

УДК 618.346-007.25/-097

Л. В. Бегаль
О. В. КучірянБуковинська державна медична академія
ЧернівціМЕХАНІЗМ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРИВУ
ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ
НЕДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ У ГРУПИ
РИЗИКУ ЙОГО ВИНИКНЕННЯ**Ключові слова:** передчасний розрив
плодових оболонок, недоношена
вагітність, імунний статус.**Резюме.** Вивчено стан системного та функції локального
імунітету у вагітних у терміні 28–36 тижнів, перебіг гестації в
яких ускладнився передчасним розривом плодових оболонок
(ПРПО), у зрівнянні з вагітними відповідного терміну з неусклад-
неним ПРПО перебігом гестаційного періоду. Встановлено, що
ПРПО при недоношеній вагітності виникає на фоні активації
системного імунітету та змін імуносупресивних властивостей
плодових оболонок, які формують патогенетичний механізм
виникнення передчасного розриву плодових оболонок.**Вступ**

Передчасний розрив плодових оболонок є одним з актуальних і дуже серйозних питань, які приходиться вирішувати практичним акушерам, особливо в контексті невиношування вагітності [1]. У кожному третьому випадку причиною передчасних пологів є ПРПО [5]. А передчасні пологи, як відомо, — це народження маловагових немовлят та розвиток респіраторного дистрес-синдрому новонароджених у зв'язку з незрілістю їх легеневої тканини [2]. Крім того, розвиток пологів на фоні відсутності пологової домінанти, що має місце при недоношеній вагітності, призводить до ускладнень з боку матері повонародженого, а саме порушень скоротливої функції матки, патологічних крововтрат, порушень процесу відділення та виділення посліду та інших. Слід підкреслити також, що окрім ускладнень, пов'язаних із передчасними пологами, саме дородове вилиття навколоплідних вод створює умови для інфікування як організму матері, так і плода, у зв'язку з чим виникає проблема гнійно-септичних ускладнень [3,4]. На попередніх етапах проведеного нами дослідження встановлено, що передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності виникає вірогідно частіше у вагітних з ізосенсибілізацією за АВО та Rh, гестозом, загрозою переривання вагітності, фетоплацентарною недостатністю та гестаційною анемією (група ризику), які, за даними досліджень останніх років, відносяться до імунозалежних станів. Однак природа ПРПО при недоношеній вагітності з позицій порушень імунного статусу на сьогодні не вивчена. Це і спонукало до пошуку та розгляду даного патологічного стану з позицій імунного конфлікту, що

відкриває нові підходи до розвитку ПРПО при недоношеній вагітності і допоможе у вирішенні багатьох проблем перинатології.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити стан системного та функцію локального імунітету у вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності та встановити роль виявлених порушень у розвитку даного ускладнення.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 60 вагітних (основна група) в терміні 28—36 тижнів з ускладненим ПРПО перебігом періоду гестації та 53 жінки (контрольна група), гестаційний період у яких у зазначеному терміні проходив без передчасного розриву плодових оболонок. Дослідження основних показників імункомпетентних клітин проводили методом імуофлуоресцентної мікроскопії із застосуванням специфічних моноклональних антитіл та FITC-кон'югатів. Функціональний стан В-клітинної ланки імунітету характеризували за рівнем імуноглобулінів основних класів (IgA, IgM, IgG) прямим методом радіальної імунодифузії в агарі (реакція преципітації за методом Манчіні) та за рівнем ЦІК, визначених за методом селективної преципітації у розчині 6000 ПЕГ. Додаткові характеристики стану загального імунітету отримували при розрахунку ефекторного індексу, лейкоцитарного індексу інтоксикації, індексу алергізації, імунорегуляторного індексу, секреторного індексу відносно імуноглобулінів основних класів, при визначенні фагоцитарної активності нейтрофілів крові, титру нормальних агититів та комплекменту. Про функцію локального імунітету в оболонках, що розір-

валися передчасно, судили на основі вивчення особливостей впливу їх водного екстракту на функціональну активність лімфоцитів, що досліджувалась у реакції бласттрансформації останніх (РБТЛ) на мітоген (ФГА) *in vitro*. Як контроль використовували оболонки, отримані при фізіологічних пологах.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Першим етапом дослідження було вивчення основних показників імунокомпетентних клітин за лейкоцитарною формулою – перший рівень показників імунного статусу. Відмічено зростання абсолютної кількості лейкоцитів у вагітних основної групи (на 8,95 % порівняно з контролем, $p < 0,05$), в основному, за рахунок зростання відносної кількості моноцитів ($4,23 \pm 0,14$ % проти $3,83 \pm 0,13$ %, $p < 0,05$) та тенденції до зростання абсолютної кількості лімфоцитів ($1,90 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, в контролі $1,77 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$). Крім того, підвищувався ступінь алергізації організму вагітних, підтвердженням чого була тенденція до зростання відносної кількості еозинофілів ($1,87 \pm 0,09$ %, в контролі $1,74 \pm 0,11$ %) та індексу алергізації ($0,74 \pm 0,03$ % проти $0,70 \pm 0,03$ %).

