

# Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных с диффузным токсическим зобом

Петрухин В.А. • Логутова Л.С. • Шидловская Н.В. • Павлова Т.В. • Малютина Е.С. • Бурумкулова Ф.Ф.

**Актуальность.** Течение беременности и родов у пациенток с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) часто осложняется преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты, сопряжено с повышенной материнской и перинатальной смертностью.

**Цель** – изучить особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при ДТЗ.

**Материал и методы.** Обследованы беременные с ДТЗ ( $n=92$ ) и их новорожденные ( $n=94$ ). На момент родов 86 пациенток были в состоянии клинического и биохимического эутиреоза. При помощи радиоиммунологических и иммуноферментных методов исследовалась функция фетоплацентарного комплекса (оценивали показатели плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротеина, эстриола, прогестерона и кортизола). С использованием ультразвуковых методов изучали фетометрические показатели плода. Для комплексного исследования плацент применяли световую и электронную микроскопию.

**Результаты.** У 87 (94,6%) больных ДТЗ отмечено сочетанное осложнение беременности. Наиболее часто выявлялись: угроза прерывания беременности – в 68 (73,9%) случаях, низкая локализация плаценты – 23 (25%),

анемия – 56 (60,9%), преэклампсия – 56 (60,9%). У 59 (64,1%) пациенток была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, причем преобладали реакции напряжения или истощения. Критическое состояние фетоплацентарного комплекса выявлено у беременных с декомпенсированным течением ДТЗ и продолжительностью компенсации меньше 20 недель, а также у беременных с рецидивирующим течением заболевания. Показатели основных гормонов (плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротеина и прогестерона) были зарегистрированы на уровне меньше 10-й перцентили.

По результатам ультразвукового исследования, у плодов от матерей с ДТЗ за период гестации наблюдалось снижение большинства перцентильных показателей – бипариетального размера головки плода, длины его бедра, диаметра живота, – особенно выраженное в группах с рецидивирующим течением ДТЗ.

Из 94 новорожденных доношенными родились 88 (93,6%). Всего с задержкой внутриутробного развития разной степени родился каждый третий ребенок (29,3%). При этом в случае компенсированного течения ДТЗ таких детей было 21,2%, а при его рецидиве – 40%. Обнаружено наличие зависимости между продолжительностью

компенсации ДТЗ во время беременности и массо-ростовыми показателями новорожденного: чем меньше продолжительность компенсации ДТЗ в течение гестации, тем выше риск рождения маловесного плода ( $p < 0,05$ ).

При гистологическом исследовании плацент пациенток с ДТЗ наблюдались изменения микро-рельефа эндотелия с образованием выростов плазмолеммы клеток, адгезия форменных элементов крови и отложение фибрина; в 86% плацент в пуповине выявлены стаз, сладж-феномен и тромбоз.

**Заключение.** При наступлении беременности на фоне декомпенсации ДТЗ типично развитие первичной плацентарной недостаточности, морфологически выражающейся в глубоких метаболических изменениях (фиброз стромы, незрелость ворсинчатого дерева, нарушение кровообращения, ишемия). Морфологические и функциональные нарушения плаценты коррелируют с продолжительностью компенсации ДТЗ и обуславливают высокую частоту задержки внутриутробного развития.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, гипертиреоз, беременность.



**П**роблема ведения беременности и родов при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) имеет ряд нерешенных аспектов. Несмотря на то что заболеваемость данной патологией невелика, беременные с ДТЗ требуют повышенного внимания. Частота преэклампсии у них достигает 55%. Кроме того, довольно высока вероятность отслойки плаценты и эклампсии. Возрастает также материнская и перинатальная смертность, увеличивается частота тиреотоксических кризов [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Роды у этих пациенток характеризуются высокой частотой осложнений [7]. До настоящего времени малоизученными остаются вопросы функционирования фетоплацентарного комплекса при ДТЗ, которые и стали предметом нашего исследования.

## Материал и методы

Обследованы 92 беременные, больные ДТЗ, и их новорожденные. Длительность заболевания до наступления беременности составляла от 6 месяцев до 17 лет. У 24 пациенток беременность наступила и протекала на фоне ремиссии или медикаментозной компенсации заболевания. У 68 беременных ДТЗ не был компенсирован, из них у 39 заболевание отличалось рецидивирующим течением. До наступления беременности рецидивы отмечались у 6 (15,4%) пациенток, в I триместре – у 22 (56,4%), во II – у 9 (23,1%), в III – у 2 (5,1%) на фоне самовольной отмены тиреостатических препаратов.

В различные сроки гестации 41 беременная принимала тиамазол. У 22 из них проводилась монотерапия тиамазолом до родоразрешения, у 16 проведена его смена на пропилтиоурацил. С различных сроков беременности до родоразрешения пропилтиоурацил применялся у 51 беременной. В связи с ремиссией ДТЗ 16 пациенток не получали медикаментозного лечения в течение всей беременности.

На момент родов 86 беременных были в состоянии клинического и биохимического эутиреоза. У 6 больных не удалось достичь компенсации заболевания в связи с ограниченным временем лечения, и они поступили в отделение интенсивной терапии. Четыре из них не получали тиреостатическую терапию до госпитализации (до III триместра). В 2 случаях тиреостатическая терапия была назначена в конце II триместра до поступления в стационар. Побочных эффектов терапии отмечено не было.

