

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF IMMUNE REACTIONS AT SOME VARIANTS OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

©**N.Ye. Monoharova, I.V. Vasylenko, N.M. Surhay, L.A. Stetsenko**

Donetsk National Medical University by M. Horky

SUMMARY. Morphology of 34 cases of idiopathic interstitial pneumonias was studied with immunohistochemical research of dendritic Langerhans' cells (protein S-100), macrophages (CD-68), T-lymphocytes (CD-3), B-lymphocytes (CD-20), and also epithelium, connective tissue, nonstriated muscular structures. It was set that the highest evidence of immune cell infiltration with lymphoid follicles formation was observed at idiopathic fibrosing alveolitis, including maximum number of dendritic Langerhans' cells at it. The lowest morphological manifestations of immune reaction were observed at nonspecific interstitial pneumonia. Lymphoid interstitial pneumonia takes intermediate place in this respect. Consequently, some forms of idiopathic interstitial pneumonias discriminate the different degree of participation of immune cells reactions in their pathogenesis.

KEY WORDS: idiopathic interstitial pneumonias, morphology, immunohistochemistry.

УДК 618.39-021.3-084:616-018.2-007.1

ПРОГНОЗУВАННЯ ЦЕРВІКАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ВТРАТИ ВАГІТНОСТІ ДРУГОГО ТРИМЕСТРУ

©**Л.Г. Назаренко, Румієх Ісмаїл Хані**

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. З метою уточнення критеріїв цервікальної недостатності проведено аналіз серійних ультразвукових досліджень, вивчено залежність довжини шийки матки від наявності дисплазії сполучної тканини. Встановлено, що дисплазії сполучної тканини мають значення фактора ризику втрати вагітності другого триместру і асоціюються з цервікальною недостатністю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шийка матки, невиношування, сполучна тканина, дисплазія.

Вступ. Актуальність невиношування вагітності (НВ), як клінічної і теоретичної проблеми, визначається високим ступенем впливу на демографічну ситуацію, відсутністю очікуваних результатів в подоланні недоношеності, незважаючи на успіхи в дослідженні факторів ризику і механізмів, які ініціюють передчасні пологи і самовільні викидні. Сьогодні, як і півстоліття тому, частота НВ дорівнює 15-20 % від усіх бажаних вагітностей [1, 2].

Останнім часом позначився диференційований підхід до медичного супроводу жінок з ризиком НВ в різні терміни гестаційного процесу, що обумовлено відмінностями етіопатогенетичних механізмів спонтанного переривання ранньої і пізньої вагітності. Більшість втрат вагітності першого триместру вважаються реалізацією природного відбору і елімінацією аномального продукту зачаття, що обґрунтовує відмову від терапії збереження [1]. У втратах вагітності другого триместру (ВВДТ), який визначається в межах від 14 до 25 завершених тижнів, дотепер ключова роль відводиться хоріоамніоніту, вірусному інфікуванню плаценти [2]. Але відсутність очіку-

ваного ефекту від проведення, в якості етіотропної, протимікробної терапії, зокрема, високий рівень повторних випадків і несприятливого завершення (до 60 %) свідчить про доцільність пошуку інших причинних факторів ВВДТ і можливостей керування ними [3].

В контексті ВВДТ має значення відповідь на питання щодо ролі феномена скороченої шийки матки в II триместрі: чи є це самостійним фактором і предиктором НВ, чи скорочення шийки є лише одним із механізмів реалізації каскаду подій, які включають інфекцію, запалення, ішемію, передчасну активацію ендокринних систем плода тощо.

В клінічній практиці скорочення шийки матки у II триместрі безсимптомної вагітності ототожнюється з цервікальною недостатністю (ЦН), що передбачає первинну і центральну патогенетичну роль маткового (зокрема, цервікального) фактора при ВВДТ.

Єдиним лікувальним заходом при ЦН є цервікальний серкляж, який реалізується шляхом накладання швів або застосуванням песаріїв. Цей суто симптоматичний підхід використовується стерео-

типно і при функціональній, і при органічній ЦН, як у профілактичному, так і терапевтичному режимі, має чималий рівень післяопераційних ускладнень (розрив навколоплідних оболонок, зростання ризику внутрішньоматкової інфекції), що свідчить про необхідність нових досліджень клініко-діагностичного значення особливостей конфігурації шийки матки у різних контингентів вагітних жінок, конкретизації показань до стабілізаційних заходів щодо шийки матки.

