta funkcióját.

Összefoglalva, az implantáció gyulladásszerű környezetet hoz létre, amelyet a sárgatest, majd a placenta hormonjai ellensúlyoznak. Ez egy új immunszerv kialakításához és a homeosztázis szabályozási pontjaiban bekövetkező változások összehangolásához vezet, amelyet szisztémásan a lipid homeosztázis, az immunsejtek számának és a citokinszintnek egy olyan eltolódása jellemez, ami a limfociták rovására a mieloid immunsejtalcsoportok megnövekedett mennyiségét hozza létre.

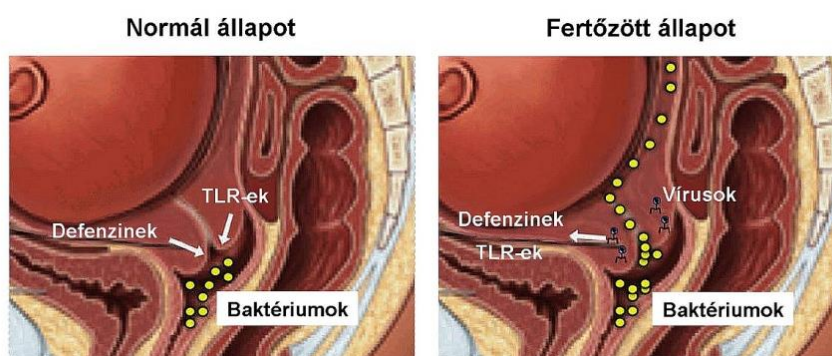
A vírusos szepszis fokozott kockázata a terhesség alatt

A kockázat a második trimeszterben figyelhető meg, amikor az új anyai immun- és metabolikus szabályozási pontok teljesen kialakulnak, amit az első trimesztertől kezdődően a stabilizálódott citokin-, növekedési faktorszintek és sejtprofilok bizonyítanak [24]. Az első trimeszter után a fertőzésre adott immunválasz szabályozási pontjainak változásait tükrözi a vér dendritikus sejt (DC-k) számának csökkenése, amelyek kulcsfontosságú hivatásos antigénprezentáló sejtek (APC-k), és képesek keresztprezentálni a nyilván extracelluláris környezetből származó vírusantigéneket az I. osztályú MHC molekulákon, így aktiválva a vírusfertőzéseket kontrolláló NK- és CD8⁺ T-sejteket [25]. A második trimeszter a szisztémás NK-sejtek számának

további csökkenésével (10-20%) jellemezhető, míg a CD8+ T-sejtek száma továbbra is szupresszált marad (körülbelül 20%) [25, 26]. Mindezek a csökkenések a második trimesztertől kezdve szinte biztosan hatással vannak a gyulladásoz vírusfertőzés szabályozási pontjaira. Nevezetesen az alacsonyabb NK-sejtszám súlyosabb betegséggel járhat [27]. Bár szisztémásan alacsonyabb a számuk, ezek a sejtek még mindig jelen vannak a méhnyálkahártyában, és létfontosságúak az egészséges terhesség fenntartásához [28]. Ezekre a változásokra adott lehetséges kompenzációs válaszként a T-sejtek és az NK-sejtek fokozott citokinválaszt mutatnak az influenza A-val szemben a terhesség alatt, ami hozzájárul a súlyosabb betegség kialakulásához [29]. Ez sok vírusra érvényes, és nincs összhangban az általános immunszuppresszióval, de egy új szabályozási pontból eredő rosszul adaptált immunválaszt jelez.