Первые роды предстояли 58 (63%) пациенткам, из них 16 (17,4%) были первородящими старше

**Петрухин Василий Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

**Логутова Лидия Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>

**Шидловская Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>  
 ✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 623 03 73.  
 E-mail: ship2006@rambler.ru

**Павлова Татьяна Васильевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологии<sup>2</sup>

**Малютина Елена Станиславовна** – врач акушер-гинеколог перинатального центра<sup>3</sup>

**Бурмукулова Фатима Фархадовна** – д-р мед. наук, эндокринолог, ст. науч. сотр. терапевтической группы<sup>1</sup>

30 лет. До описанной беременности у 11 (12%) женщин было бесплодие.

Наблюдение за беременными с ДТЗ проводилось в течение всего периода беременности, в процессе родоразрешения и в послеродовом периоде. Состояние новорожденных оценивалось на протяжении раннего неонатального периода. Выполнялось также катамнестическое исследование в возрасте 1–3 месяцев.

Для исследования функции фетоплацентарного комплекса применялись радиоиммунологические и иммуноферментные методы комплексного исследования плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротейна, эстриола, прогестерона и кортизола. Использовались также ультразвуковые методы исследования. На основании содержания тиреотропного гормона, антител к тиреоидной пероксидазе и к тиреоглобулину, общих и свободных фракций трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) судили о функции гипофизарно-тиреоидной системы.

Проведено комплексное исследование плацент, полученных как после завершения родов через естественные родовые пути, так и во время операции кесарева сечения. С целью гистологического исследования для световой микроскопии из различных частей плаценты вырезали по 5 кусочков размером  $1 \times 1 \text{ см}^3$ , которые маркировали и затем фиксировали в 10% нейтральном формалине. После заливки кусочков в парафин на микротоме готовили срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином. Образцы просматривали и фотографировали в световой микроскопе Topic-T фирмы CETI. При растровой электронной микроскопии образцы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе FEI Quanta 200 3D. При трансмиссионной электронной микроскопии пробы фиксировали в стандартном фиксаторе, а затем заливали в смесь эпон-аралдита. Срезы просматривали и фотографировали на микроскопе фирмы Philips.

В основу математической обработки материала были положены непараметрические методы статистики. Сравнение групп наблюдения производили с помощью непараметрических критериев (Уилкоксона – Манна – Уитни, Смирнова, Фишера,  $\chi^2$ ).

## Результаты и обсуждение

У 87 (94,6%) больных ДТЗ беременность протекала с осложнениями, причем во всех случаях осложнения были сочетанными. Самым частым из них была угроза прерывания в различные сроки гестации – у 68 (73,9%) пациенток,

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308050, г. Белгород, ул. Победы, 85, Российская Федерация

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9, Российская Федерация

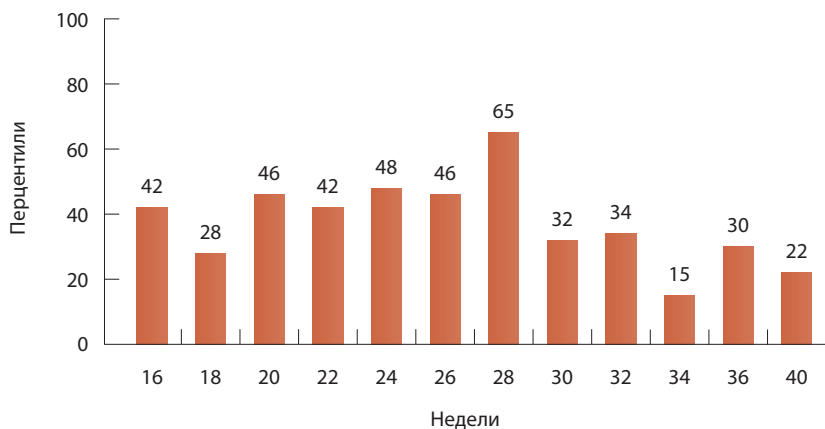


Рис. 1. Концентрация плацентарного лактогена в плазме беременных с ДТЗ в разные сроки гестации

в том числе у 25 (27,2%) угроза преждевременных родов. Низкая локализация плаценты выявлена у 23 (25%) больных, анемия – у 56 (60,9%). Преэклампсия как наиболее тяжелая патология беременности осложнила гестационный процесс в 56 (60,9%) наблюдениях. Преэклампсия умеренной и тяжелой степени диагностирована у 16 (17,4%) пациенток. Из них у 2 произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, что потребовало экстренного оперативного родоразрешения. При продолжительности компенсации ДТЗ менее 20 недель у 16 (48,5%) беременных развилась преэклампсия умеренной и тяжелой степени. При продолжительности компенсации основного заболевания более 20 недель преэклампсии умеренной и тяжелой степени не выявлено ни в одном случае.

Ведущим симптомом преэклампсии у беременных с ДТЗ стала артериальная гипертония, при этом в 8 (14,3%) наблюдениях это было единственное клиническое проявление. При преэклампсии средней и тяжелой степени этот симптом встречался в 100% наблюдений.

Функция фетоплацентарного комплекса, по данным гормонального исследования, была удовлетворительной у 33 (35,9%) пациенток с ДТЗ, у остальных 59 (64,1%) была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, причем преобладали реакции напряжения или истощения. Наиболее информативными были показатели плацентарного лактогена,  $\alpha$ -фетопротейна и прогестерона.

При анализе относительно популяции перцентильных показателей у беременных с ДТЗ выявлено, что медиана уровня плацентарного лактогена находилась в широких пределах: от 16-й до 65-й перцентили (П). Минимальные

показатели отмечены в III триместре, что, возможно, связано с присоединением преэклампсии умеренной и тяжелой степени в 16 (17,4%) наблюдениях (рис. 1).

