

УДК 576.344:618.3(584.3)

Член-корреспондент АН Республики Таджикистан М.Ф.Додхоева, А.В.Колобов*, В.Е.Карев**,
М.А.Ятимова

МЕХАНИЗМЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ

*Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино,
*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия,
**ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия*

Патоморфологическим и иммуногистохимическими методами исследований изучены механизмы плацентарной недостаточности у беременных, страдающих эндемическим зобом. Установлены особенности выявленных изменений в плаценте в зависимости от выраженности сопутствующего патологического процесса.

Ключевые слова: плацента – плацентарная недостаточность – беременность – инволютивно-дистрофические процессы – эндемический зоб.

Частота плацентарной недостаточности (ПН) при различной патологии у беременных колеблется от 24 до 46%. Так, при гестозе она выявляется в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 24-45%. Функциональная несостоятельность плаценты служит основной причиной внутриутробной гипоксии, задержки развития плода, его повреждений в процессе родов [1,2]. По механизму нарушения функции плаценты отмечают: плацентарно-мембранную (снижение способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов); клеточно-паренхиматозную недостаточность (нарушение клеточной активности трофобласта и плаценты); гемодинамическую недостаточность (нарушения в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного бассейнов); смешанную недостаточность [3].

При патологии щитовидной железы ведущая патогенетическая роль в развитии перинатальной патологии обусловлена нарушением нормальной дифференцировки ворсинчатого хориона по типу хаотического склерозирования с недостаточным образованием терминальных и специализированных ворсинок, синцитио-капиллярных мембран и синцитиальных узлов. По данным И.В.Бариновой с соавторами, незрелость ворсинчатого дерева как одна из возможных причин хронической плацентарной недостаточности (ПН) наиболее часто встречается при декомпенсированном диффузном токсическом зобе (ДТЗ), чем при компенсированном и при рецидиве ДТЗ. При этом отмечают признаки относительной незрелости ворсинчатого дерева с малым числом специализированных терминальных ворсинок, их мелкими размерами и недостаточной васкуляризацией с небольшой протяженностью синцитиокапиллярных мембран.

Адрес для корреспонденции: Додхоева Мунаввара Файзуллоевна. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139, Таджикский государственный медицинский университет. E-mail: dodkho@vip.tj

Целью настоящего исследования стало изучение молекулярно-биологических механизмов развития плацентарной недостаточности у беременных с нарушениями функции щитовидной железы (ЩЖ).

Методы исследования

Под наблюдением находились и обследовались в динамике 63 беременные женщины, госпитализированные в отделение патологии беременных РД № 3 г. Душанбе, который является клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 ТГМУ им. Абуали ибн Сино, а также беременных, взятых под наблюдение в Центрах репродуктивного здоровья при РД № 3, ЦРЗ № 10 и ЦРЗ № 14, среди которых у 49 было диагностировано диффузное увеличение ЩЖ, и 14 беременных были практически здоровыми (группа сравнения). Кроме того, были проанализированы данные беременности и ее исходов у 50 практически здоровых беременных, постоянно проживающих в регионе без дефицита йода в окружающей среде (г. Санкт-Петербург, РФ) – группа контроля.

Беременные женщины были распределены на 3 группы:

1 группа – группа контроля: в неё вошли беременные с физиологическим течением беременности, постоянно проживающие в регионе без дефицита йода в окружающей среде (г. Санкт-Петербург, РФ), – 50 беременных;

2 группа – группа сравнения: в нее вошли практически здоровые беременные из региона с недостаточным содержанием йода в окружающей среде (г. Душанбе, Республика Таджикистан), которые получали только массовую профилактику йодированной солью – 14 беременных;

3 группа – основная группа, которую составили беременные женщины с диффузным увеличением ЩЖ, не получавшие лечения – 49 беременных, в том числе I стадии – 10 (подгруппа 3А), II стадии – 19 (подгруппа 3Б) и III стадии – 20 (подгруппа 3В).

