

УДК 618.33 07 08(035.3):618.344:612.649:616.151.5

Казанцева Е.В., Чарторижская Н.Н., Мочалова М.Н.

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТАХ ДЕТЕЙ,
РОДИВШИХСЯ С МАЛЫМ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ ВЕСОМ**

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме: *Задержка роста плода представляет весьма важную проблему в современном акушерстве и неонатологии, обуславливая высокую перинатальную заболеваемость и смертность. В статье представлены данные о морфофункциональных изменениях в плацентах детей, родившихся с внутриутробной задержкой роста, данные о некоторых патогенетических механизмах формирования манифестных форм субкомпенсированной и декомпенсированной форм плацентарной недостаточности.*

Ключевые слова: *Задержка роста плода, маловесность, плацента, апоптоз, плацентарный кровоток, цитотрофобласт, синцитиотрофобласт.*

Kazantseva E. V., Chartoryskiy N. N., Mochalova M. N.

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN A PLACENTA CHILDREN BORN WITH SMALL
TO WEIGHT STAGES OF GESTATION**

Summary: *Fetal growth retardation is a very important problem in modern obstetrics and neonatology, causing high perinatal morbidity and mortality. The article presents data on the morphological and functional changes in the placentas of children born with intrauterine growth retardation, evidence of some pathogenetic mechanisms of formation and manifest forms subcompensated decompensated forms of placental insufficiency.*

Key words: *fetal growth retardation, low birth weight, placenta, apoptosis, placental blood flow, cytotrophoblast, syncytiotrophoblast.*

Введение. Задержка роста плода (ЗРП) представляет весьма важную проблему в современном акушерстве и неонатологии, обуславливая высокую перинатальную заболеваемость и смертность. По данным различных авторов распространенность этой патологии составляет от 10 до 44% [1-8]. В развитии задержки роста плода (ЗРП) выделяют несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов: недостаточная инвазия цитотрофобласта, патологическое изменение маточно-плацентарного кровообращения, нарушение фетоплацентарного кровообращения, незрелость ворсинчатого дерева плаценты, снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать – плацента – плод, поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости [3-13]. Общеизвестно, что успешное формирование и функционирование плаценты определяется функциональным состоянием клеток трофобласта, эспрессирующих адгезивные молекулы и секретирующих цитокины и ростовые факторы, а также проницаемость эндотелиальных клеток для различных растворимых факторов и молекул. Важную роль в развитии плаценты играет апоптоз. Еще на ранних этапах роста и развития плаценты в цитотрофобласте запускается апоптозный каскад, который препятствует слиянию клеток в синцитий. Регулируя процесс дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, апоптоз изменяет функциональную активность плаценты. Выживание и апоптоз эндотелиальных клеток взаимно исключают процессы, но необходимые для васкуло-ангиогенеза. Наряду с этим, апоптоз является ключевым механизмом, осуществляющим контроль плацентарного роста и развития [3,5,6,7,8,9].

Материалы и методы. В популяционное одномоментное исследование были рекрутированы 242 родильницы, отобранные случайным образом из популяции беременных женщин, поступивших для родоразрешения в родильные дома г. Читы, родившие на сроке более 35 недель гестации. Критериями включения были возраст от 20 до 40 лет и проживание в Чи-

те и Читинской области не менее 5 лет. Женщины с пороками развития плода, многоплодием, сахарным диабетом, преэклампсией/эклампсией не включались в исследование. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. На основании массы тела новорожденных были сформированы 2 группы: группа 1 (n=108) - пары мать-новорожденный с малым весом новорожденного (МВН) для соответствующего гестационного возраста, группа 2 (n=134) – пары мать-новорожденный с нормальным весом новорожденного (НВН) для соответствующего гестационного возраста. Малый вес новорожденного для соответствующего гестационного возраста устанавливался, если масса тела при рождении была ниже 10-го перцентиля распределения массы для данного гестационного возраста (МКБ-10, P05.0). Гестационный возраст рассчитывался путем вычитания даты первого дня последней менструации из даты родов. Первый день последней менструации устанавливался путем опроса родильниц, а также рассчитывался путем сопоставления данных ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного в первом триместре беременности. Масса новорожденных замерялась при помощи электронных весов с точностью 10 г.

