

©А. В. Павлов, А. В. Кулида, И. А. Панова, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкіна

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ УГРОЗЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ

ФБГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Иваново

ЧИННИКИ ПЛАЦЕНТАРНИХ ІМУНОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ЗАГРОЗИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПІЗНІХ ТЕРМІНІВ. Проаналізовані структурні зміни в 40 плацентах при загрозі невиношування вагітності (основна група) і в 20 плацентах (контрольна група) - при неускладненому протіканні вагітності. У плацентах при загрозі невиношування вагітності виявлена гіпоплазія органу І, ІІІ ступеня, що поєднується в 98,7 % випадків із запальними змінами у вигляді базального, парієтального децидуїту і судинно - стромального вилузіту проміжних і термінальних ворсин. Маніфестація запалення з ранніх етапів фетогенезу (20-22 тиждень) супроводжується гіпоплазією плаценти, порушенням формування процесів компенсації, що у поєднанні із запаленням і розладами материнсько – плодового кровообігу призводить до розвитку хронічної плацентарної недостатності. Персистенція запалення в плаценті у поєднанні із збільшенням відносного вмісту CD62L+ нейтрофілів і посиленням експресії мРНК MMP 9 нейтрофілами на системному рівні призводять до допологового вилиття навколоплідних вод і передчасних пологів.

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ УГРОЗЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНИХ СРОКОВ. Проанализированы структурные изменения в 40 плацентах при угрозе невынашивания беременности (основная группа) и в 20 плацентах (группа контроля) - при неосложненном течении беременности. В плацентах при угрозе невынашивания беременности выявлена гипоплазия органа I, III степени, сочетающаяся в 98,7 % случаев с воспалительными изменениями в виде базального, париетального децидуита и сосудисто - стромального виллузита промежуточных и терминальных ворсин. Манифестация воспаления с ранних этапов фетогенеза (20-22 неделя) сопровождается гипоплазией плаценты, нарушением формирования процессов компенсации, что в сочетании с воспалением и расстройствами материнско – плодового кровообращения приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности. Персистенция воспаления в плаценте в сочетании с увеличением относительного содержания CD62L+ нейтрофилов и усилением экспрессии мРНК MMP9 нейтрофилами на системном уровне приводят к дородовому излитию околоплодных вод и преждевременным родам.

THE PLACENTAL AND IMMUNOLOGICAL FACTORS OF THE THREATENED ABORTION AT LATE STAGE. The analysis of the structural changes in 40 placentas during threatened abortion (main group) and in 20 placentas of women with uncomplicated pregnancy (control group) was performed. The placental hypoplasia of I and III degree, accompanied in 98,7 % of cases by the inflammatory changes such as basal, parietal deciduitis and vascular-stromal villousitis of intermediate and terminal villous, was noted in women with threatened abortion. Manifestation of inflammation and impairment of formation of compensation process were associated with hypoplasia during early stages of fetogenesis (20-22 weeks). These alterations, associating with inflammation and disturbances of maternal-fetal blood circulation, led to the development of the chronic placental insufficiency. Persistence of inflammation in placenta, increase of the amount of CD62L+ neutrophils and elevation of the MMP9 mRNA expression by neutrophils at systemic level might led to the premature rupture of membranes and preterm delivery.

Ключові слова: невиношування вагітності, плацента, нейтрофіли.

Ключевые слова: невынашивание беременности, плацента, нейтрофилы.

Key words: threatened abortion, placenta, neutrophils.

ВВЕДЕНИЕ. Невынашивание беременности является одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. Особое внимание отводится невынашиванию беременности в поздние сроки, поскольку частота прерывания беременности в III триместре составляет 30 % [1], а мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8 – 13 раз чаще, чем при своевременных [2]. Сложность решения этой проблемы обусловлена многочисленностью причин, несовершенством методов диагностики и лечения. Все больше исследователей приходят к выводу о значимой роли иммунных нарушений в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» при невынашивании беременности [3]. На сегодняшний день остаются мало изученными особенности активности факторов врожденного иммунитета на системном и локальном уровнях при угрозе невынашивания беременности в поздние сроки. Из-

вестно, что большинство из этих факторов играют важную роль в структурной перестройке плаценты, в иницировании регулярной родовой деятельности, раскрытии шейки матки и разрыве плодных оболочек [4,5].

