

УДК 618.291-02:618.36-092.18(043.3)

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Н.А.ЩЕРБИНА
М.В. МАКАРЕНКО
И.Ю.КУЗЬМИНА

*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: I_U_Kuzmina@mail.ru

Работа посвящена актуальной проблеме – определению патогенетических звеньев формирования фетоплацентарной недостаточности при гипоксии и синдроме задержки развития плода на основе определения патоморфологических особенностей склероза и апоптоза в структурных компонентах плацентарного барьера. Установлено изменение морфометрических параметров структур плаценты при хронической гипоксии плода и синдроме задержки его развития, что приводит к перераспределению крови в плацентарных структурах.

На основании полученных данных определена патогенетическая роль апоптоза в структурных компонентах плацентарного барьера при гипоксии и синдроме задержки развития плода.

Ключевые слова: гипоксия плода, синдром задержки развития плода, плацентарная недостаточность, послед, апоптоз, экстрацеллюлярный матрикс.

Плацентарная недостаточность (ПН) сопровождается высокой частотой перинатальных осложнений и лежит в основе нарушения развития и роста плода [1]. В последнее время выделяют две основных формы ПН: трофическую, при которой нарушаются усвоение питательных веществ и синтез продуктов обмена и дыхательную, приводящую к неадекватному транспорту кислорода и углекислого газа [2]. При ПН происходит также преждевременное «старение плаценты», вследствие развития апоптоза и нарушения функций плацентарного барьера [3]. Ускорение процесса апоптоза паренхиматозных клеток может способствовать пролиферации фибробластов и образованию соединительной ткани [4].

Склеротические процессы в ворсинах плаценты характеризуются избыточным разрастанием плотной соединительной ткани, в результате пролиферации фибробластов и усиленного биосинтеза ими коллагенов разных типов и гликозаминогликанов (ГАГ) [5]. В настоящее время частично выяснены компенсаторно-приспособительные механизмы, возникающие при повреждении структур плацентарного барьера, приводящие к развитию гипоксии плода и синдрому задержки роста плода (СЗРП) [6]. Однако, не определенные особенности влияния гипоксии на процессы апоптоза в плацентарном барьере. Недостаточно изучены структурные особенности склеротических процессов в плацентарном комплексе при гипоксии плода и СЗРП.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось установить патоморфологические особенности в структурных компонентах фетоплацентарного комплекса при гипоксии и СЗРП.

Материалы и методы. Изучено 150 историй родов женщин в сроке беременности 37-40 недель, их последы (154, в том числе 9 двоен), а также истории развития новорожденных.

Тридцать последов получено от здоровых женщин, которые родили детей с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни 8-9 баллов (первая, контрольная группа).

Вторую группу наблюдений составили 62 последа от 60 женщин с гипоксией плода и новорожденного (3 многоплодных беременности с 1 монохориальным и 2 бихориальными последами) Все дети родились живыми. 16 новорожденных – в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 7 баллов, 41 – 6 баллов. Три многоплодных беременности закончились рождением первых новорожденных с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 7 баллов, вторых новорожденных в двух случаях с оценкой 6 баллов, а в одном – 5 баллов. Постгипоксическая энцефалопатия диагностирована у одного ребенка.

Третья группа наблюдений состояла из 62 последов от 60 женщин с гипоксией плода и СЗРП (2 многоплодных беременности с 2 бихориальными последами). Двое детей родились мертвыми (один случай из многоплодной беременности) после тугого обвития пуповины с развитием острой гипоксии. Тридцать один ребенок родился с оценкой по шкале Апгар на первой минуте 7 баллов, 29 детей – 6 баллов.

Макро- и микроскопическому исследованию подвергались плацента, околоплодные оболочки и пуповина. Изучение плаценты проводилось по методике А. П. Милованова и А. И. Брусиловского (1986) [7].