Аналіз показників клітинної ланки системи імунітету у груп вагітних обстеження показав, що в основній групі вагітних передчасний розрив плодових оболонок виник на фоні змін Т-клітинної ланки системи імунітету, які характеризуються як такі, що відносяться до першого ступеня імунних порушень. При цьому значно (на 73,17 %, $p < 0,05$) зросло абсолютне число Т-лімфоцитів та менш суттєво (на 15,84 %), хоча і вірогідно ($p < 0,05$), — відносна кількість Т-клітин. Останній факт обумовлений зростанням TCD4⁺-клітин (на 6,70 %, хоча різниця і не досягає меж вірогідності). Привертає увагу також зниження регуляторної функції Т-лімфоцитів за рахунок вірогідного зниження відносної кількості Т-супресорних клітин TCD8⁺ (на 12,71 %, $p < 0,05$) у вагітних основної групи, що підтверджується зсувом імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ вправо на 20,79 % (II рівень імунних порушень). Що ж до В-лімфоцитів (CD22⁺), то в жінок основної групи встановлено зниження їх відносної чисельності — на 14,83 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

У вагітних основної групи відмічено зростання концентрації IgM ($2,27 \pm 0,08$ проти $1,91 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$), зниження концентрації IgG ($17,67 \pm 0,71$ проти $19,48 \pm 0,25$ г/л, $p < 0,05$) та відповідні зміни секреторних індексів щодо імуноглобулінів зазначених класів: CI IgM — $4,37 \pm 0,16$ проти $3,90 \pm 0,13$ ($p < 0,05$); CI IgG — $33,98 \pm 1,51$ проти $39,76 \pm 1,33$ ($p < 0,01$).

Таким чином, у вагітних у терміні 28—36 тижнів, перебіг вагітності в яких ускладнився передчасним розривом плодових оболонок, формуються імунні порушення як у клітинній, так і в гуморальній ланках системи імунітету. Зростання абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, в основному за рахунок Т-хелперів, покращує розпізнавання та автономну імунорегуляцію в системі імунітету. Зниження чисельності субпопуляції Т-супресорів зумовлює зниження їх регуляторної супресивної дії у механізмах клітинної кооперації у процесі імунної відповіді. Це ж підтверджується зниженням відносної чисельності В-лімфоцитів — антитілоутворюючих клітин, зростанням концентрації IgM та зниженням концентрації IgG з відповідними змінами секреторних індексів щодо імуноглобулінів зазначених класів.

Вищевикладене засвідчує активацію клітинної та гуморальної ланок системи імунітету у вагітних із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності.

Результати вивчення стану неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у вагітних обстежуваних груп вказують на те, що при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, вірогідно зменшується відносна кількість О-лімфоцитів ($36,13 \pm 1,37$ % проти $40,70 \pm 1,31$ %, $p < 0,05$) — клітин клітинної цитотоксичності та титр природних антитіл ($5,58 \pm 0,38$ проти $7,52 \pm 0,31$, $p < 0,05$) (II рівень імунних порушень). На такому фоні відмічено зростання фагоцитарної активності поліморфоядерних лейкоцитів ($72,02 \pm 1,21$ % проти $65,91 \pm 1,18$ %, $p < 0,02$) та їх бактерицидної здатності ($13,63 \pm 1,56$ проти $11,70 \pm 1,82$), але при цьому має місце тенденція до зниження захватної здатності фагоцитувальних клітин ($4,78 \pm 1,74$ проти $5,25 \pm 1,97$), що свідчить про порушення процесів фагоцитозу вже на перших його етапах.

Ми дослідили імуносупресивні властивості плодових оболонок, що розірвалися передчасно, на основі їх здатності гальмувати реакцію бласттрансформації лімфоцитів на мітоген (ФГА) *in vitro* в порівнянні з оболонками, отриманими при фізіологічних пологах. Встановлено, що екстракт плодових оболонок, отриманих при фізіологічних пологах, гальмує бластну трансформацію лімфоцитів на мітоген ($60,04 \pm 2,91$ % проти $70,32 \pm 2,43$ %, $p < 0,05$). Екстракт оболонок, які отримані при пологах з ПРПО, не викликає вірогідного гальмування РБТ лімфоцитів у крові вагітних ($65,81 \pm 1,94$ % проти $70,32 \pm 2,43$ %, $p > 0,05$), що дозволяє дійти висновку, що при передчасному розриві плодових оболонок функ-

ція локальної імуносупресії в останніх порушена за рахунок зниження впливу інгібіторів імунних реакцій, а в цих умовах стимулюється імунна система материнського організму, що сприяє прояву реакцій трансплантаційного імунітету.

