

УДК: 618.33/36-001.28-056.7:614.73:575

Куц О.Г., Злобіна О.В.

КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ АНАЛІЗ РОЗПОДІЛЕННЯ CD5⁺-ЛІМФОЦИТІВ В ДЕЦИДУАЛЬНІЙ ОБОЛОНЦІ МАТКИ В I-У І II-У ПЕРІОДАХ ВАГІТНОСТІ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПРИ САМОВІЛЬНОМУ ВИКИДНІ

Запорізький державний медичний університет

Жіноча консультація поліклініки ім. 8-го Березня м. Запоріжжя

Метою дослідження стало вивчення топографії і чисельності CD5⁺-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки в I-у і II-у періодах вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності і при самовільному викидні. Для вивчення топографії V₁-лімфоцитів використовували імуногістохімічний метод. Підраховували чисельність CD5⁺-V₁-лімфоцитів на 1мм². При дослідженні CD5⁺-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки I-го періоду вагітності встановлено, що вони мають середній діаметр, витягнуту цитоплазму і ексцентричне ядро. У II-у періоді вагітності, який завершувався самовільним викиднем кількість CD5⁺-V₁-лімфоцитів на 1мм² становить 27,68. Таким чином, до будови DALT – лімфоїдної тканини асоційованої з децидуальною оболонкою матки в I-у триместрі вагітності належать CD5⁺-V₁-лімфоцити. У II-у періоді вагітності після самовільного викидня виявляється зростання чисельності CD5⁺-V₁-лімфоцитів втричі, що може бути однією з причин відміни імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід.

Ключові слова: вагітність, викидень, плацента, CD5⁺-V₁-лімфоцити

Стаття є фрагментом НДР кафедри анатомії людини «Лектингістохімічна характеристика морфогенезу органів і тканин в ранньому постнатальному періоді онтогенезу» 0109 У 003986

Вступ

В масштабах всієї планети і особливо в Україні забруднення навколишнього середовища приймає все більші розміри в наслідок багатьох екологічних катастроф. Значення цих порушень безпосередньо ілюструється тим, що дефекти розвитку ембріону і плоду, які мають суто генетичні природу, становлять 2–3% від загальних випадків дизонтогенезу, тоді як останні в 97–98 % є природженою патологією епігенетичного походження і пов'язані з різними несприятливими впливами зовнішнього середовища на організм вагітної [3]. Тому особливої уваги потребує вивчення будови лімфоїдної тканини асоційованої з плацентою.

З 2003 року в науковій літературі використовують термін – лімфоїдна тканина, асоційована з децидуальною тканиною матки (DALT – decidua associated lymphoid tissue) За даними L. Mincheva–Nilsson та ін. (2003) вона представлена НК–клітинами, γδ–, αβ–Т–лімфоцитами, дендритними клітинами і макрофагами. Автори зауважують, що В–лімфоцити майже відсутні в децидуальній тканині. Інші автори стверджують, що В–лімфоцитів менше 1 % від загальної кількості лімфоцитів [16], за даними інших науковців показано, що на ранніх етапах вагітності децидуальна оболонка людини має 5–15 % В–лімфоцитів [17]. До того ж майже всі дослідження проведено протягом першого триместру гестації з використанням проточної цитометрії [7].

Крім того, відомо, що ретроплацентарна кров суттєво відрізняється від периферійної за рівнем імуноглобулінів. Лише в ретроплацентарній сироватці вагітних жінок в 50 % детектуються цитотоксичні антитіла до Т– або В–лімфоцитів плоду [14]. Такі факти вказують на наявність гуморального імунітету матки і децидуальної обо-

лонки, до яких належать V₁–, V₂–лімфоцити та антитіла, які вони синтезують. Не дивлячись на антигенрозпізнаючу і елімінуючу, навіть цитотоксичну функцію антитіл, плацента еволюційно добре адаптована до дії антитіл, так як вона виконує функції імуносорбенту, що здатний елімінувати велику кількість антифетальних антитіл без ознак пошкодження плаценти [18].

Теоретично, при фізіологічно перебігаючій вагітності мають домінувати найбільш еволюційно архаїчні ланки імунітету – V₁– і γδ–Т–лімфоцити, що забезпечує вроджений імунітет, та як більш відповідальні за розвиток імунологічної толерантності, а при вагітності, що ускладнюється інфекційним процесом мають активуватися V₂– і αβ–лімфоцити, які відповідають за первинну і вторинну імунну відповідь (адаптивний імунітет). Баланс між двома системами місцевого імунітету матки та децидуальної тканини – природного і надбаного, може призвести до двох наслідків вагітності: розвитку патології або формування компенсаторно–присосувальних механізмів, які збережуть вагітність.

