

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОЛОНГАЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ДОРОДОВОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Дятлова Л.И.<sup>1</sup>, Чеснокова Н.П.<sup>2</sup>, Понукалина Е.В.<sup>2</sup>, Рогожина И.Е.<sup>2</sup>,  
Глухова Т.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области», г. Саратов, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

**Резюме.** Цель работы: патогенетически обосновать возможность пролонгации беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек в сроки гестации 22–34 недели, при условии проведения комплексного обследования и выжидательной тактики ведения беременности с профилактикой возможного развития инфекционно-воспалительных осложнений, а также мониторинга показателей развития синдрома системного воспалительного ответа, иммунного статуса и цитокинового профиля крови беременных с указанной патологией.

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 50 беременных, беременность у которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек при сроках гестации 22–34 недели. Контрольную группу составили 40 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Для оценки клеточного состава крови использован гематологический анализатор ВС-3000+. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучен методом цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (аппарат «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson», США). Содержание в крови цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Изучение стереоультраструктуры плодных оболочек проведено с использованием сканирующего электронного микроскопа «Hitachi S-450».

Полученные данные свидетельствуют о том, что несостоятельность плодных оболочек формируется на фоне системных метаболических расстройств и изменений клеточного состава периферической крови в виде лейкоцитоза, лимфопении за счет CD19<sup>+</sup>B-лимфоцитов, а также снижения уровня CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> лимфоцитов (натуральных киллеров), обнаруживающих параллелизм с увеличением содержания в крови беременных с ПРПО провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), а также уменьшением содержания IL-10, IL-4, антагонизирующих в определенной степени их провоспалительное действие.

## Адрес для переписки:

Глухова Татьяна Николаевна  
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский  
университет им. В.И. Разумовского» Министерства  
здравоохранения РФ  
410012, Россия, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.  
Тел.: 8 (927) 525-08-64.  
E-mail: gluchova05@mail.ru

## Address for correspondence:

Glukhova Tatiana N.  
Saratov V.I. Razumovsky State Medical University  
410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str.,  
112.  
Phone: 7 (927) 525-08-64.  
E-mail: gluchova05@mail.ru

## Образец цитирования:

Л.И. Дятлова, Н.П. Чеснокова., Е.В. Понукалина,  
И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова, «Патогенетическое  
обоснование дополнительных объективных критериев  
возможности эффективной пролонгации беременности  
при дородовом излитии околоплодных вод» // *Медицинская иммунология*, 2015. Т. 17, № 2. С. 159–166.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-159-166

© Дятлова Л.И. и соавт., 2015

## For citation:

L.I. Dyatlova, N.P. Chesnokova, E.V. Ponukalina, I.Y. Rogozhina,  
T.N. Glukhova, "Pathogenetic validation of additional objective  
criteria for possible effective pregnancy prolongation after premature  
membrane rupture", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 159–166.  
doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-159-166

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-159-166>

Установлена возможность пролонгации недоношенной беременности у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при тщательной оценке их соматического и акушерского статуса, состояния плода на фоне адекватной комплексной терапии.

В динамике пролонгации беременности установлено прогрессирующее нарастание уровня провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), стабильное снижение уровня CD19<sup>+</sup>В-лимфоцитов, а также CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> хелперов, натуральных киллеров, возрастание уровня цитотоксических CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов.

Выявлены патогенетически обоснованные критерии необходимости завершения пролонгации беременности у пациенток с ПРПО, включающие нарастание уровня в крови острофазных белков, развитие нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении, повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), прогрессирующее снижение CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>В-лимфоцитов.

