

© Т. А. Патсаев,
Н. М. Мамедалиева

Республиканский научно-исследовательский
центр охраны здоровья матери и ребенка,
Алматы, Казахстан

ПРОДУКЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

■ В динамике беременности проведено исследование содержания плацентарного фактора роста в крови пациенток с преэклампсией и при физиологическом течении беременности. Выявлена сниженная продукция плацентарного фактора роста у пациенток с преэклампсией, начиная с 16 недель беременности. Также проведено морфологическое исследование биоптатов плацентарного ложа матки пациенток с физиологическим течением беременности и у пациенток с преэклампсией. Выявлены полная гестационная перестройка спиральных артерий и отсутствие гестационной перестройки спиральных артерий эндометрия и миометрия у пациенток с преэклампсией.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; плацентарный фактор роста; биопсия плацентарного ложа

Среди патологических состояний во время беременности преэклампсия занимает одно из ведущих мест. В акушерской практике проблема преэклампсии является актуальной до настоящего времени, так как вызывает серьезные осложнения беременности и родов, приводит к увеличению перинатальной смертности.

Наиболее признанной на сегодняшний день теорией патогенеза преэклампсии является теория плацентарной ишемии. Трофобласт составляет основу массивного сосудистого маточно-плацентарного ложа и обладает целым рядом таких клеточных функций, как эндотелиальная, иммунная, нервная и гуморальная, что проявляется продукцией различных субстанций. Продукция трофобластом эндотелиальных факторов роста приводит к адекватной миграции клеток вневорсинчатого трофобласта в сосуды миометрия, ремоделированию спиральных артерий матки и формированию адекватного кровотока. В основе развития преэклампсии лежит патологическое изменение процессов имплантации и плацентации. Первым проявлением указанных патологических процессов является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки, что впоследствии вызывает патологические изменения эндотелия сосудов и развитие системной дисфункции эндотелия.

Цель исследования: изучить содержание плацентарного фактора роста и выявить морфологические особенности плацентарного ложа матки при физиологической и осложненной преэклампсией беременностях.

Материал и методы исследования

Нами обследовано в динамике беременности 168 пациенток группы риска по развитию преэклампсии, из них у 124 беременность осложнилась развитием преэклампсии, они составили основную группу. У 44 пациенток беременность протекала без симптомов преэклампсии, они составили группу сравнения. Группой контроля служили 46 соматически здоровых пациенток с физиологическим течением гестации.

Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил $27,5 \pm 4,9$ лет, в группе беременных с физиологическим течением беременности — $26,4 \pm 4,1$ лет. Первородящих было 80 (64,5 %), из них первородящих старше 30 лет — 14 (11,3 %), повторнородящих — 44 (35,5 %).

При изучении анамнестических данных установлено, что аборт в прошлом имели 59 (47,5 %) пациенток основной группы, преэклампсию различной степени перенесли при предыдущей беременности 23 (18,5 %) пациентки.

Изучение экстрагенитальной патологии у пациенток исследованных групп показало, что наиболее часто встре-

Таблица

Содержание плацентарного фактора роста в сыворотке крови (пг/мл)

Срок гестации	Основная группа (n = 124)	Сравнительная группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 46)	p
16–18 недель	47,8 ± 3,8	98,1 ± 7,3	114,6 ± 12,2	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
28–30 недель	87,4 ± 7,5	272,7 ± 8,4	384,1 ± 10,8	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
33–38 недель	153,3 ± 8,4	228,3 ± 14,7	316,7 ± 14,3	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001

чаемыми были хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей — пиелонефрит, гломерулонефрит — 76 (61,3 %). Второй по частоте патологией была анемия, которая встречалась в основной группе у 60 (48,4 %) пациенток. Артериальную гипертензию до беременности имели 24 (19,3 %) пациентки основной группы, ожирение различной степени — 28 (22,5 %).

Определение содержания плацентарного фактора роста проводили в сроки беременности 16–18, 28–30 и 33–38 недель иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы “R & D systems” (США).

