

© Р. В. Павлов¹, С. А. Сельков²,
И. В. Телегина³

¹ ГОУ ВПО Астраханская государственная
медицинская академия

² НИИ акушерства и гинекологии им.
Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

³ ГОУ ВПО Ставропольская
государственная медицинская академия

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В ТКАНИ НИЖНЕГО МАТОЧНОГО СЕКМЕНТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК: 618.5-089.888.61-07

■ В статье представлены результаты сравнительной оценки состояния нижнего маточного сегмента при доношенной беременности и во время срочных родов. Наблюдающаяся при срочных родах структурная перестройка нижнего маточного сегмента с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и факторов роста, участвующих в регуляции репаративного процесса и ангиогенеза, следует рассматривать как факторы, увеличивающие вероятность формирования полноценного рубца на матке.

■ **Ключевые слова:** кесарево сечение; беременность; срочные роды; заживление ран, иммунология.

Введение

Стремительное увеличение частоты абдоминального родоразрешения ставит перед практическим акушерством целый ряд проблем, среди которых необходимо особо отметить выбор метода родоразрешения у пациенток с оперированной маткой при последующей беременности [2, 4, 5, 13]. Как российские, так и зарубежные исследователи сходятся во мнении, что основным резервом для стабилизации и снижения частоты оперативного родоразрешения является как оптимизация подхода к первой операции, так и консервативное родоразрешение пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, которое возможно только при наличии морфологически и функционально полноценного рубца [7, 5, 5, 13, 12]. Ввиду сложности объекта исследования на сегодня недостаточно объективных данных о факторах и механизмах, лежащих в основе формирования полноценного рубца на матке [2, 3, 8, 10]. Одним из перспективных научных направлений в данной области является изучение взаимосвязи между временем выполнения операции кесарева сечения и особенностями заживления раны на матке: в ряде исследований показано, что структурные и функциональные изменения миометрия при срочных физиологических родах потенциально оказывают положительное влияние на процесс репарации раны на матке, увеличивая тем самым вероятность формирования полноценного рубца [5, 9, 12, 10]. Целью данного исследования являлось сравнительное изучение структурных и функциональных особенностей нижнего маточного сегмента при доношенной беременности и во время срочных физиологических родов.

Методика исследования

У 120 пациенток, родоразрешенных абдоминальным путем, проведена комплексная оценка морфологических и функциональных особенностей нижнего маточного сегмента. В зависимости от времени выполнения абдоминального родоразрешения пациентки были разделены на две группы: 60 беременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом порядке при доношенной беременности, и 60 женщин, готовящихся на плановую операцию, которые были прооперированы экстренно в связи с развитием регулярной родовой деятельности. Пациентки обеих групп сопоставимы по возрасту, характеру экстрагенитальной и гинекологической патологии, сроку гестации на момент родоразрешения. У всех женщин предстоящие роды были первыми, ведущим показанием к операции кесарева сечения являлось наличие экстрагенитальной патологии, требующей «выключения» по-

тут, у пациенток второй группы запланированная операция проводилась в активную фазу первого периода родов при целом плодном пузыре.

С целью сравнительной оценки структуры нижнего маточного сегмента при доношенной беременности и во время срочных родов произведено морфологическое и иммунологическое исследование биоптатов нижнего маточного сегмента, полученных при операции кесарева сечения. Материал для гистологического и иммуногистохимического исследования фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин. Полученные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону [6]. Качественное определение коллагена I, III и IV типов проводилось с использованием моноклональных антител («Имтек», Россия) по методике, прилагающейся к наборам. Морфометрическое исследование сосудистого компонента нижнего маточного сегмента включало в себя подсчет количества сосудов, определение среднего диаметра сосудов и среднего диаметра просвета сосудов в пяти произвольных полях зрения [1]. Микроскопическое изучение препаратов и морфометрия проводились с использованием аппаратно-программного комплекса «ВидеоТест-Морфология 5.0». В гомогенате ткани нижнего маточного сегмента произведено определение уровня следующих цитокинов и факторов роста: интерлейкина-1-бета (ИЛ1β), интерлейкина-2 (ИЛ2), интерлейкина-4 (ИЛ4), интерлейкина-6 (ИЛ6), интерлейкина-8 (ИЛ8), интерлейкина-10 (ИЛ10), фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), интерферона-гамма (ИФНγ), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), фактора роста фибробластов (ФРФ). Исследование проводилось с использованием метода ИФА по прилагаемым к наборам методикам.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программы «Statistica», версия 6.0. Для сравнения исследуемых групп по количественным признакам применен непараметрический статистический критерий Манна–Уитни, для сравнения по качественным признакам — двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При микроскопическом исследовании биоптатов нижнего маточного сегмента, полученных при плановом абдоминальном родоразрешении, в миометрии наблюдаются изменения, характерные для доношенной беременности: равномерно окрашенные, гипертрофированные мышечные волокна представлены в виде типично располо-

женных пучков (лежащих в продольном, циркулярном или косом направлении), между которыми определяется рыхлая соединительная ткань в виде тонких прослоек. В толще соединительно-тканых прослоек визуализируются сосуды различного типа с преобладанием венул, капилляров, единичных артерий (рис. 1а).