Megnövekedett bakteriális szepszis kockázat terhesség alatt

Egyes bakteriális fertőzésekre adott súlyos válasz valószínűbb a harmadik trimeszterben. Például az invazív listériózis (egy élelmiszer eredetű bakteriális kórokozó) kockázata közel 100-szorosára nő (leginkább a harmadik trimeszterben) a terhesek körében, ami szepsziszhez és halálhoz vezethet. A listéria átjuthat a méhlepényen, és terhesség elvesztéséhez, halvaszületéshez vagy koraszüléshez vezethet [30]. Ezt a kockázatot tükrözi az E. coli fertőzés, amelynek forrásai a húgyúti vagy a nemi szervek. Ennek magyarázata lehet a fetális védőgát csökkenése, beleértve a cervikális nyákdugó elvesztését, a méhnyak megrövidülését és a magzatburok gyengülését (chorioamnionitis), ami az aszcendáló fertőzés miatt idő előtti burokrepedéshez vezethet (2. ábra). A Streptococcus pyogenes (A csoport Streptococcus – GAS: Group A Streptococcus), egy légúti kórokozó, ismeretlen okból veszélyes opportunista kórokozóvá válik mind a terhesség alatt, mind a szülés után [31]. Ezenkívül a B csoport Streptococcus kolonizációja növeli a chorioamnionitis kialakulásának valószínűségét, aminek káros anyai és neonatális következményei lehetnek, beleértve a szepszist is [32].

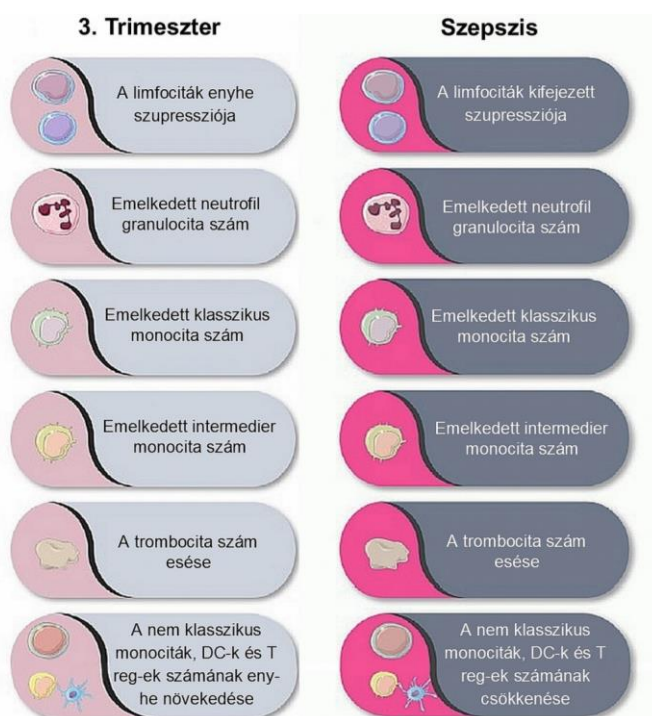


2. ábra. A méhnyak szerepe a felső reproduktív traktusba történő bakteriális migráció szabályozásában

A méhnyak vírusos fertőzése megváltoztatja a TLR-ek és a defenzinek expresszióját és működését, ezáltal megváltoztatja a méhnyak védő szerepét. (TLR: Toll-like receptor) (Racicot K. et al. AJRM 72019; 2 (2): 107-116. nyomán)

A monociták száma nő a terhesség alatt, de különösen a harmadik trimeszterben, ahol az intermedier monociták számának jelentős növekedését (akár 6-szorosára) tapasztalták [25, 26]. Ezek a sejtek bőven fejeznek ki HLA-DR molekulákat, ezáltal vetélkedve a DC-vel, de különböző koaktivátor és -gátló molekulákat is expresszálnak, ami azt jelenti, hogy például a megnövekedett T-reg.-poolsejtekkel történő szabályozásuk eltérő lesz. Lehetséges, hogy ennek az alcsoportnak az expansziója egy kísérlet a T-reg.-kontroll és a DC-antigén prezentáció közötti egyensúly megteremtésére.