В пошуку шляхів вирішення цих питань ми звернули увагу на проблему природжених метаболических розладів, зокрема недиференційованих сполучнотканинних дисплазій (НДСТ), досить розповсюджених у сучасному репродуктивному поколінні населення України. Передумовою для розгляду ВВДТ з позицій спадкової аномалії сполучної тканини (СТ) є уявлення про особливості будови шийки матки, в якій нормальні анатомічні співвідношення при вагітності передбачають представництво сполучнотканинного компонента більшим за м'язовий, що при НДСТ, внаслідок структурних деформацій колагенових і еластинових волокон, порушення їх синтезу або надмірної деградації, створює передумови для неспроможності функції замикання. Слід зазначити, що невизначена роль системних розладів СТ як можливого джерела недоношеності внаслідок ЦН гальмує реалізацію прогностичного і профілактичного підходів до ВВДТ з позицій спадкової схильності.

Мета дослідження – уточнення критеріїв ЦН і ступеня ризику ВВДТ за наявності НДСТ у вагітних жінок на підставі порівняльних проспективних клініко-ехографічних досліджень.

Матеріал і методи дослідження. Дане дослідження виконано за методологією “випадок-контроль”. В ході проведення стандартного ультразвукового (УЗ) скринінгу на предмет пошуку вроджених вад розвитку плода в 2008 році із суцільного потоку вагітних жінок, однорідних за етнічними і віковими характеристиками, було сформовано дві клінічні групи по 102 особи в кожній. Критерієм розрізнення була наявність НДСТ, що дозволило визначити основну групу жінок (з клінічно значимим диспластичним фенотипом) і порівняльну (без ознак дисплазії СТ). Умовами включення пацієнток в дослідження були наявність одноплідної вагітності без вад розвитку плода, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації, аномалій розвитку матки, проведення обох етапів скринінгу (I в 11-13 тиж., II – в 18-21 тиж.) в одній установі, з дотриманням єдиного протоколу, інформована згода на додаткові (окрім означеного наказами МОЗ України №№ 503, 582) досліджен-

ня, зокрема, на тестування на НДСТ і на УЗ сканування шийки матки.

Для стандартизованого визначення симптомкомплексу НДСТ використовували оціночну таблицю Л.Н. Фоміної [4], в якій враховано численні універсальні ознаки аномалії СТ, бальний підрахунок яких дозволяє установити помірний і виражений ступінь НДСТ, а 1 ступінь трактувати як варіант норми.

Ультразвукове дослідження виконували на сканері “Sonoace-8000” (“Medison”, Корея). При скануванні шийки матки визначали чотири параметри: (1) довжину шийки, яку вимірювали по лінії, проведеної через центр цервікального каналу, від вагінальної частини децидуальної пластинки (УЗ внутрішнє вічко) до УЗ зовнішнього вічка; (2) діаметр внутрішнього вічка з пошуком феномена “воронкоподібного” U- або “клиноподібного” V- розширення; (3) ширину шийки матки на рівні внутрішнього вічка; (4) товщину передньої стінки перешийка/нижнього сегмента матки.

У проспективному режимі відстежували перебіг вагітності, з наступною оцінкою особливостей ехо-морфометрії шийки матки у жінок з різними варіантами морфотипу в межах НДСТ і остаточною ретроспективною верифікацією клінічного значення цервікального фактора.

При опрацюванні матеріалу використано сучасні математичні методи статистичної обробки даних клінічних досліджень (варіаційний, t-критерій Стьюдента, критерій χ^2 , відносний ризик) і ліцензовані програмні продукти для IBM Pentium IV.

Результати й обговорення. При первинному обстеженні жінок основної групи, після констатації НДСТ нами проведено систематизацію зовнішніх і вісцеральних фенів (фенотипових ознак) НДСТ. Це дозволило відзначити, що найбільш розповсюдженим є так званий неklasифікований фенотип (64,7 %), потім ідуть марфаноподібний (21,6 %) і елерсоподібний (13,7 %). Скелетопатії на рівні підвищеної диспластичної стигматизації (≥ 3 ознак) визначено у 78,4 % жінок, шкірні прояви у 37,2 %, косметичний синдром у 36,2 %.

