

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА МАТЕРИ ПРИ ПРОЛОНГАЦИИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Дятлова Л.И.¹, Чеснокова Н.П.¹, Рогожина И.Е.¹, Глухова Т.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru

Цель исследования - установление закономерностей изменений иммунного статуса матери в динамике пролонгации недоношенной беременности при сроках 28-34 недели. Обследование проведено у 50 женщин с преждевременным разрывом околоплодных мембран при сроках 28-34 недели беременности при использовании выжидательной тактики ведения. Критерии включения в группу наблюдения: преждевременный разрыв околоплодных мембран при сроке гестации 28-34 недели. Критерии исключения: осложнения гестации или виды экстрагенитальной патологии, требующие немедленного родоразрешения в интересах матери и/или плода. Для изучения субпопуляционного состава лимфоцитов крови матери использован метод цитофлуориметрии (аппарат «FACSCalibur» фирмы «BectonDickinson» (США) и реактивы фирмы «BectonDickinson» (США). Определение иммуноглобулинов классов А, М, G в крови производилось с помощью иммуноферментного метода с использованием диагностического набора реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск). При выжидательной тактике ведения гестации, осложненной преждевременным разрывом околоплодных мембран, отмечено развитие нейтрофильного лейкоцитоза и моноцитоза, а также изменения соотношений субпопуляций лимфоцитов в виде снижения содержания CD 19+ -B- лимфоцитов и CD16+56+ лимфоцитов, увеличения представительства CD3+8+ - T-лимфоцитов и уменьшения CD3+4+-T-лимфоцитов в период завершения гестации. У пациенток с изучаемой патологией выявлено возрастание уровня иммуноглобулинов G и A в крови и снижение продукции IgM. При выжидательной тактике ведения гестации, осложненной преждевременным разрывом околоплодных мембран в сроки 28-34 недели гестации, рекомендован мониторинг показателей субпопуляционного состава лимфоцитов, а также содержания иммуноглобулинов классов А, М и G.

Ключевые слова: преждевременный разрыв околоплодных мембран, недоношенная беременность, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, иммуноглобулины

DYNAMIC CHANGES OF THE IMMUNE STATUS OF THE MOTHER AT THE PROLONGATION OF PREGNANCY, COMPLICATED BY THE PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES

Dyatlova L.I.¹, Chesnokova N.P.¹, Rogozhina I.E.¹, Glukhova T.N.¹

¹Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru

The aim of the study was to establish the patterns of changes in the immune status of the mother in the dynamics of the prolongation of premature pregnancy at terms of 28-34 weeks. The examination was carried out in 50 women with premature rupture of amniotic membranes at terms 28-34 weeks of gestation with the use of expectant management tactics. Criteria for inclusion in the observation group: premature rupture of amniotic membranes with a gestation period of 28-34 weeks. Exclusion criteria: complications of gestation or types of extragenital pathology requiring immediate delivery in the interests of the mother and / or fetus. To study the subpopulation composition of the mother's lymphocytes, the method of cytofluorimetry (FACSCalibur apparatus of BectonDickinson (USA) and reagents of BectonDickinson (USA) was used. The immunoglobulin classes A, M, G in the blood were determined using an enzyme immunoassay using a diagnostic reagent kit of Vector-Best CJSC (Novosibirsk). With the expectant management of gestation complicated by PROM, the development of neutrophilic leukocytosis and monocytosis, as well as the dysregulatory changes in the ratios of the lymphocyte subpopulations in the form of a decrease in the CD 19+ -B-lymphocyte and CD16 + 56 + lymphocyte count, an increase in the representation of CD3 + 8 + -T- lymphocytes and reduction of CD3 + 4 + - T-lymphocytes during the period of gestation completion. Patients with the studied pathology showed an increase in the level of immunoglobulins G and A in the blood and a decrease in the production of IgM. In the expectant management of gestation complicated by PROM in the 28-34 week gestation period, monitoring of subpopulation lymphocyte counts and the content of immunoglobulins of classes A, M and G is recommended.

Keywords: premature rupture of amniotic membranes, premature pregnancy, subpopulation of peripheral blood lymphocytes, immunoglobulins

Преждевременные роды представляют собой многогранную медико-социальную проблему. Согласно данным литературы, 10-12% новорожденных рождаются недоношенными, от 1,1% до 1,6% детей - глубоко недоношенными, отсутствует тенденция к снижению частоты преждевременных родов [1,2].

Актуальность проблемы досрочного завершения гестации обусловлена и тем, что у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела высока перинатальная заболеваемость и смертность, а также инвалидизация с детства [3,4].