Але на сьогодні роль гуморальної ланки імунітету в розвитку вагітності є ще недостатньо з'ясованою і вимагає додаткового вивчення, особливо значення CD5⁺-V₁-лімфоцитів в I-у і II-у періодах вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності і при самовільному викидні.

Мета дослідження

Вивчити топографію і чисельність CD5⁺-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки в I-у і II-у періодах вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності і при самовільному викидні.

Матеріали та методи дослідження

Проведено морфофункціональне дослідження плацент I-го періоду вагітності (15 випадків): в ембріональному періоді з 5 по 8 тижень вагіт-

ності (n=4) і в ранньому плідному періоді з 9 по 12 тиждень вагітності (n=11) після медичного абортів (n=5); і II-го періоду вагітності (21-22 тиждень вагітності після самовільного викидня (n=10).

Для вивчення топографії V_1 -лімфоцитів в матково-плацентарній зоні використовували імуногістохімічний метод з використанням моноклональних антитіл до CD 5 рецептору (фірма "Dako"). За морфологією, на відмінну від більшості „звичайних” V -лімфоцитів, які представлені неактивованими „наївними” клітинами, V_1 -лімфоцити мають характеристику активованих лімфоцитів: вони більше за розміром, більш гранульовані і конститутивно експресують STAT-3 (сигнал активації) [6]. Але більш надійним засобом, який дозволяє диференціювати V_1 - і V_2 -лімфоцити є імуногістохімічний засіб. V_1 -лімфоцити мають маркери Mac-1, IgM^{higt}, B220^{lov} і CD5⁺ [5].

Для кількісного аналізу використовували морфометричну сітку і підраховували чисельність CD5⁺- V_1 -лімфоцитів на 1мм².

Результати та їх обговорення

При дослідженні CD5⁺-лімфоцитів в децидуальній оболонці матки I-го періоду вагітності встановлено, що вони мають середній діаметр – до 15 мкм, витягнуту цитоплазму і ексцентричне ядро. Відкладання часточок бензидину відбувалось по поверхні цитоплазматичної мембрани. CD5⁺-лімфоцити розташовані дифузно по всій товщі децидуальної тканини, переважно навколо судин. Інколи утворюють скупчення від 5 до 10 лімфоцитів.

В період з 5 по 8 тиждень вагітності кількість CD5⁺-лімфоцитів на умовну площу підрахунку становить, в середньому, 11,76 клітин. В ранньому фетальному періоді - з 9 по 12 тиждень – 10, 94 клітин, що не носить достовірно значимої відмінності в порівнянні з ембріональним періодом.

Як відомо з літератури в периферичній крові при фізіологічній вагітності відбувається статистично значиме зниження рівня V_1 -лімфоцитів [10]. Разом з тим в роботах Н.Ю. Сотникової та ін [4] вказується, що на ранніх термінах вагітності спостерігалось достовірне збільшення кількості лімфоцитів з маркерами CD20⁺CD5⁺ в децидуальній оболонці в порівнянні з периферійною кров'ю. На відміну від периферійної крові спостерігалось домінування V_1 -пула над пулом V_2 -лімфоцитів в децидуальній оболонці. Співвідношення двох популяцій V -лімфоцитів (V_1/V_2) в периферичній крові становить 0,57, а в децидуальній оболонці – 1,76. Таким чином, в I-у періоді вагітності відбувається на локальному рівні – рівні децидуальної оболонки, зміщення в бік клітин з класичним фенотипом V_1 -лімфоцитів, які синтезують низкоафінні антитіла широкої специфічності. Такі антитіла можуть мати відношення як до захисту плоду проти інфекцій, так і

проти материнського імунної відповіді на аллоантигени за рахунок регуляції рецепторного репертуару T-лімфоцитів, або за рахунок антиідиопатичних взаємодій [7]. Вірогідно, при вагітності включаються філогенетично більш древні механізми, а адаптивний імунітет відіграє меншу роль. З клінічної практики відомо, що пацієнтки із загрозою переривання вагітності та безпліддям в анамнезі лікують внутрішньовенним введенням імуноглобуліну людини [9]. Імуномодуляція нормальним імуноглобуліном відбувається завдяки пасивно перенесеному блокуванню, або антиідіотипним антитілами, блокадою Fc рецептора, зниженням V -клітинної функції та/або редукцією активації компонентів комплементу [13].

Одним із аргументів ролі V_1 -лімфоцитів в підтримці гестаційного процесу говорить факт, що популяція V_1 -лімфоцитів продукує нормальні антитіла, які мають епітопи, що відіграють головну роль при ксенотрансплантації [15].

