

УДК 616-007.17-055.25:611.018.2+618.175:612.661:572.7:618.36

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И РАСПОЛОЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У ПАЦИЕНТОК С МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Е.Г. Кудинова^{1,2}

¹ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, Барнаул

²МБУЗ "Консультативно-диагностическая поликлиника № 2", Новосибирск

E-mail: kudinaite@mail.ru

STRUCTURE AND POSITION OF PLACENTA IN WOMEN WITH MESENCHYMAL DYSPLASIA

E.G. Kudinova^{1,2}

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Consultative Diagnostic Polyclinic No. 2, Novosibirsk

Изучены особенности строения и расположения плаценты у 850 беременных женщин с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии (МД) – 524 пациентки и без МД – 326 пациенток. Морфофункциональное состояние плаценты у женщин с недифференцированными формами МД имело особенности, характеризующие недостаточность приспособительных возможностей фетоплацентарного комплекса. Незрелость ворсин и признаки инфицирования плаценты у пациенток с МД сочетались с высокой частотой низкого прикрепления плаценты в полости матки, что неблагоприятно сказывалось на функционировании фетоплацентарного комплекса.

Ключевые слова: мезенхимальная дисплазия, плацентарная патология.

Placenta structure and position were studied among 850 pregnant women with undifferentiated forms of placental mesenchymal dysplasia (PMD) (n=524) or without PMD (n=326). The placenta in women with undifferentiated forms of PMD had the morphofunctional characteristics indicative of failure of the fetoplacental adaptation. The placental villous immaturity and signs of infected placenta in patients with PMD were associated with high incidence of low-lying placenta adversely affecting the fetoplacental function.

Key words: mesenchymal dysplasia, placental pathology.

Введение

В последнее время внимание многих исследователей привлечено к особенностям функционирования плаценты у женщин с аномалиями развития и дисфункциями сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального

клапана, вегето-сосудистые дисфункции, нарушения сердечного ритма). Итогом нарушения структуры и функции плаценты является недостаточный рост и развитие плода. Информация о состоянии плаценты в результате гистологической экспертизы позволяет уточнить пато-

физиологические механизмы формирования акушерских осложнений у матери и перинатальных отклонений у плода [13]. Известно, что носительство протромбогенных аллельных полиморфизмов у женщин обуславливает склонность как к формированию тромбозов, так и к неудачам беременности [2, 9–11]. Возникающие гемореологические нарушения при осложнениях беременности проявляются в виде обширных кровоизлияний и тромбозов межворсинчатого пространства плаценты, гиповаскуляризации ворсин, очагов фиброза и массивных отложений кальцификатов [1, 3]. В ответ на ишемию и гипоксию тканей плацента производит значительное количество цитокинов, способствующих активации и дисфункции эндотелия. Z. Parveen и соавт. (2007) установили, что при гипоксии фибробласты стимулируются производить повышенное содержание волокон соединительной ткани с последующим увеличением продукции сосудистого эндотелиального фактора роста и макрофагов, ведущих к ангиогенезу [14]. Известен феномен плацентарной мезенхимальной дисплазии, когда усиление ангиогенеза может играть важную роль в развитии сосудистых мальформаций в плаценте [12, 14]. При этом состоянии постепенно развиваются вторичные нарушения кровообращения, дисбаланс и обеднение васкуляризации в диспластических ворсинах. E. Jauniaux и соавт. (1997) обнаружили кистозные полости, расположенные глубоко в плацентарной паренхиме, увеличение толщины плаценты в начале беременности, а также ретрохориальные гематомы, аневризмы и мальформации сосудов наряду с высокой частотой гипотрофии плода у таких пациенток [7]. В исследованиях В.И. Краснопольского, С.В. Новиковой (2007) в плацентах у женщин с МД выявлена редукция межворсинчатого пространства и значительное уменьшение размеров капиллярной сети ворсин, массивные отложения фибриноида и почки роста плаценты, что в конечном итоге приводит к формированию плацентарной недостаточности. По данным И.С. Сидоровой (2007), существенную роль в повреждении эндотелия сосудов и в развитии чрезмерного провоспалительного ответа на беременность (иммунного эндотелиоза) оказывают аутоиммунные механизмы. При этом наблюдается повышенная проницаемость плацентарного барьера в результате инфекций и образование депозитов, содержащих комплекс и иммунные комплексы в эндотелиоцитах и субэндотелиальном слое спиральных артерий, что способствует ангиогенезу [4, 5, 15]. С ранних сроков беременности процесс миграции и инвазии трофобласта регулируется гормонами, факторами роста, цитокинами, адгезинами и ферментами. Нарушение баланса между анти- и инвазивными факторами в децидуальном слое и возникновение дестабилизации процессов развития сосудистой сети матки во время беременности проявляется изменением глубины распространения трофобласта. Снижение васкуляризации субплацентарной зоны при низком расположении или предлежании плаценты [7] и неполноценная плацентация способствуют возникновению эндотелиопатии [1, 3]. Раннее выявление и прогнозирование плацентарных нарушений позволяет провести мероприятия по своевременному улучшению плацентарного кровотока, в связи с чем актуально рассмотрение данного

