

Памяти профессора
Нонны Георгиевны Кошелевой

© Л. Б. Зубжицкая, Н. Г. Кошелева,
Е. А. Шаповалова, Э. Г. Столпнер

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОЖИРЕНИЕМ

УДК: 618.46-079:618.3:613.25

■ Проведены иммуноморфологическое, гистологическое с применением полутонких срезов биоптатов плацент женщин с метаболическим синдромом и ожирением, а также клинико-лабораторное исследование этих женщин. Иммуноморфологическое исследование плацент женщин с МС и ожирением показало, что наибольший процент выявления фиксированных патогенных ИК, включающих наличие фибриногена, СЗ фракции комплемента, иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов наблюдается в группе женщин с метаболическим синдромом. При параллельном клинико-лабораторном сопоставлении установлено, что наибольшая частота осложнений беременности наблюдается у женщин с метаболическим синдромом, чем у женщин только с ожирением.

При гистологическом исследовании плацент женщин исследованных групп в местах отложения ПИК выявляется повреждение мембран синцитиотрофобласта и мембран эндотелия сосудов. Наблюдаются циркуляторно-дистрофические и некротические процессы с повреждением и разрушением самого синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов. Отложения ПИК в плаценте этих женщин приводит к развитию иммунопатологического процесса с нарушением иммунного гомеостаза, что ведет к развитию плацентарной недостаточности и неблагоприятно сказывается на исходе беременности и родов, а также на состоянии плода и новорожденного.

■ **Ключевые слова:** метаболический синдром; ожирение; беременность; плацента.

Частота метаболического синдрома и ожирения среди жителей Европы, Америки, России продолжает увеличиваться. Впервые проявления метаболического синдрома могут наблюдаться во время беременности в форме гипертензии (АГ), нарушений толерантности к глюкозе, гестационного сахарного диабета, гиперурикемии и нарушений гемостаза [1, 5, 4, 7]. Метаболический синдром, включая его компоненты, играет важную роль в развитии осложнения течения беременности в виде развития хронической плацентарной недостаточности, преэклампсии (гестоза) и др. В генезе последних, важная роль принадлежит тромбофолитическим сдвигам в системе гемостаза [8, 6, 9].

В генезе тромбозов большое значение придают нарушениям гемостаза, сопровождающим варикозную болезнь или хроническую венозную недостаточность (ХВН). Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей представляет собой клинико-морфологический синдром, развивающийся при нарушении или извращении венозного оттока [3, 2, 8]. ХВН нижних конечностей в настоящее время является самой распространенной патологией сосудистой системы человека. В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы ХВН является наиболее частой экстрагенитальной патологией у беременных и родильниц. Недостаточность венозных клапанов служит ключевым механизмом формирования гипертензии, лежащей в основе большинства, а может быть и всех проявлений ХВН. Одним из важных открытий, объясняющих повреждающий механизм клапанов, стало определение клеточных группировок моноцитов и макрофагов, инфильтрирующих как венозную стенку, так и створку клапанов у всех больных с ХВН. Наличие ХВН во время беременности увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (до 10 %) [6, 9].

Ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия имеют основные значения в формировании метаболических нарушений, которые возникают на фоне эндокринных изменений [10, 3]. По данным литературы, все вышеперечисленные факторы развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности под воздействием экзо- и эндогенных повреждающих факторов. При изменении гомеостатических механизмов иммунной системы эта реактивность приобретает патологический характер и осложняет течение заболевания. В результате иммунологических реакций при беременности, возникающих по принципу антиген-антитело, наступает разрушение коллагеновой структуры соеди-

нительной ткани, выделяются сиаловые кислоты, и снижается устойчивость сосудистой стенки. Постоянный тесный контакт сосудов с кровью, содержащей различные антигенные вещества (токсины, метаболиты, ферменты и др.) способствует развитию гиперэргических реакций аллергического типа. Некоторые авторы рассматривали нейромедиаторные и нейрогуморальные механизмы с точки зрения их регулирующей роли в иммунно-аллергических процессах. Клиническими проявлениями этих реакций, играющих основополагающую роль в возникновении варикозного расширения вен (О. М. Елисеев, 1994), является тромбофлебит на фоне изменившихся свертывающих свойств крови в сторону гиперкоагуляции. Состояние беременных с варикозным расширением вен на разных стадиях заболевания имеет свои особенности во время беременности и после родов, изменяясь под влиянием разнообразных воздействий [8, 6]. Работ, касающихся комплексной оценки иммуноморфологического состояния плаценты и состояния иммунного гомеостаза женщин с метаболическим синдромом и ожирением крайне мало.