Таким чином, V_1 -лімфоцити, джерелом яких є перитонеальна порожнина, якій притаманна функція центрального лімфоїдного органу, виконують важливу роль як фактори природної резистентності, необхідної при вагітності. Селективне зниження циркулюючих V_1 -лімфоцитів під час вагітності в периферичній крові і зростання чисельності в децидуальній оболонці матки у людини може бути одним із механізмів, що відповідають за підтримку імунологічного балансу, необхідного для виживання плоду як чужорідного трансплантату.

Є декілька механізмів, що впливають на позитивний розвиток аллогенної вагітності і спрямовані проти потенційно активної імунної системи матері. Один з них антиідиопатичний механізм контролю, якій здійснюється на рівні секретуємих імуноглобулінів [11]. Найбільше даних отримано в експерименті. Так, доведено, що у мишей під час вагітності виявляється посилення гуморальних імунних реакцій, а також зміщення ізо типу імуноглобулінів від комплементфіксуючого IgG2α до комплементнефіксуючого IgG1-ізо типу, особливо в групі імунних антитіл, реактивних у відношенні аллоантигенів плоду. Експерименти, проведені Bell і Billington, показали, що плацентарні клітини, але не клітини селезінки, можуть ініціювати у невагітних тварин механізми переключення ізо типів в бік IgG1 [12].

У II-у періоді вагітності, який завершувався самовільним викиднем, топографія CD5⁺- V_1 -лімфоцитів суттєво не змінюється в порівнянні з I-м періодом вагітності. Вони так само розташовані дифузно в товщі децидуальної оболонки, іноді утворюючи скупчення до 15-20 клітин, частіше навколо судини. Кількість CD5⁺- V_1 -лімфоцитів на 1мм² становить 27,68 клітин, що в 2,5-3 рази більше ніж в I-у періоді при фізіологічно перебігаючій вагітності. Зростання кількості CD5⁺- V_1 -лімфоцитів має привести до зростання антитілоутворення, що має впливати на перебіг вагітності.

Так, при фізіологічно перебігаючій вагітності в експерименті встановлено, що кількість великих пре-В-клітин виділених із кісткового мозку у вагітних тварин на 6,5 день гестації в середньому становить 10 % від нормальних рівнів. Ще більші зміни стосувалися малих пре-В-лімфоцитів з незрілим фенотипом – IgM⁺, IgD⁺. Функції цих клітин були пригнічені як в кістковому мозку, так і в селезінці. Це означає, що як продукція нових лімфоцитів, так і їх експорт в периферичні лімфоїдні тканини під час вагітності знижується [7].

Але при патологічних станах вагітних, навпаки, зростає кількість В-лімфоцитів в периферичній крові, рівень IgG знижується, а рівень Ig A незначно підвищується [8]. Підвищення чисельності CD5⁺-лімфоцитів у другій спостереження вказує саме на активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету – В₁-лімфоцитів, які синтезують слабо специфічні імуноглобуліни з класу М, які не проходять через фетоплацентарний бар'єр. Це призводить до збиткового відкладання фібриноїду, що було підтверджено роботами при ізоімунному конфлікті в III-у періоді вагітності [1]. Синтез імуноглобулінів В-лімфоцитами децидуальної тканини і пов'язана з ними бар'єрна функція є фактором неспецифічного захисту плоду від імунної системи матері. Бар'єрна функція імунних комплексів полягає в їх участі в імуноабсорбуючих реакціях. За думкою Б.І. Глуховец, Н.Г. Глуховец імуноабсорбуюча функція імуноглобулінів полягає в утворенні пасток для циркулюючих материнських антигенів, а також і для цитотоксичних антитіл по антиідіопатичному механізму розпізнавання [2]. Тому зростання кількості CD5⁺-лімфоцитів в плацентах другої групи спостереження вказує на підвищену секрецію імуноглобулінів з класу А і М, що беруть участь в усуненні аутоантигенів, які походять з клітин і тканин, які руйнуються з якихось причин. Встановлено, що кількість CD5⁺-лімфоцитів корелює із зростанням деструктивних процесів в плаценті у третьому триместрі вагітності [1]. Тобто за рахунок зростання чисельності CD5⁺-лімфоцитів і продукуємих ними антитіл мав би формуватися компенсаторний механізм підтримки імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід, але відбувся зрив імунологічної толерантності, вірогідно, із за активації інших ланок імунітету, що буде досліджено у майбутньому.