Наиболее частыми причинами преждевременных родов являются урогенитальная инфекция, хронические воспалительные процессы другой локализации; сахарный диабет, патология щитовидной железы, надпочечников, гиперпролактинемия и другие эндокринопатии; аутоиммунные и аллоиммунные нарушения; тромбофилические осложнения; пороки развития матки, генитальный инфантилизм, истмико-цервикальная недостаточность, внутриматочные синехии; осложнения течения беременности – преэклампсия/эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, аномалии прикрепления плаценты.

Одним из ведущих патогенетических факторов при указанной патологии гестации является несостоятельность околоплодных мембран и соответственно дородовое излитие околоплодных вод [5-7]. Эфферентные механизмы истончения околоплодных оболочек и их несостоятельность могут формироваться в результате общесоматических расстройств или нарушений акушерского статуса у матери.

В связи с этим остаются актуальными вопросы патогенеза невынашивания беременности, обусловленного преждевременным разрывом околоплодных мембран (ПРОМ), а также патогенетического обоснования оптимальных сроков пролонгации гестации и ее завершения. Преждевременный разрыв околоплодных мембран при недоношенной беременности не является локальным патологическим процессом, а неизбежно сочетается с системными функциональными и метаболическими сдвигами, свойственными синдрому системного воспалительного ответа, закономерно развивающегося при угрожающем прерывании беременности и завершающегося разрывом плодных оболочек в результате их альтеративно-деструктивных изменений.

Тем не менее в литературе отсутствуют систематизированные сведения относительно характера изменений иммунологической реактивности организма беременных при преждевременном разрыве околоплодных мембран при недоношенной беременности.

Цель исследования - установление закономерностей изменений иммунного статуса матери в динамике пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных мембран, при сроках 28-34 недели на фоне

возможного формирования воспалительно-деструктивных изменений в фетоплацентарном комплексе.

Материал и методы исследования

Изучение иммунологической реактивности организма проведено у 50 женщин с преждевременным разрывом околоплодных мембран при сроках 28-34 недели беременности при использовании выжидательной тактики ведения.

Критерии включения в группу наблюдения: преждевременный разрыв околоплодных мембран при сроке гестации 28-34 недели.

Критерии исключения: осложнения гестации или виды экстрагенитальной патологии, требующие немедленного родоразрешения в интересах матери и/или плода (Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16.12.2011г. №15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды»; клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова», 2013г.; протокол «Преждевременные роды» ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ, 2014).

Для изучения субпопуляционного состава лимфоцитов крови матери использован метод цитофлуориметрии (аппарат «FACSCalibur» фирмы «BectonDickinson» (США) и реактивы фирмы «BectonDickinson» (США). Определение иммуноглобулинов классов А, М, G в крови производилось с помощью иммуноферментного метода с использованием диагностического набора реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск).

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении пациенток в стационар в связи с преждевременным разрывом околоплодных мембран при недоношенной беременности отмечался умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, абсолютная и относительная лимфопения, обусловленная особенностями гормонального статуса матери ($P < 0,05$ $p_1 < 0,001$).

В указанный промежуток времени содержание в крови CD3+4+– Т-лимфоцитов, также CD3+8+ Т- лимфоцитов и моноцитов не изменялось. В то же время выявлено уменьшение количества натуральных киллеров (рис.1), а также CD19+ – В- лимфоцитов (рис.2).

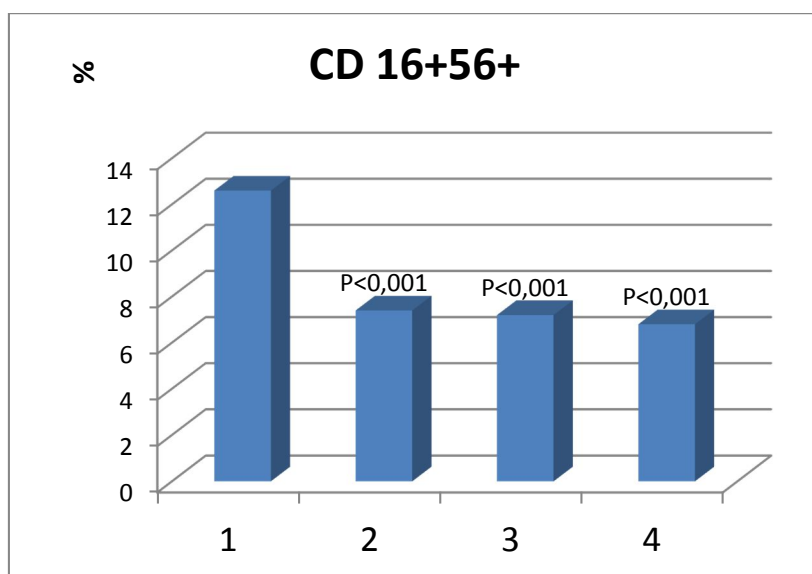


Рис. 1. Динамика содержания CD 16+56+ (NK-клеток) в периферической крови беременных при недоношенной беременности, осложненной ПРОМ, в процессе пролонгации гестации

