

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-167-172>

# АНАЛИЗ СТАТУСА КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАЦИЕЙ

Э.А. Берг, А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Р.А. Нафтулович, Е.М. Попова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Цель** исследования — изучить состояние клеточного иммунитета у пациенток с предлежанием плаценты.

**Материалы и методы.** Проведён проспективный анализ историй родов и клинико-лабораторных параметров 10 пациенток с предлежанием плаценты. Анализ состояния клеточного иммунитета проводили путём определения лимфоцитов с кластером дифференциации (CD) CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56, CD3-CD8+, TNK, CD38+8+. Проведён статистический анализ полученных результатов.

**Результаты.** Возраст пациенток, участвующих в исследовании, составил 32,0 (29,0; 36,0) года. Анализ репродуктивного анамнеза у пациенток данного исследования позволил выявить, что чаще всего (60,0%) женщины имели в анамнезе 3 беременности, по 2 беременности — 20,0% пациенток, а реже всего настоящая беременность являлась первой или четвёртой — по 10,0%. Изучение паритета родов выявило, что чаще всего (у 70,0% женщин) роды с предлежанием плаценты являлись вторыми, у 20,0% — третьими, и первыми (10%) — только у 1 пациентки. Анализ показателей клеточного иммунитета в сравнении с нормальными показателями выявил тенденцию к увеличению относительного количества натуральных киллеров — NK (CD16+56+), в том числе активированных — CD3-CD8+, также наблюдалось относительное увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) на фоне более низких значений Т-хелперов наряду с общим иммунодефицитом (иммунорегуляторный индекс у абсолютного числа женщин менее 1,5).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить, что дальнейшее изучение клеточного иммунитета у женщин с патологией плацентации актуально для выявления дополнительных патогенетических механизмов реализации акушерских осложнений.

**Ключевые слова:** предлежание плаценты; патология плацентации; клеточный иммунитет.

## Как цитировать:

Берг Э.А., Ящук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Попова Е.М. Анализ статуса клеточного иммунитета у пациенток с патологической плацентацией // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 3. С. 167–172. doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-3-167-172

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-167-172>

# ANALYSIS OF THE CELLULAR IMMUNITY STATUS IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL PLACENTATION

Edvard A. Berg, Alfiya G. Yashchuk, Il'nur I. Musin, Raisa A. Naftulovich, Elena M. Popova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

## ABSTRACT

**AIM:** The study aimed to investigate the cellular immunity in patients with placental disposition.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective study analyzed birth histories and clinical and laboratory parameters of 10 patients with placental disposition. The cellular immunity status was determined by analyzing lymphocytes with a cluster of differentiation (CD), including CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56, CD3-CD8+, TNK, and CD38+8+. Obtained data were analyzed statistically.

**RESULTS:** Patients were 32.0 (29.0; 36.0) years old. As regards reproductive history, 60.0% had a history of three pregnancies, 20% had two pregnancies, 10% had their first pregnancy, and 10% had their fourth pregnancy. Moreover, placenta dispositions most often occurred at the second pregnancy in 70.0%, at the third pregnancy in 20.0%, and first pregnancy in 10%. In terms of cell immunity in comparison with normal indicators, the relative number of natural killer cells (CD16+56+), including activated CD3-CD8+, tended to increase. A relative increase in cytotoxic T-lymphocytes (CD8+) was found against the background of lower number of T-helper cells, along with general immunodeficiency (immunoregulatory index in the absolute number of women was less than 1.5).

**CONCLUSIONS:** Further investigation of cellular immunity in women with placental pathology is relevant to detect additional pathogenetic mechanisms of the development of obstetric complications.