Целью исследования явилось сопоставление патоморфологических изменений в плаценте с особенностями экспрессии CD62L молекул и мРНК MMP9 нейтрофилами периферической крови у женщин с угрозой прерывания беременности в сроке 22-33 недели при наличии инфекционного фактора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основную группу (I гр.) составили 40 женщин с угрозой прерывания в 22-33 недели и их последы, в контрольную группу (II гр.) объединены 20 женщин с неосложненным течением беременности и их последы. С целью характеристики инфекционного фактора в периферической крови женщин I и II групп методом ELISA определяли

уровень IgM и IgG антител к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу, Chlamydia Trachomatis, IgA и IgG антител к Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma Hominis. Для оценки иммунологического статуса женщин из крови выделяли обогащенную популяцию нейтрофилов, используя стандартный метод скорости центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина. Поверхностный фенотип определяли с помощью моноклональных антител методом проточной цитофлуориметрии. В качестве флуорохромной метки использовали флуорисцеин изотиоцианат (FITC). В исследовании использовали конъюгированные с FITC анти-CD62L антитела. Уровень экспрессии мРНК MMP9 нейтрофилами оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Морфологическое исследование последов включало определение органомерических параметров органа, макроскопическое описание и обзорную гистологию с окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином. Статистический анализ результатов исследования осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Беременные с угрозой прерывания были сопоставимы с женщинами контрольной группы по среднему возрасту ($25,6 \pm 2,3$ и $26,6 \pm 2,6$ лет соответственно). Частота гинекологических заболеваний у женщин основной группы была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Воспалительные процессы гениталий (кольпит, аднексит, эндометрит) в анамнезе достоверно чаще наблюдались в I гр. (скорректированное ОШ 3,16; 95 % ДИ 1,17-8,51, $p < 0,01$). Артифициальные аборт в анамнезе в большем проценте случаев также выявлены у женщин с угрозой невынашивания беременности (скорректированное ОШ 5,5; 95 % ДИ 1,46-20,75, $p < 0,01$).

Настоящая беременность у женщин I группы в 60 % случаев завершилась родами в срок, 40 % пациенток родили преждевременно. У всех женщин II гр. имели место срочные роды. Беременность пациенток основной группы чаще протекала на фоне анемии легкой степени ($p < 0,05$) и острых респираторных вирусных инфекций ($p < 0,05$), а роды достоверно чаще осложнялись ПОНРП и преждевременным разрывом плодных оболочек ($p < 0,05$ в обоих случаях).

При обследовании на ВУИ в исследуемых группах не выявлено достоверных различий по частоте хронического вирусного, бактериального и вирусно-бактериального инфицирования. При этом более чем у 80 % женщин обеих клинических групп обнаружены маркеры хронического вирусно-бактериального инфицирования с наиболее частым сочетанием IgG HSV1,2 с Ureaplasma Urealyticum и Chlamydia Trachomatis. Маркеры острого воспаления, в частности уреаплазменной этиологии ($p < 0,05$), достоверно чаще определялись в I группе.

В ходе сравнительного морфологического анализа плацент исследуемых групп выявлены следующие структурные особенности. Как в основной, так и в группе контроля, преобладали плаценты овальной и округлой форм с центральным и парацентральным прикреплением пупочного канатика. В семи плацен-

тах основной группы по ходу пупочного канатика определялись ложные узлы с гипертрофией вартонова студня и извитым ходом сосудов в них. В I группе достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностирована гипоплазия вартонова студня, которая носила локальный характер и преимущественно выявлялась в зоне прикрепления пуповины. Во II группе описанные выше изменения диагностированы лишь в трех случаях.

В основной группе выявлено достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля снижение органомерических параметров плацент с доминированием гипоплазии I и III степени. Как правило, гипоплазия провизорного органа сочеталась с недоразвитием вартонова студня и наличием ложных узлов по ходу пуповины.

В ходе обзорной гистологии в плацентах основной группы выявлены следующие патологические изменения. Так, базальный и париетальный децидуит смешанной вирусно-бактериальной этиологии диагностирован в 23 % случаев. Воспаление в базальной пластинке в 63 % случаев сочеталось с пролиферативным виллузитом промежуточных и терминальных ворсин, а в 27 % - со стенозирующим васкулитом створчатых ворсин первого и второго порядков. Следует отметить, что во 98,7 % случаев воспалительные изменения были обнаружены в плацентах со сниженными органомерическими параметрами.