Стосовно виявлення CD5⁺-В₁-лімфоцитів в плодовій частині плаценти питання є вирішеним. Становлення гуморальної ланки імунітету дитини відбувається після народження, тому CD5⁺-В₁-лімфоцити не були виявлені в плодовій частині плаценти.

Висновки

1. До будови DALT – (decidua associated lymphoid tissue) – лімфоїдної тканини асоційованої

з децидуальною оболонкою матки в I-у триместрі вагітності належать CD5⁺-В₁-лімфоцити, що контролюють неспецифічний гуморальний імунітет.

2. У II-у періоді вагітності після самовільного викидня виявляється зростання чисельності CD5⁺-В₁-лімфоцитів втричі ніж у I-у триместрі вагітності при фізіологічно перебігаючій вагітності, що може бути однією з причин відміни імунологічної толерантності в системі мати-плацента-плід.

Література

1. Волошин М. А. Виявлення В-лімфоцитів у плаценті при резус-ізоімунному конфлікті матері та плоду / М. А. Волошин, О. Г. Куц // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (2). – С. 290–293.
2. Глуховец Б. И. Патология послета / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб. : ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
3. Зубжицкая Л. Б. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций / Л. Б. Зубжицкая, Н. Г. Кошелева, О.Н. Аржанова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – № 3. – С. 43–49.
4. Иммунологическая загадка беременности / [Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Ю. С. Анциферова и др.]. – Иваново : Изд. МИК, 2005. – 276 с.
5. Паращук Ю. С. Состояние фетоплацентарного комплекса при материнской инфекции / Ю. С. Паращук, С. В. Покрышко // Инфекционный контроль. – 2000. – № 1–2. – С. 13–14.
6. Сидорова Е. В. Роль В-клеток в функциональной активности Т-лимфоцитов / Е. В. Сидорова // Успехи совр. биологии. – 2005. – Т. 125, № 4. – С. 411–418.
7. Сотникова Н. Ю. Механизмы регуляции гуморальных иммунных реакций при синдроме задержки развития плода / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова // Акушерство и гинекология. – 2008. – №1 – С. 23–26.
8. Диленко Е. Л. Фетоплацентарные изменения у детей высокой группы риска по развитию аллергического заболевания на первом году жизни / Е. Л. Диленко, Н. И. Цирельников, И. М. Поздняков [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 62.
9. Судомо І. О. Частота та структура імунних зрушень та місце імунотерапії внутрішньовенним введенням імуноглобуліну у пацієнток із загрозою переривання вагітності та безпліддям в анамнезі / І. О. Судомо, В. П. Чернишов, О. М. Мозкова [та ін.] // Здоров'я жінчини. – 2005. – № 4 (24). – С. 107–111.
10. Bisset L. R. Altered humoral immunoregulation during human pregnancy / L. R. Bisset, T. M. Fiddes, W. R. Gillet [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 1990. – V. 23. – P. 4–9.
11. Susiu-Foca N. Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy / N. Susiu-Foca, E. Reed, C. Rohowsky [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. Usa. – 1983. – V. 80. – P. 830–835.
12. Bell S. Major anti-paternal alloantibody induced by murine pregnancy is non-complement-fixing IgG1 / S. Bell, W. D. Billington // Nature. – 1989. – V. 288. – P. 387–388.
13. Coulan C. B. Immunotherapy for treatment spontaneous abortion / C. B. Coulan // Immunology of Human Reproduction. – 1995. – P. 425–442.
14. Clark C. The Role of Immunoglobulins in Neonatal Rhesus Haemolytic Disease / C. Clark // Biodrugs. – 2001. – № 15 (8). – P. 533–554.
15. Ohdan H. Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation / H. Ohdan, W. Zhou, Y. Tanaka [et al.] // Am. J. Transplant. – 2007. – V. 7, № 9. – P. 2190–2194.
16. Mincheva-Nilsson L. Immunomorphologic studies of human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov, Yeung M. Mo-Way [et al.] // J. Immunol. – 1994. – V. 152. – P. 2020–2032.
17. Miyazaki S. Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy deciduas / S. Miyazaki, H. Tsuda, M. Sakai, S. Hori // J. of Leukocyte Biology. – 2003. – V. 74. – P. 514–522.
18. Wegmann T. G. The ability of the murine placenta to absorbition monoclonal anti-fetal h-2 K-antibody from the maternal circulation / T. G. Wegmann, T. R. Mosmann, G. A. Carlson [et al.] // J. Immunol. – 1979. – V. 123. – P. 1020–1023.

Реферат

КОЛИЧЕСТВЕННИЙ І КАЧЕСТВЕННИЙ АНАЛІЗ РАПРЕДЕЛЕННЯ CD5⁺-ЛИМФОЦИТОВ В ДЕЦИДУАЛЬНІЙ ОБОЛОЧКЕ МАТКИ В I-М І II-М ПЕРИОДАХ БЕРЕМЕННОСТІ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО АБОРТА

Куш О.Г., Злобина О.В.

