

# Взаимосвязь морфологических изменений плаценты при неосложненном пиелонефрите беременных с уровнем ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6

А.В.Харди́ков, А.Ю.Ля́двин  
Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ,

Цель исследования: установить корреляционную связь между гистоморфологическими трансформациями плаценты при различных формах неосложненного пиелонефрита у беременных и уровнем цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6. Установлено существование разнонаправленной статистической закономерности между концентрацией цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 в сыворотке крови беременных с различными формами пиелонефрита и гистоморфологическими характеристиками плаценты.

**Ключевые слова:** беременность, пиелонефрит, морфология плаценты, уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6; корреляционный анализ, прегравидарная подготовка.

## The Interrelation of Morphological Changes of the Placenta during Uncomplicated Pyelonephritis in Pregnant Women with Levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6

A.V.Hardikov, A.Yu.Lyadvin  
Kursk State Medical University, Kursk

The aim of the study was to establish a correlation between histomorphological changes in placenta in various forms of uncomplicated pyelonephritis in pregnant women and the levels of cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. The existence of statistical regularities between the concentration of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 in the serum of pregnant women with various forms of pyelonephritis and histomorphological characteristics of the placenta has been established.

**Keywords:** pregnancy, pyelonephritis, morphology of the placenta, the level of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6; correlation analysis, pregravid preparation.

**Актуальность.** Неосложненный пиелонефрит, занимая одно из ведущих мест в структуре экстрагенитальных патологий беременных, многофакторно воздействует на фетоплацентарный комплекс. Несмотря на солидность истории вопроса, остаются

недостаточно изученными морфологические изменения фетоплацентарного комплекса, при различных вариантах неосложненного пиелонефрита в основе которых лежат иммунологические сдвиги в организме матери, инициированные инфекционным фактором, «запускающим» каскад реакций, прежде всего иммунных, что и явилось основанием для проведенного исследования.

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь между морфологическими изменениями плаценты при различных формах неосложненного пиелонефрита у беременных, и концентрацией провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ гистоморфологических исследований плацент 300 пациенток с неосложненным пиелонефритом во время беременности, разделенных на 3 группы в соответствии с классификацией А. Я. Пытеля и С. Д. Голигорского (1977): гестационный пиелонефрит (1) (n=100); хронический пиелонефрит (ХП) с обострением во время беременности (2) (n=100); хронический пиелонефрит без обострений во время беременности (3) (n=100) и от 50 соматически здоровых женщин (контрольная группа; 4). Пациентки были в возрасте от 19 до 35 лет, медиана составила 27,1 $\pm$ 7,9 года. Критериями отбора в группы сравнения являлось отсутствие у беременных сопутствующего активного инфекционно-воспалительного процесса любой локализации и патологии иммунной системы во время настоящей беременности.

Морфологическое исследование плаценты включало макроскопическое, морфометрическое и гистологическое исследования плаценты. Данные гистоморфологического исследования последов, согласно классификации В.А.Цинзерлинга и В.Ф.Мельниковой (2002), подразделялись на 4 группы: зрелая плацента, послед с воспалительными изменениями, компенсаторно-приспособительными и инволютивно-дистрофическими изменениями [1].

Определение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , и ИЛ-6 в сыворотке крови беременных проводили в период стойкой ремиссии пиелонефрита, с помощью реактивов «Procon» (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для выявления корреляционных связей в группах сравнения, использовалась методика составления вариационных рядов в статистической системе SPSS ExactTests. Частично данные обработаны методами математической статистики в среде электронных таблиц Excel с использованием критерия Стьюдента (t). Статистически достоверными принимались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Выявлено значительное увеличение продукции провоспалительных цитокинов в исследуемых группах по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). При этом существенные различия в концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 наблюдались при различных вариантах пиелонефрита. Продукция ФНО- $\alpha$  была достоверно выше при всех вариантах пиелонефрита (табл. 1), по сравнению с контрольной группой – 36,95 $\pm$ 2,89 пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Наиболее высокая концентрация ФНО- $\alpha$  обнаруживалась при обострении хронического пиелонефрита – 78,73 $\pm$ 8,56 пкг/мл, которая существенно превышала аналогичный показатель в группах с ранее перенесенным гестационным пиелонефритом – 61,45 $\pm$ 6,18 пкг/мл и хрониче-

Группы обследованных	ФНО-α	ИЛ-1β	ИЛ-6
Гестационный пиелонефрит (1) n=25	61,45±6,18*	53,1±5,29*	58,83±6,73
Хронический пиелонефрит с обострением (2) n=25	78,73±8,56*	59,86±5,93*	68,35±8,65*
Хронический пиелонефрит без обострений (3) n=25	48,11±5,48*	40,39±6,24*	52,76±6,34
Контрольная группа (4) n=15	36,95±2,89	26,21±1,87	44,58±4,85

Примечание. \* – различия с контрольной группой достоверны, при  $p < 0,05$ .