**Keywords:** placenta previa; placental pathology; cell immunity.

## To cite this article:

Berg EA, Yashchuk AG, Musin II, Naftulovich RA, Popova EM. Analysis of the cellular immunity status in patients with pathological placentation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(3):167–172. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-3-167-172

## ВВЕДЕНИЕ

Одни из абсолютных показаний к операции кесарева сечения — это предлежание плаценты (*placenta previa*) и её плотное прикрепление (*placenta accreta*), остающаяся значимой проблемой современного акушерства, несмотря на обилие и относительную распространённость вспомогательных технологий, таких как аутодонорство, реинфузия крови и развитие техники хирургического гемостаза. Наиболее опасное осложнение *placenta previa* — массивное кровотечение. Известно, что кровотечения являются причиной почти четверти случаев материнской смертности [1]. К факторам риска относят предшествующие кесарево сечение, предлежание плаценты, аборт в анамнезе, возраст матери, курение и другие менее значимые причины. Однако все вышеперечисленные факторы лишь увеличивают риск возникновения данной патологии, но не являются прямой причиной её развития. Так, даже при сочетании факторов риска и обнаруженном на втором скрининге с помощью УЗИ полном или краевом предлежании, в 90% случаев плацента до доношенного срока мигрировала с области внутреннего зева, что подтверждено в исследовании S. Pradhan и соавт. [2].

Интерес представляет связь механизмов клеточного иммунитета с развитием аномальной плацентации. Натуральные киллеры (NK-клетки) — лимфоциты, способные к самостоятельному определению вирус-инфицированных и опухолевых клеток и являющиеся источником цитокинов [3]. Дифференцировка NK-клеток связана с последовательным приобретением стволовыми клетками специфических для NK-клеток рецепторов и становлением функциональных характеристик натуральных киллеров. dNK-клетки (*decidual natural killer*), локализованные в *decidua basalis*, отличаются от периферически циркулирующих лимфоцитов. Большинство естественных киллеров матки — это CD56+br, CD3-, CD9+ и CD16-. Их плотность распределения в эндометрии наиболее высока во время секреторной фазы, а количество маточных и периферических NK снижается после успешной имплантации. Плотность популяции клеток dNK также варьировала на разных стадиях родов [1]. S.J. Renaud и соавт. создали экспериментальную модель дефицита NK-клеток у лабораторных крыс путём редактирования гена, ответственного за IL-15, который кодирует цитокин, отвечающий за продукцию линии NK-клеток. Эксперимент показал отсутствие влияния дефицита натурально-клеточного иммунитета на развитие плода, однако увеличение зоны плацентации и выраженная активация ремоделирования спиральных артерий матки, индуцированная трофобластом, доказывает влияние линии NK-клеток на степень инвазии [4]. Другой коллектив авторов под руководством A. Sliz продемонстрировал влияние дефицита Grb2-ассоциированного связывающего белка 3 (*Gab3*) на нарушение индуцированной IL-2 и IL-15 дифференцировки NK-клеток [5].

Таким образом, исследование функциональных особенностей клеточного иммунитета, и в частности NK-клеток, при предлежании плаценты и плотном прикреплении плаценты — перспективное направление для понимания патогенетических механизмов развития данной патологии [6].

Цель исследования — изучить состояние клеточного иммунитета у пациенток с предлежанием плаценты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 2021 год на базе роддома клиники Башкирского государственного медицинского университета проведено 12 операций кесарева сечения пациенткам с предлежанием плаценты, из них 10 согласились участвовать в данном исследовании. Возраст пациенток, участвующих в исследовании, составил 32,0 (29,0; 36,0) года. Исследование включало анализ антропометрических данных, репродуктивного анамнеза и клеточного звена иммунитета пациенток. Для исследования последнего в стадии предоперационной подготовки производился забор периферической венозной крови в вакуумные пробирки с K2-этилендиаминтетраацетатом (K2-ЭДТА) в качестве антикоагулянта. Анализ состояния клеточного иммунитета проводили с использованием флуоресцентной проточной цитометрии (анализатор Sysmex XS-1000i), он заключался в количественном определении клеток лимфоцитарного звена. Определяли лимфоциты с кластером дифференциации (CD) CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56, CD3-8+, TNK, CD38+8+. Исследовали также такие лабораторные показатели, как уровень тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина. Полученные данные проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Учитывая объём выборки, средние значения отражены в виде медианы с указанием нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей: Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ).