Патоморфологическое исследование последа начинали с его макроскопии, которая включала осмотр и органомерию. При осмотре последа оценивали состояние и внешний вид всех его компонентов – плаценты, оболочек и пуповины. После отсечения оболочек и пуповины плаценту взвешивали, измеряли её площадь. При этом обращали внимание на форму плаценты, цвет, рельеф, толщину и прочее; на наличие участков обызвествления, инфарктов и кист.

Для оптимизации оценки показателя массы плаценты высчитывали плодово-плацентарный индекс (ППИ) по формуле:

$$\text{ППИ} = \text{масса плаценты} / \text{масса плода}.$$

При доношенной беременности нормативным значением считали ППИ = 0.11-0.14 (Глуховец, Иванова, 2010).

Изучение гистоструктуры плаценты проводили стандартизированным методом. Забор материала производили сразу после родов. Образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном (рН 7.2) растворе формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали зрелость плаценты, степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и инволютивно-дистрофических изменений. Для оценки степени выраженности тех или иных признаков использовали полуколичественный метод: обозначение в виде (++++) свидетельствовало о высокой вы-

раженности признака, (++) – об умеренной, (+) – о низкой. Отрицательный результат обозначался минусом (–).

При характеристике плацентарной недостаточности отмечали степень компенсации хронической недостаточности (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная). Отсутствие морфологических признаков ПН расценивалось как компенсированное состояние плаценты.

Изучение экспрессии белков проводили иммуногистохимическим методом (ИГХ) на препаратах, приготовленных из образцов плацент. Для проведения иммуногистохимической реакции с использованием моноклональных мышинных антител к CD31 (Novocastra, 1:100), bFGF (SantaCruzBiotechnology, 1:50), TGF- β (Novocastra, 1:40), и FasLigand (DiagnosticBioSystems, 1:75) использовали стандартный одноэтапный протокол с высокотемпературной демаскировкой антигенов в 0.01 М цитратном буфере (pH 6.0).

Морфометрическое исследование проводили с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Leica, цифровой камеры Leica, персонального компьютера на базе Intel и программного обеспечения LeicaQWin. В каждом случае анализировали 10 полей зрения при увеличении $\times 400$. Определяли относительную площадь экспрессии сигнальных молекул, которая представляла собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах.

Статистический анализ проводили при помощи критерия Манна-Уитни, медианного теста, используемого для определения тенденции изменения признака (Makhsed M., 2001), и корреляционного анализа Спирмена в программе STATISTICA 6.0.

Результаты исследований и их обсуждение

Возраст беременных составлял от 17 до 41 года, что соответствует активному и позднему репродуктивному периоду. Средний возраст беременных в контрольной группе составил 28.02 лет, в группе сравнения – 24.36 года, в основной группе – 24.06 года.

В табл.1 приведено распределение обследованных женщин по паритету. Как видно из табл. 1, удельный вес первородящих в обеих исследованных группах с диффузным увеличением ЦЖ был довольно высок.

Таблица 1

Распределение обследованного контингента по паритету

Паритет	Группа контроля (n=50)		Группа сравнения (n=14)		Основная группа (n=49)	
	n	%	n	%	n	%
Первородящие	30	60	6	42.9	23	46.9
Повторнородящие (2-3 родов)	19	38	7	50.0	14	28.6
МногOROжавшие (4 и более)	1	2	1	7.1	12	24.5

У большого числа обследованных в группе сравнения и основной группе акушерский анамнез был отягощен такими осложнениями, как ранний токсикоз (46.8%), досрочное родоразрешение (46.2%), несвоевременное излитие околоплодных вод (26%), аномалии родовой деятельности (4.8%), гестоз, в том числе – гестационная гипертензия (2.9%), умеренная преэклампсия (3.8%), тяжёлая преэклампсия (0.9%), акушерские кровотечения (2.9%).

Таким образом, принимая во внимание практически идентичные данные о возрасте, паритете, перенесенных соматических заболеваниях, сравниваемые группы беременных можно рассматривать как сопоставимые.