Цель работы

Изучение иммуноморфологического, гистологического состояния плаценты и клинического течения беременности у женщин с метаболическим синдромом (МС) и ожирением.

Материалы и методы

Проводилось клинико-лабораторное обследование беременных. Всего обследовано 39 беременных. Первая группа представлена женщинами с признаками метаболического синдрома (МС) — 16, вторая — женщины с ожирением (23). Возраст женщин колебался от 17 до 39 лет. Контрольную группу составили 20 женщин.

Иммуноморфологическое исследование биоптатов центрального и периферического отделов плаценты проводили на криостатных срезах, обработанных по методу Cronenberger с использованием метода прямой и непрямой иммунофлюоресценции с применением специфических сывороток против СЗ фракции комплемента и фибриногена человека (фирма ICN, США), а также моноклональных антител против IgA, IgM и IgG (титр 1:10) и провоспалительных цитокинов IL-1, IL-4 и IL-6, меченых ФИТЦ («Протеиновый контур», СПб). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе Zeiss AxioStar Plus HBO 50/AC и фотографировали с помощью фотокамеры Nikon. В полученных снимках при использовании

компьютерной программы Video-Test-Master оценивали интенсивность люминесцентного свечения в условных единицах (у. е.). Интенсивность свечения считали значительно выраженной при более 30 у. е. (максимальная степень свечения 320 у. е.). Гистологическое исследование проводилось методом полутонких срезов и общепринятым методом.

Результаты исследования

Наиболее частыми осложнениями беременности были гестозы и плацентарная недостаточность (ПН). В I группе частота гестозов была 93,8 %, во II группе — 91,3 %. ПН имела место в 43,7 % в I группе и в 21,6 % во II группе. Из них компенсированная ПН в I группе была в 6,2 %, во II — в 13 %. Рождение доношенных детей с массой тела до 3000 г в I группе таких детей не было, во II группе — 17,2 %. Крупных детей с массой тела 4000 г и более в I группе было 43,7 %, во II — 4,3 %. В асфиксии родилось в I группе 12,4 %, во II — 8,6 %. С оценкой 7 баллов по шкале Апгар родилось 50 % в I группе и 39,1 % во II. Преждевременных родов у женщин с МС было 31,2 %, при ожирении их не было. Кесарево сечение при МС выполнялось в 75 %, при ожирении — в 65 %. Беременные получали лечение с учетом сопутствующей патологии и осложнений беременности.

Иммуноморфологические исследования показали, что в группе женщин с МС, независимо от характера осложнений беременности, патогенный иммунный комплекс (ПИК) выявлен в 100 % наблюдений как в центральной части плаценты, так и на периферии (рис. 1). СЗ фракция комплемента как маркер патогенности и фибриноген — показатель повышенной проницаемости сосудов, выявлены в 100 % наблюдений соответственно (рис. 2). Иммуноглобулины IgA, IgG выявлены в 93,7 % и в 82,2 % в центральной части плаценты и на периферии. Провоспалительные цитокины выявлены также в высоком проценте наблюдений: IL-4 и IL-6 по 81,3 % соответственно (рис. 3). Антивоспалительный IL-10 в 50 % соответственно.

В группе женщин с ожирением все иммуноморфологические депозиты выявлялись в меньшем проценте. ПИК обнаружен в 60,8 %, фибриноген в 86,9 % и 78,2 % в центре и на периферии плаценты, соответственно. СЗ фракция комплемента в 60,8 %. Провоспалительные цитокины также выявлены в меньшем числе наблюдений: IL-4 — 47,8 %, IL-6 — 60 % соответственно, антивоспалительный IL-10 в 43,4 % в центре и в 39,1 % на периферии плаценты. Отложение ПИК и всех иммунологических депозитов наблюдалось на