A neutrofilek koncentrációja is nő, és ha figyelembe vesszük a vértérfogát növekedését, a keringő neutrofilek száma átlagosan >3,5-szeresére emelkedik a terhesség előtti időszakhoz képest. A csontvelőre nehezedő bioenergetikai igény arra is magyarázatot adhat, hogy a terhésekben megmegnő az éretlen neutrofilek száma [33]. Ezek a sejtváltozások a harmadik trimeszterben 3-nál magasabbra növelik a neutrofil-limfocita arányt, ami általában enyhe betegségre utalhat. Ez az arány azért fontos, mert a neutrofilek, ha egyszer aktiválódnak, elnyomják a limfociták, például a T-sejtek működését [25, 26, 34]. (3. ábra)



3. ábra Az immunsejttípusok változásai terhességben: lehetséges köztes lépcsők a szepszishez

A terhesség 3. trimeszterében és szepsziszes betegekben megfigyelt immunsejttípusok relatív arányai hasonlóak. A szepszisben és a terhesség harmadik trimeszterében sejtváltozások általános becslésére az adatokat számos tanulmányból számszerűsítették a vérben mért átlagos vagy medián sejt/ml alapján. (Sharma S. et al. J eBioMedicine. 2022 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022> nyomán)

A harmadik trimeszterben lévő anyák a sejtelváltozásokkal együtt fokozott fiziológiai stressznek vannak kitéve, ami a megnövekedett kortizol- és laktátszintben jelenik meg, mely utóbbi lehet placenta eredetű [35]. A kortizol fenntartja a gyulladásellenes immunfolyamatokat, ami az emelkedett progeszteron-, ösztrogén- és magzati DHEA (dehidroepiandroszteron)-szinttel együtt csökkenti az immunvédelmet, különösen a placentában. A laktátnak immunmoduláló szerepe is van, elnyomja az immunsejtek aktivációját és növeli a T-reg.-szinteket [36]. Egy másik hasonló hatású molekula a D-vitamin. Korábban a terhességre mint D-vitamin-hiányos állapotra tekintettek, azonban az aktív D₃-vitamin (kalcitriol) szintje terhesség alatt emelkedik, a legmagasabb a 3. trimeszterben. Úgy gondolják, hogy ez azért van így, mert a méhlepény a gravidákban egy addicionális kalcitriol konverzió forrásaként működik, ami felelős lehet a terhesek plazmájában kimutatható kalcifediol csökkenéséért [37]. A kalcitriol szupresszálja a B- és T-sejtek proliferációját, elősegíti a Th1-2 irányú eltolódást és a Th17-től a T-reg. irányú dominancia kialakulását, valamint csökkenti a gyulladásos citokinek mennyiségét a monocitákban [38]. Érdekes módon a progeszteron fokozza a D-vitamin-receptor expresszióját a T-sejteken, tovább erősítve ezt a hatást. Ennek értelmében egereken végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a progeszteron analóg beadása fokozta a T-reg.-termelést és fenntartotta a magzati toleranciát [39]. Ezek a változások egybeesnek a magzat tápanyagigényének növekedésével, ami az anya katabolikus állapotát eredményezi, fokozott lipidkatabolizmussal, csökkent inzulinérzékenységgel, valamint laktát- és ketontestek képződésével [40]. Bár a ketontestek szerepe a terhességben nem teljesen ismert, elnyomhatják a veleszületett immunsejtek aktivációját, és úgy vélik, hogy hasznosak lennének a vírushatásokra adott maladaptív immunválaszok kezelésében.

Mindezek a változások elősegítik a megváltozott immun- és metabolikus szabályozási pontok kialakulását, megemelve ezáltal a szupresszív és az aktiváló faktorok szintjeit, amelyek adaptívan szabályozzák a homeosztázist. Ezek a szabályozási pontváltozások sebezhetővé teszik a „bizonytalankodó” gazda (gravida)-immunválaszt, amelyet az opportunisták kórokozók kihasználhatnak, és kulcsfontosságú mechanizmusokként szerepelhetnek a szepszis kockázatának hátterében.

