

Гістогенез ускладнень вагітності і пологів у жінок із метаболічним синдромом і ожирінням

О.А. Диндар

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті на основі клініко-статистичного аналізу визначено частоту та структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із метаболічним синдромом і ожирінням. Установлено, що провідну роль у розвитку ускладнень вагітності та пологів відіграють порушення процесів ангіогенезу зі зменшенням розгалуження судин і зниженням васкуляризації ворсин плаценти. Ступінь вираженості морфологічних і імуногістохімічних змін корелює з індексом маси тіла вагітних і частотою розвитку акушерських ускладнень.

Ключові слова: вагітність, пологи, метаболічний синдром, морфологія та імуногістохімія плаценти.

Екстрагенітальні захворювання у вагітних – особлива проблема для акушерів-гінекологів, оскільки з ними пов'язані 15–20% материнської смертності і до 40% перинатальної захворюваності і смертності. На сьогодні у структурі екстрагенітальної патології особливе місце посідають ендокринопатії, основним варіантом яких є ожиріння і метаболічний синдром (МС) [1, 2].

Ожиріння, за даними ВООЗ, розглядається як неінфекційна епідемія теперішнього часу в зв'язку з його значним поширенням серед населення. У 30% населення планети спостерігається надмірна маса тіла, з них приблизно 17% – жінки. Кількість людей, що страждають на ожиріння, прогресивно збільшується – кожні 10 років – на 10%. Поєднання висцерального ожиріння з порушенням вуглеводного, ліпідного обміну, розладів дихання під час сну, артеріальною гіпертензією і наявністю між ними єдиних патогенетичних механізмів зумовило виділення їх в самостійний синдром – «метаболічний» [3, 4]. За даними літератури, частота МС у жінок репродуктивного віку прогресивно збільшується, і на сьогодні складає від 6% до 35%. Серед основних чинників ризику в генезі МС виділяють малорухомий спосіб життя, незбалансоване харчування, хронічні стресові ситуації. Клініко-лабораторні прояви МС корелюють з частотою плацентарної дисфункції, яка проявляється дистресом і затримкою розвитку плода, що в свою чергу призводить до ураження і неповноцінного розвитку центральної нервової системи, зниження адаптації новонароджених, високого рівня захворюваності, порушення фізичного та інтелектуального розвитку дітей [5].

Фетоплацентарний комплекс є основною ланкою, що визначає перебіг вагітності та стан плода. За даними літературних джерел, частота розвитку плацентарної дисфункції у жінок із ожирінням і МС коливається від 26% до 83% [6, 7].

Разом із тим, сьогодні відсутні чіткі дані про особливості формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу залежно від особливостей метаболічних змін в організмі вагітної, що свідчить про необхідність проведення подальших наукових досліджень, спрямованих на вдосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для жінок із МС і ожирінням [8].

Мета дослідження: встановити частоту і структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і МС, зумовлених морфологічними і імуногістохімічними змінами в плаценті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено клініко-лабораторне обстеження 175 вагітних. В основну групу ввійшли 122 жінки з МС і ожирінням 1-го (1-а підгрупа), 2-го (2-а підгрупа) та 3-го ступеня (3-я підгрупа). Основним критерієм розподілу слугував показник індексу маси тіла (ІМТ). Дані досліджень основної групи порівнювали з даними 53 соматично здорових жінок, які склали контрольну групу.

Програма обстеження включала вивчення клінічного перебігу вагітності, пологів, стану фетоплацентарного комплексу шляхом проведення морфометричного та імуногістохімічного досліджень, комп'ютерне оброблення отриманих даних.