Наиболее неблагоприятные показатели содержания плацентарного лактогена отмечены у беременных с рецидивом ДТЗ: начиная с 30 недель они неуклонно снижались к концу гестации (с 62-й до 16-й П), что указывало на истощение гормональной функции плаценты и высокий риск антенатальной гибели плода. Такое значительное уменьшение продукции плацентарного лактогена сочеталось с замедлением роста плода (по данным ультразвуковой фетометрии) и присоединением преэклампсии средней и тяжелой степени. Выявлено, что продукция плацентарного лактогена у беременных с продолжительностью компенсации ДТЗ меньше 20 недель в течение беременности была статистически значимо ниже, чем у беременных с достаточной продолжительностью компенсации ( $p < 0,01$ ).

Показатели  $\alpha$ -фетопротейна и прогестерона отражали ту же закономерность с такой же достоверной разницей, что и показатели плацентарного лактогена. При изучении концентрации  $\alpha$ -фетопротейна установлено, что в целом в течение беременности у больных с ДТЗ отмечен широкий разброс этого показателя – от 8-й до 52-й П. Исходный уровень  $\alpha$ -фетопротейна у беременных с рецидивирующим течением ДТЗ на 16-й неделе беременности соответствовал 46-й П с последующим снижением до 25-й П в 18–20 недель гестации и достижением уровня 49-й П в 24 недели гестации, после чего отмечено неуклонное снижение показателей гормона ниже популяционных значений (с 34-й недели гестации до доношенного срока медиана показателей гормона не превышала уровня 16–18-й П). Эти изменения, по нашему мнению, свидетельствуют об истощении продукции  $\alpha$ -фетопротейна при рецидиве ДТЗ, и их можно объяснить характерной для данной группы больных гипотрофией плода, следствием которой является уменьшение выработки этого специфического белка.

Уровень  $\alpha$ -фетопротейна у беременных с дебютом ДТЗ имел тенденцию к снижению в 20–22 недели и 37–40 недель гестации по сравнению с популяционными показателями. Медиана концентрации гормона в эти сроки снижалась до уровня 25-й П. В целом в течение беременности концентрация  $\alpha$ -фетопротейна варьировала от 30-й до 62-й П (рис. 2). Данные изменения, на наш взгляд, свидетельствуют о нестабильности показателей  $\alpha$ -фетопротейна.



В отличие от пациенток с дебютом ДТЗ во время беременности отмечено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение продукции  $\alpha$ -фетопротеина у беременных с рецидивом ДТЗ. Медиана показателя соответствовала 26,1 (10,9–49,3) П, что указывало на нарушения в состоянии плода у беременных этой группы. Известно, что снижение содержания  $\alpha$ -фетопротеина в 2 раза и более является прогностически неблагоприятным симптомом, свидетельствующим об угрозе антенатальной гибели плода.

Критическое состояние фетоплацентарного комплекса выявлено у беременных с декомпенсированным течением ДТЗ и продолжительностью его компенсации меньше 20 недель, а также у беременных с рецидивирующим течением заболевания. Показатели основных гормонов зарегистрированы на уровне меньше 10-й П. У беременных с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью преобладали нарушения функции фетоплацентарного комплекса по типу нестабильности и напряжения. Однако нарушение функции фетоплацентарного комплекса по типу истощения встречалось только у беременных с декомпенсированным течением ДТЗ и продолжительностью компенсации ДТЗ меньше 20 недель, а также у беременных с рецидивирующим течением ДТЗ.

Показатели прогестерона в течение беременности у всех пациенток с ДТЗ варьировали от 38-й до 80-й П и в целом были близки к популяционным (рис. 3). В течение всего периода гестации эти показатели у беременных с компенсированным течением ДТЗ оставались в пределах популяционных (медианы от 38-й до 75-й П), что свидетельствует о нормальной продукции гормона. Медиана уровня прогестерона у женщин с рецидивом ДТЗ была ниже (от 31-й до 51-й П) по сравнению с группой беременных с компенсированным течением ДТЗ на протяжении всего срока гестации, однако статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,1$ ).

Нарушение функции фетоплацентарного комплекса, безусловно, отразилось на состоянии плода у беременных с ДТЗ. На основании результатов ультразвукового исследования плода (измерение бипариетального размера головки плода, диаметра груди и живота, длины бедра) мы выявили ряд особенностей его роста и развития. Анализ динамики перцентильных показателей бипариетального размера головки у плодов от матерей с ДТЗ продемонстрировал уменьшение этого показателя в течение всего периода гестации с четким снижением до 14-й П к 28-й неделе и аналогичным снижением до 25-й П к 26-й неделе гестации у беременных

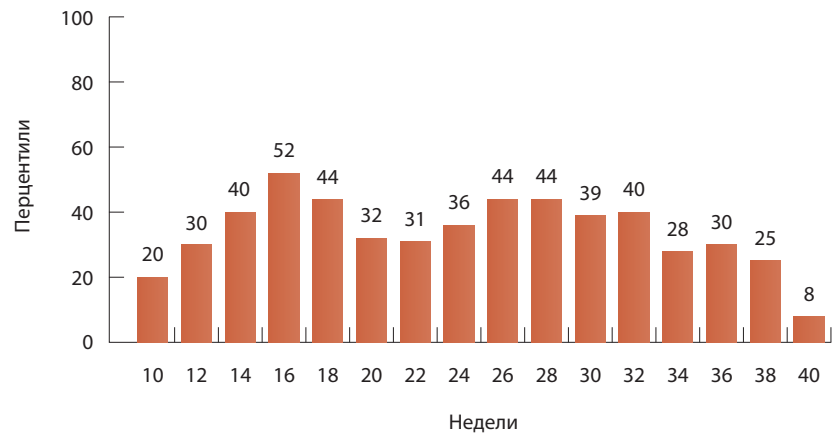


Рис. 2. Концентрация  $\alpha$ -фетопротеина в плазме беременных с ДТЗ в разные сроки гестации

с рецидивом заболевания. Присоединение преэклампсии в указанные сроки усугубляло эти изменения. В группе с компенсированным течением ДТЗ подобного снижения не отмечено, что можно объяснить отсутствием преэклампсии умеренной и тяжелой степени у пациенток из этой группы.