*Ключевые слова: беременность, преждевременный разрыв околоплодных мембран, белки острой фазы, клеточный состав крови, цитокины, субпопуляционный состав лимфоцитов*

## PATHOGENETIC VALIDATION OF ADDITIONAL OBJECTIVE CRITERIA FOR POSSIBLE EFFECTIVE PREGNANCY PROLONGATION AFTER PREMATURE MEMBRANE RUPTURE

Dyatlova L.I.<sup>a</sup>, Chesnokova N.P.<sup>b</sup>, Ponukalina E.V.<sup>b</sup>, Rogozhina I.E.<sup>b</sup>, Glukhova T.N.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Regional Perinatal Centre, Saratov, Russian Federation

<sup>b</sup> Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russian Federation

**Abstract.** The goal of present study was a search for pathogenetical reasoning of an opportunity for prolongation of pregnancy complicated by premature rupture of membranes at a gestational term of 22-34 weeks. The patients were subject to due observation and expectant treatable of pregnancy with prevention of possible infectious and inflammatory complications, as well as monitoring of systemic inflammatory response markers, immune state, and cytokine profile of blood in pregnant women with this disorder.

We conducted a comprehensive clinical and laboratory examination of fifty pregnant women, whose pregnancy was complicated by premature membrane rupture at 22-34 weeks of gestation. A control group consisted of 40 women with normal pregnancy. For assessment of cellular composition of the blood, a BC-3000+ hematological analyzer was used. Distinct subsets of peripheral blood lymphocytes were studied by flow cytometry using monoclonal antibodies («FACS Calibur» «Becton Dickinson», USA). Blood levels of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10) were determined by ELISA using test systems (ZAO «Vector-Best», Novosibirsk, Russia). Stereoultrastructural study of membranes was performed with a scanning electron microscope «Hitachi S-450».

The findings suggest that the failure of membranes emerging due to systemic metabolic disorders and changes in peripheral blood cells (leukocytosis, lymphopenia due to CD19<sup>+</sup> B lymphocytes). Moreover, one could observe reduced counts of CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> T cells (natural killer cells) that showed certain parallelism with increased levels of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) in blood from pregnant PROM, as well as a decrease in IL-10 and IL-4 contents antagonized their proinflammatory effects to certain extent. An opportunity of incomplete pregnancy prolongation for patients with premature rupture of membranes was based on thorough assessment of their somatic and obstetric status and general condition of the fetus, when adequate and comprehensive therapy was applied. In the course of pregnancy prolongation, we found a progressive increase in pro-inflammatory cytokine levels (IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), a steady decrease in CD19<sup>+</sup> B cell counts, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> helpers, natural killer cells, increased levels of cytotoxic CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells. The pathogenesis-based criteria for necessary termination of the pregnancy for women with PROM are identified, including an increase in acute-phase proteins levels in blood, development of neutrophilic leukocytosis, lymphopenia, increase of pro-inflammatory cytokine levels in blood (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), along with progressive reduction of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> lymphocytes, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> B lymphocytes.

*Keywords: pregnancy, premature membrane rupture, acute phase proteins, blood leukocyte profile, cytokines, lymphocyte subsets*

## Введение

Преждевременное излитие околоплодных вод является одним из ведущих патогенетических факторов прерывания беременности, возникшего в результате воздействия на организм матери и плода различных этиологических факторов экзогенной и/или эндогенной природы [2, 4]. Наиболее распространенными причинами дородового излития околоплодных вод и преждевременного прерывания беременности являются урогенитальные инфекции, развитие дисбиоза и воспалительных процессов инфекционно-аллергической природы в различных отделах генитального тракта [4, 5, 6].

Закономерным процессом в зоне воспаления, независимо от его этиологии и локализации, является повышение проницаемости гистогематических барьеров под влиянием медиаторов альтерации, образование вторичных аутоантигенов, усиление экспрессии МНС I и МНС II антигенов на клетках различной морфофункциональной организации, приводящие к активации моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, сдвигам иммунного и цитокинового статусов [1].

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о характере реактивных изменений со стороны клеточного состава периферической крови, ее белкового спектра, цитокинового профиля, отражающих развитие универсального синдрома системного воспалительного ответа.

Остается одной из актуальнейших проблем акушерства необходимость пролонгации беременности на фоне дородового излития околоплодных вод в сроки гестации 22-34 недели. Преждевременное прерывание беременности и рождение недоношенного ребенка в эти сроки, безусловно, сопровождаются тяжелыми осложнениями для матери и новорожденного [2, 6].