Гистологическое исследование биоптатов нижнего маточного сегмента, полученных при операции кесарева сечения во время срочных физиологических родов, показало отсутствие четкой структурной ориентации и неравномерное окрашивание мышечных пучков. Между пучками мышечных волокон определяется рыхлая соединительная ткань, как правило, в виде широких полей, в которых располагаются многочисленные сосуды различного типа с преобладанием венул (рис. 1б). Чередование относительно тонких мышечных пучков с гипертрофированными мышечными волокнами потенциально отражает структурную готовность миометрия к сократительной деятельности [3].

При микроскопическом изучении нижнего маточного сегмента во время срочных родов обращает на себя внимание наличие клеточных инфильтратов в соединительнотканых прослойках, представленных нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, а также клетками фибробластического ряда (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии коллагена I, III и IV типов в ткани нижнего маточного сегмента во время доношенной беременности без родовой активности не наблюдается. Во время срочных родов экспрессия коллагена I и III типа в ткани нижнего маточного сегмента также не наблюдается. В то же время отмечается умеренно выраженная экспрессия коллагена IV типа в субэндотелиальном слое сосудистой стенки (рис. 3).

Согласно результатам морфометрии, количество сосудов, а также средние значения их диаметра и диаметра просвета были достоверно ниже в ткани нижнего маточного сегмента при доношенной беременности без родовой активности по сравнению со срочными родами (табл. 1).

При сравнительной оценке содержания цитокинов и факторов роста в гомогенате нижнего маточного сегмента при доношенной беременности и во время срочных родов было установлено, что при развитии регулярной родовой деятельности отмечается достоверно более высокая концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ8, ФНОα и ИФНγ, а также ФРФ и ВЭФР. Содержание ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10 в гомогенате нижнего маточного сегмента было одинаковым,

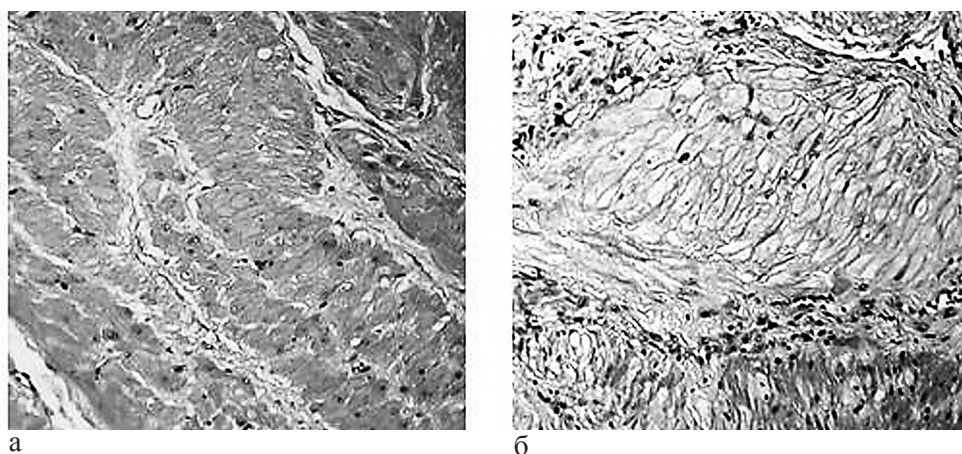


Рис. 1. Нижний маточный сегмент: а) при доношенной беременности; б) во время срочных родов. Гематоксилин-эозин, $\times 200$