Обозначения: 1- показатель при физиологическом течении гестации; 2- показатель до начала пролонгации; 3- на 5-7- сутки пролонгации; 4- показатель в период завершения пролонгации.
 p - по отношению к показателям при неосложненной гестации.

В процессе пролонгации недоношенной беременности (на 5-7 сутки наблюдения) не было выявлено существенных отличий содержания субпопуляций Т- лимфоцитов CD3⁺4⁺, CD3⁺8⁺ от аналогичных показателей у пациенток с неосложненным течением беременности.

Оставался низким уровень в периферической крови беременных уровень натуральных киллеров и CD19⁺ – В-лимфоцитов (рис.1, 2). На 5-7 день пролонгации гестации содержание в крови моноцитов по отношению к таковым показателям до начала пролонгации гестации (рис 3).

На 10-14 дни наблюдения, непосредственно перед родоразрешением беременных, имело место снижение содержания в крови CD3⁺4⁺ – Т-лимфоцитов (p<0,05), возрастание содержания CD3⁺8⁺ – Т-лимфоцитов (p<0,05). Содержание CD16⁺56⁺ лимфоцитов и CD19⁺ – В-лимфоцитов оставалось сниженным (рис.1, 2), одновременно при завершении гестации было обнаружено прогрессирующее нарастания уровня моноцитов крови (рис.3).

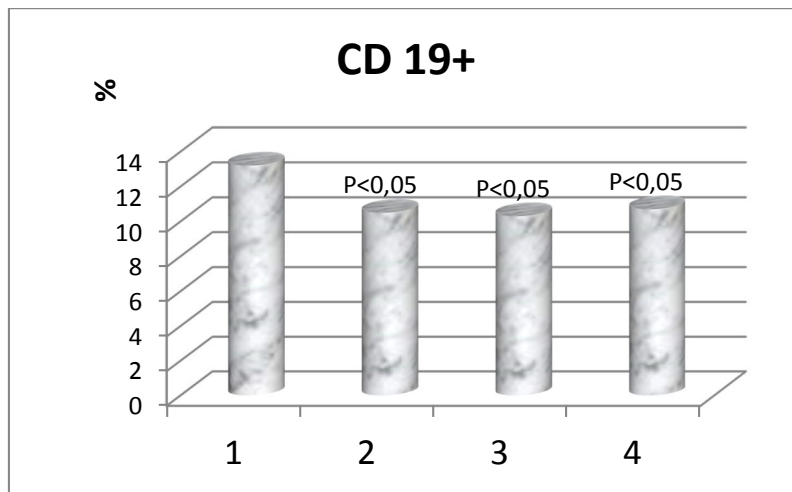


Рис. 2. Динамика содержания CD 19+ в периферической крови беременных при недоношенной беременности, осложненной ПРОМ, в процессе пролонгации гестации

Обозначения: 1- показатель при физиологическом течении гестации; 2- показатель до начала пролонгации; 3- на 5-7- сутки пролонгации; 4- показатель в период завершения пролонгации. р- по отношению к показателям при неосложненной гестации.

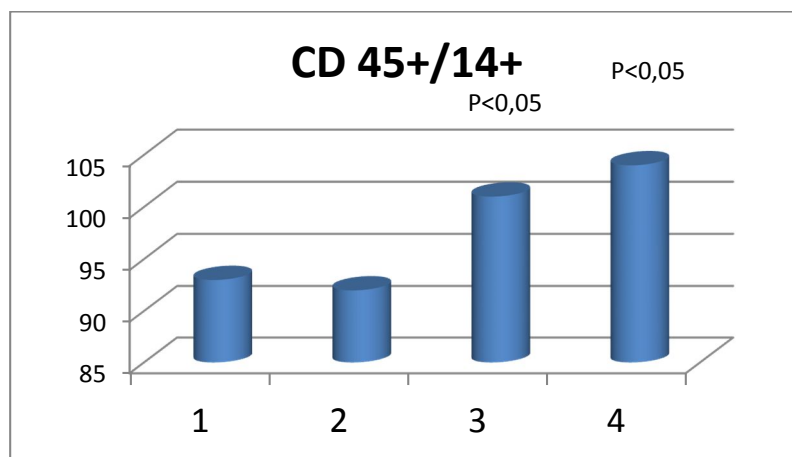


Рис. 3. Динамика содержания CD 16+56+ (NK-клеток) в периферической крови беременных при недоношенной беременности, осложненной ПРОМ, в процессе пролонгации гестации