Патогистологическое исследование проведено в период с 2012 по 2014 годы в ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» г. Чита. Морфологический анализ гистоструктур 242 плацент проводился по стандартизированной схеме, включающей макроскопический анализ, вырезку материала и его гистологическое изучение путем световой микроскопии [6,7,8]. Для макроскопического анализа проводилось взвешивание и осмотр плацент, определялась форма, количество долек, тип развития сосудов хориальной пластины, место прикрепления пуповины. Макроскопическое изучение последа проводилось после освобождения материнской поверхности и плодных оболочек от свертков крови физиологическим раствором комнатной температуры. При визуальном исследовании оценивалась форма, консистенция, цвет материнской и плодовой поверхности, характер плодных оболочек, особенности строения долек, выраженность междольковых борозд, ветвление сосудов пуповины, патологические образования на поверхностях, строение, особенности прикрепления пупочного канатика и длина пуповинного остатка. На электронных весах с точностью до 0,5 г определялась масса плаценты (послед без плодных оболочек с культей пуповины не более 0,5 см). Для оценки кровоснабжения плода определялся пандераловый индекс (плацентарно - плодовой коэффициент), т.е. отношение массы плаценты к массе плода [7]. Для обзорных методик тканевая пластинка рассекалась на 10-12 кусочков размерами 2,0x2,0x1,0 см. с маркировкой центрального, парацентрального и краевого отделов. Параллельно иссекались фетальный и плацентарный концы пуповины толщиной 0,5 см и фрагменты плодных оболочек шириной 0,5 см из места разрыва и зоны прикрепления. Последние скручивались в виде спирали [8]. Дополнительно вырезались фрагменты плаценты (4-6) из патологически измененных участков. Материал, в соответствии со стандартной методикой проводки, доводился до парафиновых блоков с последующим изготовлением и окраской гистологических срезов [6-8].

Результаты исследования и их обсуждение. При микроскопическом исследовании плацент новорожденных с малой массой отмечались адаптационные процессы, направленные на сохранение жизнедеятельности плода, в виде полнокровия большинства ворсин. Деадаптационные процессы проявлялись в виде увеличения отложения фибриноида на поверхности ворсин и сужения просвета сосудов в отличие от нормы. При уменьшении массы тела новорожденного прогрессивно возрастала доля склерозированных ворсин, было выявлено их патологическое сближение при уменьшении их площади. Нарушение кровообращения проявлялось в виде сладж-реакции и тромбоза. В толще ворсинчатого дерева визуализировались участки с инфарктами. Наиболее выраженные изменения клеток наблюдались при увеличении содержания ядер с кариопикнозом и кариорексисом, некротическими изменениями оргanelл синцитиотрофобласта (СТ) и эндотелиоцитов сосудов. В исследуемой группе была выявлена патологическая незрелость плаценты, которая проявлялась: доминированием ворсин промежуточного типа с умеренной васкуляризацией стромы, их патологическим сближением, уменьшением числа боковых ветвей. В плацентах группы МВН, по сравнению с контролем, также значительно увеличивалась площадь фибриноида, наблюдались некроз

ворсин, очаговое замещение коллагеном ткани ворсин, склерозирование и облитерация сосудов. Морфологические изменения свидетельствовали о преобладании альтернативных процессов в плаценте. Так, на большом протяжении отмечалась десквамация синцитиотрофобласта, уменьшение в нем количества ядер и беспорядочный характер их расположения, наряду с увеличением числа ядер с кариопикнозом и кариорексисом.