В связи с вышеизложенным очевидна необходимость разработки методов эффективной пролонгации беременности на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) и патогенетического обоснования объективных критериев завершения гестационного периода и родоразрешения без осложнений для матери и новорожденного. Пролонгация беременности осуществлялась при условии проведения комплексного клинико-лабораторного обследования и использования выжидательной тактики ведения беременности с профилактикой возможного развития инфекционно-воспалительных осложнений, а также мониторинга показателей развития синдрома системного воспалительного ответа, иммунного статуса и цитокинового профиля крови беременных с указанной патологией.

**Цель работы:** расширить существующие представления о механизмах развития несостоятельности околоплодных оболочек и патогенетически обосновать возможность пролонгации беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод в сроки гестации 22-34 недели.

## Материалы и методы

В соответствии с вышеуказанной целью проведена пролонгация беременности при сроках гестации 22-34 недели у 50 пациенток, находившихся на лечении в ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области», беременность у которых осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек. Критериями отбора для пролонгирования беременности пациенток с ПРПО явилось отсутствие клинических и лабораторных признаков восходящей инфекции, в частности лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом влево, а также признаков гипоксии и задержки внутриутробного развития плода. Контрольную группу составили 40 женщин с физиологически протекающей беременностью с аналогичными сроками гестации.

Мониторинг состояния беременных включал оценку соматического и акушерского статусов, гемодинамических параметров, 3-часовой термометрии, ежедневного клинического анализа крови, бактериологического анализа отделяемого из цервикального канала. Определяли концентрацию белков острой фазы воспалительного ответа – С-реактивного белка и фибриногена.

Диагностика состояния плода включала проведение ультразвуковой фетометрии с ежедневной оценкой индекса амниотической жидкости на ультразвуковом аппарате Voluson e8 Expert, ежедневной кардиотокографии (КТГ) аппаратом Sonicaid Team Care, а также доплерографического исследования кровотока в артерии пуповины, аорте плода, маточных артериях.

У пациенток данной группы придерживались выжидательной тактики ведения беременности с профилактикой возможного развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Содержание цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10) в крови беременных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Оценка клеточного состава крови проведена с помощью гематологического анализатора ВС-3000+. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови матери изучен методом цитофлуориметрии на аппарате «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) и реактивов,

а также меченых флуорохромом моноклональных антител этой же фирмы.

Указанный метод позволил установить абсолютное и относительное содержание в крови матери следующих форменных элементов крови:  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$  Т-лимфоцитов и их соотношения, а также уровень  $CD16^+CD56^+$  NK-клеток,  $CD19^+$  лимфоцитов и  $CD45/14$ -моноцитов крови.

Забор крови у матери осуществляли из кубитальной вены дважды — в момент начала подтекания околоплодных вод и в момент начала родовой деятельности.

Изучение стереоультраструктуры плодных оболочек проведено с использованием сканирующего электронного микроскопа «Hitachi S-450» при увеличении в 130 и 900 раз на базе лаборатории электронной микроскопии (ФБУН ГНЦ ПМБ, руководитель лаборатории доктор биологических наук В.Н. Герасимов).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 6.1. Для представления данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (%). Статистически значимыми различия считали при уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Как показали результаты комплексного обследования беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек, при поступлении пациенток в стационар (до проведения комплексной терапии) не было выявлено классических клинических симптомов развития синдрома системного воспалительного ответа. Тем не менее имелись определенные системные метаболические расстройства, в частности выраженная диспротеинемия за счет гипоальбуминемии и возрастания уровня в крови  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -глобулиновых фракций крови (табл. 1). Между тем уровень  $\gamma$ -глобулинов в крови не отличался от показателя группы контроля, что являлось интегративным показателем отсутствия неспецифической поликлональной стимуляции В-лимфоцитов при указанной форме патологии. В то же время имело место возрастание уровня в крови белков острой фазы, в частности С-реактивного белка и фибриногена (табл. 1).