Медиана перцентильных показателей бипариетального размера была невысокой и составляла 36,1 (27,3–46,1). При этом у 65% плодов от матерей с рецидивом ДТЗ этот фетометрический показатель был меньше 25-й П.

При анализе особенностей динамики перцентильных показателей диаметра груди плода выявлено, что уровни медиан данного показателя в исследуемых группах в течение всего периода гестации были близки к популяционным. Плоды с показателями ниже популяционных также преобладали в группе с рецидивом ДТЗ – 55% наблюдений (по сравнению с 37,5% плодов от матерей с компенсированным течением заболевания).

Медиана перцентильных показателей диаметра живота в группе с компенсированным течением ДТЗ составила 52,2 (39,4–64,6), а с рецидивом ДТЗ – 46,1 (34,7–62,5), то есть показатели были близки к популяционным. Однако при этом у 25% плодов от матерей с компенсированным течением заболевания и у 42,5% плодов от матерей с его рецидивом диаметр живота был ниже 25-й П. Следовательно, наблюдалась тенденция к уменьшению диаметра живота у беременных с рецидивом ДТЗ. При оценке перцентильных показателей длины бедра ни в одной из исследуемых групп не отмечено отличий от популяционных показателей.

Таким образом, исследование показало, что у плодов от матерей с ДТЗ за период гестации во всех группах было снижение большинства



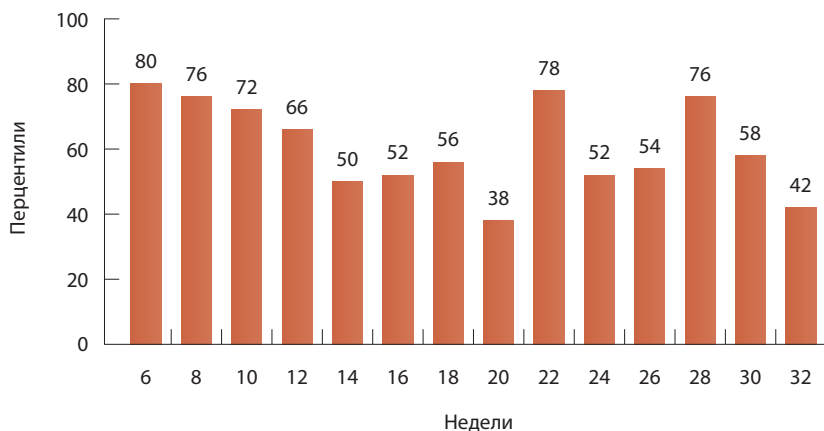


Рис. 3. Концентрация прогестерона в плазме беременных с ДТЗ в разные сроки гестации

перцентильных показателей – бипариетального размера головки плода, длины его бедра, диаметра живота, – особенно выраженное в группах с рецидивирующим течением ДТЗ. Статистически значимых различий при изучении данных показателей не получено ( $p > 0,05$ ).

Возможно, описанные изменения связаны с патологическим влиянием высокого уровня тиреоидных гормонов на формирование первых промежуточных дифференцированных ветвей ворсинчатого дерева плаценты в 18–20 недель беременности, а также с постепенным снижением маточно-плацентарного кровообращения из-за неполной реализации второй волны инвазии цитотрофобласта и, как следствие, недостаточной гестационной перестройкой в стенках спиральных артерий.

Удовлетворительное состояние матери и плода способствовало тому, что 67 (72,8%) беременных были родоразрешены через естественные родовые пути, причем лишь в 1 случае были наложены выходные акушерские щипцы. Путем кесарева сечения родоразрешены 23 (27,3%) пациентки, из них 9,9% – в экстренном порядке. Анализ осложнений родов показал, что преждевременное излитие околоплодных вод имело место у 29 (39,2%) рожениц. Применение простагландинов и окситоцина с целью родовозбуждения проводилось у 17 (23%) беременных с ДТЗ. Введение окситоцина для родостимуляции или поддержания нормальной родовой деятельности на фоне длительной перидуральной анестезии применено у 18 (24,3%) рожениц. Отсутствие эффекта от родовозбуждения отмечено у 12 (16,2%) пациенток. Слабость родовой деятельности наблюдалась у 13 (17,6%) пациенток, запланированных на родоразрешение через естественные родовые пути.

Первичная слабость родовой деятельности встречалась чаще вторичной – в соотношении 10:3. Возможно, это связано с быстрой истощаемостью обменных процессов у рожениц с ДТЗ, особенно при рецидиве заболевания. Бурная родовая деятельность отмечена в 4 (5,4%) наблюдениях. На основании проведенного анализа родового процесса у беременных с ДТЗ можно резюмировать: нами обнаружена высокая частота аномалий родовой деятельности, особенно при декомпенсированном течении заболевания, причем в структуре аномалий превалировала слабость родовой деятельности.

Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению в плановом порядке у беременных с ДТЗ при доношенном сроке гестации послужили наличие тяжелой сочетанной преэклампсии и прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности – в 10 наблюдениях, рубец на матке – в 1 и полное предлежание плаценты – также в 1 наблюдении. Показаниями к экстренному кесареву сечению стали упорная первичная слабость родовой деятельности (у 5 пациенток), отслойка плаценты (у 2) и острая гипоксия плода (у 2).