Для характеристики соответствия нормального развития плода использовался плацентарно-плодный коэффициент. По общепризнанным данным в качестве нормы были взяты значения 0,12 — 0,18[6-9]. В группе НВН этот показатель составил 0,13-0,17. В группе МВН уменьшение ППИ было в 61% случаев. Анализируя на светооптическом уровне гистологические препараты плацент группы маловесных детей, установлен ряд общих и специфических морфологических признаков, по сравнению с плацентами детей, родившихся с нормальной массой тела. Так, в группе МВН всегда наблюдалось резкое полнокровие кровеносных сосудов ворсин и межворсинчатых пространств со стазом форменных элементов. Всегда отмечалось резкое расширение одних сосудов (с краевым стоянием и слайджированием форменных элементов крови) и других с сужением просвета, отсутствием эритроцитов в них и десквамацией эндотелиоцитов. Межворсинчатые пространства представлялись неравномерно полнокровными с явлениями стаза крови, с очагами кровоизлияний, в которых нередко наблюдалось выпадение фибрина в виде нитей или аморфных глыбок. Имело место повышение, по сравнению с группой НВН, накопления фибриноидной субстанции в центре плаценты и в периферическом отделе. При этом в слое фибриноида иногда отмечались замурованные ворсины. В них, и особенно, в периферической зоне плаценты встречались «белые» инфаркты с отложением кальцификатов. В центральных отделах слой фибриноида был менее выражен и образовал небольшие «мостики», которые соединяли его с отдельными ворсинами. В большинстве случаев отложения фибриноида носили очаговый характер. Пролиферация синцитиотрофобласта была выражена умеренно в виде «бугорков» и, как правило, отложения фибриноида отмечались в участках некротических изменений. При этом, здесь, регистрировались: скудная лимфоидно – моноцитарная инфильтрация на фоне выраженного расстройства кровообращения в ворсинах (особенно терминальных) в виде распространенного стаза форменных элементов крови, сладжирование в сосудах микроциркуляторного русла, микротромбы. Местами глубина фибриноидного некроза достигала децидуальной структуры плаценты, чего не наблюдалось в плацентах группы НВН. Степень и выраженность описанных структурных изменений состояния хориальных ворсин плацент увеличивалась с уменьшением массы новорожденного. В группе МВН имели место выраженные дистрофические изменения в стенках пуповинных сосудов стволых ворсин, утолщение стенок капилляров и их склерозирование, что указывает на прогрессирование деструктивных изменений исследованных плацент этой группы. Одновременно в этих случаях было отмечено уменьшение количества синцитиокапиллярных мембран, по сравнению группой контроля, что отражает признаки истощения адаптивных и компенсаторно – приспособительных процессов, лежащих в основе плацентарной недостаточности. В 92% плацент детей, родившихся с малым весом, были обнаружены незрелые ворсинки плаценты без синцитио – капиллярных мембран, с очаговыми некротическими изменениями. При этом отмечались многочисленные фибринозные депозиты и облитерирующие структуры эндангиопатического характера, что свидетельствует о манифестном развитии плацентарной недостаточности. Обращала на себя внимание структура синцитиотрофобласта и его компенсаторные изменения относительно капилляризации терминальных ворсин, а также соотношение доли СТ, числа ядер в нем и доли соединительной ткани. Толщина СТ уменьшалась прямо пропорционально снижению массы тела в группе МВН, а плотность ядер увеличилась в 2 раза по сравнению с группой контроля. Данное обстоятельство можно расценить, как признак, свидетельствующий об ограничении и истощении компенсаторных механизмов СТ при задержке роста плода. Микроскопически при этом были обнаружены незрелые ворсины, лишенные синцитио – капиллярных мембран на фоне формирования крупных синцитиальных почек и мелкоочаговых форм некроза их стромальных компонентов. При формировании плацентарного кровообращения (на объектах

плацент контрольной группы) плодовая кровь отделялась от крови матери эндотелием хориальных капилляров и их базальной мембраной, а также подлежащей соединительной тканью и комплексом синцитиотрофобласта. Полученные данные свидетельствуют о том, что при задержке роста плода имеют место существенные морфофункциональные изменения на уровне фетоплацентарного барьера, нарушающие насыщение кислородом его крови, и как следствие, приводящие к патологическим процессам во всех его внутренних органах.