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження експресії маркера Ki-67 проводили на парафінових зрізах, зафіксованих попередньо в 10% нейтральному формаліні. Морфометричний аналіз препаратів проводили за допомогою системи аналізу зображення на базі мікроскопу «Axio Imager M1» із застосуванням програми «Axio Vision». Визначали середні значення площі і периметру термінальних і зрілих проміжних ворсин, середню площу їхніх капілярів, а також середню кількість цих капілярів у одній ворсині та відносну площу міжворсинчастого простору. На основі отриманих морфометричних параметрів розраховували показник ступеня васкуляризації ворсин як відношення сумарної площі капілярів ворсинки до площі поперечного розтину цієї ворсинки (%).

Кількісні дані представлені у вигляді середнього арифметичного і його стандартної похибки ($M \pm m$). Достовірність отриманих результатів оцінювали за двоспрямованим непараметричним t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними ускладненнями перебігу I триместру вагітності у жінок із МС і ожирінням (табл. 1) визначені такі, як загроза переривання вагітності при 2-му ступені ожиріння у 23,1% і у 35,5% при 3-му ступені ожиріння, приєднання симптомів раннього гестозу (15,4% і 32,3%), порушень мікробіоценозу статевих шляхів (12,8% і 22,6%), респіраторної вірусної інфекції (10,3% і 19,4%), анемії вагітних (10,3% і 16,1%), загострення екстрагенітальної патології (7,7% і 12,9%). Частота даних ускладнень зростає в міру збільшення ІМТ і достовірно відрізнялась при ожирінні 2-го і 3-го ступеня від контрольної групи жінок ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). Таким чином, встановлена нами тенденція свідчить про негативний вплив підвищеного трофологічного статусу і МС на клінічний перебіг I триместру вагітності.

У II триместрі гестації (табл. 2) зазначені вище закономірності повністю збереглися. При цьому привертає увагу той факт, що починаючи з 18–20 тиж вагітності, у обстежених жінок із МС розвивається плацентарна дисфункція, частота якої зростає в міру збільшення ІМТ – з 17,6% у 1-й підгрупі до 32,4% – в 2-й і до 57,1% – за наявності ожиріння 3-го ступеня. Серед інших ускладнень II триместру слід виділити такі, як анемія вагітних, що зустрічалась у 51,8%, прееклампсія – у

Ускладнення перебігу I триместру вагітності у обстежених пацієнток (%)

Ускладнення	Групи жінок			
	Контрольна, n=53	Основні підгрупи		
		1-а, n=52	2-а, n=39	3-я, n=31
Мимовільне переривання вагітності	-	1,9±0,1	5,1±0,4	9,7±0,7
Загроза переривання вагітності	9,4±0,8	11,5±1,3	23,1±1,2*	35,5±2,7**
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	9,4±0,7	9,6±0,8	12,8±1,1*	22,6±2,3**
Ранній гестоз	9,4±0,8	11,5±1,2	15,4±1,3*	32,3±2,8**
Анемія вагітних	7,5±0,8	9,6±0,9	10,3±1,1*	16,1±1,7**
Респіраторна вірусна інфекція	5,7±0,5	7,7±0,7	10,3±1,0*	19,4±1,9**
Загострення екстрагенітальної патології	-	3,8±0,3	7,7±0,7*	12,9±1,3**

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05; **<0,01.

Таблиця 2

Ускладнення перебігу II триместру вагітності у обстежених пацієнток (%)

Ускладнення	Групи жінок			
	Контрольна, n=53	Основні підгрупи		
		1-а, n=51	2-а, n=37	3-я, n=28
Плацентарна дисфункція	11,3±1,1	17,6±1,5*	32,4±3,2**	57,1±5,5***
Анемія вагітних	15,1±1,5	23,5±2,3*	40,5±4,1**	67,9±6,8***
Прееклампсія	3,8±0,4	9,8±0,9*	24,3±2,4**	39,3±4,0***
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	9,4±0,9	11,8±1,2	27,0±2,5**	50,0±5,2***
Респіраторна вірусна інфекція	3,8±0,4	5,9±0,6	10,8±1,1*	17,9±1,8**
Загроза переривання вагітності до 22 тиж	3,8±0,4	9,8±0,9*	27,0±2,5**	39,3±4,0***
Переривання вагітності до 22 тиж	-	-	2,7±0,3	3,6±0,4
Загроза передчасних пологів	-	5,9±0,6	10,8±1,1	17,9±1,8
Передчасні пологи	-	-	2,7±0,3	3,6±0,4
Загострення соматичної патології	-	5,9±0,6	13,5±1,3	28,6±2,9

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05; **<0,01; ***<0,001.