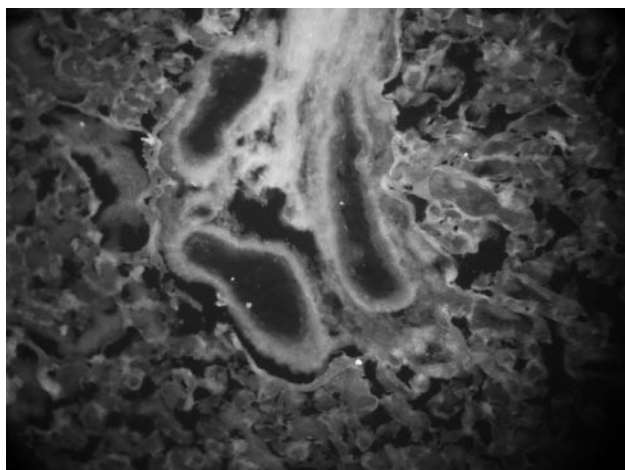


Рис. 1. Метаболический синдром. Специфическое свечение СЗ фракции комплемента на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона. Метод прямой иммунофлюоресценции. $\times 450$. Интенсивность свечения — 280 у. е.

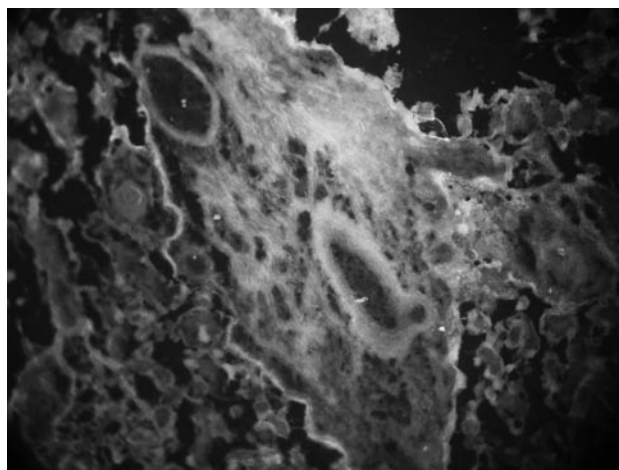


Рис. 2. Метаболический синдром. Специфическое свечение фибриногена на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсин хориона. Метод прямой иммунофлюоресценции. $\times 450$. Интенсивность свечения — 280 у. е.

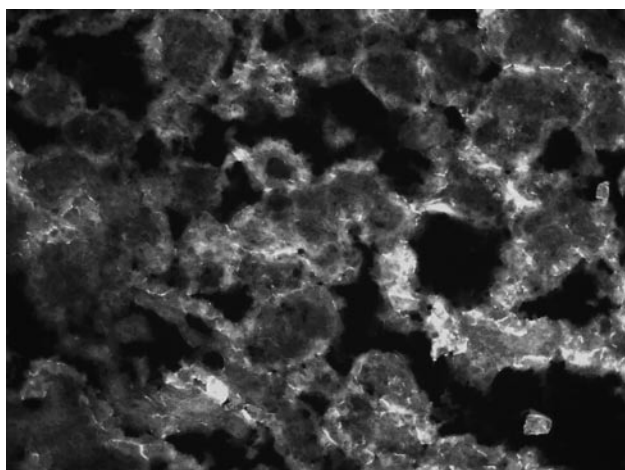


Рис. 3. Ожирение и МС. Специфическое свечение цитокина IL-6 на мембранах синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов. Метод прямой иммунофлюоресценции. $\times 450$. Интенсивность свечения — 300 у. е.

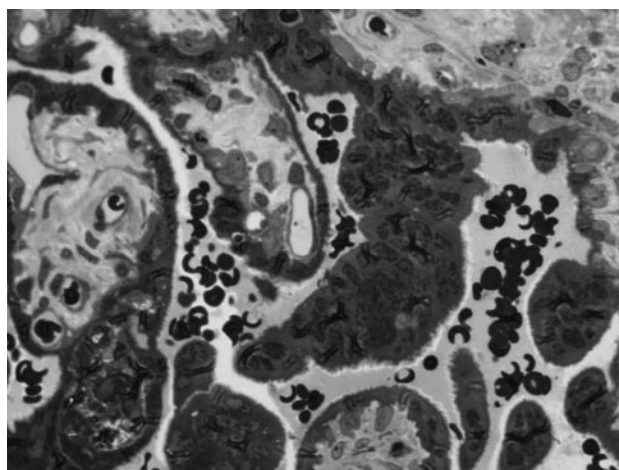


Рис. 4. Метаболический синдром. Разрушение синцитиотрофобласта и массивные отложения фибриногена. Полутонкий срез. $\times 1000$