При морфологическом исследовании плацент группы контроля было показано, что степень зрелости ворсинчатого хориона соответствовала сроку беременности. Компенсаторно-приспособительные реакции были выражены умеренно за счёт синцитиальных узлов и достаточной васкуляризации терминальных ворсинок. Инволютивно-дистрофические изменения были слабо выражены и представлены незначительными отложениями фибриноида и кальция в периферических отделах плаценты.

При оценке морфофункционального состояния плацент контрольной группы было отмечено преобладание хронической компенсированной недостаточности, которая составила 94%, причём в 44% – с признаками дисциркуляторных расстройств. Компенсированное состояние плаценты было выявлено в 2%, а острая плацентарная недостаточность – в 4% наблюдений.

Инфицирование последа в группе контроля отмечалось в 24 наблюдениях (48%). Восходящая бактериальная амниотическая инфекция (рис.1) составила 34%, а инфекционные процессы, вызванные микроорганизмами с внутриклеточным размножением – 14%.

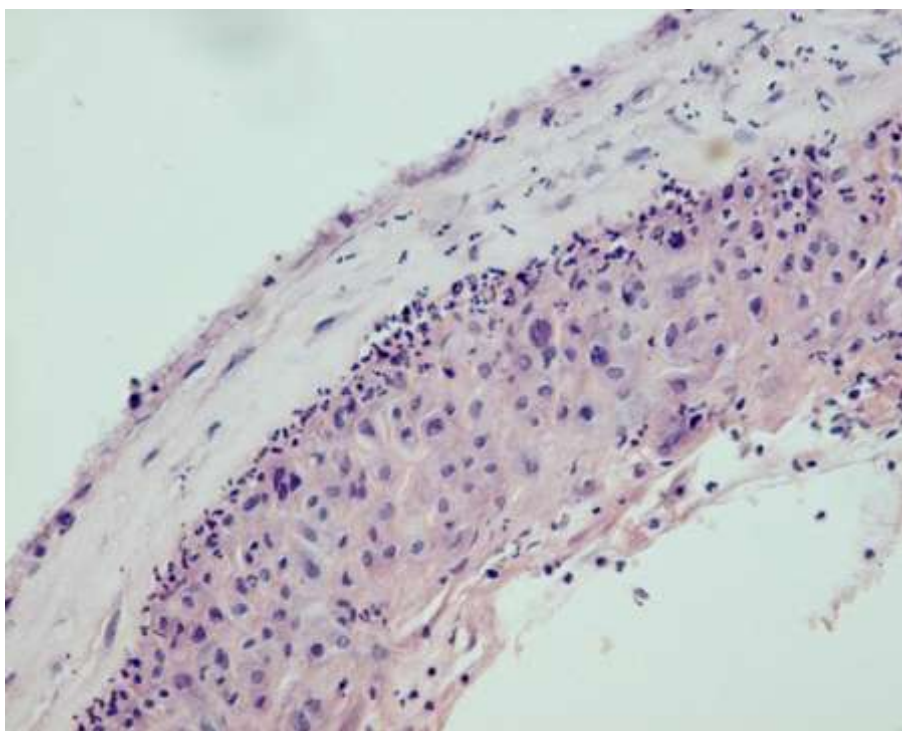


Рис.1. Гнойный хориоамнионит. Окр. гематоксилином и эозином, ув. 200.

В плацентах группы сравнения степень зрелости ворсинчатого хориона также в целом соответствовала сроку беременности. Преобладала хроническая компенсированная недостаточность плаценты (92.8%) с выраженными компенсаторно-приспособительными реакциями за счёт преимущественно крупных синцитиальных узлов и достаточной васкуляризации терминальных ворсинок. Следу-

ет отметить, что в 57% хроническая компенсированная недостаточность сопровождалась острым нарушением кровообращения.

Инволютивно-дистрофические изменения были выражены слабо и представлены отложениями фибриноида и кальция преимущественно в периферических отделах плаценты.

Инфицирование последа в группе сравнения отмечалось в 3 наблюдениях (21.4%) и было представлено восходящей бактериальной амниотической инфекцией.

К особенностям наблюдений в плацентах основной группы следует отнести поражение сосудистого русла с выраженными деструктивными изменениями и фиброзом ворсинок. Отмечалась сниженная васкуляризация фиброзированных ворсинок.

