

УДК 618.396:618.346-008.8:612.017

DOI 10.31684/25418475\_2022\_1\_5

## РОЛЬ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД, В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1</sup>Саратовский филиал Медицинского университета «Реавиз», г. Саратов<sup>2</sup>Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. СаратовДятлова Л.И.<sup>1</sup>, Глухова Т.Н.<sup>2</sup>

**Цель.** Установление иммунологических механизмов защиты у новорожденных при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области». Изучен клеточный состав пуповинной крови 42 новорожденных при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод и 20 новорожденных при активной тактике ведения изучаемой патологии беременности. Количественные и качественные показатели форменных элементов периферической крови определены с помощью гематологического анализатора крови BC-3000 Plus фирмы «Mindray» (Китай, 2011). Субпопуляционный состав лимфоцитов исследован методом цитофлуориметрии на аппарате «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США).

**Результаты.** Применение выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод способствует ускорению морфофункционального развития лимфоидной ткани и активации клеточно-опосредованных иммунных реакций. У новорожденных при пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, имела место активация гуморальных В-зависимых иммунных реакций и антителозависимого цитолиза генетически чужеродных клеток при участии CD16+ 56+ лимфоцитов.

**Ключевые слова:** новорожденный, недоношенная беременность, дородовое излитие околоплодных вод, иммунный статус.

## THE IMPORTANCE OF PROLONGATION OF PREMATURE PREGNANCY COMPLICATED BY PREMATURE SEPARATION OF AMNIOTIC MEMBRANES IN THE FORMATION OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF PROTECTION IN NEWBORNS

<sup>1</sup>Saratov State Medical University «Reaviz», Saratov<sup>2</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, SaratovL.I. Dyatlova<sup>1</sup>, T.N. Glukhova<sup>2</sup>

**Research objective.** Establishment of immunological mechanisms of protection in newborns with prolongation of premature pregnancy complicated by premature rupture of amniotic fluid.

**Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the State Healthcare Institution "Clinical Perinatal Center of the Saratov Region", Saratov.

The cellular composition and immune composition of umbilical cord blood of 20 newborns were studied with expectant tactics of the management of premature pregnancy complicated by premature rupture of amniotic fluid and 20 newborns with active tactics of the management of the study pathology of pregnancy.

Quantitative and qualitative indices of peripheral blood corpuscles were determined using a BC-3000Plus hematological blood analyzer (Mindray, China) (China, 2011).

The subpopulation composition of lymphocytes was investigated by cytofluorimetry using a FACS Calibur apparatus from Becton Dickinson (USA).

**Results.** The use of expectant tactics for managing premature pregnancy with premature rupture of amniotic fluid promotes the acceleration of the morphofunctional development of lymphoid tissue and the activation of cell-mediated immune responses.

In newborns with prolongation of preterm pregnancy complicated by prenatal rupture of amniotic fluid, activation of humoral B-dependent immune reactions and antibody-dependent cytolysis of genetically foreign cells with the participation of CD16 + 56+ lymphocytes occurred.

**Keywords:** newborn, premature pregnancy, premature separation of amniotic membranes, immune status.

## Введение

Перинатальные осложнения напрямую зависят от гестационного возраста новорожденного [1]. Преждевременное излитие околоплодных вод, по данным литературы, является одной из самых частых (33-60%) причин индукции преждевременных родов [2].

В течение длительного времени существовало представление, что при преждевременном излитии околоплодных вод, с целью предупреждения септических послеродовых осложнений как у матери, так и плода, беременную необходимо родоразрешить в ближайшие двенадцать часов от момента нарушения целостности плодных оболочек [3]. Однако, есть мнение, что активное родоразрешение при раннем сроке гестации, является дополнительным фактором риска незрелости формирования различных органов и систем. Последнее стало определяющим при разработке клинических протоколов по ведению указанной патологии, в которых отдано предпочтение выжидательной тактике ведения по сравнению с активной. В выше указанных документах обозначены показания и противопоказания к пролонгированию беременности в сроках гестации 23-24 недели, осложненных разрывом плодных оболочек.

С учетом катамнестических данных перинатальных исходов преждевременных родов, определено, что пролонгирование беременности низкого гестационного возраста и излитии вод, позволяет значительно снизить неонатальную смертность как от респираторного дистресс-синдрома, так и от ряда других патологических состояний [4]. Однако до настоящего момента не установлено, какова реакция иммунной системы новорожденного на механизм пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Цель исследования – оценить состояние иммунологической защиты недоношенных новорожденных при пролонгации беременности в условиях отсутствия околоплодных вод.

## Материалы и методы

Данная работа проведена на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области». С целью уточнения значения пролонгации недоношенной беременности в сочетании с отсутствием целостности плодного пузыря, для формирования механизмов адаптации и дезадаптации у новорожденных, мы провели анализ субпопуляционного состава лимфоцитов и клеточного состава пуповинной крови у 42 новорожденных от матерей с преждевременным излитием околоплодных вод в сроках 22-34 недели гестации и выжидательной тактикой ведения (медиана выжидания 10-14 дней) (основная группа). Двадцать новорожденных,

родившихся при гестационном возрасте 22-34 недели, от матерей с преждевременным излитием околоплодных вод, у которых была применена активная тактика ведения, составили группу сравнения.