Обозначения: 1- показатель при физиологическом течении гестации; 2- показатель до начала пролонгации; 3- на 5-7- сутки пролонгации; 4- показатель в период завершения пролонгации. р- по отношению к показателям при неосложненной гестации.

При исследовании содержания иммуноглобулинов классов А, М и G в периферической крови пациенток, недоношенная беременность которых осложнилась ПРОМ, до начала пролонгации гестации имело место возрастание содержания в крови иммуноглобулинов класса G (IgG) и A (IgA) по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении гестации. В то же время уровень иммуноглобулинов класса М (IgM) был снижен по отношению к показателю нормы (рис.4).

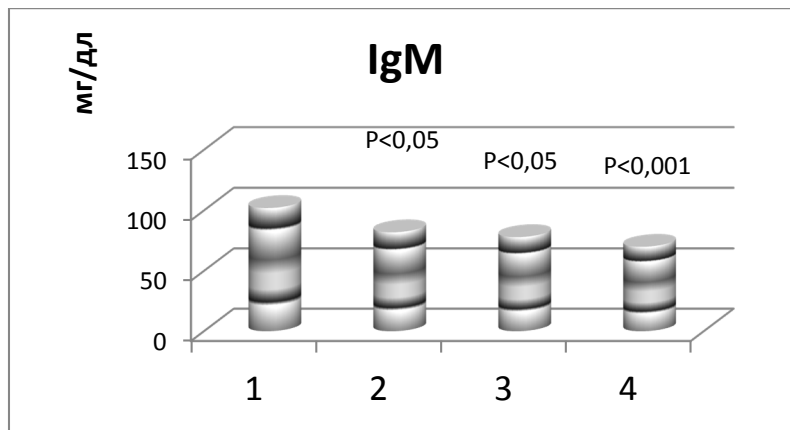


Рис. 4. Динамика содержания IgM в периферической крови беременных

при недоношенной беременности, осложненной ПРОМ, в процессе пролонгации гестации

Обозначения: 1- показатель при физиологическом течении гестации; 2- показатель до начала пролонгации; 3- на 5-7- сутки пролонгации; 4- показатель в период завершения пролонгации.
р- по отношению к показателям при неосложненной гестации.

Возрастание уровней IgG и IgA, обладающих более высоким аффинитетом к антигенам, чем IgM, свидетельствовало, с одной стороны о дисрегуляции соотношения В- и Т- лимфоцитов, а с другой – о развитии компенсаторных защитно-приспособительных реакций организма, направленных на подавление инфекционного процесса за счет продукции высокоактивных фракций иммуноглобулинов.

В процессе пролонгации гестации (на 5-7 сутки) показатели содержания в крови пациенток IgG и IgA были повышены, а IgM снижены по сравнению с таковыми показателями при физиологическом течении беременности и не отличались от аналогичных показателей до начала пролонгации гестации (рис.4,5).

Результаты проведенных исследований определения содержания в крови иммуноглобулинов классов G, A, M у беременных с ПРОМ в период завершения гестации позволили обнаружить выраженное снижение уровня IgG по отношению к таковому показателю в период до начала пролонгации гестации.

В то же время содержание в крови пациенток IgM оставалось сниженным по сравнению с физиологическим показателем нормы в течение всего периода пролонгации гестации, а показатели уровня IgA оставались стабильно высокими на протяжении всех периодов наблюдения (рис.4,5).

Касаясь биологической значимости выявленного нами повышения содержания в крови у беременных с ПРПО антител класса G, следует отметить, что IgG играют важную роль в каскадном развитии иммунного ответа и являются основным иммуноглобулинами сыворотки крови, обеспечивающими высокую эффективность реакций гуморального В-зависимого противоинфекционного иммунитета. В то же время возрастание уровня IgG в

крови свидетельствует о формировании воспалительно-деструктивных процессов в системе мать–плацента–плод инфекционно-аллергической природы.