Таблиця 3

Ускладнення перебігу III триместру вагітності у обстежених пацієнток (%)

Ускладнення	Групи жінок			
	Контрольна, n=53	Основні підгрупи		
		1, n=51	2, n=36	3, n=27
Плацентарна дисфункція	13,2±1,3	23,5±2,3*	47,2±4,8**	70,4±6,8***
Анемія вагітних	18,9±1,9	17,6±1,7	41,7±4,2*	81,5±8,5**
Прееклампсія	5,7±0,5	11,8±1,2*	30,6±2,8**	51,9±4,9***
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	15,1±1,5	17,6±1,8	38,9±3,8**	70,4±7,1***
Респіраторна вірусна інфекція	3,8±0,3	5,9±0,5*	13,9±1,3**	22,2±2,1***
Загроза передчасних пологів	3,8±0,3	17,6±1,8**	30,6±2,4**	51,9±4,1***
Передчасні пологи	-	1,9±0,2	2,8±0,3	3,7±0,4
Загострення соматичної патології	-	3,9±0,4	11,1±1,1	22,2±2,2

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05; **<0,01; ***<0,001.

24,4%, загроза переривання вагітності в пізні терміни – у 25,3%, загроза передчасних пологів – у 11,5% жінок із ожирінням і МС. Наслідком даних ускладнень стало мимовільне переривання вагітності до 22 тиж у 2 випадках і у 2 – з 22-го до 27-го тижнів у вагітних 2-ї та 3-ї підгруп спостереження.

У III триместрі вагітності у жінок із МС і ожирінням виявлено високу частоту плацентарної дисфункції (35,7%), прееклампсії (24,4%), загрози передчасних пологів (11,5%) у всіх підгрупах основної групи спостереження, що корелювало з частотою передчасних пологів (табл. 3).

Нами встановлено (табл. 4), що у жінок із МС у міру зростання ІМТ зростає частота несвочасного вилиття навко-

лоплідних вод з 20% в 1-й підгрупі, до 34% – в 2-й і до 58% за наявності ожиріння 3-го ступеня і МС; аномалій пологової діяльності з 18% – до 31,4% і до 50%; дистресу плода з 16% до 28,6% і 42,3%, що в свою чергу, слугувало показаннями до абдомінального розродження, особливо в підгрупах жінок із МС і ожирінням 2-го і 3-го ступеня (25,7% і 38,5% відповідно).

Підсумовуючи репродуктивні і перинатальні втрати у жінок підгруп спостереження слід зазначити, що в підгрупі осіб з МС і ожирінням 1-го ступеня мав місце один випадок передчасного переривання вагітності в I триместрі і один – передчасних пологів. Перинатальних втрат у цій підгрупі не виявлено. У підгрупі вагітних із МС і 2-м ступенем

Ускладнення перебігу термінових пологів (%) у обстежених пацієнток

Ускладнення	Групи жінок			
	Контрольна, n=53	Основні підгрупи		
		1, n=50	2, n=35	3, n=26
Передчасний розрив плодових оболонок	7,5±0,8	20,0±2,0*	34,3±3,5**	57,7±5,8***
Аномалії пологової діяльності	5,7±0,5	18,0±1,9*	31,4±3,2**	50,0±4,8***
Дистрес плода	3,8±0,3	16,0±1,5*	28,6±2,6**	42,3±4,2***
Кесарів розтин	-	12,0±1,2	25,7±2,6	38,5±4,0

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05; **<0,01; ***<0,001.