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов крови беременных с ПРПО свидетельствовало об отсутствии изменений содержания в крови  $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоцитов, а также  $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов и их соотно-

**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ПРОЛОНГАЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Группы наблюдения Показатели	Физиологически протекающая беременность (n = 40)	Пациентки с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар (n = 50)		Пациентки с дородовым излитием околоплодных вод в момент начала родовой деятельности (n = 50)	
	M±m	M±m	P	M±m	P
Общий белок (г/л)	70,4±2,10	69,0±2,42	$p > 0,5$	66,1±2,10	$p > 0,5$ $p_1 > 0,5$
Альбумины (%)	61,4±1,64	56,4±1,21	$p < 0,05$	51,2±1,80	$p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
$\alpha_1$ -глобулины (%)	4,8±0,52	7,2±0,62	$p < 0,05$	7,9±0,54	$p < 0,001$ $p_1 > 0,5$
$\alpha_2$ -глобулины (%)	6,6±0,32	8,4±0,41	$p < 0,02$	10,1±0,90	$p < 0,001$ $p_1 > 0,5$
$\beta$ -глобулины (%)	9,5±0,92	12,4±0,56	$p < 0,05$	15,9±1,21	$p < 0,02$ $p_1 < 0,05$
$\gamma$ -глобулины (%)	17,7±0,82	15,6±0,72	$p > 0,5$	14,9±1,18	$p > 0,5$ $p_1 > 0,5$
С-реактивный белок (нг/л)	26,5±2,10	37,4±3,92	$p < 0,05$	78,4±7,54	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Фибриноген (г/л)	3,5±0,17	4,1±0,15	$p < 0,05$	4,9±0,26	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

**Примечание.** p – рассчитано по отношению к показателям пациенток с физиологически протекающей беременностью;  $p_1$  – по отношению к показателям пациенток с ПРПО при поступлении в стационар.

**ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ПРОЛОНГАЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Показатели	Группы наблюдения	Физиологически протекающая беременность (n = 40)	Пациентки с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар (n = 50)		Пациентки с дородовым излитием околоплодных вод в момент начала родовой деятельности		
		M±m	M±m	P	n	M±m	P
Содержание лейкоцитов (10 <sup>9</sup> /л)		8,9±0,52	12,8±1,2	p < 0,001	30 20	17,2±0,90 10,6±0,61	p < 0,001 p > 0,5
Лимфоциты (%)		20,6±1,92	12,4±1,10	p < 0,001	50	11,4±1,10	p < 0,001; p <sub>1</sub> > 0,5
Лимфоциты (абс. количество) (10 <sup>9</sup> /л)		1,6±0,08	1,3±0,09	p < 0,05	50	1,3±0,07	p < 0,02; p <sub>1</sub> > 0,5
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)		44,8±2,80	39,1±2,2	p > 0,5	50	37,4±2,21	p < 0,05; p <sub>1</sub> > 0,5
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (абс. количество)		804±41,9	740±44,7	p > 0,5	50	615±34,7	p < 0,001; p <sub>1</sub> < 0,05
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)		21,4±1,60	24,3±1,72	p > 0,5	50	26,7± 1,41	p < 0,05; p <sub>1</sub> > 0,5
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (абс. количество)		352±22,3	376±30,1	p > 0,5	50	426±25,1	p < 0,05; p <sub>1</sub> > 0,5
Индекс CD4/8		2,0±0,13	1,71±0,13	p > 0,5	50	1,48±0,11	p < 0,01; p <sub>1</sub> > 0,5
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)		12,64±1,05	7,4±0,43	p < 0,001	50	6,85±0,52	p < 0,001; p <sub>1</sub> > 0,5
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (абс. количество)		402±23,6	211± 12,4	p < 0,001	50	177±18,4	p < 0,001; p <sub>1</sub> > 0,5
CD45/14		93,1±8,4	92,3±7,3	p > 0,5	50	96,1±6,3	p > 0,5; p <sub>1</sub> > 0,5
CD3 <sup>+</sup> CD19 (%)		13,2±0,92	10,5±0,70	p < 0,05	50	10,1±0,81	p < 0,05; p <sub>1</sub> > 0,5
CD19 <sup>+</sup> (абс. количество)		303±24,6	173±14,6	p < 0,001	50	139±12,8	p < 0,001; p <sub>1</sub> > 0,5

**Примечание.** p – рассчитано по отношению к показателям пациенток с физиологически протекающей беременностью;  
p<sub>1</sub> – по отношению к показателям пациенток с ПРПО при поступлении в стационар.