Отже, передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності відбувається як наслідок реалізації імунного конфлікту, який має на меті елімінацію плода та тканин плодового походження з організму, як генетично чужорідного матеріалу. Механізм даного конфлікту при ПРПО і недоношеній вагітності можна відобразити наступним чином. В умовах зниження синтезу блокуючих антитіл в організмі матері, що підтверджено результатами проведеного нами дослідження, створюються умови для так званого «демаскування» або покращання розпізнавання антигенів МНС-комплексу батьківського походження, які присутні в плаценті поряд із материнськими. Це викликає активацію імунної системи матері (стан, що констатований та підтверджений даними нашого дослідження) як реакцію, направлену на знешкодження та елімінацію генетично чужорідного для підтримання власного гомеостазу. Як і будь-яка імунна реакція, дана реалізується через комплекси антиген-антитіло саме на бар'єрному органі — плаценті, яка поєднує в собі тканини плодового та материнського походження. Комплекси антиген-антитіло, випадаючи в осад у ділянці мікроциркуляторного руслу плаценти, порушують його функцію, у результаті чого розвивається фетоплацентарна недостатність, що підтверджено даними попереднього клінічного дослідження. Розвиток фетоплацентарної недостатності веде за собою порушення функцій плаценти, а саме гормоносинтезувальної, тим самим знижуючи контролюючий супресорний вплив гормонів плаценти на стан імунної системи материнського організму, запускаючи так зване «вадне коло»; трофічну функцію, наслідком якої є розвиток гіпоксії плода та вторинної гіпоксії плодових оболонок. В умовах гіпоксії в плодових оболонках розвивається неспецифічна запальна реакція. У ділянці запалення накопичуються хемотактанти типу лейкотриєну B_4 , комплексу $C5a$, які викликають інфільтрацію оболонок поліморфноядерними лейкоцитами. Останній факт підтверджений у роботі Юзька О. М. (1993) [5], який при вивченні ультраструктурних змін в оболонках, що розірвалися передчасно, виявив нейтрофільну інфільтрацію останніх та ознаки дезагрегації сполучної тканини в них. Поліморфноядерні лейкоцити за рахунок виділення лізосомальних ферментів (у тому числі,

колагенази) й активних форм кисню (супероксид аніон радикала та інших) викликають пошкодження колагену плодових оболонок, що призводить до їх розриву.

Висновок

Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності виникає на фоні суттєвих порушень стану системного та функції локального імунітету, які складають одну з патогенетичних ланок його виникнення.

У перспективі планується розробка та впровадження методу профілактики передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності, що базується на виявлених порушеннях імунного статусу даної категорії вагітних. Надалі — аналіз та оцінка клінічної і лабораторної ефективності впровадженого методу профілактики.

Література. 1. Богатирьова Р. В. Стан акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні та шляхи її поліпшення // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 1997. — Т.2, №1. — С.3–6. 2. Венцковський Б. М., Дранник Г. М., Вороненко О. Ю. Сучасні погляди на імунологію вагітності // МРЖ. — 1997. — Раздел 4, №1-2. — С.6–10. 3. Колесников С. И., Новиков В. Д. Трофобласт и его участие в гомеостатических механизмах системы «мать-плацента-плод» // Акуш. и гинекол. — 1997. — №12. — С.33–38. 4. Нагорна В. Ф. Немедикаментозні методи профілактики ускладнень вагітності та пологів // Тези доповідей УІ конгресу світової федерації Українських лікарських товариств. — Одеса, 1996. — С.47. 5. Юзько О. М. Передчасний розрив плідних оболонок у вагітних жінок: 3-є видання, доповнене і перероблене. — Чернівці: Прут, 1997. — 236 с.

МЕХАНИЗМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДОВЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ГРУППЕ РИСКА ЕГО РАЗВИТИЯ

Л. В. Бегаль, О. В. Кучирян

Резюме. Изучено состояние системного и функций локального иммунитета у беременных сроком 28–36 недель, ход гестации у которых усложнился преждевременным разрывом плодовых оболочек (ПРПО), в сравнении с беременными соответствующего срока с неосложненным ПРПО течением гестационного периода. Установлено, что ПРПО при недоношенной беременности возникает на фоне активации системного иммунитета и измененный иммуносупрессивных свойств плодовых оболочек, которые формируют патогенетический механизм возникновения преждевременного разрыва плодовых оболочек.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодовых оболочек, недоношенная беременность, иммунный статус.

THE MECHANISM OF PREMATURE RUPTURE OF THE FETAL MEMBRANES IN INCOMPLETE PREGNANCY IN THE GROUP OF RISK OF ITS ONSET

L. V. Begal, O. V. Kuchirian

Abstract. The authors have studied the state of the systemic and functions of the local immunity in gravidas of 28–36 weeks of pregnancy, whose course of gestation has become complicated by a preterm rupture of the fetal membranes (PRFM) in

comparison with gravidas of the corresponding term with uncomplicated course of the gestational period. It has been established that PRFM during incomplete pregnancy takes place against a background of the activation of systemic immunity and changes of the immunosuppressive properties of the fetal membranes form the pathogenetic mechanism of the onset of a pre-term rupture of the fetal membranes.

Key words: premature rupture of the fetal membranes, incomplete pregnancy, immune status.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 1–4.

Надійшло до редакції 06.05.2003