вопроса.

Цель исследования: изучение особенностей строения и расположения плаценты у беременных с недифференцированными формами мезенхимальной дисплазии (МД).

Материал и методы

Изучено течение беременности, особенности морфологического строения плаценты у 850 беременных, проживающих на территории Алтайского края (рис. 1). К критериям включения в группу обследования отнесены наличие недифференцированных форм МД, нарушения менструального цикла (НМЦ) с момента менархе, возраст 18–24 лет. Критериями исключения были определены аномалии развития репродуктивных органов, синдром поликистозных яичников и хромосомные нарушения. Верификация диагноза МД устанавливалась при наличии отягощенной наследственности по дисплазии соединительной ткани, наличии одного большого и одного малого критерия из разных систем органов. При отсутствии семейного анамнеза для диагностики МД определялась заинтересованность не менее трех систем органов: как минимум, два больших критерия и один малый критерий из разных систем. Диагностика фенотипических и локомоторных проявлений МД осуществлялась в ходе клинического обследования пациенток с учетом критериев выраженности дисплазии соединительной ткани [8]. У пациенток групп сравнения во время беременности исследована молекулярно-генетическая структура протромбогенных аллельных генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR(677T), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 (675 5G/4G), фактора V Лейден (Arg506Gln), фактора II протромбина (G20210A).

Эхографическое обследование у беременных проводилось на аппарате “HAWC-2102” путем определения изображения органов малого таза женщины и органов плода в серошкальном В-режиме, оценки ЦДК-кровотока и доплерометрии в сосудах маточно-плацентарного русла пациентки и средней мозговой артерии, аорте, артерии пуповины плода в сроки беременности 22–24 и 32–34 недель. Выявление инфекционных возбудителей генитального тракта осуществлялось методом полимераз-

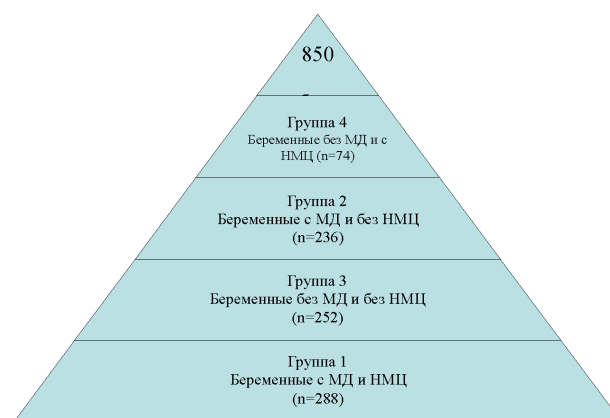


Рис. 1. Дизайн исследования

ной цепной реакции. Плаценты женщин, у которых произошли роды в сроке 39-40 недель, исследовали с помощью визуальных и микроскопических методик. Морфологическое исследование последов проводили с использованием гистологического исследования при окраске гематоксилин-эозином. По доминирующему типу строения ворсин диагностировали степень морфологической зрелости плаценты с учетом классификации вариантов незрелости этого органа [1].