В плацентах основной группы имело место несоответствие зрелости плаценты сроку беременности с нарушением созревания ворсинок хориона преимущественно по диссоциированному типу. Встречались участки с тесно расположенными ворсинками, многие из которых были лишены трофобласта с массивными отложениями фибриноида. В отдельных местах синцитиальные узлы были петрифицированы. Наряду с этим компенсаторно-приспособительные реакции были выражены в достаточной степени за счёт пролиферативной активности синцитиотрофобласта с образованием крупных и средних синцитиальных узлов и гиперплазии капилляров с утолщением синцитиокапиллярных мембран.

Кроме того, в плацентах подгруппы с ДТЗ III ст. отмечались признаки апоптоза (рис. 2).

Среди воспалительных изменений в части плацент основной группы отмечались признаки восходящей бактериальной амниотической инфекции с преимущественной локализацией нейтрофильных инфильтратов в краевых отделах базальной пластинки и экстраплацентарных оболочках.

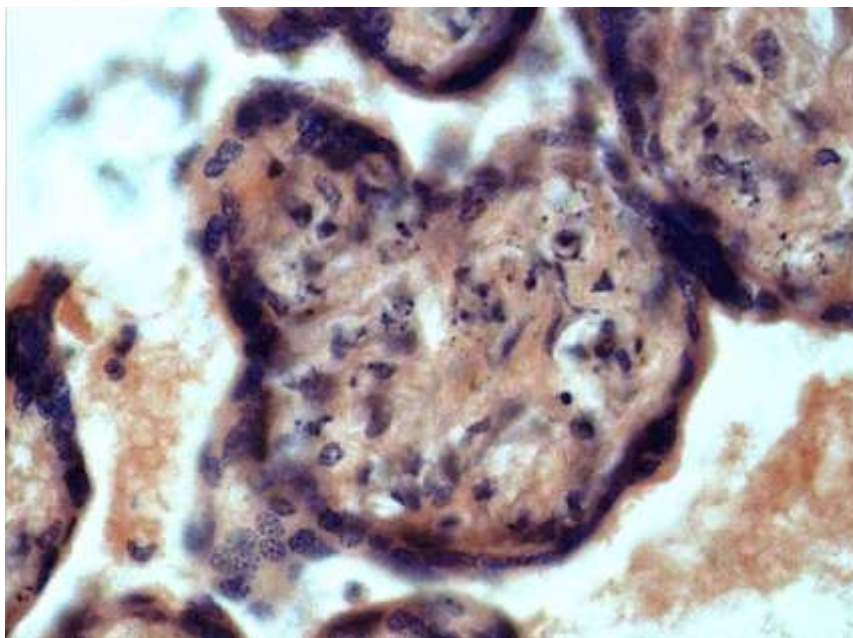


Рис.2. Апоптоз клеток терминальной ворсинки. Окр. гематоксилином и эозином, ув. 400.

Анализ результатов иммуногистохимического исследования показал, что экспрессия CD31 отмечалась преимущественно в эндотелиоцитах (рис.3). Существенные различия выявлены в подгруппе с ДТЗ III ст. по отношению к остальным подгруппам и группам плацент при $P < 0.05$.