После удаления оболочек определяли массу плаценты с культи пуповины. Вычисляли плацентно-плодовый коэффициент. С целью определения степени кровенаполнения, наличия инфарктов, кист, тромбов, ретроплацентарных гематом производили разрезы через всю толщу органа с интервалом 1 см. Выделяли по два кусочка размером 1,8 x 1,8 см из центральной, парацентральной и периферической частей плаценты таким образом, чтобы в одном из двух обязательно были хориальная пластина, ворсинчатый хорион и материнская поверхность. Эти кусочки брали из макроскопически не измененных частей, фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение двух суток. Потом материал обрабатывали по общепринятой методике. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Проводили морфометрический подсчет структур органа с дальнейшей статистической обработкой материала по стандартной методике [8].

Результаты и их обсуждение. Своевременные роды у женщин 2-й группы с гипоксией плода состоялись в 26,6% при сочетании с СЗРП (3 группа)- в 28,3%. Кесарево сечение было произведено у женщин 2-й группы в 68,3% случаев, при сочетании с СЗРП (3 группа) – в 60,0%. Преждевременное отхождение амниотической жидкости произошло у женщин с гипоксией плода в 38,3%, а при сочетании с СЗРП – в 31,7%. Первичная слабость родовой деятельности диагностирована у 15,0% женщин 2-й группы с гипоксией плода и у 8,3% при сочетании гипоксии плода с СЗРП (3 группа).

Осложнения послеродового периода отмечались в 13,3% рожениц 2 группы с гипоксией плода и в 20,0% – у пациенток 3 группы, при сочетании гипоксии с СЗРП (после операции кесарево сечение).

Изменения "острых маркеров" гипоксии плода характеризовались наличием нереактивного нестрессового теста, нарушением частоты, регулярности и длительности эпизодов дыхательных движений, двигательной активности плода. Дыхательные движения плода нередко имели патологический характер (двойные, тройные, икотоподобные, мигающие). Одним из "хронических маркеров" гипоксии было развитие маловодия.

Расстройство маточно-плацентарно-плодового кровообращения I степени выявлено у 37 (61,7%) пациенток, II степени – в 17 (28,3%), III степени – в 6 (10,0%) при гипоксии плода (2 группа), а при сочетании с СЗРП (3 группа) – I степень расстройства маточно-плацентарно-плодового кровообращения выявлено у 20 (33,3%) пациенток, II степень – у 39 (65,0%), III – у 1 (6,0%).

В 28 (44,4%) случаях была диагностирована компенсированная гипоксия плода – 5-6 баллов по Фишеру, в 35 (55,6%) – 7 баллов по Фишеру, а при сочетании с СЗРП – в 39 (60,9%) случаях была выявлена компенсированная гипоксия плода – 5-6 баллов по Фишеру, в 25 (39,1%) – 7 баллов по Фишеру.

При сравнении показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза выявлено уменьшение количества тромбоцитов и повышение их агрегационной способности у женщин 3 группы – при гипоксии плода и СЗРП. Более значительное снижение количества тромбоцитов является следствием повышенного тромбообразования в отличие от снижения их количества при физиологическом течении беременности, которая сопровождается физиологичной гемодилюцией (табл. 1).

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у беременных

Показатели системы гемостаза	Группы		
	1 (n=30) Контроль	2 (n=60) (Гипоксия)	3 (n=60) (Гипоксия+СЗРП)
Тромбоциты в венозной крови, 10 ⁹ /л	291±10,4	190±7,7**	179±9,6***
Агрегация тромбоцитов (%) ² (n =60)	36,9±2,2	44,3±2,0*	47,1±1,1*
Время свертывания крови (мин)	7,2±0,3	5,5±0,2*	4,2±0,9*
Протромбиновый индекс (%)	87,1±4,2	104,4±3,1**	109,1±1,9**
Активированное время рекальцификации (с)	67,7±1,3	53,3±2,0*	50,8±2,2*
Фибриноген (г/л)	3,4±0,2	4,9±0,4*	5,1±0,3**
Антитромбин III (%)	117,1±2,8	76,8±3,3**	69,9±1,5**
Фибринолитическая активность (%).	169,1±3,5	188,1±4,6*	209,5±5,1**