Пациенток разделили на четыре группы: 1-я – 288 беременных с недифференцированными формами МД и НМЦ с момента менархе. Вторая группа состояла из 236 беременных с недифференцированными формами МД и физиологическим ритмом менструаций (ФМ) с момента менархе. В 3-ю группу включены 252 беременных с ФМ в анамнезе; 4-я группа состояла из 74 беременных с НМЦ в пубертатном анамнезе. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательский проект был утвержден 30.11.2009 г., протокол № 10, и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ STATISTICA 7.0. В случаях нормального распределения признаков, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения использовали t-критерий Стьюдента. Кроме того, использовались непараметрические статистические критерии. В случае большого объема выборок, когда наблюдаемые величины были выражены в %, использовался Z-критерий для долей (тесты расхождения). Когда наблюдения были представлены частотами, применялся χ^2 -критерий с поправкой Йетса при условии, что частота встречаемости была более 5, либо точный критерий Фишера – при условии, что частота встречаемости была менее 5. За уровень статистической значимости различий принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Каждая третья пациентка 1 и 2-й групп имела синдром вегетативной дисфункции, который рассматривается как обязательный компонент диспластического фенотипа; торакодиафрагмальный синдром в виде деформаций грудной клетки, деформаций позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперлордозы); нарушения органов зрения (астигматизм, миопия). Каждая шестая беременная имела варикозную болезнь нижних конечностей. Средний возраст обследованных женщин был идентич-

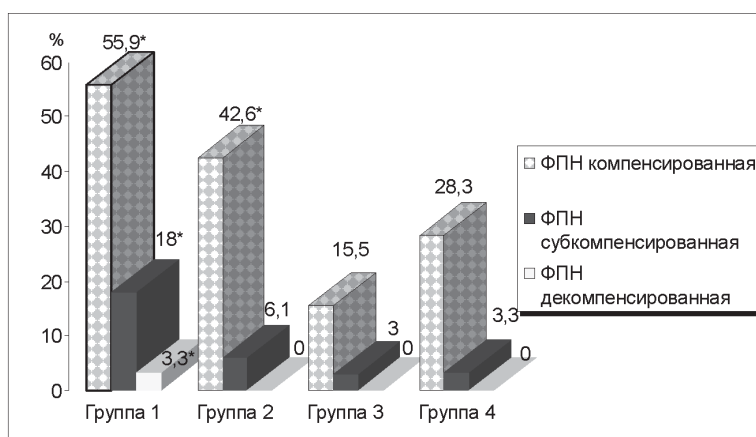


Рис. 2. Частота фетоплацентарной недостаточности (ФПН) у женщин в зависимости от наличия недифференцированных форм МД; * – различия между 1 и 3-й группами, а также 2 и 3-й группами статистически значимы при $p < 0,001$

ным и составил $22,93 \pm 3,86$ года в 1-й группе, $22,54 \pm 3,52$ года – во 2-й группе, $22,80 \pm 3,16$ и $22,46 \pm 3,54$ года – в 3 и 4-й группах соответственно. Две трети пациенток с недифференцированными формами МД и НМЦ в анамнезе имели отягощенный семейный тромботический анамнез (72,7%) в отличие от пациенток остальных трех групп, у которых частота этого показателя была в три раза ниже и составила 24,8, 23,7 и 27,5% соответственно ($p < 0,0001$).

У каждой второй пациентки с недифференцированными признаками МД установлена компенсированная (рис. 2), у каждой пятой пациентки – суб- или декомпенсированные формы плацентарной недостаточности. Несоответствие фетометрических показателей размеров плода предполагаемому гестационному сроку беременности, отклонения в значениях плацентографии и характере гемодинамики в маточных артериях и сосудах плода явились независимыми критериями подтверждения плацентарной недостаточности. Выявлена лишь слабая корреляционная связь между носительством протромбогенных аллельных полиморфизмов у пациенток и инволютивно-дистрофическими изменениями и кальцинатами в плаценте.