шения (табл. 2). В то же время отмечено падение абсолютного и относительного содержания CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> лимфоцитов (NK-клеток). Уровень CD45/14-клеток (моноцитов) оставался в пределах нормы, одновременно отмечено снижение уровня CD19-В-лимфоцитов, обеспечивающих развитие, соответственно, клеточных и гуморальных иммунных или аллергических реакций (табл. 2).

Обнаруженные нами изменения субпопуляционного состава лимфоцитов крови при изучаемой патологии гестационного периода сопровождались выраженными изменениями баланса про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови. У пациенток с ПРПО вы-

явлено значительное повышение уровня в крови провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-8, TNFα (табл. 3).

Обнаруженное нами одновременно увеличение уровня IL-2 в крови свидетельствовало об усилении его ростстимулирующих эффектов на лимфоидную ткань (табл. 3).

Как оказалось далее, возрастание содержания в крови беременных с ПРПО провоспалительных цитокинов закономерно сочеталось со снижением уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 (табл. 3).

Одной из важных задач данного исследования явилось патогенетическое обоснование возможности и сроков пролонгации беременности

**ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ПРОЛОНГАЦИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

Группы наблюдения  Исследуемые показатели	Физиологически протекающая беременность (n = 40)	Группа беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар (n = 50)		Группа беременных с дородовым излитием околоплодных вод в момент начала родовой деятельности (n = 50)	
	M±m	M±m	P	M±m	P
IL-6 (пг/мл)	0,1±0,001	0,9±0,05	p < 0,001	7,5±0,68	p < 0,001; p <sub>1</sub> < 0,001
IL-8 (пг/мл)	4,9±1,22	42,4± 2,81	p < 0,001	58,6±5,26	p < 0,001; p <sub>1</sub> < 0,05
TNFα (пг/мл)	0,02±0,002	1,06±0,10	p < 0,001	4,56±0,37	p < 0,001; p <sub>1</sub> < 0,001
IL-2 (пг/мл)	0,07±0,011	1,3±0,08	p < 0,001	26,6±2,30	p < 0,001; p <sub>1</sub> < 0,001
IL-4 (пг/мл)	5,04±0,30	3,7±0,28	p < 0,01	2,9±0,27	p < 0,001; p <sub>1</sub> > 0,5
IL-10 (пг/мл)	3,3±0,32	1,8± 0,16	p < 0,001	1,46±0,12	p < 0,001; p <sub>1</sub> > 0,5

**Примечание.** p – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p<sub>1</sub> – рассчитано по отношению к показателям беременных с ПРПО при поступлении в стационар.

на фоне преждевременного излития околоплодных вод в условиях создания оптимального режима жизнедеятельности матери и плода, а также адекватной комплексной терапии.

Пролонгация беременности у пациенток с ПРПО проводилась только при условии сохранения удовлетворительного состояния беременных, стабильных показателей гемодинамики, отсутствии повышения температуры, удовлетворительном состоянии плода по данным кардиотокографии и доплерометрии кровотока в системе «мать—плацента—плод».

Проведение адекватной комплексной терапии беременных с ПРПО обеспечивало пролонгацию беременности в среднем на 10-12 дней без развития выраженных функциональных изменений со стороны плода, а также осложнений инфекционно-воспалительной природы у матери и плода. Пролонгация беременности у наблюдаемых нами пациенток завершилась спонтанным развитием родовой деятельности и родами через естественные родовые пути. Две беременных (4%) в связи с наличием рубца на матке при вступлении в роды были родоразрешены путем операции кесарева сечения.

Изучение стереоультраструктуры околоплодных оболочек после родоразрешения наблюдаемых нами пациенток с использованием сканирующего электронного микроскопа «Hitachi S-450» позволило установить, что разработанный нами метод пролонгации беременности у пациенток с ПРПО не сопровождается развитием тяжелых

деструктивных изменений в околоплодных мембранах.

Аntenатальной и ранней неонатальной смертности у детей обследованных нами пациенток не было, послеродовой период у наблюдаемых пациенток протекал без осложнений.