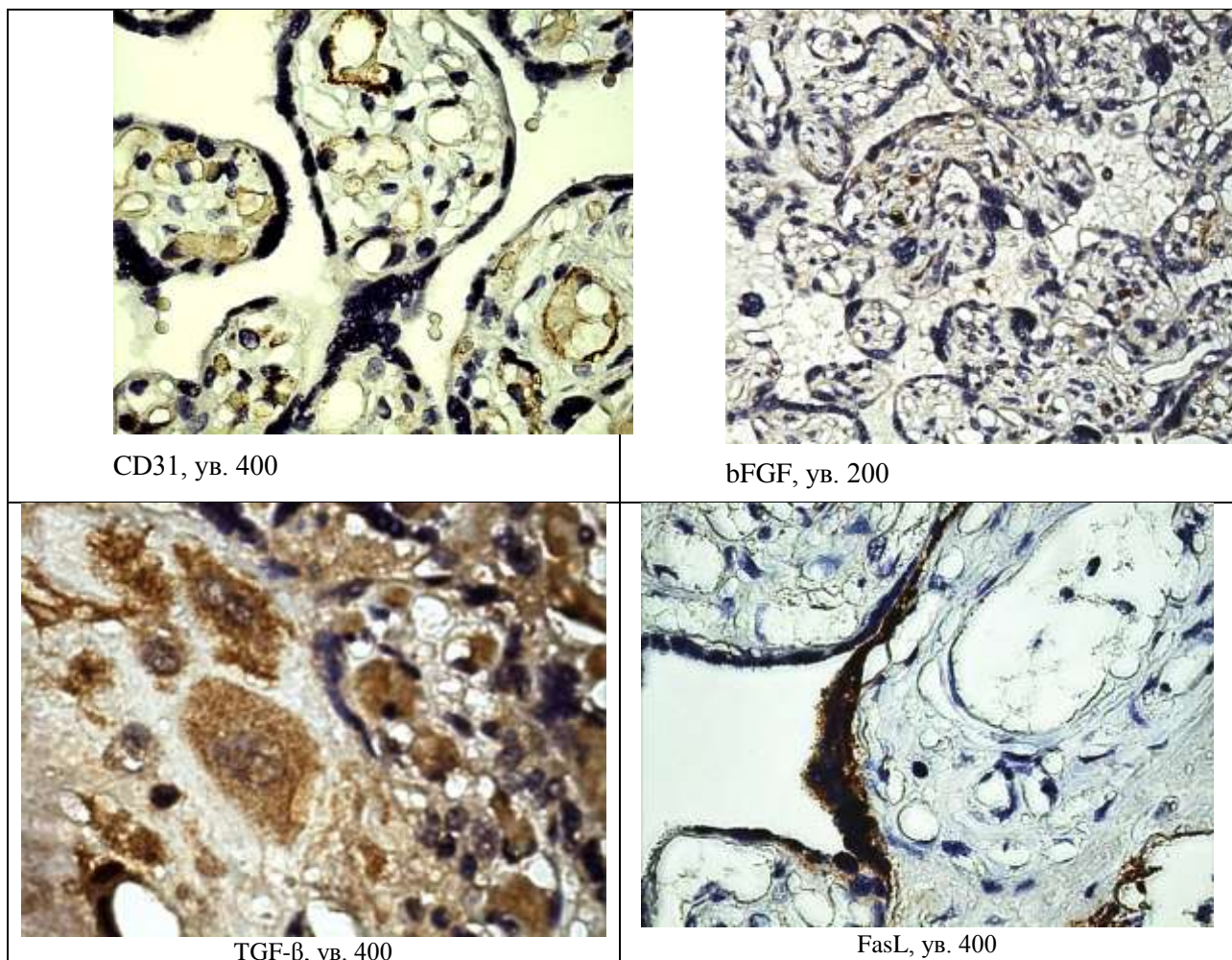


Рис. 3. Экспрессия CD31, bFGF, TGF-β и FasL в ворсинчатом хорионе, ИГХ.

Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсинок – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах. Статистически значимые различия выявлены в подгруппе с ДТЗ III ст. по отношению к группам контроля и сравнения ($P < 0.05$).

Экспрессия TGF-β отмечалась преимущественно в децидуальных клетках, эндотелиоцитах фетальных сосудов ворсинок и в области синцитиокапиллярных мембран. Достоверные различия были обнаружены в плацентах основной группы по отношению к группам контроля и сравнения ($P < 0.05$).

Экспрессия FasLigand (FasL) выявлялась преимущественно в клетках синцитиотрофобласта и плацентарных макрофагах. Статистически значимые различия выявлены в плацентах основной группы по отношению к группам контроля и сравнения ($P < 0.05$).