Az az elgondolás, hogy a terhesség immun- és metabolikus szabályozási pontjai potenciálisan növelhetik a szepszis kockázatát, tágabb értelemben is fontos annak megértéséhez, hogy ezek az állapotok hogyan hajlamosíthatják az egyént a fertőzéstől eredő szepszis kialakulására. Másrészt ez azt a lehetőséget is felveti, hogy a szabályozási pontot úgy manipulálják, hogy a gazdaszervezet fertőzésre adott diszregulált választ csökkentsék, kiküszöböljék. Az egyik stratégia, amely bizonyos terhességi fertőzések előfordulásának leküzdésére az immunrendszer szabályozási pontjainak megváltoztatását kedvezően befolyásolja, a védőoltás.

Védőoltás terhesség alatt: az immunrendszer szabályozási pontjainak előzetes beállítása meghatározott kórokozókra

A vakcinák úgy fejtik ki hatásukat, hogy bizonyos terhességi fertőzések szanálása céljából csökkentik az immunaktiválás szabályozási pontjainak működését, valamint

az immunmemória-vezérelt effektorsejtek gyors expanzióját egy specifikus kórokozó ellen, és ezáltal csökkentik az esetleg mégis kialakult betegségek súlyosságát és ezekből a szepszis kifejlődésének lehetőségét. A terhesség alatti védőoltásokat gyakran kétélű fegyvernek tekintik, egyrészt extra védelmet nyújtanak, bár az általuk támogatott fokozott immunaktivitás káros lehet a magzati toleranciára nézve. Az influenza és a SARS-CoV-2 vakcina sikere azonban azt mutatta, hogy ez a gyakorlat hatékony és biztonságos lehet, ha nem a koraterhesség időszakára időzítik, amikor is a kilökődés kockázata a legmagasabb. Tekintettel arra, hogy a legtöbb terhességi fertőzést az opportunisták kórokozók kis csoportja idézi elő, ezek ellen vakcinákat kellene előállítani. Ilyen stratégiát javasoltak az A csoportos *Streptococcus* ellen, és ez a B csoportú *Streptococcus* esetében is hasznos lenne [41]. Ez potenciálisan csökkentheti a terhesség alatti szepszis kockázatát azáltal, hogy csökkenti az immunvédelem fokozásához szükséges szabályozási pontok küszöbértékeit, ami a fő célja az eljárásnak.

KÖVETKEZTETÉS

A fiziológiai és immunológiai változások kombinációja miatt a terhesség alatt megnő a fertőzések kockázata és súlyossága. Az anyai immunrendszer terhesség alatti jellemzése, elemzése fontos annak megértéséhez, hogy az anyai immunrendszer hogyan tart fenn toleranciát az allogén magzattal szemben. Ez a fertőzések miatti anyai halálesetek megelőzésére irányuló stratégiákat és az anyai védőoltás optimalizálását is segítheti az anya-magzat diád és a születés utáni csecsemő legjobb védelme érdekében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom Gyergyák Edina könyvtárosnak áldozatkész segítségéért.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Ng, S. C., Gilman-Sachs, A., Thaker, P., Beaman, K. D., Beer, A. E., Kwak-Kim, J. (2002). Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 48, pp. 77–86. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01105.x>
- [2] Greer, O., Shah, N. M., Johnson, M. R. (2020). Maternal sepsis update: current management and controversies. *Obstet Gynaecol.*, 22 (1), pp. 45–55. <https://doi.org/10.1111/tog.12623>
- [3] Jamieson, D. J., Theiler, R. N., Rasmussen, S. A. (2006). Emerging infections and pregnancy. *Emerg. Infect. Dis.*, 12, pp. 1638–1643. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.3201/eid1211.060152>