Примечание: статистически значимые различия между показателями в 1 группе и 2 и 3 группах:

*<0,05, **<0,01, ***<0,001

Сравнивая показатели коагуляционного звена гемостаза, наблюдалось сокращение времени свертывания крови и активированного времени рекальцификации плазмы, повышение уровня фибриногена и фибринолитической активности (табл.1). Определялось снижение активности антитромбина III, чаще выявлялись положительные этаноловый и протаминсульфатный тесты, снижение концентрации плазминогена.

Исследование системы гемостаза позволяет сделать вывод, что патологические изменения в системе гемостаза способствуют развитию гиперкоагуляции, повышенному тромбообразованию, а также выраженной гиперагрегации тромбоцитов и активации внутрисосудистого свертывания крови. Все эти изменения в системе гемостаза приводят к расстройствам в системе мать-плацента-плод, к нарушению маточно-плацентарного и плодно-плацентного кровотока, который является причиной дальнейшей внутриутробной гипоксии плода и СЗРП.

При гипоксии плода синцитиальные узелки многочисленны, среди них преобладали функционально активные синцитиальные узелки. Соли кальция содержались в межворсинчатом пространстве и в дистрофично измененной строме ворсин, а также в функционально неактивных синцитиальных узелках. В децидуальной оболочке преобладали мелкие клетки, которые не содержали гликогена. При длительной гипоксии плода и при сочетании ее с СЗРП количество и площадь инфарктов увеличивались, наблюдались старые тромбы в межворсинчатом пространстве. Резко возрастало количество ворсин без поверхностного эпителия, замурованных в фибриноид (табл.2). Увеличивалось содержание мелких ворсин, покрытых тонким слоем синцитиотрофобласта с гиперплазией капилляров, которые образовывали 5-7 синцитиокапиллярных мембран, что свидетельствовало об усилении компенсаторных реакций в плаценте. В плацентах беременных при гипоксии плода и СЗРП усиливались инволютивно-дистрофичные процессы (нагромождение солей кальция, увеличения функционально неактивных синцитиальных узелков, ворсин с дистрофично измененной стромой).

В обеих группах наблюдались расстройства кровообращения в виде кровоизлияний в строму терминальных ворсин, ствольных ворсин, хориальную пластину, инфарктов. В синцитиотрофобласте при тяжелой форме хронической гипоксии уменьшалось содержимое ШИК-позитивных веществ.

Таблица 2

Данные морфологического исследования плаценты (тромбоз межворсинчатого пространства, фибриноида, инфарктов и псевдоинфарктов)

Морфологические объекты	Группы					
	1 (n=30) Контроль		2 (n=60) Гипоксия		3 (n=60) Гипоксия+ СЗРП	
	центр	периферия	центр	периферия	центр	периферия
Тромбоз межворсинчатого пространства	0,63±0,11	0,51±0,10	1,15±0,23**	0,99±0,22*	1,17±0,25**	1,02±0,20**
Фибриноид	3,3±0,27	2,5±0,21	4,1±0,29*	3,8±0,2*	4,3±0,2*	3,9±0,2*
Инфаркты и псевдоинфаркты	2,5±0,2	3,4±0,2	4,1±0,2	5,5±0,2***	4,2±0,2**	5,5±0,3***

Примечание: Статистически значимые различия между показателями в 1 группе и 2 и 3 группах:

*<0,05, **<0,01, ***<0,001

При гипоксии плода в плаценте увеличивается количество терминальных ворсин (табл.3). С одной стороны, гиперплазия терминальных ворсин является компенсаторно-приспособительной реакцией, с другой – сужается межворсинчатое пространство, которое затрудняет циркуляцию крови.