Выводы. Морфологические признаки плацентарной недостаточности были выявлены во всех плацентах 1 группы (МВН) и их морфофункциональное состояние было расценено как хроническая субкомпенсированная недостаточность в 77%, а в 23% - как хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность. Морфологические признаки плацентарной недостаточности 2 группы (НВН) в 87% были расценены как хроническая компенсированная плацентарная недостаточность, а в 13% - как хроническая субкомпенсированная недостаточность.

Во всех плацентах 1 группы (МВН) была выявлена патологическая незрелость плаценты, различной степени выраженности. При этом значительно увеличивалась площадь фибриноида, некроз ворсин, очаговое замещение коллагеном ткани ворсин, склерозирование и облитерация сосудов. При уменьшении массы тела новорожденного, возрастала доля склерозированных ворсин и было выявлено их патологическое сближение при уменьшении площади. Нарушение кровообращения проявлялось в виде сладж – реакции и распространенного тромбоза. В толще ворсинчатого дерева наблюдались участки с инфарктами. Наиболее выраженные изменения клеток наблюдались при увеличении содержания ядер с кариопикнозом и кариорексисом, некротическими изменениями синцитиотрофобласта и эндотелиоцитов сосудов. Дезадаптационные процессы превалировали и проявлялись в виде увеличения участков отложения фибриноида на поверхности ворсин и сужения просвета сосудов.

Морфофункциональная оценка тканевой и клеточной реорганизации структур плацент беременных с проявлениями ЗРП, является одним из эффективных способов его оценки по морфологическим параметрам хориальных ворсин. Терминальный ворсинковый аппарат плаценты при задержке роста плода характеризовался общими и специфическими компенсаторно-приспособительными возможностями, проявляющимися на разных уровнях структурной организации. Процессы апоптоза были выражены слабо, что сопровождалось нарушением процессов ангиогенеза, ветвления сосудов плаценты, гипоксией, снижением функции эндотелиальных клеток.

Таким образом, описанные изменения в плацентах при задержке роста плода свидетельствуют о невозможности прогнозирования быстрого развития тяжелых форм субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточности, а соответственно нецелесообразности лечения и пролонгирования беременности, из-за высокого риска антенатальной гибели плода.

Литература:

1. Афанасьева Н.В. Особенности неврологического и психологического статуса детей первых лет жизни, рождённых с синдромом задержки роста плода / Н.В. Афанасьева, И.В. Игнатко. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2003. т.2.-№4. — С. 15-19.
2. Башмакова Н.В., Михайлова С.В., Цывьян П.Б. Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития. Российский вестник акушера-гинеколога 2006; 6(5):12-15.
3. Jansson T., Myatt L., Powell T.L. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:4:521—533.
4. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза. Москва, Эдиториал УРСС, 2002; 320 с.
5. Полянчикова О.Л. и соавт. Клинико-биохимические критерии диагностики задержки развития плода. *Акушерство и гинекология* 2009;2:34-36.

6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. - 448с.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. - М.: Медицина, - 1990. - 384с.
8. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. —Спб.: ГРААЛЬ, 2002. — С.448.
9. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. – СПб.: ЭлбисПб, 2002. – 352 с.
10. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести / А.Н. Стрижаков [и др.] //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. - Т.9 - № 2. – С. 5 - 11.
11. Черемисин А.Е. Ультраструктурная характеристика терминальных хориальных ворсин, как критерий оценки инволютивных и компенсаторных изменений в плаценте / А.Е. Черемисин // Морфология.- 2009.-Т.136.-№4.-С.151.
12. Cetin I., Antonazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). Z Geburtshilfe Neonatol 2009;213:3:84—88.
13. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. Reproduction. 2009; 138: 895-902.