У 92 беременных с ДТЗ родились 94 новорожденных (в том числе 2 двойни), из них доношенными – 88 (93,6%). Наибольшее число недоношенных новорожденных было у пациенток с рецидивом ДТЗ (четверо, в том числе 1 двойня). Масса новорожденных составляла от 1340 до 4140 г. Ребенок с массой тела 4140 г родился у матери с гестационным сахарным диабетом. Частота рождения крупных плодов составила 1,1%, что значительно меньше среднепопуляционного показателя. Один плод погиб интранатально в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты на фоне тяжелой сочетанной преэклампсии, 1 плод – антенатально на фоне декомпенсации ДТЗ в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой у матери.

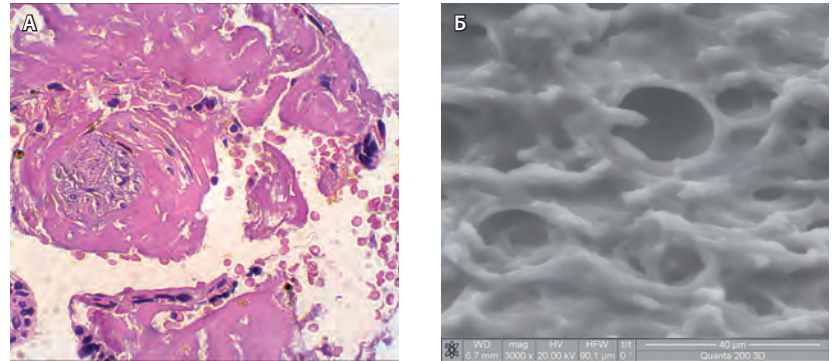
Всего с задержкой внутриутробного развития разной степени у беременных с ДТЗ родился каждый третий ребенок (29,3%), что значительно превышает среднепопуляционный показатель. При этом в случае компенсированного течения ДТЗ таких детей было 21,2%, а при его рецидиве – 40%. При сопоставлении массо-ростовых показателей новорожденных и продолжительности компенсации ДТЗ в течение беременности выявлена статистически значимая зависимость между этим показателем и низкой массой плода ( $p < 0,01$ ). Так, 75% беременных, родивших детей с нормальными массо-ростовыми показателями, в течение



всей беременности были компенсированы по основному заболеванию, а у 25% количество недель компенсации было не менее 20. И наоборот, у половины беременных, родивших детей с задержкой внутриутробного развития III степени, количество недель компенсации было меньше 8, а у 25% – меньше 6. Таким образом, установлена зависимость между продолжительностью компенсации ДТЗ во время беременности и массо-ростовыми показателями новорожденного: чем меньше продолжительность компенсации ДТЗ в течение гестации, тем выше риск рождения маловесного плода ( $p < 0,05$ ).

При патоморфологическом исследовании структур последа в плодных оболочках и в плаценте выявлены утолщение и полнокровие оболочек. Лейкоцитарная инфильтрация париетальной децидуальной оболочки выявлена в 76,7%, при этом примесь полиморфноядерных лейкоцитов имела в 48,3%, очаги некроза в плодных оболочках обнаруживались в 63,5%.

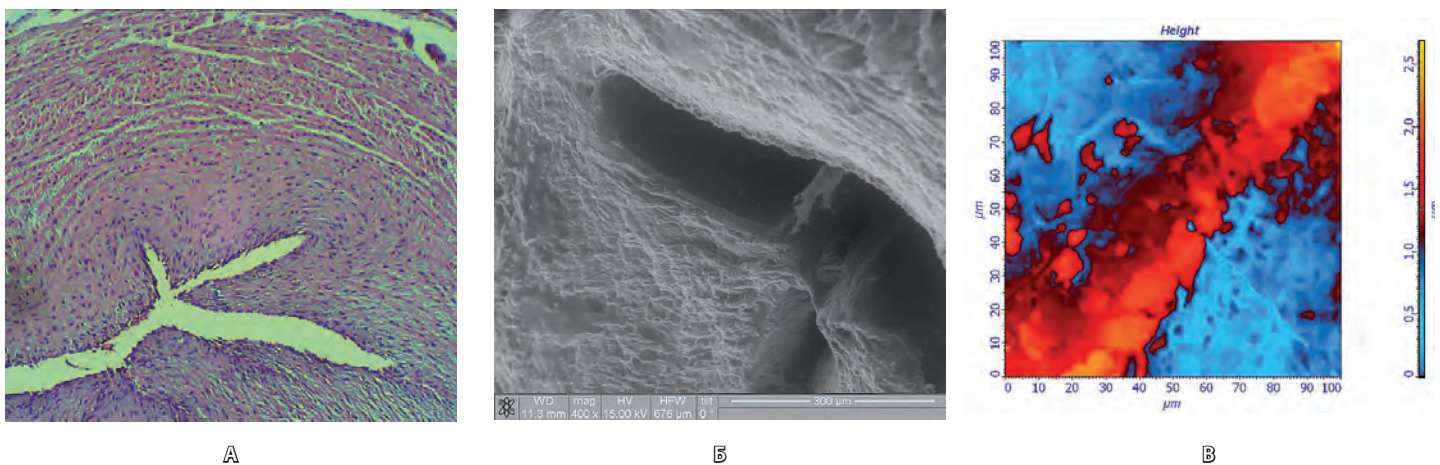
При иммуноморфологическом исследовании в плодных оболочках и структурах плодной части плаценты нами выявлены популяции CD45<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup> клеток. Лимфоциты с иммунофенотипом В-клеток (CD20<sup>+</sup>) не были нарушены. Наблюдалось уменьшение численности общей популяции CD45<sup>+</sup> клеток, включающей в себя лимфоциты и мононуклеарно-макрофагальные элементы. Однако оно происходило не за счет Т-лимфоцитов и макрофагов, а, возможно, за счет имеющихся в структурах последа больших гранулярных лимфоцитов с естественной киллерной активностью.