Таблица 2

Относительная площадь экспрессии в сравниваемых группах

Группы	Относительная площадь экспрессии, %				
	CD31, %	bFGF, %	TGF- β , %	FasL, %	
контроля	3.69 \pm 0.53	3.8 \pm 0.5	2.71 \pm 0.63	2.95 \pm 0.33	
сравнения	3.36 \pm 1.5	3.06 \pm 0.35	3.16 \pm 0.51	2.77 \pm 0.19	
Основная:	ДТЗ I ст.	2.32 \pm 0.85	2.91 \pm 0.73	8.01 \pm 1.53	1.91 \pm 0.09
	ДТЗ II ст.	2.82 \pm 0.55	2.63 \pm 0.45	10.32 \pm 1.45	4.03 \pm 0.45
	ДТЗ III ст.	1.01 \pm 0.18	2.05 \pm 0.28	13.22 \pm 1.84	4.42 \pm 0.84

Полученные данные свидетельствуют о том, что при патологии щитовидной железы у беременных происходит изменение в продукции клетками плаценты CD31 и bFGF. Также отмечено увеличение экспрессии антиангиогенного фактора TGF β в экстрацеллюлярном матриксе плацент основной группы по сравнению с контролем.

Нарушение функционального состояния эндотелиальных клеток плаценты и процессов ангиогенеза в плаценте при хронической ПН подтверждается снижением секреции bFGF, повышенным содержанием антиангиогенного фактора TGF- β в экстрацеллюлярном матриксе, а также наличием в ткани указанных плацент незрелых промежуточных ворсин. Нами обнаружено увеличение экспрессии проапоптозного белка FasL клетками плацент основной группы.

Таким образом, можно сделать вывод, что ведущим механизмом плацентарной недостаточности при патологии щитовидной железы у беременной женщины является плацентарно-мембранный механизм.

Поступило 25.12.2013 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Краснопольский В.И. и др. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц. – Российский вестник акушера-гинеколога, 2008, № 5, с. 87-95.
2. Аржанова О.Н. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие под ред. Э.К.Айламазяна. – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2001, 32 с.
3. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991, 276 с.
4. Барина И.В. и др. Особенности беременности при диффузном токсическом зобе: клиническое течение и морфологические изменения плаценты. – Российский вестник акушера-гинеколога, 2006, № 6, с. 23-25.

М.Ф.Додхоева, А.В.Колобов*, В.Е.Карев**, М.А.Ятимова

МЕХАНИЗМҲОИ НОРАСОГИИ МАШИМА ДАР ЗАНҲОИ ҲОМИЛАИ ГИРИФТОРИ ҶОҒАРИ ЭНДЕМИКӢ

Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино

**Донишгоҳи давлатии Санкт-Петербург, Санкт-Петербург, Россия*

*** Муассисаи давлатии федеративии буҷавии Пажӯҳишгоҳи илмӣ-тадқиқоти сирояти кудаконаи
Агентии федеративии тиббӣ-биологӣ, Санкт-Петербург, Россия*

Тавассути усулҳои тадқиқоти патоморфологӣ ва иммуногистохимиявӣ механизмҳои норасоии машинавӣ дар занҳои ҳомилаи гирифтори ҷоғари эндемикӣ омӯхта шудааст. Хусусиятҳои тағйиротҳои дар машина дарёфтшуда вобаста аз протсесси патологияи ҳамроҳшаванда муайян карда шуд.

Калимаҳои калидӣ: машина – норасоии машинавӣ – ҳомиладорӣ – протсесҳои инволютивӣ-дистрофӣ – ҷоғари эндемикӣ.

M.F.Dodkhoeva, A.V.Kolobov*, V.E.Karev**, M.A.Yatimova

MECHANISMS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY OF PREGNANT WOMEN WITH ENDEMIC CROW

Abuali ibni Sino Tajik State Medical University,

**St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia,*

*** Federal State Budget Institution of Research institute of childhood infections of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia*

Using pathological and immunohistochemical analysis are studied mechanisms of placental insufficiency in pregnant women with endemic crow, peculiarities revealed changes in the placenta depending on the severity of concomitant pathological process are detected.

Key words: placenta – placental insufficiency – pregnancy – involutive-degenerative processes – endemic crow.