мембранах синцитиотрофобласта и в мембранах эндотелия сосудов плаценты. В контрольной группе здоровых женщин ПИК не обнаружен. Выявлялись отдельные иммуноглобулины без фиксации СЗ фракции комплемента. При гистологическом исследовании плацент женщин соответствующих групп в местах отложения ПИК наблюдались инволютивно-дистрофические и некротические процессы в окружающих тканях, что приводит к нарушению барьерной функции плаценты и плодных оболочек.

В области отложения ПИК и IL-4, IL-6 наблюдаются дистрофические процессы, разрушение синцитиотрофобласта, массивные отло-

жения фибриноида (рис. 4), выявление очагов некроза и кровоизлияний в базальной пластине. Кроме того, в области отложения ПИК наблюдается лимфоидная инфильтрация. Отложение IL-1, IL-4 и IL-6 в коррелирующих участках эндотелия сосудов, синцитиотрофобласта ворсин хориона и хориальной пластины сопровождается утолщением стенки сосудов с облитерацией их просвета и развитием ангиоматоза (рис. 5, 6), что способствует образованию плацентарной недостаточности, служит фактором нарушения функции фетоплацентарной системы и приводит к нарушению развития внутриутробного плода и возможной его гибели.

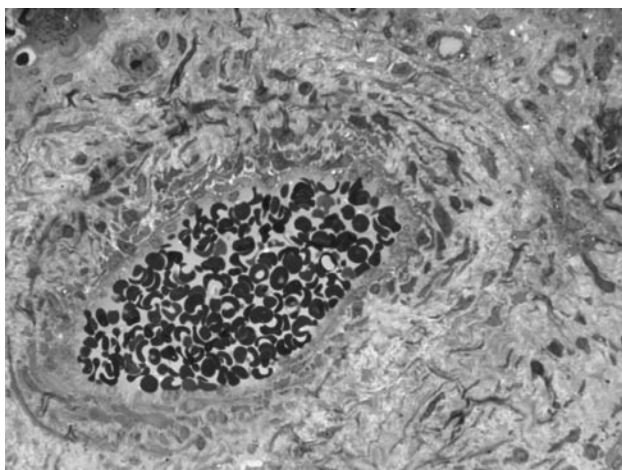


Рис. 5. Метаболический синдром. Утолщение стенки сосудов с облитерацией их просвета. Полутонкий срез. $\times 1000$

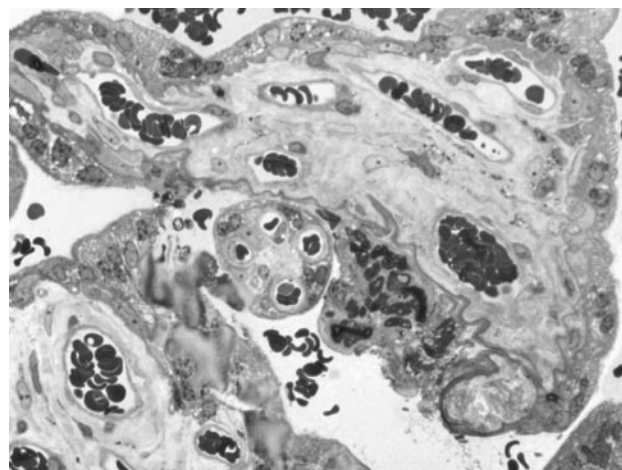


Рис. 6. Гиперплазия капилляров ворсин хориона и полнокровные сосуды. Полутонкий срез. $\times 1000$

Заключение

Результаты исследования установили, что наибольшая частота осложнений беременности имеет место при метаболическом синдроме: плацентарная недостаточность развивается в 2 раза чаще, чем у женщин только при ожирении с преобладанием субкомпенсированной ПН; крупных детей с массой тела 4000 г и более в данной группе в 10 раз больше, чем при ожирении; каждая третья беременность заканчивается преждевременными родами.