Морфометричні показники ворсин плацент у обстежених жінок (M±m)

Параметр	Контрольна група, n=53	Основні підгрупи		
		1-а, n=50	2-а, n=35	3-я, n=26
Площа ворсини, мкм ²	3076,4±263,2	3251,9±273,5	2834,2±242,5	2386,5±218,6*
Периметр ворсини, мкм	208,2±16,7	210,9±15,8	204,2±15,3	211,2±16,7
Кількість капілярів у ворсині	4,8±0,3	5,0±0,4	4,7±0,3	5,2±0,4
Середня площа капіляра, мкм ²	216±16,8	146,1±11,9	125,2±10,1*	131,0±10,8*
Середній периметр капіляра, мкм	57,1±3,4	47,2±2,3	44,7±2,1*	44,5±2,3*
Сумарна площа капілярів, мкм ²	1036,8±184,7	716,3±53,7*	582,1±43,4*	682,5±48,5*
Сумарний периметр капілярів, мкм	301,7±21,4	227,1±14,6*	209,2±13,8*	228,4±14,3*
Ступінь васкуляризації, %	32,7±2,3	21,5±2,1*	22,3±2,2*	29,4±2,1

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05.

Індекс проліферації (КІ-67) синцитіотрофобласта і ендотеліоцитів капілярів термінальних ворсин плацент у обстежених жінок (%)

Параметр	Контрольна група, n=53	Основні підгрупи		
		1-а, n=50	2-а, n=35	3-я, n=26
Синцитіотрофобласт	4,9±0,2	8,9±0,5*	8,7±0,4*	5,1±0,5
Ендотеліоцити	12,2±0,8	29,4±2,3*	17,1±1,2*	6,7±0,9*

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05.

ожиріння мали місце два випадки мимовільного переривання вагітності в I триместрі, один – у II і одні передчасні пологи, які закінчились постнатальною летальністю в зв'язку з глибокою недоношеністю і респіраторним дистрес-синдромом. У підгрупі жінок із МС і ожирінням 3-го ступеня репродуктивні і перинатальні втрати були достовірно вищими. Так, частота мимовільного переривання вагітності в I триместрі складала 3 випадки, передчасних пологів – 2 випадки. Сумарні перинатальні втрати склали 3 випадки, з яких 2 – постнатальна і 1 – антенатальна смертність, в той час як у групі контролю перинатальні втрати відсутні.

При мікроскопічному дослідженні плацент (табл. 5), що отримані від жінок із МС і ожирінням, незалежно від ступеня ожиріння, відзначений широкий міжворсинчастий простір, виражений у різному ступені набряк ворсин. У 64% плацент відзначалось відставання дозрівання ворсинчастого дерева від терміну гестації на 2–4 тиж. У структурі плаценти виявлялись стовбурові, проміжні і термінальні ворсини, однак основну масу ворсинчастого дерева представляли зрілі проміжні ворсини – великого діаметра з невеликою кількістю капілярів. Спостерігались стовщені синцитіокапілярні мембрани та нечисленні синцитіальні вузлики.

Результати дослідження плацент жінок із МС і ожирінням свідчать про слабковиражені інволютивно-дистрофічні процеси, що може бути пов'язано з незрілістю ворсинчастого дерева. Майже у 90% випадків нами виявлені дрібні свіжі змішані тромби у міжворсинчастому просторі,

що свідчить про порушення реологічних властивостей материнської крові, а також порушення кровообігу в міжворсинчастому просторі. Запальних змін в тканині плацент в жодному зі спостережень основної групи не виявлено.

При морфометричному аналізі препаратів плацент жінок із МС і ожирінням, проведеного з метою отримання об'єктивної кількісної характеристики, встановлено зменшення питомої площі ворсинчастого дерева і відповідно збільшення розмірів міжворсинчастого простору, порівняно з групою контролю. Мінімальні значення питомої площі всіх ворсинчастих елементів – 51% – спостерігаються при МС і ожирінні 3-го ступеня, що майже на 35% менше контрольних показників. Середнє значення площі зрізу однієї ворсини у пацієнток із МС і ожирінням 1-го ступеня на 8% більше контрольного рівня, а при ожирінні 2-го і 3-го ступеня нижче відповідно на 7,5% і 19%. При цьому середні значення периметру термінальних і зрілих проміжних ворсин практично не відрізняються від показників групи контролю.