В связи с тем, что целью настоящего исследования явилось патогенетическое обоснование новых объективных критериев возможности пролонгации гестации, в течение всего периода наблюдения и лечения пациенток с ПРПО проводился мониторинг ряда показателей иммунного, цитокинового, метаболического статусов вплоть до родоразрешения пациенток.

Последнее позволило выявить определенную динамику системных изменений метаболизма, субпопуляционного состава лимфоцитов и цитокинового статуса. При этом было обнаружено дальнейшее нарастание уровня острофазных белков и молекул средней массы в крови. В то же время еще более снижалось содержание альбуминов в крови при одновременном преобладании α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-глобулиновых фракций на фоне дальнейшего возрастания уровня β-глобулинов, С-реактивного белка и фибриногена (табл. 1).

Как известно, нарастание уровня острофазных белков при развитии синдрома системного воспалительного ответа обеспечивает ряд защитно-приспособительных реакций, направленных на инактивацию свободных радикалов, инфекционных патогенных агентов и регуляцию коагуляционного потенциала крови [1].

Следует отметить, что у пациенток с ПРПО пролонгация беременности приводила к определенным сдвигам клеточного состава периферической крови в виде развития нейтрофильного лейкоцитоза с абсолютной и относительной лимфопенией, стабильного снижения уровня  $CD19^+$ В-лимфоцитов,  $CD3^+CD4^+$  хелперов, NK-клеток (табл. 2).

Одним из объективных признаков усиления антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных и лимфоидных клеточных элементов в системе «мать—плацента—плод» в условиях пролонгации беременности явилось дальнейшее нарастание индуцибельного синтеза цитокинов, проявляющееся значительным увеличением содержания в крови уровня IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  (табл. 3).

В то же время уровень IL-4 и IL-10, антагонизирующих ряд эффектов провоспалительных цитокинов, оставался стабильно низким, как и в предыдущий период наблюдения (табл. 3).

## Обсуждение

Результаты проведенного нами клинко-лабораторного обследования беременных с ПРПО в динамике пролонгации беременности позволили впервые рекомендовать оптимальные условия эффективной пролонгации гестационного периода при соблюдении указанных ранее принципов терапии в среднем на 10-12 дней. Пролонгация беременности завершилась родоразрешением пациенток без осложнений для матери и плода. Изучение околоплодных оболочек, проведенное у пациенток после периода пролонгации беременности на фоне ПРПО методом сканирующей электронной микроскопии, свидетельствовало об отсутствии тяжелых деструктивных изменений в околоплодных мембранах.

Комплексное клинко-лабораторное обследование пациенток с ПРПО позволило в значительной мере расширить существующие представления о патогенезе несостоятельности околоплодных оболочек, формирующейся на фоне системных нарушений метаболического, иммунного и цитокинового статусов.

Как оказалось, преждевременный разрыв плодных оболочек формируется на фоне усиления синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), продуцируемых клетками моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем и обеспечивающих не только регуляцию межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани, но и развитие синдрома системного воспалительного ответа (табл. 1, 3). В то же время следует отметить, что IL-6 обладает способностью усиливать антигенстимулированный синтез антител В-системой лимфоцитов [3, 8, 9].

Обнаруженное нами возрастание уровня TNF $\alpha$  в крови приводит к усилению под влиянием данного цитокина процессов тромбообразования, нарушений микроциркуляции и гемореологии [3, 10]. Между тем возрастание уровня IL-8, безусловно, имеет адаптивный характер за счет стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов, а также индукции лихорадочной реакции [3, 11].

Выявленный нами факт снижения уровня в крови IL-4 и IL-10 не может быть интерпретирован однозначно. С одной стороны, указанные цитокины, продуцируемые Th-2, индуцируют выработку антител класса IgE<sup>G4</sup>, в то же время IL-4 является мощным ростовым фактором для В-лимфоцитов, усиливает экспрессию антигенов МНС-I МНС-II, играет важную роль в развитии аллергических реакций [3]. IL-10 включает в себя семейство полипептидов, обладает мощным иммуносупрессивным действием в отношении клеточного иммунитета, стимулирует В-систему лимфоцитов [7].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что несостоятельность плодных оболочек формируется на фоне системных метаболических расстройств и изменений клеточного состава периферической крови в виде лейкоцитоза, лимфопении за счет  $CD19^+$ В-лимфоцитов, а также снижения уровня  $CD16^+CD56^+$  лимфоцитов (натуральных киллеров), обнаруживающих параллелизм с увеличением содержания в крови беременных с ПРПО провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), а также уменьшением содержания IL-10, IL-4, антагонизирующих в определенной степени их провоспалительное действие.