В то же время установлено, что у каждой второй беременной с недифференцированными формами МД и НМЦ в анамнезе встречалось более двух дефектов в генах, кодирующих функцию белков свертывания крови в сравнении с меньшим показателем в 2, 3, 4-й группах (табл. 1). Осложненное течение беременности в виде склонности к тромбозам проявилось у них угрозой выкидыша с формированием ретрохориальной гематомы в ранних сроках беременности, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (2,4%) в более поздних сроках беременности (табл. 2). Во 2, 3, 4-й группах данные осложнения беременности выявлялись реже. Кроме того, в периоде плацентации (9–12 недель) более чем у половины пациенток 1-й группы наблюдалось краевое или низкое прикрепление хориона в полости матки, что свидетельствовало о нарушениях в процессах имплантации бластоцисты в результате иммунопатологических и тромбофилических осложнений. При этом частота па-

Таблица 1

Аллельные протромбогенные полиморфизмы: MTHFR (677T), PAI-1 (-675 5G/4G), мутация фактора V Лейден (Arg506Gln), мутация фактора II (G20210A) у беременных в зависимости от наличия недифференцированных форм МД

Частота аллельных полиморфизмов сыворотки крови	1-я группа (n=121)	2-я группа (n=49)	3-я группа (n=46)	4-я группа (n=26)	p
Полиморфизм MTHFR (677T), %	66,1	46,9	36,9	19,2	$p_{1-2} < 0,02$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4}, p_{2-4} < 0,0001$
Полиморфизм PAI-1(-675 5G/4G), %	69,4	67,3	60,9	65,4	–
Мутация фактора V Лейден (Arg506Gln), %	11,6	2,0	4,3	0	$p_{1-2} < 0,04$
Фактор II (G20210A), %	4,1	2,0	0	3,8	–
Один генетический дефект, %	42,1	55,1	39,1	69,2	$p_{1-4}, p_{3-4} < 0,01$
Два и более генетических дефекта	51,2	36,7	23,9	11,5	$p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,0003$, $p_{2-4} < 0,002$
Нормозиготы, %	6,7	8,2	37,0	19,3	$p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} < 0,001$

Таблица 2

Осложненное течение беременности в ранних сроках у женщин в зависимости от наличия недифференцированных форм МД

Осложнения беременности в 1-м триместре	1-я группа (n=245)	2-я группа (n=115)	3-я группа (n=200)	4-я группа (n=60)	p
Угроза выкидыша	24,1	14,8	6,0	15,0	$p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} < 0,009$, $p_{3-4} < 0,02$
Ретрохориальная гематома	7,8	1,7	0	0	$p_{1-3} < 0,0001$, $p_{1-2} < 0,02$
Аномалии расположения плаценты	67,3	33,9	33,0	23,3	$p_{1-3} < 0,0001$, $p_{1-4} < 0,0001$

тологической плацентации и ретрохориальной гематомы, по результатам исследования, не зависела от количества протромбогенных полиморфизмов или мутаций в геноме у беременных групп исследования. Эпизоды кровотечений и патологическое прикрепление плаценты были достоверно сопряжены с признаками МД у беременных, которые являлись носительницами протромбогенных полиморфизмов генов белков свертывания крови.

Женщины астенического типа телосложения с миопическим нарушением зрения и пролабированием сердечных клапанов наиболее часто имели во время беременности ретрохориальную гематому (табл. 3), что привело в последующем к более выраженному страданию их плодов.

У пациенток с недифференцированными формами МД (у каждой второй из 1-й группы и у каждой третьей из 2-й группы) наблюдалась персистирующая бактериально-вирусная инфекция. У женщин без признаков МД инфицирование генитального тракта встречалось в 2,5 раза реже. Серозный хориодецидуит, серозный мембранит, мекониефаги