Мінімальні значення площі і периметру капілярів встановлені нами у жінок із МС і ожирінням 2-го ступеня – на 43% і 21% відповідно менше контрольних цифр. При цьому сумарні значення площі і периметра всіх капілярів в одній ворсині при ожирінні 2-го ступеня нижче нормальних значень на 45% і 32% відповідно. Розраховані нами показники ступеня васкуляризації ворсин також достовірно менші у жінок із ожирінням, ніж в контрольній групі. У жінок, що страждають на МС і ожиріння 1-го і 2-го ступеня, показник васкуляризації ворсин менший,

ніж контрольний рівень на 34,5% і 38,4% відповідно. Однак при ожирінні 3-го ступеня він менше контролю на 10,2%.

За допомогою імуногістохімічного методу нами встановлені особливості проліферації ендотеліальних клітин капілярів і синцитіотрофобласта термінальних ворсин плацент жінок із нормальною масою тіла і ожирінням різного ступеня вираженості та МС. Індекс проліферації, встановлений за позитивною експресією Ki-67, ендотеліоцитів капілярів ворсин в контрольній групі склав 12%, а клітин синцитіотрофобласта – приблизно 5%.

Максимальні значення індексу проліферації ендотеліальних клітин, що перевищують контрольні показники в 2,7 разу, відзначені у жінок, що страждають на МС і ожиріння 1-го ступеня. При ожирінні 2-го ступеня індекс проліферації ендотеліоцитів перевищив нормальний рівень на 42%, а при 3-му ступені – нижче контролю на 44%.

У свою чергу у всіх вагітних, що страждають на МС і ожиріння, спостерігаються підвищені порівняно з контрольним рівнем значення індексу проліферації синцитіотрофобласта: на 85% і 83% при ожирінні 1-го і 2-го ступеня, і на 6,6% при ожирінні 3-го ступеня.

Результати проведених досліджень свідчать, що у вагітних із МС і ожирінням відбувається формування плацент із переважанням процесів ангиогенезу без розгалуження судин, зі зниженням васкуляризації ворсин, а ступінь вираженості цих порушень збільшується в міру наростання ступеня ожиріння. У зв'язку з тим, що патологічні процеси починають закладатися на самих ранніх етапах розвитку плаценти і ембріона, представляється доцільним і проводити лікувальні і профілактичні заходи в програмі прегравідарної підготовки, основою яких, безумовно, є зниження маси тіла, як мінімум, до 1-го ступеня ожиріння, оскільки результати проведеного дослідження свідчать, що прогноз для вагітних із МС найбільш несприятливий при ожирінні 2-го і 3-го ступеня.

Гистогенез осложнений беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом и ожирением
О.А. Диндар

В статье на основании клинико-статистического анализа определена частота и структура акушерских и перинатальных осложнений у женщин с метаболическим синдромом и ожирением. Установлено, что ведущую роль в развитии осложненной беременности и родов играют нарушения процессов ангиогенеза с уменьшением разветвления сосудов и снижением васкуляризации ворсин плаценты. Степень выраженности морфологических и иммуногистохимических изменений коррелирует с индексом массы тела беременных и частотой развития акушерских осложнений.

Ключевые слова: беременность, роды, метаболический синдром, морфология и иммуногистохимия плацент.

Таким чином, проведене морфологічне і імуногістохімічне дослідження плацент підтверджує необхідність проведення специфічних лікувально-профілактичних заходів щодо плацентарної дисфункції і невиношування вагітності у жінок із ожирінням і МС.