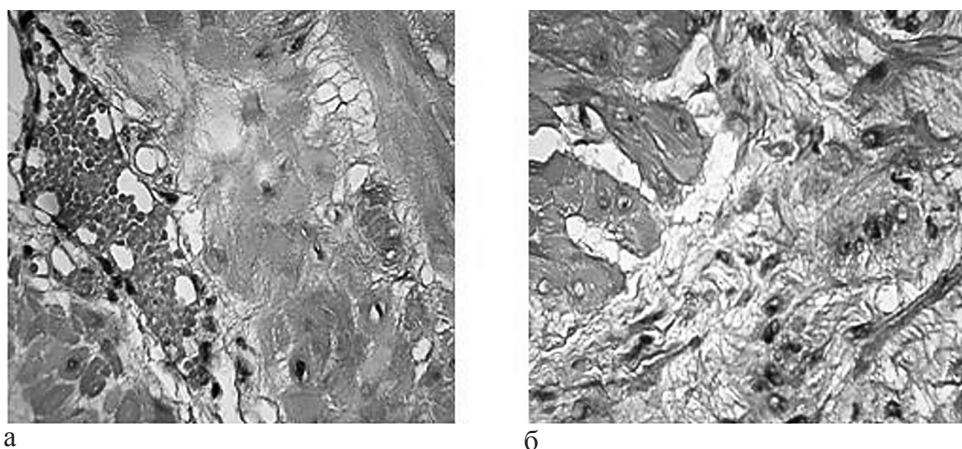


Рис. 2. Нижний маточный сегмент: а) незначительная клеточная инфильтрация при доношенной беременности; б) клеточная инфильтрация соединительнотканых прослоек во время срочных родов. Гематоксилин-эозин, $\times 400$

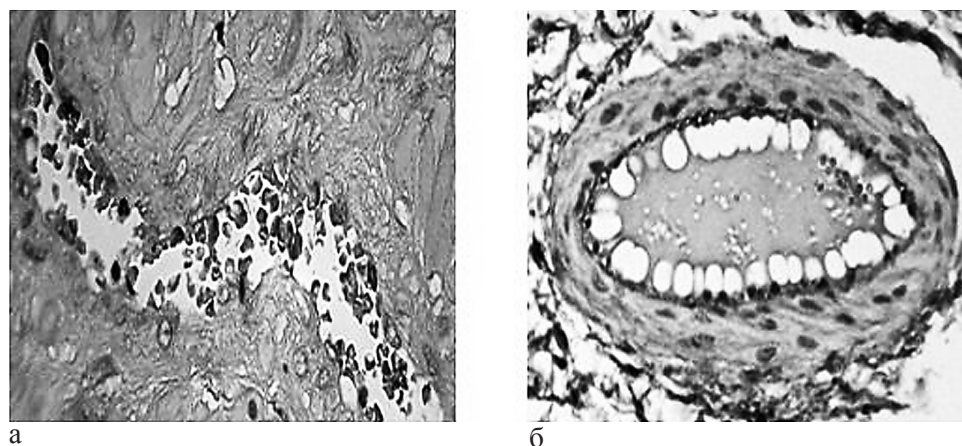


Рис. 3. Нижний маточный сегмент: а) отсутствие экспрессии коллагена IV типа в стенке сосудов; б) умеренная экспрессия коллагена IV типа эндотелиоцитами. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

независимо от времени выполнения операции кесарева сечения (табл. 2).

Обсуждение результатов

Согласно полученным результатам, во время срочных родов нижний маточный сегмент ха-

рактеризуется рядом морфологических и иммунологических особенностей: наряду со структурной перестройкой мышечного компонента происходит увеличение количества сосудов и площади сосудистого русла, отмечается появление клеточной инфильтрации ткани нижнего

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования сосудистого компонента нижнего маточного сегмента при доношенной беременности и во время срочных родов

Показатель	Операция кесарева сечения во время беременности (n=62)	Операция кесарева сечения в родах (n=58)	Достоверность различий между группами, p<0,05
	M±m		
Количество сосудов в 1 мм²	26,1±3,2	37,1±3,9	<0,001
Средний диаметр сосудов, мкм	357,5±26,4	473,4±17,9	<0,001
Средний диаметр просвета сосудов, мкм	10,5±1,5	15,5±2,2	<0,001
n — число пациенток в исследуемых группах; M — среднее значение; m — стандартное отклонение			

Таблица 2

Концентрация цитокинов и факторов роста в ткани нижнего маточного сегмента при доношенной беременности и во время срочных родов

Показатель	Операция кесарева сечения во время беременности (n=62)	Операция кесарева сечения в родах (n=58)	Достоверность различий между группами, p
	M±m		
ИЛ1β, пкг/г	696,9±51,6	959,4±69,7	0,007
ИЛ2, пкг/г	69,3±3,8	70,4±2,7	0,387
ИЛ4, пкг/г	86,4±14,4	98,1±11,6	0,18
ИЛ6, пкг/г	160,9±45,5	153,3±24,4	0,885
ИЛ8, пкг/г	77,9±6,2	810,8±25	<0,0001
ИЛ10, пкг/г	23,8±4,3	21,5±5,3	0,28
ФНОα, пкг/г	16,1±4,2	64,3±12,4	<0,0001
ИФНγ, пкг/г	299,0±13,0	330,0±13,8	<0,0001
ФРФ, основная форма, пкг/г	4567,0±502,9	6360,7±497,3	0,0001
ВЭФР, пкг/г	63,7±14,2	136,7±18,6	0,001
n — число пациенток в исследуемых группах; M — среднее значение; m — стандартное отклонение			