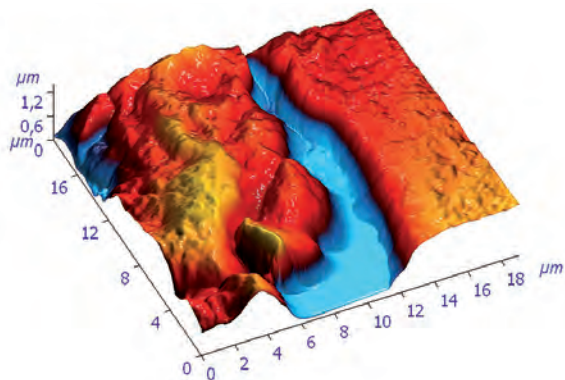
**Рис. 4.** Фрагмент артерии пуповины при ДТЗ (атомно-силовая микроскопия):

**А** – двухмерная гистограмма; **Б** – графическое изображение размеров эндотелиоцитов. Форма эндотелиоцитов изменена, в просвете – отдельные эритроциты

Эндотелиальные клетки артерий плотно соединялись между собой с помощью сложных стыков. Они соединялись с подлежащими лейомиоцитами посредством тонких отростков, пронизывающих базальную мембрану, формируя единую эндотелио-мускулярную систему. С помощью атомно-силовой микроскопии были выявлены изменения микрорельефа эндотелия с образованием выростов плазмолеммы клеток. Размеры эндотелиоцитов варьировали от 0,2 до 0,8 мкм (рис. 4). Была обнаружена сложная система связей между клетками, при этом складки увеличивались в размере и плотно прилегали друг к другу. Выявлены также адгезия форменных элементов крови и отложение фибрина. Встречались участки, в которых ядра клеток эндотелия больше, чем



**Рис. 5.** Фрагмент пуповины при ДТЗ (артерия пуповины): **А** – растровая электронная микроскопия,  $\times 50$ : щелевидный просвет, наличие продольного и циркуляторного мышечных слоев, в просвете – фибрин, нарушение складчатости эндотелия; **Б** – растровая электронная микроскопия,  $\times 400$ ; **Б'** – двухмерная гистограмма,  $\times 100$ : в просвете сосуда визуализируются группы эритроцитов со стазом и гемолизом. Окраска гематоксилином и эозином



**Рис. 6.** Фрагмент ворсинчатого дерева плаценты при гипертензии у матери (лаборатория атомно-силовой микроскопии, трехмерная гистограмма): ворсина плаценты, вокруг нее – фибрин, эритроциты измененной формы с гемолизом

в контрольной группе, выступали в просвет сосуда. В 86% плацент в пуповине выявлены стаз, сладж-феномен и тромбоз (рис. 5).

Сосуды пуповины были преимущественно ишемичными, иногда в них определялось полнокровие, имелись некротизированные фрагменты сосудистой стенки. И здесь эндотелиальные клетки, пронизывающие базальную мембрану посредством тонких отростков, соединялись с подлежащими лейомиоцитами, формируя единую эндотелио-мускулярную систему. Число и размеры этих стыков были меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Соединительную ткань пуповины составляли тонкие миофибриллы с небольшой примесью коллагеновых волокон, среди которых беспорядочно располагались фибробласты с длинными отростками. Среди волокон находились стромальные каналы, стенки которых были укреплены отростками фиброцитов. Просвет обладал значительной лабильностью и мог быть как спавшимся (см. рис. 5), так и резко расширенным.

Патологическая незрелость плаценты обнаруживалась чаще, чем в контроле ( $p > 0,05$ ). Ворсинчатое дерево в большинстве своем было ишемично, и лишь в отдельных участках наблюдалось умеренное полнокровие. Встречались участки с незрелыми, склерозированными и фибриноидно измененными ворсинами, в основном промежуточного типа, с умеренной васкуляризацией стромы и уменьшением числа боковых ветвей. В других участках преобладало ворсинчатое дерево со значительным уменьшением числа ворсин. Отмечено также возросшее количество фибриноидно измененных и склерозированных

ворсин. В межворсинчатом пространстве наблюдались сгустки фибриноида.

Содержание фибриноида в ворсинчатом дереве доходило до  $15,1 \pm 0,4\%$  (в контрольной группе –  $1,3 \pm 0,7\%$ ,  $p < 0,01$ ). При помощи сканирующей микроскопии на поверхности ворсин было выявлено начало образования фибриноида. В межворсинчатом пространстве наблюдались фибриновые тромбы, в большинстве своем связанные с ворсинчатым деревом (рис. 6). Количество синцитиальных узелков было статистически значимо ниже и составляло  $1,9 \pm 0,3$  по сравнению с контрольной группой ( $3,9 \pm 2,1$ ,  $p < 0,01$ ).

Количество ворсин, выглядевших в световой микроскоп как неизменные, статистически значимо снижалось – до  $33,9 \pm 2,6$  ( $p < 0,01$ ). Содержание полнокровных ворсин уменьшалось значительно ( $15,5 \pm 1,2$ ) по сравнению с контрольной группой ( $25,2 \pm 2,8$ ,  $p < 0,01$ ). Число фибриноидно измененных ворсин достигало  $19,2 \pm 2,4$  (против  $8,1 \pm 1,4$  в контрольной группе) ( $p < 0,01$ ). Аналогичная динамика, но выраженная еще в большей степени, наблюдалась и для склерозированных ворсин:  $22,1 \pm 1,5$  против  $7,9 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ). Содержание отечных ворсин более чем вдвое превышало таковое в контрольной группе. Количество незрелых ворсин в контрольной группе составляло только долю процента ( $0,3 \pm 0,1$ ), в то время как их содержание при ДТЗ достигало  $4,1 \pm 0,8$  ( $p < 0,01$ ).