Проведение исследования согласовано с локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 11.12.2019). Получено информированное согласие всех пациенток на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ антропометрических данных пациенток показал, что рост женщин составил 166,0 (160,0; 172,0) см, а вес — 72,0 (66,0; 83,0) кг. Индекс массы тела, рассчитанный для этих женщин, равен 27,8 (24,5; 31,0) кг/м<sup>2</sup>. Соматической патологии, влияющей на состояние иммунитета пациенток, участвующих в исследовании, не выявлено. Среди вредных привычек 30,0% пациенток указали табакокурение. Анализ репродуктивного анамнеза у пациенток позволил выявить, что чаще всего

**Таблица 1.** Показатели клеточного иммунитета у женщин с предлежанием плаценты перед этапом предоперационной подготовки

**Table 1.** Indicators of cellular immunity in women with placenta previa before the stage of preoperative preparation

Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>
Т-лимфоциты	CD3+, %	72,2	62,8	75,2
	CD3+, абс.	1,03	0,77	1,32
Т-хелперы/индукторы	CD3+CD4+, %	34,7	29,8	41,9
	CD3+CD4+, абс.	0,55	0,36	0,67
Активированные Т-лимфоциты (цитотоксические)	CD8+CD38+, %	31,5	26,3	38,6
	CD8+CD38+, абс.	0,51	0,46	0,56
Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL)	CD3+CD8+, %	32,2	27,3	35,1
	CD3+CD8+, абс.	0,48	0,38	0,60
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	1,045	0,96	1,26
Естественные киллеры (NK)	CD3-CD16+CD56+, %	16,5	12,1	20,8
	CD3-CD16+CD56+, абс.	0,28	0,16	0,38
Цитотоксические активированные NK-клетки	CD3-CD8+, %	9,9	4,8	16,2
	CD3-CD8+, абс.	0,15	0,09	0,26
Естественные Т-киллеры	CD3+CD16+CD56+, %	20,4	11,3	22,3
	CD3+CD16+CD56+, абс.	0,22	0,21	0,40

(60,0%) женщины имели в анамнезе 3 беременности, 20,0% пациенток — 2 беременности, а реже всего настоящая беременность являлась первой или четвертой — по 10,0%. Беременность, осложнённая предлежанием плаценты и полученная с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, отмечена у 1 (10,0%) пациентки. Изучение паритета родов выявило, что чаще всего роды с предлежанием плаценты были вторыми — у 70,0% женщин, третьими — у 20,0%, первыми — только у 1 (10%) пациентки. Срок хирургического

родоразрешения у 60,0% женщин с предлежанием плаценты составил 38,0 нед., 20,0% женщин были прооперированы на сроке 39,0 нед., и 20,0% — в 37,0 нед. гестации. Согласно лабораторному исследованию показателей периферической крови у женщин, участвующих в исследовании, уровень лейкоцитов составил  $6,5 (5,1; 7,9) \times 10^9/\text{л}$ , эритроцитов —  $4,0 (3,4; 4,5) \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитов —  $195,0 (162,0; 280,0) \times 10^9/\text{л}$ , а уровень гемоглобина —  $106,0 (100,0; 110,0) \text{ г/л}$  (у 70,0% пациенток диагностирована анемия лёгкой степени). Концентрации

**Таблица 2.** Нормальные значения показателей клеточного иммунитета у лиц старше 18 лет

**Table 2.** Normal values of cellular immunity indicators in persons over 18 years of age

Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Референтные значения у взрослых, %
Т-лимфоциты	CD3+	66,0–75,0
Активированные Т-лимфоциты	CD3+HLA-DR+	0,8–2,3
Т-хелперы/индукторы	CD3+CD4+	35,4–46,6
Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL)	CD3+CD8+	20,8–26,8
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	1,4–2,1
В-лимфоциты	CD19+	9,1–12,4
Естественные киллеры (NK)	CD3-CD16+CD56+	8,8–17,1
Т-киллеры	CD3+CD16+CD56+	2,5–5,8
Активированные CTL	CD3+CD8+HLA-DR+	0,6–3,6
Цитотоксические активированные NK-клетки	CD3-CD8+	2,1–11,0