- [4] Guttmacher, A. E., Maddox, Y. T., Spong, C. Y. (2014). The Human Placenta Project: Placental structure, development, and function in real time. *Placenta*, 35, pp. 303–304. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.012>
- [5] Koga, K., Cardenas, I., Aldo, P., Abrahams, V. M., Peng, B., Fill, S., Romero, R. et al. (2009). Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with pre-term delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 61, pp. 196–212. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00682.x>
- [6] Mor, G., Cardenas, I. (2010). The immune system in pregnancy: A unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 63. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
- [7] Ashkar, A. A., Croy, B. A. (2001). Functions of uterine natural killer cells are mediated by interferon gamma production during murine pregnancy. *Semin. Immunol.*, 13, pp. 235–241. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0319>
- [8] Burke, S. D., Barrette, V. F., Gravel, J., Carter, A. L., Hatta, K., Zhang, J. et al. (2010). Uterine NK cells, spiral artery modification and the regulation of blood pressure during mouse pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 63, pp. 472–481. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00818.x>
- [9] Fülöp V., Lakatos K., Demeter J., Végh Gy., Pállinger É. (2022). A decidua-lizáció klinikai vonatkozásai. *Orv. Hetil.*, 163 (46), pp. 1823–1833. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32626>
- [10] Murphy, S. P., Fast, L. D., Hanna, N. N., Sharma, S. (2005). Uterine NK Cells Mediate Inflammation-Induced Fetal Demise in IL-10-Null Mice. *J. Immunol.*, 175, pp. 4084–4090. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.6.4084>
- [11] Nagamatsu, T., Schust, D. J. (2010). The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 63, pp. 460–471. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x>
- [12] Mills, C. D., Kincaid, K., Alt, J. M., Heilman, M. J., Hill, A. M. (2000). M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J. Immunol.*, 164, pp. 6166–6173. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
- [13] Care, A. S., Diener, K. R., Jasper, M. J., Brown, H. M., Ingman, W. V., Robertson, S. A. (2013). Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J. Clin. Invest.*, 123, pp. 3472–3487. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1172/JCI60561>

- [14] Hamilton, S., Oomomian, Y., Stephen, G., Shynlova, O., Tower, C. L., Garrod, A. et al. (2012). Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol. Reprod.*, 86, 39. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.095505>
- [15] Aldo, P., Racicot, K., Craviero, V., Guller, S., Romero, R., Mor, G. (2014). Trophoblast induces monocyte differentiation into CD14+/CD16+ macrophages. *Am. J. Reprod. Immunol.*, in press. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/aji.12288>
- [16] Ramhorst, R., Fraccaroli, L., Aldo, P., Alvero, A. B., Cardenas, I., Leiros, C. P. et al. (2012). Modulation and recruitment of inducible regulatory T cells by first trimester trophoblast cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 67, pp. 17–27. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01056.x>
- [17] Abrahams, V. M., Fahey, J. V., Schaefer, T. M., Wright, J. A., Wira, C. R., Mor, G. (2005). Stimulation of first trimester trophoblast cells with Poly(I:C) induces SLPI secretion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 53, 280. ASRI205–204. [Google Scholar]
- [18] Fest, S., Aldo, P. B., Abrahams, V. M., Visintin, I., Alvero, A., Chen, R. et al. (2007). Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 57, pp. 55–66. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00446.x>
- [19] Lakatos, K. F., Kathleen, H., Fülöp, V., Végh, Gy. L., McElrath, T., Berkowitz, R. S. et al. (2022). Isolation and culture of decidual natural killer cells from term placenta and complete hydatidiform mole. *J. Reprod. Immunol.*, 150, pp. 103475–84. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103475>
- [20] Rothlin, C. V., Ghosh, S., Zuniga, E. I., Oldstone, M. B., Lemke, G. (2007). TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*, 131, pp. 1124–1136. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.034>
- [21] Frobose, H., Ronn, S. G., Heding, P. E., Mendoza, H., Cohen, P., Mandrup-Poulsen, T. et al. (2006). Suppressor of cytokine Signaling-3 inhibits interleukin-1 signaling by targeting the TRAF-6/TAK1 complex. *Molecular endocrinology*, 20, pp. 1587–1596. [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1210/me.2005-0301>
- [22] Kovarik, P., Sauer, I., Schaljo, B. (2007). Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons. *Immunobiology*, 212, pp. 895–901. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.09.011>