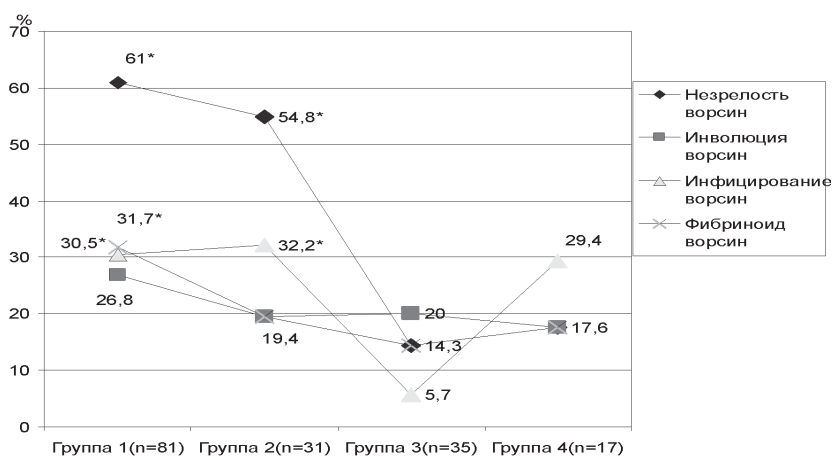


Рис. 3. Характеристика некоторых показателей структуры плаценты у женщин в зависимости от наличия недифференцированных форм МД: * – признак статистически значимых различий. В частоте незрелости ворсин уровень $p < 0,0001$ – между 1 и 3-й группами; а между 1 и 4-й группами – $p < 0,001$. В частоте инфицирования ворсин – между 1 и 3-й, 2 и 3-й группами – $p < 0,01$. В частоте фибриноида ворсин – между 1 и 3-й группами – $p < 0,01$

как признаки инфицирования плаценты и оболочек вирусами и бактериями, в 1, 2 и 4-й группах более чем в пять раз ($p < 0,001$) превышали частоту таковых в 3-й группе (рис. 3). Эти изменения усугубили имеющуюся у беременных с МД плацентарную недостаточность и привели

Таблица 3

Частота встречаемости ретрохориальной гематомы у беременных в зависимости от признаков МД (n=228)

Признаки МД	χ^2 Пирсона	Отношение правдоподобия (ОП)	Критерий значимости Фишера, р
Пролабирование клапанов	4,126	0,583	0,386
Астеническая конституция	2,745	2,316	0,168
Миопия	0,675	0,536	0,398

к более выраженному антенатальному страданию плода. При оценке компенсаторных возможностей плацент у пациенток групп сравнения установлено, что синцитиальные мосты, почки роста в наибольшем количестве встречались у пациенток, не имевших признаков МД (45,7%), в отличие от плацент женщин с МД в 1 и 2-й группах (35,3 и 35,5%). В то же время признаки гиперваскуляризации терминальных ворсин хориона встречались наиболее часто в плацентах у пациенток 1 и 2-й групп (13,6 и 16,1% соответственно) в сравнении с 3 и 4-й группами соответственно (8,5 и 5,8%). При этом у пациенток с МД выявлено истончение плодного хориального синцития (13,6 и 6,5%), свидетельствующее о недостаточном коллагенообразовании в плаценте, а у беременных из 3 и 4-й групп данный признак встречался реже (2,8 и 3,5%).

Участки гиповаскуляризации терминальных ворсин хориона (1,2 и 3,2%) и явления ангиоматоза (3,7 и 3,2%), ангиопатии (8,6 и 3,2%) в плаценте наиболее часто отмечены среди пациенток с МД, тогда как в 3 и 4-й группах таковых признаков не выявлено. Нарушения микроциркуляции в плаценте привели к недостаточному росту плода. «Маловесный для срока беременности» плод с признаками внутриутробной гипоксии наблюдался у женщин с недифференцированными формами МД в 1-й (29,3%, $p < 0,001$) и 2-й (25,8%, $p < 0,008$) группах, что было более чем в 9 раз чаще по сравнению с пациентками, не имеющими признаков МД (2,8%). В 4-й группе частота этого показателя также оказалась статистически значимо меньшей, составив 11,8%. Средние значения веса новорожденных составили менее 2900 г (2513 ± 56 и 2457 ± 49 г в 1 и 2-й группах; 2900 ± 92 и 2835 ± 91 г – в 3 и 4-й группах). В то же время перинатальные потери (мертворождение и ранняя неонатальная смертность), как маркер декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности, установлены в 3,3% случаев в группе пациенток с признаками МД и НМЦ в анамнезе.

Различие морфоструктуры плацент проявилось в сокращении площади межворсинчатого пространства у женщин с недифференцированными формами МД. Прирост объема межворсинчатого фибриноида, очаговая фибриноидная альтерация хориального синцития и дистелектазы ворсин хориона выявлены в плацентах у каждой второй пациентки с МД на фоне значительного отставания формирования ворсинчатого дерева. Кроме того, у женщин с МД в 3,7% случаев выявлены псевдоинфаркты в плацентах, в остальных группах данные изменения отсутствовали. В плацентах женщин 1 и 2-й групп отмечены нарушения ветвления, созревания ворсин, морфология незрелой плацентарной ткани терминальных и промежуточных ворсин, в то время как в 3 и 4-й группах частота этих изменений была реже ($p < 0,001$).