Критерии	Гестационный пиелонефрит (1) n=100	ХП с обострением (2) n=100	ХП без обострений (3) n=100	Контрольная группа (4) n=50
Масса последа, г.	483,1±21,0*	451±16,3*	524,4±21,5*	597±18,6
Максимальный диаметр плаценты, см	18,4±0,69	18,2±0,95	19,1±1,03	19,4±0,79
Минимальный диаметр плаценты, см	16,9±1,45	16,7±1,3	17,5±1,56	17,8±0,85
Толщина плаценты, мм	25,3±2,2*	22,1±3,2*	31,8±2,4	33,5±1,3
Длина пуповины, см.	46,1±2,3*	48,3±2,5*	50,4±2,3	52,2±2,4
Диаметр пуповины, см	1,8±0,43*	1,5±0,41*	1,6±0,21	1,7±0,25
Плацентарно- плодный коэффициент	0,15±0,03	0,14±0,04	0,16±0,02	0,19±0,03

Примечание. \* – различия с контрольной группой достоверны, при  $p < 0,05$ .

ским пиелонефритом без обострений (группа 3) 48,11±5,48 пкг/мл ( $p < 0,05$ ).

У пациенток с различными формами пиелонефрита выявлено достоверное увеличение продукции ИЛ-1 в стадию ремиссии при сравнении с контрольной группой (табл. 1) ( $p < 0,05$ ).

Медиана концентрации ИЛ-6 у пациенток с обострением хронического пиелонефрита составила 68,35±8,65 пкг/мл ( $p < 0,05$ ), превышая аналогичный показатель в группах с гестационным пиелонефритом 58,83±6,73 пкг/мл и стойкой ремиссией 52,76±6,34 пкг/мл; а также у пациенток контрольной группы 44,58±4,85 пкг/мл.

Макроскопический анализ плацент выявил что, петрификаты и инфаркты плаценты обнаружены в группах с обострением и гестационным пиелонефритом (в 24,0 и 37,0%, соответственно). Наиболее схожая с группой контроля картина при макроскопическом исследовании плацент выявлена в группе 3 – низкий уровень петрификатов и инфарктов в плаценте (14,0%). Единичные кальциаты и псевдоинфаркты присутствовали в группе контроля (10,0%), что согласуется с данными А.П.Милованова о том, что до 12,0% плацентарной ткани у здоровых женщин изменено за счет инфарктов, псевдоинфарктов и кальциатов [2].

Наименьшая масса последа при сравнении с группой контроля наблюдается при обострении хронического пиелонефрита (451±16,3 г.  $p < 0,05$ ), длина пуповины имела достоверные различия по сравнению с контрольной группой только у пациенток с гестационным пиелонефритом ( $p < 0,05$ ). Диаметр пуповины существенно не различался в сравниваемых группах ( $p > 0,5$ ).

У пациенток с гестационным пиелонефритом и хроническим пиелонефритом с обострением толщина плаценты составила 25,3±2,2 мм и 22,1±3,2 мм, соответственно, что было значительно меньше чем у пациенток с хроническим пиелонефритом без обострения (31,8±2,4 мм), и в контрольной группе (33,5±1,3 мм) ( $p < 0,05$ ), между которыми не было достоверных различий в толщине плаценты ( $p > 0,05$ ).

При анализе морфометрических показателей плацент обращает на себя внимание незначительное снижение плацентарно-плодного коэффициента (ППК) в первой 0,15±0,03 и второй группах 0,14±0,04, по сравнению с группой контроля 0,19±0,03 ( $p > 0,05$ ).

На тенденцию к развитию гипопластических процессов в плаценте также указывает некоторое снижение максимального, минимального диаметров плаценты в группах один и два ( $p > 0,5$ ) (см. табл. 2).

Частота гистологических изменений плацентарных тканей, в зависимости от формы пиелонефрита составила: в 1-й группе 55,0%, во 2-й – 63,0%, 3-й – 28,0%.

Результаты гистоморфологических исследований последа, представленные в табл. 3, повествуют о превалировании у женщин с обострением хронического пиелонефрита изменений воспалительного – 31,0% и инволютивно-дистрофического характера – 24,0% при сравнении с группами 1 и 3, группой контроля.