Использованные нами принципы терапии обеспечили эффективную пролонгацию беременности в среднем на 10-12 дней, завершившуюся родоразрешением пациенток без осложнений для матери и плода.

В динамике пролонгации беременности установлено прогрессирующее нарастание уровня провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), стабильное снижение уровня  $CD19^+$ В-лимфоцитов, а также  $CD3^+CD4^+$  хелперов, натуральных киллеров, возрастание уровня цитотоксических  $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов.

Мониторинг вышеуказанных показателей субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового профиля крови и метаболического статуса беременных с ПРПО позволяет выявить объективные критерии необходимости завершения эффективной пролонгации беременности на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек.

## Список литературы / References

1. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний. Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. 366 с. [Popkov V.M., Chesnokova N.P., Ledvanov M.U. Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases]. Saratov: Publishing House of SGMU, 2012, 366 p.
2. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с. [Obstetrics: national leadership / Ed. E.K. Ailamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Saveleva]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 1200 p.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
4. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. М.: Медицина, 2000. 379 с. [Clinical lectures on obstetrics and gynecology / Ed. A.N. Strizhakov, A.I. Davydov, L.D. Belotserkovtseva]. Moscow: Medicine, 2000. 379 p.
5. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Иркутск, 2006. № 3 (49). С. 207-212. [Maksimovich O.N. Prenatal amniorrhea: causes, diagnosis, management of pregnancy and childbirth. *Byulleten' VSNTS SO RAMN = Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center SB RAMS, Irkutsk, 2006, no. 3 (49), pp. 207-212.* (In Russ.)]
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с. [Sidelnikova V.M. Habitual loss of pregnancy]. Moscow: Triada-X, 2005. 304 p.
7. Moore K., De Waal Malefyt R., Coffman R.L. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor. *Ann. Rev. Immunol.*, 2001, Vol. 19, pp. 683-765.
8. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2002, Vol. 13, pp. 357-368.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, Vol. 8., suppl. 2., pp. 2-14.
10. Lakour S., Hammann A., Wotava A. Anticancer agents sensitize tumor cells to TNF – related apoptosis – inducing Ligand – mediated Caspase-8 activation and apoptosis. *Cancer Res.*, 2001, Vol. 61, pp. 1645-1651.
11. Taub D., Anver M., Oppenheim J., Longo D.L., Murphy W.J. T-lymphocytes recruitment by IL-8. IL-8-induced degranulation of neutrophils releases potent chemattractants for human T-lymphocytes both *in vitro* and *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 97, pp. 1931-1941.

---

### Авторы:

**Дятлова Л.И.** — к.м.н., заведующая отделением патологии беременных ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области», г. Саратов, Россия

**Чеснокова Н.П.** — д.м.н., профессор, кафедра патофизиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г.Саратов, Россия

**Понукалина Е.В.** — д.м.н., профессор, кафедра нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

**Рогожина И.Е.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

**Глухова Т.Н.** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

---

### Authors:

**Dyatlova L.I.**, PhD (Medicine), Head, Department of Pathological Pregnancy, Regional Perinatal Centre, Saratov, Russian Federation

**Chesnokova N.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathological Physiology, Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russian Federation

**Ponukalina E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Physiology, Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russian Federation

**Rogozhina I.Ye.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, OBGYN Department, Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russian Federation

**Glukhova T.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, OBGYN Department, Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russian Federation

---

Поступила 02.02.2015  
Отправлена на доработку 17.02.2015  
Принята к печати 11.03.2015

---

Received 02.02.2015  
Revision received 17.02.2015  
Accepted 11.03.2015