Ключевые слова: беременность, выкидыш, плацента, CD5⁺-B₁-лимфоциты

Целью исследования стало изучение топографии и количества CD5⁺-лимфоцитов в децидуальной оболочке матки в I-м и II-м периодах беременности. Для изучения топографии CD5⁺-B₁-лимфоцитов использовали иммуногистохимический метод. Подсчитывали количество CD5⁺-B₁-лимфоцитов на 1мм². При исследовании CD5⁺-лимфоцитов в децидуальной оболочке матки в I-м периоде беременности установлено, что они среднего диаметра, с вытянутой цитоплазмой и эксцентричным ядром. Во II-м периоде беременности, который закончился выкидышем, количество CD5⁺-B₁-лимфоцитов на 1мм² - 27,68. Таким образом, в состав DALT – лимфоидной ткани ассоциированной с децидуальной оболочкой матки в I-у триместре беременности входят CD5⁺-B₁-лимфоциты. Во II-м периоде беременности после выкидыша увеличивается количество CD5⁺-B₁-лимфоцитов, что может быть одной из причин отмены иммунологической толерантности в системе мать-плацента-плод.

Summary

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF CD5⁺-LYMPHOCYTE DISTRIBUTION IN DECIDUAL MEMBRANE OF UTERINE DURING I AND II PERIODS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND AFTER SPONTANEOUS ABORTION

Kushch O.G., Zlobina O.V.

Key words: pregnancy, abortion, placenta, CD5⁺ - B₁ lymphocytes

The research was aimed to study the trophism and quantity of CD5⁺-lymphocytes in decidual membrane of uterine during I and II periods of pregnancy. To investigate topography of CD5⁺-B₁-lymphocytes immunohistochemical method was applied. We counted the amount of CD5⁺-B₁-lymphocytes per 1 mm². During the studying CD5⁺-B₁-lymphocytes for the I period of pregnancy they were noticed to be of mean diameter, with elongated cytoplasm and an eccentric nucleus. During the II period of pregnancy which ended with abortion the amount of CD5⁺-B₁-lymphocytes CD5⁺-B₁-lymphocytes per 1 mm² was 27.68. Thus, the composition of lymphoid tissues associated with decidual membrane of uterus in the I trimester included CD5⁺-B₁-lymphocytes. During the II period of pregnancy after abortion the amount of CD5⁺-B₁-lymphocytes increased that might be a cause for repeal of immune tolerance in the mother-placenta-fetus system

УДК 617.55-056.5-001-089.168-0.84

Малик С.В., Осінов О.С., Дігтяр І.І., Лавренко Д.О., Безручко М.В.

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАНОВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

На основі аналізу лікування 195 прооперованих хворих, що страждали на захворювання органів черевної порожнини та супутнє ожиріння, визначено прогностичні чинники, які впливають на розвиток післяопераційних ранових ускладнень, та за допомогою бінарного логістичного аналізу побудовано алгоритм прогнозу виникнення післяопераційних ранових ускладнень (до- та після-операційно) та побудовано спеціальну розрахункову шкалу ризику виникнення післяопераційних ранових ускладнень.

Ключові слова: логістичний регресійний аналіз, ожиріння, прогнозування, ранові ускладнення.

Постійне зростання серед пацієнтів хірургічних стаціонарів кількості хворих, що страждають на супутнє ожиріння [4], а також значно вища частота виникнення післяопераційної ранової інфекції у цієї категорії пацієнтів, порівняно з хворими з нормальною масою тіла [2, 3], спонукають до пошуку достовірних прогностичних параметрів та розробки способу прогнозування розвитку післяопераційних інфекційно-запальних ранових ускладнень (РУ), що б дозволило оптимізувати вибір лікувальної тактики. З практичної точки зору зручними є способи прогнозу з використанням спеціальних розрахункових шкал [1, 5].

Мета роботи

Розробити алгоритм прогнозу розвитку післяопераційних ранових ускладнень у хворих із супутнім ожирінням.

Матеріали і методи

Було проведено аналіз лікування 195 хірургічних хворих, що страждали на різні захворювання черевної порожнини та супутнє ожиріння, яких було прооперовано. Хворих було поділено на 2 групи: 1 група – 36 (18,5%) пацієнтів із ожирінням, у яких виникли ранові ускладнення, 2 група – 159 (81,5%) – хворі із ожирінням, які мали неускладнений перебіг післяопераційного періоду.