**Таблица 3.** Сравнение показателей клеточного иммунитета у женщин с предлежанием плаценты с нормальными для данного возраста показателями**Table 3.** Comparison of cellular immunity indicators in women with placental presentation with normal indicators for this age

Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Референтные значения (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> , %)	
		женщины с предлежанием плаценты	нормальные показатели
T-хелперы/индукторы	CD3+CD4+	29,8–41,9	35,4–46,6
Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL)	CD3+CD8+	27,3–35,1	20,8–26,8
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	0,96–1,26	1,5–2,1
Естественные киллеры (NK)	CD3-CD16+CD56+	12,1–20,8	8,8–17,1
Цитотоксические активированные NK-клетки	CD3-CD8+	4,8–16,2	2,1–11,0

клеток лимфоцитарного звена, зарегистрированные за 30 мин до подготовки к хирургическому родоразрешению у женщин с предлежанием плаценты, приведены в таблице 1 [7].

Изучение литературных источников позволило применить для интерпретации полученных результатов уже найденные нормальные значения показателей клеточного иммунитета у лиц старше 18 лет (табл. 2).

Интерпретация полученных результатов клеточного иммунитета у женщин с предлежанием плаценты в сравнении с нормальными показателями выявила тенденцию к увеличению у этих женщин уровня натуральных киллеров (CD16+56+), в том числе активированных — CD3-CD8+, также наблюдалось относительное увеличение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) на фоне более низких значений Т-хелперов наряду с общим иммунодефицитом (иммунорегуляторный индекс у абсолютного числа женщин менее 1,5). Сравнение данных представлено в таблице 3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клеточного иммунитета у женщин с патологией плацентации — перспективное направление научных исследований, проводимых в настоящее время с целью расшифровки патогенетических механизмов реализации акушерских осложнений. Изменения параметров иммунограммы, возможно, возникают вследствие влияния физиологических процессов в рамках подготовки организма беременной к родам, но степень выраженности этих реакций может быть разной, на что указывают некоторые исследования [4, 5]. Дальнейший научный поиск в рамках настоящего исследования предполагает создание группы контроля и увеличение количества

наблюдений, что позволит оценить иммунный статус пациенток с большей достоверностью.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Берг Э.А. — разработка дизайна исследования, выкопировка и анализ данных, написание статьи; Ящук А.Г. — разработка дизайна исследования, анализ данных, редактирование статьи; Мусин И.И. — разработка дизайна исследования, анализ данных, редактирование статьи; Нафтулович Р.А. — анализ данных, написание статьи; Попова Е.М. — выкопировка и анализ данных, написание статьи.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Berg E.A. — development of research design, copying and analysis of data, writing an article; Yashchuk A.G. — research design development, data analysis, article editing; Musin I.I. — research design development, data analysis, article editing; Naftulovich R.A. — data analysis, writing an article; Popova E.M. — copying and analyzing data, writing an article.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thurn L., Wide-Swensson D., Hellgren-Wängdahl M. Postpartum blödningar med blod transfusioner har ökat [Postpartum hemorrhage

and need of blood transfusions] // Lakartidningen. 2021. Vol. 118. P. 20147. (In Swedish).

2. Pradhan S., Tuladhar A., Shrestha A., Amatya N.B., Pradhan P. Sonographic assessment of placental migration in second trimester low lying placenta // *Nepal Med Coll J.* 2012. Vol. 14, N 4. P. 331–333.
3. Laban M., Ibrahim E.A.-S., Elsafty M.S.E., Hassanin A.S. Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014. Vol. 181. P. 284–288. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.015
4. Renaud S.J., Scott R.L., Chakraborty D., Rumi M.A.K., Soares M.J. Natural killer-cell deficiency alters placental development in rat // *Biol Reprod.* 2017. Vol. 96, N 1. P. 145–158. doi: <http://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142752>