Нами установлено, что при гипоксии плода васкуляризация ворсин увеличивалась в обеих частях плаценты, а образование синцитиокапиллярных мембран в периферической части, что указывает на привлечение резервной (периферической) части плацент к усилению компенсаторно-приспособительных реакций. Утолщались стенки сосудов с облитерацией их просвета, изменялись их аргирофильные волокна. Вдвое, сравнительно с контрольной группой, повышались циркуляторные расстройства в виде тромбов, инфарктов, кровоизлияний в строму ворсин, хориальную пластину. Чаще случались группы ворсин со склерозированной стромой, увеличивалось содержимое фибриноида, солей извести, которая вызывала нарушение маточно-плацентарного кровотока, развитие ПН и гипоксии плода.

Таблица 3

**Морфологические объекты исследования плаценты
(синцитио- и цитотрофобласт ворсин, функционально активные
синцитиальные узелки, синцитиокапиллярные мембраны)**

Морфологические объекты	Группы					
	1 (n =30) Контроль		2 (n=60) (Гипоксия)		3 (n =60) (Гипоксия+ СЗРП)	
	центр	периферия	центр	периферия	центр	периферия
Синцитио – и цитотрофобласт ворсин	3,1±0,3	2,91±0,3	2,3±0,3	2,1±0,2*	2,4±0,2	2,1±0,3*
Функционально активные синцитиальные узелки	2,3±0,1	2,13±0,1	2,4±0,1	2,7±0,1*	2,5±0,1	2,8±0,1**
Синцитиокапиллярные мембраны	4,9±0,2	4,1±0,2	4,0±0,2	5,5±0,2**	4,1±0,2	5,2±0,2***

Примечание: статистически значимые различия между показателями в 1 группе и 2 и 3 группах:
* < 0,05, ** < 0,01, *** < 0,001

Таким образом, в плацентах женщин с гипоксией плода выявлен достоверный рост частоты и количества морфологических маркеров хронической ПН : инволютивно-дистрофических процессов (соли кальция, функционально неактивные синцитиальные узелки), гемодинамических нарушений (ишемические некрозы, фибриноидные тромбы в межворсинчатом пространстве); признаков патологической зрелости плацент. Усиление компенсаторно-приспособительных реакций в последах достигалось в результате гиперваскуляризации ворсин, образования синцитиокапиллярных мембран, функционально активных синцитиальных узелков, что способствовало компенсации ПН.

Морфологические признаки хронической ПН патогенетически определялись формой гипоксии, которая была вызвана причинами, связанными с экстрагенитальной или акушерской патологией матери. При поздних гестозах беременных в обеих группах преобладали инволютивно-дистрофические (соли кальция, функционально неактивные синцитиальные узелки) и циркуляторные нарушения, сопровождающиеся ростом количества инфарктов и старых тромбов в межворсинчатом пространстве. Преэклампсия сопровождалась нарушениями плацентарной гемодинамики: кровоизлияниями в межворсинчатое пространство и строму ворсин, свежие тромбы и инфаркты. Патологическая зрелость плаценты отмечалась в виде хаотически склерозированных ворсин.

Значительное место в развитии гипоксии плода и СЗРП занимают нарушения развития плаценты, которые являются фактором риска возникновения маточных кровотечений в различные сроки гестации, преждевременных родов, мертворождений, несмотря на то, что беременность может донашиваться до срока родов. При доплерометрическом исследовании кровотока в пуповине установлено, что недостаточность кровоснабжения по диастолическому типу наблюдалась, в основном, в экстрахориальных плацентах, которые имели малую массу, магистральный тип кровоснабжения, мелкие котиледоны.

Наибольшую угрозу для жизни плода и нарушения адаптации новорожденного представляют распространенные изменения плаценты на фоне расстройства маточно-плацентарного кровообращения при нарушении компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) со снижением показателя васкуляризации.