Большинство сосудов стволовых ворсин были ишемичными. Их площадь составляла  $7,5 \pm 0,4$  мкм (в контрольной группе –  $28 \pm 2,4$  мкм,  $p < 0,01$ ). Увеличилось число участков со склерозом и некрозом стромы, что еще выраженнее уменьшило перепад рельефа внутри ворсин – до  $7,5 \pm 0,4$  мкм ( $p < 0,01$ ). Стенки крупных сосудов часто были утолщены и склерозированы, а просвет сужен. Глубина сосудов составляла  $6,8 \pm 1,2$  мкм (в контрольной группе –  $36,1 \pm 3,4$  мкм,  $p < 0,01$ ). Эндотелиоциты в отдельных участках были атрофированы (см. рис. 46). Поверхность эндотелия по люминарному краю была более гладкой и с меньшим числом складок эндотелия, который в отдельных участках был полностью сглажен. Расстояние между складками находилось в пределах  $2,86 \pm 0,25$  мкм, хорошо были выражены цитоплазматические мостики между эритроцитами и эндотелием. По всей поверхности наблюдались мелкие пористые углубления, в отдельных участках определялись фокусы некроза. Длина промежуточных ворсин, лишенных терминального отдела, составляла  $720 \pm 55$  мкм (в контрольной группе –  $300 \pm 30$ ), перепад рельефа –  $0,6 \pm 0,2$  мкм против  $0,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ).

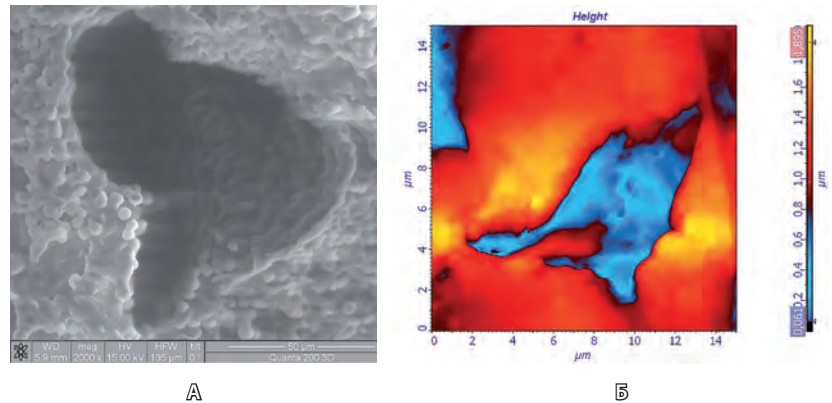




В терминальном отделе ворсинчатого дерева преобладали промежуточные и терминальные ворсинки мелкого калибра при резком возрастании количества фибриноидно измененных ворсин и фибрина в межворсинчатом пространстве. Синцитиотрофобласт на большом протяжении был десквамирован, резко увеличивалось число ядер с кариопикнозом и кариорексисом. В строме возрастало число участков с коллагеном, капилляры в основном были ишемичными, наблюдались участки с некрозом ворсинчатого дерева.

Число нормоцитов уменьшилось до 49% (в контрольной группе – 85%,  $p < 0,01$ ). Среди клеток крови преобладали микроциты диаметром  $5,5 \pm 0,5$  нм и толщиной  $1,95 \pm 0,4$  нм. Часть эритроцитов были соединены между собой и с эндотелиоцитами цитоплазматическими мостиками, а также нитями фибрина. Эритроцитов в ворсинчатом дереве было несколько меньше, чем в межворсинчатом пространстве.

В сосудах пациенток с ДТЗ были выявлены следующие особенности. При гипертиреозе форма сосудов была преимущественно изменена за счет увеличения их размеров. У части плацент наблюдалось полнокровие, эндотелиоциты были уплощены, складчатость нарушена. В просвете сосудов, чаще по люминарному краю, определялись стаз и сладж эритроцитов. Строение и форма эритроцитов часто были нарушены, выявлен их диапедез через стенку сосуда (рис. 7). В просвете сосудов, особенно в венозном отделе, были выявлены тромбы, в эндотелии – незначительные очаги деструкции. Кроме того, в просвете сосудов определялся фибрин в виде отдельных нитей и плавов, что в большей степени было свойственно для гипертиреоза (см. рис. 5). Внутренний мышечный слой состоял из поперечных или спиралевидных мышечных пучков. Протяженность



**Рис. 7.** Фрагмент матки пациентки с гипертиреозом. Изменение формы артерии матки: **А** – растровая электронная микроскопия,  $\times 2000$ : краевое стояние эритроцитов и диапедез; **Б** – лаборатория атомно-силовой микроскопии, двумерная гистограмма

сосудов на гистограммах составляла  $1,8 \pm 0,4$  мкм. Эритроциты чаще имели сферическую форму, причем часть из них (10–12%) – нарушенную.