Иммуноморфологическое исследование плаценты женщин с МС и ожирением показало, что наибольший процент выявления фиксированных патогенных иммунных комплексов, включающих наличие фибриногена, СЗ фракции комплемента, иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов наблюдается в группе женщин с метаболическим синдромом, по сравнению с группой женщин с ожирением.

При гистологическом исследовании плаценты в местах отложений ПИК выявляется повреждение мембран синцитиотрофобласта и мембран эндотелия сосудов. Наблюдаются циркуляторно-дистрофические и некротические процессы с повреждением самого синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов. Отложения ПИК в плаценте этих женщин приводит к развитию иммунопатологического процесса с нарушением иммунного гомеостаза, что ведет к развитию плацентарной недостаточности и коррелирует с неблагоприятным течением беременности, исходами родов и ухудшением состояния плода и новорожденного.

Литература

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. — М., 2008. — 272 с.

2. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин / Римашевский Н. В. [и др.]. — Ростов н/Д: Рост. ГМУ, 2000. — 161 с.
3. Лобанов М. М. Метаболический фенотип человека / ред. Б. Н. Филатов. — Волгоград, 2009. — 190 с.
4. Макацария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М., 2006.
5. Метаболический синдром у женщин / Беляков Н. А. [и др.]. — СПб, 2005.
6. Мурашко А. В., Красиков Н. В. Хроническая венозная недостаточность и беременность // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 17.
7. Репина М. А. Преэклампсия и материнская смертность. — СПб, 2005.
8. Состояние гемостаза у беременных с варикозной болезнью / Репина М. А. [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1989. — № 8. — С. 67–68.
9. Течение беременности и родов, показатель гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / Мурашко А. В. [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 22.
10. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Сухих Г. Т. [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 45–49.

Статья представлена И. М. Кветным,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

IMMUNOMORPHOLOGICAL RESEARCH OF PLACENTAE
OF WOMEN WITH ADIPOSITY AND A METABOLIC
SYNDROME

Zubzhitskaja L. B., Kosheleva N. G., Shapovalova E. A.,
Stolpner E. G.

■ **Summary:** Researches of these women are spent immunomorphological, histologic with application of

semithin cuts placentae of women with a metabolic syndrome and adiposity, cliniko-laboratory. Immunomorfologicheskoy research of placentae of women with MC and adiposity has shown that the greatest percent of revealing fixed pathogenic IC, including presence fibrinogenae, C3 fractions of complementae, antibodies and proinflammatory citokinae is observed in group of women with a metabolic syndrome. In places of adjournment the PEAK comes to light damage of membranes sincitiotrofoblast and membranes endotelial vessels. Tsirkuljatorno-dystrophic and necrotic processes

with damage most sincitiotrofoblast and endotelial vessels are observed. Adjournment the PEAK in a placenta of these women leads to development immunopatological process with infringement of an immune homeostasis that conducts to development of placental insufficiency and adversely affects an outcome of pregnancy and sorts, and also on a newborn condition.

■ **Key words:** metabolic syndrome; adiposity; pregnancy; placenta.

■ Адреса авторов для переписки

Зубжицкая Людмила Борисовна — д. б. н., ст. н. с. лаборатории патоморфологии.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: lzubzhickaya@mail.ru.

Кошелева Нонна Георгиевна — з. д. н. РФ, д. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского отдела, профессор.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: e.shapovalova@mail.ru.

Шаповалова Елена Андреевна — ст. н. с. I акушерского отделения патологии беременности.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: e.shapovalova@mail.ru.

Стопнер Элина Георгиевна — клинический ординатор.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: e.shapovalova@mail.ru.

Zubzhitskaya Lyudmila Borisovna — PhD, lab. of Patology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: lzubzhickaya@mail.ru.

Kosheleva Nonna Georgievna — MD, Honored figure, leading researcher.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: e.shapovalova@mail.ru.

Shapovalova Elena Andreevna — PhD, department of pathology and pathophysiology of pregnancy.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: e.shapovalova@mail.ru.

Stolpner Elina Georgievna — clinical intern.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: e.shapovalova@mail.ru.