5. Sliz A., Locker K.C.S., Lampe K., et al. Gab3 is required for IL-2- and IL-15-induced NK cell expansion and limits trophoblast invasion during pregnancy // *Sci Immunol.* 2019. Vol. 4, N 38. P. eaav3866. doi: 10.1126/sciimmunol.aav3866
6. Михайлова В.А., Белякова К.Л., Сельков С.А., Соколов Д.И. Особенности дифференцировки НК-клеток: CD56dim и CD56bright НК-клетки во время и вне беременности // *Медицинская иммунология.* 2017. Т. 19, № 1. С. 19–26. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-19-26
7. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель : Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, 2020. 38 с.

## REFERENCES

1. Thurn L, Wide-Swensson D, Hellgren-Wängdahl M. Postpartum blödningar med blod transfusioner har ökat [Postpartum hemorrhage and need of blood transfusions]. *Lakartidningen.* 2021;118:20147. (In Swedish).
2. Pradhan S, Tuladhar A, Shrestha A, Amatya NB, Pradhan P. Sonographic assessment of placental migration in second trimester low lying placenta. *Nepal Med Coll J.* 2012;14(4):331–333.
3. Laban M, Ibrahim EA-S, Elsafty MSE, Hassanin AS. Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:284–288. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.015
4. Renaud SJ, Scott RL, Chakraborty D, Rumi MAK, Soares MJ. Natural killer-cell deficiency alters placental development in rat. *Biol Reprod.* 2017;96(1):145–158. doi: 10.1095/biolreprod.116.142752
5. Sliz A, Locker KCS, Lampe K, et al. Gab3 is required for IL-2- and IL-15-induced NK cell expansion and limits trophoblast invasion during pregnancy. *Sci Immunol.* 2019;4(38):eaav3866. doi: 10.1126/sciimmunol.aav3866
6. Mikhailova VA, Belyakova KL, Selkov SA, Sokolov DI. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56dim and CD56bright NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. *Medical Immunology (Russia).* 2017;19(1):19–26. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-19-26
7. Yarets Yu.I. *Interpretation of the results of the immunogram.* Gomel: Respublikanskii nauchno-prakticheskii tsentr radiatsionnoi meditsiny i ekologii cheloveka; 2020. 38 p. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**\*Берг Эдвард Александрович**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии;  
адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, Россия;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-7796>;  
e-mail: [aig.eaberg@gmail.com](mailto:aig.eaberg@gmail.com)

**Ящук Альфия Галимовна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;  
e-mail: [alfiya\\_galimovna@mail.ru](mailto:alfiya_galimovna@mail.ru)

**Мусин Ильнур Ирекович**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;  
e-mail: [ilnur-musin@yandex.ru](mailto:ilnur-musin@yandex.ru)

**Нафтулович Раиса Аркадьевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2893-4844>;  
e-mail: [aig.eaberg@gmail.com](mailto:aig.eaberg@gmail.com)

**Попова Елена Михайловна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии;  
e-mail: [aig.eaberg@gmail.com](mailto:aig.eaberg@gmail.com)

## AUTHORS INFO

**\*Edvard A. Berg**, assistant at Department of Obstetrics and Gynecology;  
address: 3 Lenin Str., Ufa, 450008, Russian Federation;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-7796>;  
e-mail: [aig.eaberg@gmail.com](mailto:aig.eaberg@gmail.com)

**Alfiya G. Yashchuk**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Obstetrics and Gynecology Department;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;  
e-mail: [alfiya-galimovna@mail.ru](mailto:alfiya-galimovna@mail.ru)

**Il'nur I. Musin**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;  
e-mail: [ilnur-musin@yandex.ru](mailto:ilnur-musin@yandex.ru)

**Raisa A. Naftulovich**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology;  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2893-4844>;  
e-mail: [aig.eaberg@gmail.com](mailto:aig.eaberg@gmail.com)

**Elena M. Popova**, assistant at Department of Obstetrics and Gynecology;  
e-mail: [aig.eaberg@gmail.com](mailto:aig.eaberg@gmail.com)