Для оценки иммунного статуса и клеточного состава крови новорожденных, после рождении новорожденного, но еще до процесса отделения плаценты, из пуповинного остатка путем свободного поступления крови в пробирку, был забран биологический материал.

Для определения качественных и количественных данных клеточного состава периферической крови мы использовали гематологический анализатор крови BC-3000 Plus фирмы «Mindray» (Китай, 2011). Определяли содержание в пуповинной крови количества лейкоцитов и лимфоцитов.

Методом цитофлуориметрии, с использованием реактивов и моноклональных антител, меченных флуорохромом на аппарате «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) и их реактивов проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов (Т-хелперов - CD3+4+, Т-цитотоксических лимфоцитов - CD3+8+, натуральных киллеров - CD16+56+, В-лимфоцитов - CD19+).

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере, мы использовали программу Statistica (версия 5.5 A, Stat Soft Inc., США, 1999). Нами были определены средние арифметические величины  $M$ , ошибка средних арифметических  $m$ , стандартные отклонения. Учитывая нормальность распределения вычисляемых величин, значимость различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали показатели где  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Как известно, система иммуногенеза плода формируется в неоднозначной ситуации. С одной стороны, плод развивается в стерильных условиях, и иммунная система обеспечивает поддержание внутреннего гомеостаза. С другой стороны, она, несмотря на свою незрелость, постоянно находится под влиянием антигенов матери и вынуждена реагировать на эти воздействия.

Становление иммунологических реакций начинается уже на 2-3 неделе онтогенеза, когда обнаруживаются макрофаги желточного мешка. С 8 недели в печени плода зарождаются NK клетки (CD3+CD56+CD45+), способные к контактному цитолиту вирус-инфицированных клеток [5]. Нейтрофилы образуются к 10-11 неделе гестации. В последнюю очередь развиваются лимфоциты, которые достигают своей функциональной зрелости только после рождения. Определенно Т-клеточный иммунитет

в период онтогенеза не совершенен, тем не менее он участвует в иммунологическом ответе на инфекционные агенты, в продукции цитокинов. В-клеточный иммунитет у плода характеризуется количественной диспропорцией и зачастую особую роль приобретают материнские антитела класса IgG, которые могут свободно проходить через плаценту [6].

В связи с выше сказанным особый интерес вызывает вопрос о роли пролонгации недоношенной беременности, сочетающейся с преждевременным разрывом плодных оболочек, на становление реакций адаптации/дезадаптации у плода.

По результатам нашего исследования предикторами ранней несостоятельности плодных оболочек следует считать: наличие в анамнезе матери эпизодов перенесённых воспалительных заболеваний генитального тракта (61%), нарушения менструального цикла (72%) и репродуктивной функции (12%), травматического повреждения эндометрия в результате диагностических выскабливаний (15%), при самопроизвольных (18%) или искусственных аборт (72%), в родах (98%), наличие фоновой патологии шейки матки (68%) [7].

Течение беременности у обследуемых пациенток в 45% наблюдений осложнилось угрозой прерывания беременности, в 67% - рвотой беременных, в 65% - анемией.

Следует отметить, что по данным кардиомониторирования, УЗИ и доплерометрии в 25%

наблюдений установлена фетоплацентарная недостаточность. Заслуживает внимания тот факт, что во время данной беременности у 38% пациенток имела место острая респираторная вирусная инфекция. При УЗИ в 25% наблюдениях было выявлено маловодие и в 8% - многоводие, свидетельствующее о сформировавшейся патологии плодных оболочек. В 8% наблюдений беременность наступила с помощью вспомогательных методов репродукции [7].

Таким образом, при срочном родоразрешении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, клеточный и субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови нельзя брать за эталон. На наш взгляд, более целесообразно оценить влияние длительности безводного промежутка (10–14 дней) на изменение иммунных реакций у новорожденных, сравнив показатели клеточного и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови при выжидательной (основная группа) и активной (группа сравнения) тактике ведения.

В ходе проведения исследования установлено, что при удлинении срока гестации при преждевременном разрыве плодных оболочек у недоношенных новорожденных, по сравнению с таковыми показателями у новорожденных при немедленном родоразрешении, в пуповинной крови отмечается выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз (таблица).

Таблица

Показатели клеточного состава пуповинной крови новорожденных детей от матерей с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, при пролонгации гестации

Группы наблюдения / Показатели	Дети, рожденные от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО, n=20 (M±m)	Дети, рожденные от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО, n=42 (M±m)	P
Содержание лейкоцитов (10 <sup>9</sup> /л)	16,2±1,02	22,5±1,24	p <0,05
Лимфоциты (%)	27,3±2,74	41,2±2,65	p <0,001
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> (%)	40,3±2,85	47,0±1,94	p <0,05
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> (%)	21,5±1,24	18,1± 1,05	p <0,05
Индекс CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,9±0,16	2,6±0,22	p <0,05
CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> (%)	8,2±0,723	11,1±0,821	p <0,05
CD19 <sup>+</sup> (%)	13,2±1,024	16,5±1,083	p <0,05

При оценке качественного состава лимфоцитов пуповинной крови новорожденных после периода пролонгации недоношенной

беременности выявлено увеличение уровня Т-лимфоцитов-хелперов (CD3+4+), натуральных киллеров (CD16+ 56+) и уровня CD16+ 56+

и CD19+ – В-лимфоцитов, при одновременном снижении общего количества Т-лимфоцитов – киллеров (CD3+8+).