При проведенні скринінгу 1 триместру встановлено, що як в основній, так і порівняльній групах параметри фетометрії відповідають регіональним нормативам, узгоджуються з центильними таблицями. Маркери хромосомної патології (зміни назальних кісток і комірцевого простору) визначені з однаковою частотою (по 3 випадки в кожній групі), з хибно позитивною значимістю, за результатами поглибленого дослідження.

Скринінг II триместру дозволив встановити, що базові параметри фетометрії були нижче 50-ї

центилі в основній групі у 43,2 % спостережень, в тому числі, у 11,8 % – в межах 25 –10 центилей. В контрольній лише в 13,7 % параметри росту плода були нижче 50-ї центилі і з них 2 % – нижче 25-ї. Цей факт можна трактувати як ознаку дещо зниженого потенціалу внутрішньоутробного росту в осіб з НДСТ. Відставання нижче 10-ї центилі на етапі скринінгу II триместру не встановлено в жодному випадку.

Отримані нами дані УЗ цервікометрії наведено в таблиці 1. Як видно із таблиці, ні в порівняльній, ні в основній групах жінок довжина шийки матки з прогресуванням вагітності, з I триместру до II, суттєво не змінилася, не мала відмінностей між вперше вагітними і народжуючими повторно. Поряд з цим, зіставлення середніх показників дозволяє відмітити протилежні тенденції в групах: в напрямку зменшення у жінок з НДСТ, і навпаки, до збільшення у НДСТ-незалежних жінок. В результаті на момент скринінгу II триместру визначилася достовірна відмінність довжини шийки в залежності від наявності НДСТ в бік її скорочення.

Товщина шийки матки в основній групі при прогресуванні вагітності дещо збільшилася, а в контролі залишилася без змін. Зіставлення динаміки довжини і товщини шийки в основній групі дозволяє припустити певну стабільність обсягу цього відділу вагітної матки протягом періоду дослідження, що корелює з неускладне-

ним перебігом вагітності в межах терміну спостереження (до 22 тиж.).

Діаметр внутрішнього вічка в I триместрі не мав відмінностей між групами, проте в II триместрі був більшим при НДСТ, ніж у жінок з нормальним фенотипом. Одночасно простежувалася динаміка на збільшення діаметра внутрішнього вічка в II триместрі відносно I триместру в основній групі, тоді як в порівняльній групі змін цього показника не знайдено.

Товщина передньої стінки перешийка (в II триместрі вважається за можливе використовувати найменування “нижній сегмент”) як в I, так і в II триместрі була меншою в основній групі, тобто при наявності НДСТ.

Таким чином, загальна динаміка конфігурації шийки матки в обстежених групах має певні відмінності, сутністю яких є чітка залежність від наявності у жінок ознак НДСТ.

У проспективному дослідженні нами проаналізовано клінічні особливості і завершення вагітності у зіставленні з показниками УЗ цервікометрії. В результаті встановлено, що середня тривалість вагітності в основній групі (36,1±1,1 тиж.) достовірно нижча, ніж в порівняльній (38,9±0,8 тиж., p<0,05). На формування цього показника вплинуло те, що абсолютна більшість випадків недоношування вагітності посіла місце в основній групі: 4 пізніх аборти, 6 – дуже ранніх передчасних пологів, 2 – передчасні пологи до

Таблиця 1. Параметри шийки матки при ультразвуковому дослідженні вагітних жінок з НДСТ і нормальним фенотипом

Показники	Основна група (НДСТ +)		Порівняльна група (НДСТ -)	
	11-13 тижнів	18-21 тижнів	11-13 тижнів	18-21 тижнів
Довжина шийки матки (мм)				
<i>середня</i>	35,5±5,1	29,8±3,8 ¹	35,7±3,3	40,5±3,5
<i>діапазон</i>	28-44	24-36	28-45	32-47
<i>вперше вагітні</i>	35,3±4,0	30,6±3,1 ¹	35,4±3,1	40,6±3,6
<i>повторновагітні</i>	35,4±5,5	27,9±2,8 ¹	35,6±3,5	40,2±3,4
Діаметр внутрішнього вічка (мм)				
<i>середній</i>	2,6±0,3	5,1±0,5 ^{1,2}	2,8±0,5	3,4±0,4
<i>діапазон</i>	2-5	3-7	2-5	2-6
Товщина шийки матки (мм)				
<i>середня</i>	25,1±1,6	33,1±2,4 ²	29,2±2,1	29,1±1,9
<i>діапазон</i>	23-29	30-36	27-32	26-31
Товщина передньої стінки нижнього сегмента (мм)				
<i>середня</i>	8,3±0,6 ¹	8,0±0,6 ¹	10,5±0,7	10,0±0,8
<i>діапазон</i>	7-10	7-9	9-13	9-11