Взятие биоптата плацентарного ложа матки проводилось по рекомендации Robertson W. B. [5], Волощук И. Н. [1]. Биоптат брали во время операции кесарева сечения при открытой обзорной плацентарной площадке ножницами с закругленными концами вырезали диск диаметром 1,5 см, включающий decidua basalis и подлежащий миометрий. Полученный материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизон, выявление аргирофильных волокон осуществляли по методу Фута, коллагеновых волокон — по Маллори, фибрина — по Шуе-нинову. При определении эластических волокон использовали методику окраски ткани по Харту, определение липидов — окраска суданом III.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием системы графической статистики Statgraphics. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Исследования содержания плацентарного фактора роста в сыворотке крови пациенток исследованных групп выявили следующее (табл.).

При физиологической беременности уровень плацентарного фактора роста нарастал в динамике беременности, составляя в 16–18 недель $114,64 \pm 12,2$ пг/мл и достигая максимума в 28–30 недель — $384,14 \pm 10,8$ пг/мл. В сроке 33–38 недель отмечалось падение уровня исследуемого фактора, составив $316,73 \pm 14,3$ пг/мл. Содержание плацентарного фактора роста в периферической крови являлось маркером внутриутробных процессов плацентации, становления и развития плацентарного кровообращения. Увеличение содержания в крови плацентарного фактора роста в динамике физиологической беременности отражало интенсивный рост ворсин хориона и увеличение размеров плаценты. Наиболее интенсивный рост ворсин хориона и увеличение размеров плаценты, происходящее во II триместре гестации, сопровождалось прогрессивным повышением уровня плацентарного фактора роста, достигая своего пика к 28–30 неделям гестации — сроку, к которому завершается 90 % всего внутриутробного роста плода.

У беременных основной группы (с развившейся преэклампсией) отмечалась неадекватная продукция плацентарного фактора роста, начиная с 16–18 недель гестации. В этой группе беременных отмечалось нарушение продукции плацентарного фактора роста с начала II триместра беременности, характеризующееся достоверно более низкими значениями его показателей за время всего периода беременности, отсутствием подъема кривой его нарастания в течение II триместра, а также пика максимальных значений к 28–30 неделям гестации. Уровень исследуемого фактора оставался резко сниженным в течение всего периода гестации, достоверно отличаясь от группы контроля и от группы сравнения ($p < 0,001$).

Сниженная продукция плацентарного фактора роста у пациенток с преэклампсией являлась маркером неполноценной инвазии цитотрофобласта и развития плацентарной ишемии у данного контингента беременных.

Уровень плацентарного фактора роста у пациенток сравнительной группы также был снижен по сравнению с группой контроля. Вместе с тем наибольший интерес представляют достоверные различия содержания плацентарного фактора роста между основной и сравнительной группами.

Гистологическое исследование биоптатов из маточно-плацентарной области пациенток контрольной группы выявило следующее. Поверхностный слой представлен тонкой полосой базальной децидуальной пластины относительно равной ширины, в которой на значительном протяжении располагались децидуальные клетки, соответствующие зрелым и дистрофически измененным формам. Они имели либо овально-округлые очертания, в цитоплазме которых центральное место занимало укрупненное ядро, нередко с явлениями деконденсации структур хроматина, либо клетки со светлой гомогенной розового цвета цитоплазмой, наличием мелких вакуолей в ней. Ядра в таких случаях находились в состоянии рексиса. Среди вышеописанных элементов можно было видеть незначительное количество «клеток-теней» с отложением вокруг последних фибриноида. Сосудистый коллектор составили единичные артерии, артериолы и вены. Просвет их был неравномерно расширен и заполнен кровью. Стенки артерий в большинстве случаев выглядели истонченными за счет отложения тонких полос фибриноида, в единичных был сохранен выстилающий эндотелий, клетки которого имели уплощенную форму. Также обнаруживались маточные железы в состоянии выраженной деструкции и трансформации, которые напоминали собой узкие щели, в просвете отдельных из них выявлены эритроциты. В подлежащем миометрии гладкомышечные клетки объединялись в комплексы, пучки, внутри которых они располагались параллельными рядами, на отдельных участках переплетаясь между собой и образуя петли разного калибра. Миоциты имели неравномерную ширину, были преимущественно утолщены и имели вытянутую форму со слабобазофильным ядром. Мышечные пучки были разделены прослойками рыхлой соединительной ткани, дающей положительное окрашивание на коллаген. Коллагеновые волокна при этом располагались в виде сотообразных структур.