маточного сегмента, преимущественно за счет нейтрофилов и клеток фибробластического ряда. Кроме того, при иммунологическом исследовании ткани нижнего маточного сегмента, полученной во время срочных физиологических родов, обращает на себя внимание достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов, обеспечивающих миграцию и активацию эндотелиальных клеток, лейкоцитов и фибробластов, а также повышение экспрессии факторов роста, участвующих в регуляции репаративного процесса и ангиогенеза. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что совокупность морфологических и функциональных изменений нижнего маточного сегмента во время срочных физиологических родов потенциально обеспечивает более благоприятные условия для последующего течения репаративного процесса и ангиогенеза в области раны на матке после абдоминального родоразрешения. Указанные изменения могут рассматриваться в качестве факторов, увеличивающих вероятность формирования полноценного рубца.

Таким образом, проведение первой операции кесарева сечения во время первого периода срочных физиологических родов позволит увеличить долю пациенток с «состоятельным» рубцом на матке, а следовательно, и количество консервативных родов у женщин с операцией кесарева сечения в анамнезе.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии. — М.: РМАПО, 1996. — 256 с.
2. Айламазян Э. К. Кесарево сечение: общие проблемы и региональные особенности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — Т. LIV, № 4. — С. 3–10.
3. Габидулина Р. И. Рубец на матке после кесарева сечения: хирургические и диагностические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 46 с.
4. Диагностика состояния рубца на матке у беременных, перенесших кесарево сечение / А. В. Горбачева, Л. М. Комиссарова, Е. А. Чернуха [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2008. — №1. — С. 40–44.
5. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. — М.: Миклош, 2006. — 160 с.

6. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 423 с.
7. Морфофункциональная оценка нижнего сегмента матки в конце физиологической беременности и у беременных с рубцом / Э. К. Айламазян, Н. Г. Павлова, Н. И. Поленов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, №4. — С. 11–18.
8. Савельева Г. М., Курцер М. А., Шалина Р. И. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов // Акушерство и гинекология. — 2000. — №5. — С. 3–8.
9. Стрижаков А. Н., Кузьмина Т. Е. Беременность после кесарева сечения: течение, осложнения, исходы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 40–46.
10. Howarth E. S., Scudamore L. W. Can and should we reduce the Caesarean section rate? // АГ-инфо. — 2001. — N 1. — С. 6–9.
11. Impact of labor at prior cesarean on lower uterine segment thickness in subsequent pregnancy / N. Jastrow, R. J. Gauthier, G. Gagnon [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 202, N6. — P. 563–567.
12. Maternal cytokine balance on the third postpartum day is not affected by the mode of delivery after healthy pregnancies / B. Gyarmati, G. Beko, B. Szalay [et al.] // J. Int. Med. Res. — 2010. — Vol. 38, N 1. — P. 208–213.
13. Rupture of the uterine scar during term labor: contractility or biochemistry? / C. S. Buhimschi, I. A. Buhimschi, S. Patel [et al.] // BJOG. — 2005. — Vol. 112. — P. 38–42.
14. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // Physiol. Rev. — 2003. — N 83. — P. 835–870.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MORPHOLOGY AND CYTOKINE LEVEL IN LOWER UTERINE SEGMENT AT FULL-TERM PREGNANCY AND LABOR

Pavlov R. V., Selkov S. A., Telegina I. V.

■ **Summary:** The article includes the results of a comparative study of the lower uterine segment at full-term pregnancy and delivery at term. Restructuring of the lower uterine segment during delivery with increasing concentrations of proinflammatory cytokines and growth factors involved in the regulation of angiogenesis and reparative process, should be considered as factors of wealthy uterine cicatrix formation.

■ **Key words:** cesarean section; pregnancy; labor; wound healing; immunology.

■ Адреса авторов для переписки

Павлов Роман Владимирович — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом последипломного образования ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия». 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

E-mail: rwpavlov@mail.ru.

Сельков Сергей Алексеевич — д. м. н., профессор. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Телегина Ирина Валерьевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия». 355017, Ставрополь, улица Мира, 310.

E-mail: I-3349@yandex.ru.

Pavlov Roman Vladimirovich — D. M. S., Associate Professor at the Obstetrics and Gynecology Department with Postgraduate Education of the Astrakhan State Medical Academy. 414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121. **E-mail:** rwpavlov@mail.ru.

Selkov Sergey Alekseevich — M. D., Professor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034, Saint-Petersburg, Mendelevskaya liniya, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Telegina Irina Valerievna — assistant at the Obstetrics and Gynecology Department of the Stavropol State Medical Academy. 355017, Russia, Stavropol, Mira st., 310. **E-mail:** I-3349@yandex.ru.