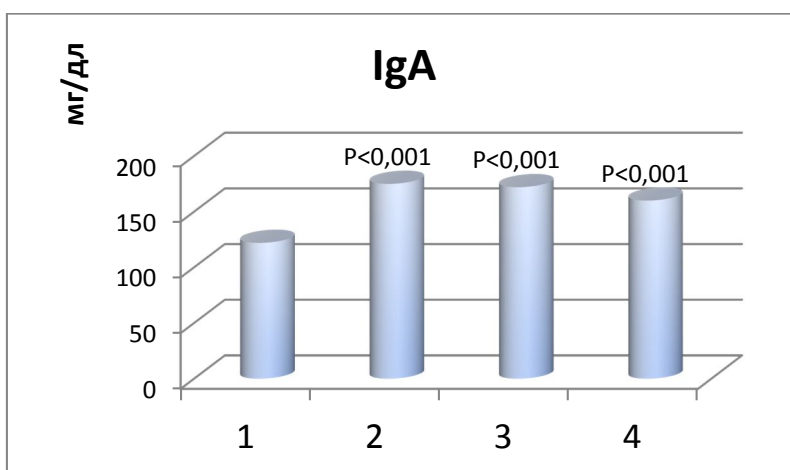


Рис. 5. Динамика содержания IgA в периферической крови беременных при недоношенной беременности, осложненной ПРОМ, в процессе пролонгации гестации

Обозначения: 1- показатель при физиологическом течении гестации; 2- показатель до начала пролонгации; 3- на 5-7- сутки пролонгации; 4- показатель в период завершения пролонгации.
р- по отношению к показателям при неосложненной гестации.

Как известно, IgA обеспечивает противовирусную и антибактериальную защиту слизистых оболочек различных органов и тканей. В связи с чем возрастание содержания в крови пациенток с ПРОМ IgA свидетельствует об активации противоинфекционных механизмов защиты в системе мать–плацента–плод.

Что касается значения выявленного нами снижение уровня IgM в крови матери, то следует отметить, что они обладают высокой авидностью при низкой аффинности к антигенам – аллергенам различной природы, обеспечивая первую линию противоинфекционной защиты, которая заметно подавляется при недоношенной беременности с ПРПО.

Выводы

Результаты проведенных исследований клеточного состава крови и субпопуляционного состава лимфоцитов свидетельствовали о формировании компенсаторно-приспособительных реакций в период пролонгации недоношенной беременности при ПРОМ за счет развития нейтрофильного лейкоцитоза и моноцитоза, обладающих не только высокой фагоцитарной активностью, но и обеспечивающих продукцию цитокинов - регуляторов межклеточного взаимодействия в лимфо-моноцитарной системе, гормонального баланса, а также процессов гемопоэза, терморегуляции. Наряду с выявленным фактом абсолютной и относительной лимфопении, имеющей место при недоношенной беременности с ПРПО, в динамике пролонгации гестации возникали дисрегуляторные изменения соотношений субпопуляций лимфоцитов в виде снижения

содержания CD 19⁺ –В- лимфоцитов и CD16⁺56⁺ лимфоцитов в процессе пролонгации беременности, а также увеличение представительства CD3⁺8⁺ –Т-лимфоцитов и уменьшения CD3⁺4⁺ – Т-лимфоцитов в период завершения гестации.

Резюмируя полученные нами результаты исследования в целом, следует заключить, что возрастание уровня иммуноглобулинов G и A в крови у пациенток с изучаемой патологией гестации на фоне нейтрофильного лейкоцитоза и моноцитоза, свидетельствуют об усилении антигенной стимуляции иммунной системы, что является одним из патогенетических факторов развития инфекционно-аллергических реакций. В свою очередь, снижение продукции IgM позволяет предположить о возможном перераспределении синтеза иммуноглобулинов в сторону IgG и IgA, обеспечивающих более эффективную защиту от инфекций.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. № 3. С. 183–189.
2. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1200 с.
3. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях РФ // Вопросы современной педиатрии. 2011. № 1. С. 17–20.
4. Болотских В.М. Факторы риска развития преждевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX. спецвып. С. 20-21.
5. Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н., Панина О.С. Ведение беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности // Акуш и гинекол. 2014. №2. С.74-79.
6. Дятлова Л.И., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Закономерности системных метаболических расстройств при дородовом излитии околоплодных вод, их значение как объективных критериев возможности пролонгации беременности при указанной патологии // Лечащий врач. 2015. №1. С.75-78.
7. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: «Триада-Х», 2005. 304 с.