- [23] Johnson, K. P., Panitch, H. S. (1992). Interferon therapy for multiple sclerosis. *Maryland medical journal*, 41, pp. 601–603. [PubMed] [Google Scholar]
- [24] Richani, K., Soto, E., Romero, R. et al. (2005). Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 17 (4), pp. 239–245. <https://doi.org/10.1080/14767050500072722>
- [25] Kraus, T. A., Engel, S. M., Sperling, R. S. et al. (2012). Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *J. Clin. Immunol.*, 32 (2), pp. 300–311. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9627-2>
- [26] Aghaeepour, N., Ganio, E. A., McIlwain, D. et al. (2017). An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol.*, 2 (15). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2946>
- [27] Vanders, R. L., Murphy, V. E., Gibson, P. G., Hansbro, P. M., Wark, P. A. (2015). CD8 T cells and dendritic cells: key players in the attenuated maternal immune response to influenza infection. *J. Reprod. Immunol.*, 107, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.09.051>
- [28] Gaynor, L. M., Colucci, F. (2017). Uterine natural killer cells: functional distinctions and influence on pregnancy in humans and mice. *Front Immunol.*, 8, p. 467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00467>
- [29] Kay, A. W., Fukuyama, J., Aziz, N. et al. (2014). Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111 (40), pp. 14506–14511. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416569111>
- [30] Silk, B. J., Date, K. A., Jackson, K. A. et al. (2012). Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin. Infect. Dis.*, 54 (Suppl 5), S396–S404. <https://doi.org/10.1093/cid/cis268>
- [31] Sosa, M. E. (2016). Group A streptococcal infection in pregnancy and the puerperium. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.*, 30 (2), pp. 124–130. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000166>
- [32] Vornhagen, J., Adams Waldorf, K. M., Rajagopal, L. (2017). Perinatal group B streptococcal infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies. *Trends Microbiol.*, 25 (11), pp. 919–931. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.013>
- [33] Blazkova, J., Gupta, S., Liu, Y. et al. (2017). Multicenter systems analysis of human blood reveals immature neutrophils in males and during pregnancy. *J. Immunol.*, 198 (6), pp. 2479–2488. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601855>
- [34] Aarts, C. E. M., Hiemstra, I. H., Tool, A. T. J. et al. (2019). Neutrophils as Suppressors of T Cell Proliferation: does Age Matter? *Front Immunol.*, 10, p. 2144. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02144>

-
- [35] James, D., Steer, P., Weiner, C., Gonik, B., Robson, S. (2017). *High-Risk pregnancy: Management Options* (Appendix – Maternal Values). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108664677>
- [36] Manoharan, I., Prasad, P. D., Thangaraju, M., Manicassamy, S. (2021). Lactate-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. *Front. Immunol.*, 12, p. 691134. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691134>
- [37] Wagner, C. L., Hollis, B. W. (2022). The extraordinary metabolism of vitamin D. *eLife*, 11, e77539. <https://doi.org/10.7554/eLife.77539>
- [38] Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *J. Invest. Med.*, 59 (6), pp. 881–886. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>
- [39] Thangamani, S., Kim, M., Son, Y. et al. (2015). Cutting edge: progesterone directly upregulates vitamin d receptor gene expression for efficient regulation of T cells by calcitriol. *J. Immunol.*, 194 (3), pp. 883–886. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401923>
- [40] Zeng, Z., Liu, F., Li, S. (2017). Metabolic adaptations in pregnancy: a review. *Ann. Nutr. Metab.*, 70 (1), pp. 59–65. <https://doi.org/10.1159/000459633>
- [41] Vekemans, J., Gouvea-Reis, F., Kim, J. H. et al. (2019). The path to group A Streptococcus vaccines: World Health Organization Research and Development Technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin. Infect. Dis.*, 69 (5), pp. 877–883. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1143>