Таким образом, мы считаем, что несмотря на состояние иммунологической депрессии, характерное для периода новорожденности, выжидательная тактика при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, способствует активации клеточно-опосредованных иммунных реакций и ускоряет процесс морфофункционального развития лимфоидной ткани. Безусловно, речь идет о реактогенном ответе на воспаление, о чем свидетельствует лейкоцитоз, адаптивный иммунный ответ происходит за счет увеличения уровня Т-лимфоцитов– хелперов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, усиления антителозависимого цитолиза клеток – мишеней с участием CD16+ 56+ и CD19+ – В-лимфоцитов.

Вероятно, увеличение продукции натуральных киллеров компенсирует относительный дефицит CD3+8+ Т-лимфоцитов, отвечающих за продукцию лимфокинов, которые обладают киллерной функцией и являются медиаторами гиперчувствительности клеточного типа.

### Заключение

На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. При отсроченном родоразрешении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, происходит ускорение морфофункционального развития лимфоидной ткани и активация Т – клеточного иммунного ответа за счет увеличения продукции Т-хелперов, которые, в свою очередь, отвечают за подключение иммунокомпетентных клеток и активацию иммунного ответа.

2. Происходит раннее включение гуморальных иммунных реакций, за счет увеличения В-лимфоцитов, и начинается антителозависимый цитолиз генетически чужеродных клеток (увеличение уровня натуральных киллеров).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер и др. Акушерство и гинекология. 2012; 8: 4–10.
2. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Н.В.Селина, Л.Ю. Карахалис, М.Д. Андреева и др. Проблемы репродукции. 2012; 4: 89–91.
3. Дятлова Л.И. Определение тактики ведения беременности при дородовом изли-

тии околоплодных вод. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 3: 507–508.

4. Карпочева И.Г., Галеева Э.Н. Анатомо-функциональная характеристика лимфоидной системы и ее становление в перинатальном онтогенезе. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26299> (дата обращения: 13.06.2021).

5. Ярилин А.А. Онтогенез лимфоидных органов. Роль межклеточных взаимодействий. Российский иммунологический журнал. 2012; 6(14): 14-16.

6. Петренко В.М. О структурно-функциональной организации иммунитета: лимфоидная и циркуляторная системы. Бюллетень науки и практики. 2016; 10: 115-123.

7. Дятлова Л.И. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при беременности 22–34 недели. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 4: 318–322.

### References

1. Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics. G.M. Savelyeva, R.I. Shalina, M.A. Kurtser et al. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 8: 4-10.
2. Premature rupture of amniotic fluid in premature pregnancy. Selina N.V., Karakhalis L. Yu., Andreeva M.D. et al. *Problems of Reproduction*. 2012; 4: 9-91.
3. Dyatlova L.I. Determination of pregnancy management tactics in prenatal amniotic fluid effusion. *International Journal of Experimental Education*. 2015; 3: 507-508.
4. Karpocheva I.G., Galeeva E.N. Anatomofunctional characteristics of the lymphoid system and its formation in perinatal ontogenesis. Modern problems of science and education. 2012; 2 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26299> (date of reference: 13.06.2021).
5. Yarilin A.A. Ontogenesis of lymphoid organs. The role of intercellular interactions. *Russian immunological journal*. 2012; 6 (14): 14-16.
6. Petrenko V.M. On the structural and functional organization of immunity: lymphoid and circulatory systems. *Bulletin of science and practice*. 2016; 10: 115-123.
7. Dyatlova L.I. Risk factors of premature rupture of amniotic fluid in pregnancy 22-34 weeks. *International Journal of Experimental Education*. 2015; 4: 318-322.

### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дятлова Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЧУОО ВО Медицинский университет «Реавиз»

(Саратовский филиал Медицинского университета «Реавиз»), г. Саратов.  
410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, корп. 10.  
Тел. +7 (905) 3878407.  
E-mail: larisady@mail.ru

#### Информация об авторах

Глухова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.  
тел.: +7 917 213 98 08  
E-mail: gluchova05@mail.ru

Поступила в редакцию 20.12.2021

Принята к публикации 16.01.2022

**Для цитирования:** Дятлова Л.И., Глухова Т.Н. Роль пролонгирования недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, в формировании иммунологических механизмов защиты у новорожденных. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;1(25): 5-9.

**Citation:** Dyatlova L.I., Glukhova T.N. The importance of prolongation of premature pregnancy complicated by premature separation of amniotic membranes in the formation of immunological mechanisms of protection in newborns. *Bulletin of Medical Science.* 2022;1(25): 5-9. (In Russ.)