Инволютивно-дистрофические изменения: очаги гиперплазии стромы ворсин, кальциноза плаценты, склероз терминальных ворсин, кровоизлияния в ткани плаценты и пуповины; встречались с частотой: 18,0% – группа 1; в группах 2 и 3 – в 24,0% и 5,0%, соответственно.

Наибольшая частота 21,0% сочетаний компенсаторно-приспособительных изменений плаценты установлена у пациенток с гестационным пиелонефритом при данной беременности; в группах 2 и 3 данные изменения плаценты составляли 8,0 и 18,0%. Компенсаторно-приспособительные изменения характеризовались полнокроем ворсин хориона, компенсаторным ангиоматозом, истончением синцитиотрофобласта, образованием ворсин промежуточного типа [3].

При сравнении групп с обострением хронического пиелонефрита и гестационным пиелонефритом в последней из них преобладает нормальный тип ворсинчатого дерева – 45,0%.

Результаты микроскопического исследования плацент контрольной группы характеризовались преобладанием нормальной гистоструктуры 79,0%. Инволютивно-дистрофические изменения тканей плаценты диагностированы в 6,0% случаев, на долю компенсаторно-приспособительных изменений пришлось 13,0% случаев, воспалительные изменения составили только 2,0%.

Между зрелым типом плаценты (зрелые ворсины, оболочка и пуповина нормального строения) при гестационном пиелонефрите и уровнем ФНО-α вы-

Таблица 3. Взаимосвязь гистоморфологических изменений плаценты и концентрации цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α у беременных с различными формами пиелонефрита в период ремиссии (пкг/мл, %, r)				
Показатели	Гестационный пиелонефрит (1) n=100	ХП с обострением (2) n=100	ХП без обострений (3) n=100	Контрольная группа (4) n=50
ФНО-α	61,45±6,18	78,73±8,56	48,11±5,48	36,95±2,89
ИЛ-1β	53,1±5,29	59,86±5,93	40,39±6,24	26,21±1,87
ИЛ-6	58,83±6,73	68,35±8,65	52,76±6,34	44,58±4,85
Зрелая плацента	45,0%*	37,0%*	72,0%*	79,0%
	r <sub>1</sub> =-0,45	r <sub>1</sub> =-0,58	r <sub>1</sub> =-0,55	r <sub>1</sub> =-0,50
	r <sub>2</sub> =-0,75	r <sub>2</sub> =-0,82	r <sub>2</sub> =-0,72	r <sub>2</sub> =-0,75
	r <sub>3</sub> =-0,79	r <sub>3</sub> =-0,80	r <sub>3</sub> =-0,89	r <sub>3</sub> =-0,70
Компенсаторно-приспособительные изменения	21,0%*	8,0%*	18,0%*	13,0%
	r <sub>1</sub> =-0,24	r <sub>1</sub> =-0,34	r <sub>1</sub> =-0,30	r <sub>1</sub> =-0,37
	r <sub>2</sub> =-0,82	r <sub>2</sub> =-0,80	r <sub>2</sub> =-0,74	r <sub>2</sub> =-0,71
	r <sub>3</sub> =-0,78	r <sub>3</sub> =-0,69	r <sub>3</sub> =-0,70	r <sub>3</sub> =-0,74
Воспалительные изменения	16,0%*	31,0%*	5,0%*	2,0%
	r <sub>1</sub> =0,72	r <sub>1</sub> =0,74	r <sub>1</sub> =0,72	r <sub>1</sub> =0,70
	r <sub>2</sub> =0,83	r <sub>2</sub> =0,80	r <sub>2</sub> =0,63	r <sub>2</sub> =0,57
	r <sub>3</sub> =0,87	r <sub>3</sub> =0,82	r <sub>3</sub> =0,57	r <sub>3</sub> =0,60
Инволютивно-дистрофические изменения	18,0%*	24,0%*	5,0%*	6,0%
	r <sub>1</sub> =0,37	r <sub>1</sub> =0,44	r <sub>1</sub> =0,45	r <sub>1</sub> =0,24
	r <sub>2</sub> =0,54	r <sub>2</sub> =0,61	r <sub>2</sub> =0,52	r <sub>2</sub> =0,50
	r <sub>3</sub> =0,79	r <sub>3</sub> =0,71	r <sub>3</sub> =0,73	r <sub>3</sub> =0,70

Примечание. r<sub>1</sub> – корреляция с ФНО-α, r<sub>2</sub> – корреляция с ИЛ-1β, r<sub>3</sub> – корреляция с ИЛ-6, \* – различия с контрольной группой достоверны, при p<0,05.