Таким образом, приведенные данные не исключают взаимообусловленность развития КПР в плаценте и перестройки сосудистого русла матки, которая регулирует процессы адаптации плода при изменении условий существования фетоплацентарной системы во время физиологического и патологического течения беременности [9]. В экстрахориальных плацентах, без признаков хронической ПН, распределение КПР равномерно. При хронической плацентной недостаточности КПР сосредоточены преимущественно в центральной части плаценты. Не исключено, что это связано с особенностью расположения сосудов в маточно-плацентарном участке миометрия – спиральных артериях.

Формирование компенсаторно-приспособительных реакций тесно связано с процессами апоптоза в структурных элементах плацентного барьера, сопровождающихся развитием склерозирования стромы ворсин хориона.

Выводы. Гипоксия плода, а особенно в сочетании с СЗРП, сопровождается нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, процессами усилением инволютивно-дистрофических процессов в плаценте, которая отражается на готовности клеток

к апоптозу в местах расположения масс фибриноида, солей извести. Повышение индекса апоптоза в структурах плацентарного барьера (эпителий ворсин, эндотелий фетальных сосудов) при гипоксии плода без достоверной разницы с контрольной группой указывает на хорошо развитые КПП, которые компенсируют влияние гипоксии.

Литература

1. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. – М., – 2008. – 205 с.
2. Малыгин А.М., Погодина О.Н. Состояние плаценты при патологических процессах в материнском организме // Цитология. – 2005. – № 3. – С.352-356.
3. Даниленко А. І., Макулькін Р. Ф., Ситнікова В. О. Апоптоз в плацентарному бар'єрі // Матеріали наукової конференції "ІІІ читання ім. В. В. Підвисоцького". – Одеса, 2004.-С.48-50.
4. Волощук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: Автореф. дис. . д-ра.мед. наук. – М., 2002.-39с.
5. Ситнікова В. О., Даниленко А. І. Колагенотворення в плаценті при гіпоксії плода // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 3-4. – С. 39-42
6. Макаров О. В., Козлов П. В., Насырова Д. В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии //Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. Т.3. №6. С.18-22.
7. Милованов А.П., Брусиловский А.И. Стандартизация методов морфометрии плаценты человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.-1986.-Т.91. Вып.8. – С.72-73.
8. Kingdom J., Hupperts B., Seaward G., Kaufmann P. Development of placental villous tree and its consequence for fetal growth // Eur. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 35-43.
9. Hildebrandt V.A., Babischkin J.S., Koos R.D. et al. Developmental regulation of vascular endothelial growth/permeability factor messenger ribonucleic acid levels in and vascularization of the villous placenta during baboon pregnancy// Endocrinology. – 2012. – Vol. 142, № 5. – P. 2050-2057.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF FETOPLACENTAL COMPLEX AT HYPOXIA AND SYNDROME INTRAUTERUS FETUS GROWTH RETARDATION

The work is devoted to the actual of problem – determination of pathogenetic ground of development of fetoplacental insufficiency at hypoxia of fetus and syndrome intrauterus fetus growth retardation on the basis of determination of pathomorphology characteristics of sclerosis and apoptosis in the structural components of placenta barrier. On materials of research the study of the change of morphometric parameters of structures of placenta at the chronic hypoxia of fetus and syndrome intrauterus fetus growth retardation, that results in the redistribution of blood in placental structures.

On the basis of the got results the determination of pathogenetic role apoptosis is the structural components of placenta barrier at hypoxia and syndrome of intrauterus fetus growth retardation.

Key words: hypoxia of fetus, syndrome intrauterus fetus growth retardation, placenta insufficiency, placenta, apoptosis, extracellular matrix.

N.A. SCHERBINA
M.V. MAKAPENKO
I.U. KUZMINA

*Kharkov National
 Medical University*

e-mail: I_U_Kuzmina@mail.ru