Обсуждение

Нарушения формирования и функции фетоплацентарного комплекса у женщин с недифференцированными формами МД и протромбогенными аллельными полиморфизмами проявляются с ранних сроков беременности. При слабой корреляционной связи между носительством протромбогенных генов и незрелостью и инволютивными изменениями в ворсинах отмечено, что именно сочетание МД с носительством протромбогенных аллельных полиморфизмов у беременных обусловило высокую частоту аномалий расположения плаценты, угрозы самопроизвольного выкидыша и ретрохориальной гематомы. При проводившейся на протяжении беременности комплексной терапии, способствующей улучшению маточно-плацентарного кровотока, у беременных с МД недостаточность компенсаторных механизмов оказалась наиболее выраженной в сравнении с пациентками 3 и 4-й групп. В меньшем количестве у них формировались почки роста в плацентах, чаще наблюдалось диссоциированное созревание ворсин, чередование участков гиперваскуляризации с зонами гиповаскуляризации плаценты. Наибольший прирост объема межворсинчатого фибриноида и появление псевдоинфарктов сочетались у них с уменьшением площади межворсинчатого пространства и отставанием созревания терминальных ворсин в сравнении с пациентками без признаков МД. Гипоперфузия и гипоксия маточно-плацентарного русла на фоне проникновения микробных агентов в плацентарную ткань повлекла за собой у пациенток с МД развитие сосудистой воспалительной реакции и активизации инволютивных процессов, проявившихся увеличением кальцификатов в плаценте. Возникшие гиперкоагуляционные сдвиги в кровотоке беременных женщин с МД и протромбогенными аллельными полиморфизмами реализовались наличием множества инфарктов плаценты и обедненного кровотока в данном органе, что в последующем привело к ограничению роста и веса их плодов, а в 3,3% случаев – к неблагоприятному исходу беременности.

Заключение

Таким образом, плаценты у женщин с недифференцированными формами МД характеризовались признаками первичной (незрелость ворсинчатого дерева к окончанию срока доношенной беременности) и вторичной (воспалительные и инволютивно-дистрофические изменения) хронической плацентарной недостаточности. Краевое или низкое прикрепление хориона к стенкам матки у пациенток с МД и протромбогенными аллельными полиморфизмами явилось структурной основой для

развития плацентарной недостаточности субкомпенсированной и декомпенсированной формы, что в последующем способствовало ухудшению состояния их детей при рождении.

Литература

1. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М. : Медицина, 1999. – С. 274–310.
2. Момот А.П. Патология гемостаза. – СПб. : Формат, 2006. – 209 с.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М. : Триада-Х, 2002. – 304 с.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты. – М. : Знание-М, 2000. – 127 с.
5. Фёдорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40–43.
6. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Савельев С.В. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 17–23.
7. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 2–7.
8. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клиническая медицина. – 2003. – № 8 – С. 42–47.
9. Bare S., Poka R., Balogh I. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. – 2000, May. – Vol. 40 (2). – P. 186–190.
10. Chua B.G., Burrows R.F. Prothrombin G20210A mutation is not associated with recurrent miscarriages // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. – 2002, April. – Vol. 42 (2). – P. 167–169.
11. Grandone E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2003. – Vol. 16, No. 2. – P. 321–332.
12. Jauniaux E., Nicolaides X., Hustin J. Perinatal function with mesenchymal dysplasia // Placenta. – 1997. – Vol. 18. – P. 701–706.
13. Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. – 2006, Aug. – Vol. 46, (4). – P. 266–273.
14. Parveen Z., Tongson-Ignacio J., Fraser C. et al. Placental mesenchymal dysplasia // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007, Jan. – Vol. 131 (1). – P. 7.
15. Robinson J.S., Seamark R.F., Owens J.A. Placental Function // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. – 1994, June. – Vol. 34 (3). – P. 240–246.

Поступила 03.07.2012

Сведения об авторе

Кудинова Евгения Геннадьевна, канд. мед. наук, докторант кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории МБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2». Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Морской проспект, 25г.
E-mail: kudinaite@mail.ru.