Примітки: ¹ – показник достовірності порівняння даних жінок основної і порівняльної груп в аналогічному терміні вагітності;

² – показник достовірності порівняння показників I і II триместрів в межах одної групи.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

34 тижнів. В порівняльній групі мали місце 2 спостереження передчасних пологів (в 32 і 35 тиж.), причинами яких були багатоводдя і реалізація внутрішньоматкового інфікування. Таким чином, при загальній частоті недоношування в обстеженого контингенту на рівні 6,8 % (14 випадків із 204), 85,7 % відбулося у жінок з НДСТ, 71,4 % належать до категорії ВВДТ, і це можна вважати підтвердженням нашої робочої гіпотези, що саме особи з НДСТ є головним джерелом самовільної ВВДТ.

Індивідуальний ретроспективний розгляд кожного випадку ВВДТ з урахуванням особливостей УЗ цервікометрії дозволив відзначити, що в усіх довжина шийки в ході скринінгу II триместру була нижче 30 мм, а в 3 – скорочення шийки поєднувалося з воронкоподібною дилатацією внутрішнього вічка, яка займала близько 50 % довжини цервікального каналу. Подібну картину (U-подібне розширення внутрішнього вічка) ми спостерігали також у 8 жінок основної групи, які мали шийку більш ніж 35 мм в довжину, при тому, що висота “воронки” не перевищувала 1/3 довжини шийки. Серед них ВВДТ і пологів до 34 повних тижнів не було.

Таким чином, відносний ризик недоношування при НДСТ є статистично достовірним (ВР

5,6 при 95 % довірчого інтервалу 1,39-22,23; $p < 0,001$), і об'єктивізації цього ризику сприяє аналіз конфігурації шийки матки в межах скринінгу II триместру. Скорочення шийки менш 30 мм з формуванням воронкоподібною дилатації цервікального каналу асоціюється з НДСТ у вагітної жінки, а також має прогностичне значення ВВДТ ($\chi^2 = 12,5$; $p < 0,001$), що дозволяє розраховувати на ефективність профілактичних заходів при їх своєчасному застосуванні.

Висновки. Наявність НДСТ у вагітної жінки є вірогідною передумовою безсимптомного скорочення шийки матки і ЦН, що дозволяє доповнити підхід до профілактики ВВДТ з позицій прогнозованого ризику, асоційованого зі спадковими порушеннями СТ, який варто враховувати при проведенні УЗ II триместру.

Критерієм прогнозування ЦН у жінок з НДСТ слід вважати скорочення шийки менш 30 мм в терміні вагітності до 22 тиж, з формуванням воронкоподібною дилатації цервікального каналу до 50 % його довжини.

Перспективи подальших досліджень. Використання прогностичного підходу, опрацьованого в даному дослідженні, має перспективу позитивного впливу на рівень невиношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ранние сроки беременности / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А. А. Оразмурадова. – М., 2005. – 448 с.
2. Srinivas S.K., Ernst L.M., Edlow A.G., Elovitz M.A. Can placental pathology explain second-trimester pregnancy loss and subsequent pregnancy outcomes? // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – #10. – P. 402-405.

3. Lee S.E., Romero R., Park Ch.-W., Jun J.K., Yoon H.B. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – 198:633.e1-633.e8.
4. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей: Учебное пособие. – Петрозаводск : ПетрГУ, – 2001. – 60 с.

PREDICTION CTRVICAL INSUFFICIENCY AND SECOND-TRIMESTER PREGNANCY LOSS

©L.G. Nazarenko, Ismail Haniya Rumieh

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. In order to clarify criteria for cervical insufficiency analysis of serial ultrasound studied of the length dependence on the availability of cervical dysplasia tissue was performed. Established that connective tissue dysplasia is relevant risk factor of second trimester pregnancy loss and is associated with cervical insufficiency.

KEY WORDS: cervix, miscarriage, connective tissue dysplasia.