ВИСНОВКИ

1. У жінок із ожирінням і метаболічним синдромом (МС) ризик розвитку загрози переривання вагітності зростає в 3,6 разу, раннього гестозу – в 3,4 разу, анемії вагітних – в 2,1 разу, плацентарної дисфункції – в 5,3 разу, преєклампсії – в 10,3 разу, передчасних пологів – у 3,7 разу.

2. Перебіг термінових пологів на тлі ожиріння 2–3-го ступеня і МС у 7,6 разу частіше ускладнюється передчасним вилиттям навколоплідних вод, у 8,7 разу – слабкістю пологової діяльності, в 11 раз дистресом плода. Операція кесарева розтину проводиться у кожній 3-ї жінки із ожирінням 3-го ступеня і МС.

3. Формування плацент на тлі ожиріння і МС відбувається з порушенням процесів ангиогенезу, зі зменшенням розгалуження судин і зниженням васкуляризації ворсин. Ступінь вираженості цих змін корелює зі ступенем ожиріння і частотою розвитку акушерських ускладнень.

4. Індекс проліферації ендотеліальних клітин у жінок із ожирінням 1-го ступеня і МС перевищує контрольні показники в 2,7 разу, при ожирінні 2-го ступеня – на 42%, при 3-му ступені – нижче контролю на 44%. Значення індексу проліферації синцитіотрофобласта підвищені на 85% і 83% при ожирінні 1-го і 2-го ступеня і на 6,6% – при ожирінні 3-го ступеня.

5. Виявлена висока проліферативна активність ендотеліальних клітин та синцитіотрофобласта зумовлена регулювальним впливом маркерів проліферації на процеси росту, розвитку, диференціювання і апоптозу в структурах плацентарного бар'єра і спрямована на компенсацію метаболічної дискоординації материнського організму.

Histogenesis of complications of pregnancy and childbirth in women with metabolic syndrome and obesity
O.A. Dyndar

In the article on the basis of clinical and statistical analysis we determined the frequency and pattern of obstetric and perinatal complications in women with metabolic syndrome and obesity. It is established that the leading role in the development of pregnancy complications and childbirth are disorders of angiogenesis processes with reduced branching of blood vessels and reduced vascularization of the placental villi. The severity of morphological and immunohistochemical changes correlated with the body mass index of pregnant women and the incidence of obstetric complications.

Key words: pregnancy, childbirth, metabolic syndrome, morphology and immunohistochemistry of the placentas.

Сведения об авторе

Диндар Елена Анатольевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; Киевский городской родильный дом № 3; тел.: (044) 405-02-51, (050) 444-95-09. E-mail: dyndar@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Khan R. Morbid obesity in pregnancy: a review / Khan R. // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2012. – 24 (6):382–386.
2. Marshall N.E. Obesity, pregnancy complications and birth outcomes / Marshall N.E., Spong C.Y. // Semin Reprod Med. – 2012. – 30 (6):465–471.
3. O'Reilly J.R. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring / O'Reilly J.R., Reynolds R.M. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – 78 (1):9–16.
4. Buschur E. Guidelines and interventions for obesity during pregnancy / Buschur E., Kim C. // Int J Gynaecol Obstet. – 2012. – 119 (1):6–10.
5. Макаров И.О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / Макаров И.О., Шилов Е.М., Бо-

ровкова Е.И. //Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2012. – Т. 12, № 3. – С. 36–42.
6. Gu P., Xu A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction / Gu P., Xu A. //Rev Endocr Metab Disord. – 2013. – 11 (1):96–99.
7. Chen G. Effects of Angiogenic Factors, Antagonists, and Podocyte Injury on Development of Proteinuria in Preeclampsia / Chen G., Zhang L., Jin X. et al. //Reprod Sci. – 2012. – 64 (4):206–11.
8. Щеголев А.И. Васкуляризация ворсин плаценты при ожирении / Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. //Материалы VIII Международной конференции «Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология». – Ярославль. – 2011. – С. 61.

Статья поступила в редакцию 16.12.2015