Из хронических нарушений материнского и плодового кровообращения в основной группе достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностированы геморрагические и ишемические инфаркты. Мелкоочаговые и пылевидные петрификаты в базальной пластинке и стромах ворсин с одинаковой частотой определялись в плацентах как I - й, так и II - й групп. Отложения фибрина выявлялись в интервиллезном пространстве, в зонах некроза эпителия ворсин и в составе базальной пластинки. При этом субхориально формировались афункциональные зоны, представленные группой створчатых и промежуточных ворсин, «склеенных» фибрином.

Общепатологические изменения в плацентах основной группы сочетались с развитием адаптационных и компенсаторных процессов. Адаптивные процессы определялись во всех плацентах и характеризовались полнокровием промежуточных и терминальных ворсин. Из компенсаторных процессов преобладали гиперплазия синцитиальных почек и капилляров терминальных ворсин с формированием синцитиокапиллярных мембран. В единичных плацентах основной группы выявлена гиперплазия терминальных ворсин.

На основании сопоставления органомерических параметров плацент, воспалительных изменений в структурах ворсинчатого дерева и базальной пластинки, хронических нарушений материнского и плодового кровотока диагностирована плацентарная недостаточность, которая в силу выраженности адаптационных и компенсаторных процессов была компенсированной (76,5 %) и субкомпенсированной (23,5 %).

Исследование показателей иммунного ответа у женщин с угрозой невынашивания в 22-33 недели беременности показало, что относительное содержа-

ние CD62L+ нейтрофилов на системном уровне составило 62,85 %, что достоверно выше аналогичного параметра у женщин II группы ($p < 0,001$). Уровень экспрессии мРНК MMP9 нейтрофилами периферической крови в группе женщин с угрозой невынашивания беременности в 24 раза превышал соответствующий показатель в контрольной группе и составил $72,74 \pm 34,25$ копий пар $^2 \cdot 10^3$ /мкл ($p < 0,05$).

Таким образом, одним из основных плацентарных факторов угрозы прерывания беременности поздних сроков является сочетание базального и париетального децидуита с сосудисто-стромальным виллузитом промежуточных и терминальных ворсин. Манифестация воспаления с ранних этапов фетогенеза (20-22 неделя) сопровождается гипоплазией плаценты, нарушением формирования структурной основы компенсаторных процессов, что в сочетании с воспалением и расстройствами материнско – плодового кровообращения приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности.

Усиление экспрессии CD62L+ нейтрофилов в периферической крови у женщин с угрозой невынашивания беременности в поздние сроки может быть одним из механизмов, определяющих адгезию периферических нейтрофилов к эндотелию и усиленную миг-

рацию нейтрофилов в ткань шейки матки, плодные оболочки и ворсинчатый хорион [6]. Увеличение экспрессии мРНК MMP9 нейтрофилами индуцирует процессы гидролиза коллагена и эластина компонентов экстрацеллюлярного матрикса шейки матки и плодных оболочек, что и определяет возникновение угрозы невынашивания беременности.

ВЫВОДЫ. 1. Гипоплазия плацент, базальный и париетальный децидуит, сосудисто-стромальный виллузит, нарушения материнского и плодового кровообращения являются основными плацентарными факторами невынашивания беременности поздних сроков.

2. Персистенция воспаления в плаценте в сочетании с увеличением относительного содержания CD62L+ нейтрофилов и усилением экспрессии мРНК MMP9 нейтрофилами на системном уровне приводят к дородовому излитию околоплодных вод и преждевременным родам.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Результаты наших исследований могут использоваться для проведения дальнейших исследований по выявлению иммуногистохимической детализации факторов врожденного иммунитета в элементах плаценты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В. М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 3. – С. 43 - 47.
2. Козлов П.В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Вестник гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №2. – С. 72.
3. Киселева Е. П. Новые представления о противои-
нфекционном иммунитете // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1., № 1. - С. 9 - 14.

4. Соболева Г. М., Сухих Г. Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // Акушерство и гинекология. - 2007. - №1. - С. 5 - 8.
5. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. [Текст] / О. В. Макаров [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 176 с.
6. Cdc25A-driven proliferation regulates CD62L levels and lymphocyte movement in response to interleukin-7 / C. Kittipatarin [et al.] // Exp. Hematol. – 2010. – Vol. 38, № 12. – P. 1143 – 1156.

Отримано 06.12.11