явлена обратная слабая статистическая взаимосвязь r<sub>1</sub>=-0,55. Между нормальной структурой плаценты и содержанием ФНО-α в группах с обострением пиелонефрита (r<sub>1</sub>=-0,58) и без обострений (r<sub>1</sub>=-0,55) выявлена обратная средняя статистическая взаимосвязь. Сильная обратная статистическая зависимость обнаружена между уровнем ИЛ-1β и ИЛ-6 и частотой выявления зрелого типа плаценты у женщин с различными формами неосложненного пиелонефрита (табл. 3).

Между частотой обнаружения воспалительных трансформаций тканей плаценты у женщин с гестационным пиелонефритом и обострением хронического пиелонефрита, и уровнем цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α отмечается прямая сильная корреляционная связь. При хроническом пиелонефрите без обострений процент гистоморфологических изменений плаценты воспалительного характера имеет прямую сильную корреляцию с концентрацией ФНО-α (r<sub>1</sub>=0,72); и прямую среднюю корреляцию с показателями ИЛ-1β, ИЛ-6 (r<sub>2</sub>=0,63 и r<sub>3</sub>=0,57, соответственно).

Взаимосвязь инволютивно-дистрофических изменений плаценты при пиелонефрите с концентрацией ФНО-α носит прямой характер и имеет слабую статистическую зависимость. Между уровнем ИЛ-1β и инволютивно-дистрофическими изменениями выявлена прямая средняя корреляционная взаимосвязь во всех подгруппах. Повышенный уровень интерлейкина-6 влечет за собой увеличение частоты инволютивных изменений тканей плаценты, коэффициент корреляции в сравниваемых группах равнялся: 1 – r<sub>3</sub>=0,79, 2 – r<sub>3</sub>=0,71, 3 – r<sub>3</sub>=0,73.

Уровень провоспалительных цитокинов у беременных с пиелонефритом в стадии полной ремиссии остается выше референтных значений и выше, чем у беременных группы контроля, этот факт указывает на готовность иммунной системы беременных включиться в реализацию системной воспалительной реакции [4].

Сильная обратная корреляция, выявленная между

концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и компенсаторно-приспособительными изменениями плаценты (табл. 3) указывает на возможное снижение компенсаторных возможностей плаценты из-за повышенного уровня данных интерлейкинов в сыворотке крови беременных с неосложненным пиелонефритом.

В ходе исследования, у беременных с различными формами неосложненного пиелонефрита, была выявлена разнонаправленная корреляционная связь между концентрацией цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 в сыворотке крови, в период стойкой ремиссии пиелонефрита и гистоморфологическими трансформациями ткани плаценты.

Полученные данные свидетельствуют о влиянии неосложненного пиелонефрита на формирование и функционирование фето-плацентарного комплекса, посредством «звеньев» системной воспалительной реакции. Данные результаты обосновывают необходимость проведения прегравидарной подготовки, направленной на предотвращение развития пиелонефрита во всех его формах у беременных, а также тщательного наблюдения за формированием и функционированием плаценты.

### Литература

1. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002; 320. / Cinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal'nye infekcii. (Voprosy patogeneza, morfoloicheskoi diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavlenij). Prakticheskoe rukovodstvo. SPb.: Jelbi SPb, 2002; 320. [in Russian]
2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. М.: 1999; 448. / Milovanov A.P. Patologija sistemy mat'-placenta-plod: Rukovodstvo dlja vrachej. M.: 1999; 448. [in Russian]
3. Кондакова Л.И., Мищенко В.А., Кондаков В.И., Смирнов А.В., Краюшкин А.И. Анатомическая характеристика последов женщин с хроническим пиелонефритом. Современные наукоём-

кие технологии. 2014; 12 (часть 1): 7–10. Kondakova L.I., Mishhenko V.A., Kondakov V.I., Smirnov A.V., Krajushkin A.I. Anatomicheskaja harakteristika posledov zhenshin s hronicheskim pielonefritom. Sovremennye naukoemkie tehnologii. 2014; 12 (chast' 1): 7–10. [in Russian]

4. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром си-

стемного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2012; 1: 23–27. / Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Van'ko L.V. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i beremennost' (obzor literatury). Akusherstvo i ginekologija. 2012; 1: 23–27. [in Russian]

---

**Сведения об авторах:**

**Хардинов А.В.** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск

**Лядвин А.Ю.** – ГБОУ ВПО, студент 6 курса лечебного факультета, Курск