Сосудистый компонент подлежащего слоя представлен сосудами синусоидального типа с отсутствием мышечного слоя и артериолами. Трофобластические клетки в строме подлежащего слоя отсутствовали.

Данная гистологическая картина соответствовала проявлениям полноценной I и II волн инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, результатом которой явилась полная гестационная перестройка спиральных артерий эндометрия и миометрия.

Что касается морфологических изменений в биоптатах, полученных от пациенток с преэклампсией, морфологическая картина характеризовалась дистрофическими, некротическими процессами разной степени выраженности и распространенности как в поверхностном слое маточно-плацентарной области, так и в подлежащем миометрии с явлениями дезорганизации слоев последнего. В таких случаях нами отмечена дискompенсация децидуальных клеток, большая часть которых находилась в состоянии некробиоза и некроза, децидуальные клетки замещались фибриноидом. Среди данных элементов в 100 % наблюдений выявлены клетки воспаления — лейкоциты, гранулярные макрофаги и лимфоциты.

Во всех биоптатах превалировал выраженный эндосклероз с резким сужением просвета эндометриальных и миометриальных сегментов спиральных артерий. Утолщение стенки спиральных артерий происходило за счет разрастания субинтимального слоя при сохранении эндотелиальной выстилки. Эластомышечный каркас подвергался дезорганизации вследствие отека, очаговых кровоизлияний или коллагенизации. Были обнаружены типичные гестационные изменения в области адвентиции. На данных участках прослеживалось отложение тонких фрагментов фибриноида с редким расположением интерстициального цитотрофобласта. Кроме того, выявлено наличие в субинтимальном слое незначительного количества липидных клеток, которые расценены нами как явления атероза. По данным литературы липофаги представляют собой не что иное, как дегенерирующие интимальные миоциты и макрофаги, отражающие иммунную агрессию со стороны матери на цитотрофобласт.

Таким образом, при развитии преэклампсии отмечалась достоверно сниженная продукция плацентарного фактора роста, результатом которой явилось полное отсутствие внутрисосудистой инвазии цитотрофобласта и явная редукция проникновения интерстициального цитотрофобласта в стенку спиральных артерий матки.

Статья представлена И. М. Кветным
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Литература

1. Волощук И. Н. Патология спиральных артерий матки и их значение в патогенезе нарушений маточно-плацентарного кровообращения / Волощук И. Н. // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 22–28.

2. Мельников В. А. Особенности инвазии цитотрофобласта у беременных с гестозом / Мельников В. А., Козлятина А. Ю., Якимова Н. А. // Материалы IV Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка». — М., 2002. — С. 241–242.
3. Милованов А. П. Функциональная морфология плацентарного ложа матки / Милованов А. П., Никонова Е. В., Кадыров М., Рогова Е. В. // Архив патологии. — 1995. — Т. 57, № 2. — С. 81–85.
4. Dekker G. A. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current problems / Dekker G. A., Sibai B. M. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179, N 5. — P. 1359–1375.
5. Robertson W. B. The placental bed biopsy: review from three European centers / Robertson W. B., Krong T. Y., Brosens I. [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynaecol. — 1986. — Vol. 155. — P. 401–412.
6. Sane D. C. Angiogenic growth factors and hypertension / Sane D. C., Anton L., Brosnihan K. B. // Angiogenesis. — 2004. — Vol. 7. — P. 193–201.

PLACENTAL GROWTH FACTOR PRODUCTION AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF PLACENTAL BED OF UTERUS IN PATIENTS WITH PREECLAMPSIA

Patsaev T. A., Mamedaliev N. M.

■ **Summary:** The levels of placental growth factor (PIGF) were investigated at physiological pregnancy and in dynamics at preeclamptic pregnancy. It was found out that PIGF levels were lower in preeclampsia group beginning 16 weeks of gestation. Also morphological research of placental bed was carried out at physiological pregnancy and preeclampsia. We found full reorganization of utero-placental arteries at physiological pregnancy and absence of gestational reorganization in utero-placental arteries in preeclamptic women.

■ **Key words:** preeclampsia; placental growth factor; placental bed biopsy