### Заключение

В большинстве случаев течение беременности при ДТЗ осложняется угрозой прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточностью, преэклампсией, младенческой заболеваемостью, а роды – аномалиями родовой деятельности. При наступлении беременности на фоне декомпенсации ДТЗ типично развитие первичной плацентарной недостаточности, морфологически выражающейся в глубоких метаболических изменениях (фиброз стромы, незрелость ворсинчатого дерева, нарушение кровообращения, ишемия). Морфологические и функциональные нарушения плаценты коррелируют с продолжительностью компенсации ДТЗ и обуславливают высокую частоту задержки внутриутробного развития. ☺

### Литература (References)

1. Павлова ТВ, ред. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы. Белгород: БелГУ; 2004. 113 с. (Pavlova TV, editor. Issues of epidemiology, etiology, classification and morphogenesis of thyroid disorders. Belgorod: BelGU; 2004. 113 p. Russian).
2. Древалъ АВ, Шестакова ТП, Нечаева ОА. Заболевания щитовидной железы и беременность. М.: Медицина; 2007. 80 с. (Dreval' AV, Shestakova TP, Nechaeva OA. Thyroid disorders and pregnancy. Moscow: Meditsina; 2006. 80 p. Russian).
3. Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Дедов ИИ. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М.: МедЭкспертПресс; 2003. 48 с. (Mel'nichenko GA, Fadeev VV, Dedov II. Thyroid disorders during pregnancy: diagnostics, treatment and prophylaxis. Guidance for physicians. Moscow: MedEksperPress; 2003. 48 p. Russian).
4. Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, Takeoka K, Nakata Y, Tatsumi KI, Nagata A, Takano T. No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5871–4.
5. Briceño Pérez C, Briceño Sanabria L. Thyroid dysfunctions and pregnancy. Ginecol Obstet Mex. 2006;74(9):462–70.
6. Burrow GN, Golden LH. Maternal thyrotoxicosis. Endotext.com 2002. Chapter 1, Section 5:1–15.
7. Новикова СВ, Туманова ВА, Логутова ЛС, Петрухин ВА. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. М.: Медкнига; 2008. 333 с. (Novikova SV, Tumanova VA, Logutova LS, Petrukhin VA. Compensatory mechanisms of fetal development in placental insufficiency. Moscow: Medkniga; 2008. 333 p. Russian).





# Clinical and morphological characterization of fetoplacental complex in pregnant patients with diffuse toxic goiter

Petrukhin V.A. • Logutova L.S. • Shidlovskaya N.V. • Pavlova T.V. • Malyutina E.S. • Burumkulova F.F.

**Background:** The course of pregnancy and delivery in patients with diffuse toxic goiter (DTG) is often complicated by pre-eclampsia, fetoplacental insufficiency, placental abruption and associated with higher maternal and perinatal mortality.

**Aim:** To study particulars of fetoplacental complex functioning in DTG.

**Materials and methods:** We assessed pregnant patients with DTG (n=92) and their newborns (n=94). By the time of delivery, 86 of patients were clinically and biochemically euthyroid. Functions of fetoplacental complex (by levels of placental lactogen,  $\alpha$ -fetoprotein, estriol, progesterone and cortisol) were assessed by radioimmune and immunoenzyme assays. Fetometrical parameters of fetuses were studied by ultrasound method. Complex assessment of placentas was done by light and electronic microscopy.

**Results:** Eighty seven (94,6%) patients with DTG had combined complications of pregnancy. The most frequent were: the threat of termination of pregnancy, in 68 (73.9%) of cases, low placenta placement, in 23 (25%), anemia, in 56 (60.9%), pre-eclampsia, in 56 (60.9%). In 59 of patients (64.1%), fetoplacental insufficiency was diagnosed, with predominance of strain or exhaustion reactions. Critical status of fetoplacental complex was found in pregnant patients with uncontrolled DTG and duration of control of less than 20 weeks, as well as in pregnant patients with DTG relapses. The values of main hormones (placental lactogen,  $\alpha$ -fetoprotein and progesterone) were below 10<sup>th</sup> percentile.

According to the results of the ultrasound assessments, fetuses from mothers with DTG during

gestation demonstrated decrease of the majority or percentile parameters, such as biparietal cranial size, fetal femoral length, abdomen diameter, that was especially prominent in the groups with relapsing DTG.

Eighty eight of 94 newborns (93.6%) were born full-term. In total, every third baby (29.3%) had some degree of intrauterine developmental delay at birth. Among the cases with controlled DTG in mothers, there were 21.2% of such babies, whereas among those with DTG relapses, 40%. There was an association between the length of DTG control during pregnancy and mass and body parameters of newborns: the shorter was duration of DTG control during gestation, the higher was the risk of low birth weight fetuses ( $p < 0.05$ ).

Histological assessment of placentas from DTG patients showed changes of endothelial micro-landscape with sprouting of cell plasmolemma, blood cell adhesion and fibrin deposition. In 86% of placentas there were stasis, sludge formation and thrombosis in cord vessels.

**Conclusion:** Pregnancy starting during uncontrolled DTG is typically associated with primary placental insufficiency that is morphologically characterized by profound metabolic abnormalities (stromal fibrosis, immaturity of the villous tree, blood flow abnormalities and ischemia). Morphological and functional placental abnormalities correlated with duration of uncontrolled DTG and lead to high rate of intrauterine developmental delay.

**Key words:** diffuse toxic goiter, hyperthyreosis, pregnancy.

**Petrukhin Vasilii Alekseevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

**Logutova Lidiya Sergeevna** – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Research and Science<sup>1</sup>

**Shidlovskaya Natal'ya Viktorovna** – PhD, Research Fellow, Department of Physiological Obstetrics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 623 03 73.

E-mail: ship2006@rambler.ru

**Pavlova Tat'yana Vasil'evna** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pathology<sup>2</sup>

**Malyutina Elena Stanislavovna** – Obstetrician/ Gynaecologist, Perinatal center<sup>3</sup>

**Burumkulova Fatima Farkhadovna** – MD, PhD, Endocrinologist, Senior Research Fellow, Therapeutic Group<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>2</sup> Belgorod State National Research University; 85 Pobedy ul., Belgorod, 308050, Russian Federation

<sup>3</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Joasaph; 8/9 Nekrasova ul., Belgorod, 308007, Russian Federation