

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616-091.8

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

И.В. Барина¹, С.В. Савельев², Ю.Б. Котов³

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», г. Москва (1)

ФГНБУ НИИ морфологии человека РАМН, г. Москва (2)

ФГНБУ Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, г. Москва (3)

Представлены результаты морфологического исследования 55 плацент плодов, погибших от антенатальной гипоксии, в сопоставлении с результатами впервые проведенного рентгеномикротомографического исследования плаценты. Выделены 2 подгруппы антенатальных потерь, отличающихся зрелостью ворсин, локализацией васкулопатии и пространственной структурной организацией. Выявлены особенности трехмерной структуры плаценты при антенатальной гипоксии с плодовыми потерями в зависимости от зрелости ворсинчатого дерева.

Ключевые слова: антенатальная смерть плода, плацента, трехмерная пространственная структура, патогенез.

Мнения о значении исследования плаценты для установления причины антенатальной смерти плода отличаются вариабельностью, о чем свидетельствуют противоречивые взгляды на значение патологии плаценты в качестве основной или одной из причин смерти плода. Считается, что рутинное гистологическое исследование плаценты после гибели плода диагностически несостоятельно для ответа на вопрос о причине смерти. Многообразие функций плаценты, широкая трактовка понятия «плацентарная недостаточность» определяют неоднозначность точки зрения исследователей на значение морфологических изменений в плаценте при оценке её функции [2].

Целью исследования явилось выявление морфологической основы дисфункции плаценты и трехмерной структурной организации ворсинчатого дерева при антенатальной гипоксии плода.

Материалы и методы

Исследованы 55 плацент плодов, погибших от антенатальной гипоксии в сро-

ках 23-40 недель при одноплодной беременности с неуточненной патогенетической ролью плаценты и неясным танатогенезом. Для возможности сравнения с зонами пространственного исследования фрагменты плацентарного диска на всю толщину от хориальной до базальной пластинки брали из стандартных областей: центральной, парацентральной и краевой. Фиксацию, проводку и приготовление парафиновых срезов проводили по общепринятым методам. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по методу Marcuis-Scarlet-Blue (MSB) в модификации Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукаевич оранжевый-красный-голубой (ОКГ).

Впервые для анализа пространственной организации плацент были проведены исследования 35 образцов при помощи рентгеновского микротомографа Skyscan 1072 (разрешение до 30 мкм, фирма Skyscan, Бельгия). Эта технология позволяет реконструировать пространственное строение изучаемых объектов и

оценить компоненты различной рентгеновской плотности в объеме ткани. Для подготовки объектов исследования из центральной, парацентральной и краевой областей плаценты выделяли вертикальные блоки размером 6х6 мм на всю толщину диска, которые подвергались дегидратации и лиофилизации через критическую точку, как при подготовке препаратов для сканирующей электронной микроскопии. Затем объекты монтировали на подвижный столик рентгеновского микротомографа. Сканирование образцов с шагом 30 мкм проводили по всей длине с полным набором послойных рентгенограмм поглощения, не более 5000 на каждый образец. Полученные изображения служили для построения 3D реконструкций с пространственным анализом объема ворсин и межворсинчатого пространства. Используемый инновационный подход позволяет избежать традиционных ошибок аппроксимирования данных, полученных на отдельных гистологических срезах плаценты после традиционной гистологической обработки и сжатия тканей плаценты. Для оценки статистической значимости различий сравниваемых выборок применялись непараметрические методы – критерии, адекватные небольшим выборкам, критерии качественных различий хи-квадрат (χ^2) и точный метод Фишера (ТМФ), перцентильный метод оценки массы плаценты, позволивший проводить сравнения независимо от сроков беременности [1].

Результаты и их обсуждение

На основании гистологических особенностей плацент антенатально погибших плодов выделено 2 подгруппы: 1-ую составили 16 наблюдений, 2-ую – 39. Гибель плодов 1-й подгруппы происходила на 2-3 недели раньше ($Me=33,75$), чем во 2-й подгруппе ($Me=36$). Перцентильная оценка массы плаценты антенатально погибших плодов выявила снижение ее ниже коридора средних значений 25-75П и более низкую массу плацент 1-й подгруппы – 14,6П по сравнению со 2-й подгруппой – 21,9П. Несмотря на то, что время нахождения плода в матке от наступления антенатальной смерти до мер-

творождения в обеих подгруппах было идентичным ($Me=24$ часа), плаценты 1-й и 2-й подгрупп отличались комплексом гистологических и макроскопических признаков, представленных в таблицах 1 и 2. Термин «задержка созревания плаценты» применялся по отношению к плацентам при сроке беременности от 36 недель и более с преобладанием ворсин промежуточного типа – относительно большого диаметра, с мелкими сосудами и обильной стромой, трофобластом равномерной толщины, лишенным синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узлов [7]. Такую форму фетоплацентарной асинхронии как преждевременное созревание ворсин диагностировали при сроке менее 36 недель и наличии зрелого ворсинчатого дерева с преобладанием терминальных ворсин, характерного для поздних сроков беременности [6, 7].

Плацентарные параметры 1-й подгруппы характеризуются комплексом морфологических изменений, а именно, материнской васкулопатией с патологией базальной пластинки – нарушением гестационной трансформации спиральных артерий, острым атерозом, тромбозом, кровоизлияниями и ретроплацентарной гематомой, массивными инфарктами, накоплением межворсинчатого фибриноида, преобладанием преждевременного созревания ворсин, множественными синцитиальными узлами (табл. 1). Плаценты этой подгруппы макроскопически отличаются множественными очагами инфарктов, межворсинчатого тромбоза и фибриноида крупных размеров, занимающими центральные, парацентральные и краевые отделы диска, захватывающими материнскую поверхность. Кроме того, только в данной подгруппе антенатальных потерь была отмечена центральная отслойка плаценты с ретроплацентарной гематомой (табл. 2). Пространственная модель плацент 1-й подгруппы антенатально погибших плодов (рис. 1 а, б) отличалась высокой плотностью структуры (уровень поглощения рентгеновского излучения, соответствующий средним значениям интенсивности изображения,

Таблица 1

Гистологические особенности плаценты антенатально погибших плодов

Структурные особенности системы мать-плацента-плод	Подгруппа			
	1-я (n=16)	2-я (n=39)	p(F)	p(chi)
ЗРЕЛОСТЬ ВОРСИН (к сроку родов)				
Плацента зрелая	8	16	0.383	0.751
Задержка созревания плаценты	0	19*	0.0002	0.002
Преждевременное созревание плаценты	8*	4	0.0027	0.0041
Изменения синцитиотрофобласта				
Множественные синцитиальные узлы	16*	17	0	0.0004
Изменения стромы ворсин				
Отек	0	17*	0.0007	0.0044
Множество макрофагов	0	21*	0	0.0008
Фиброз	11	28	0.7138	0.8829
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК Изменения маточно-плацентарных сосудов				
Патология базальной пластинки: тромбоз сосудов, неадекватная трансформация и острый атероз спиральных артерий, кровоизлияния	10*	7	0.0020	0.0036
Инфаркт	13*	14	0.0025	0.0058
Изменения межворсинчатого пространства				
Фибриноид массивный	14*	16	0.0016	0.0045
Множественные кальцификаты	5	4	0.0694	0.1266
Межворсинчатый тромбоз	8*	3	0.0011	0.0016
Массивный субхориальный тромбоз	2	1	0.1994	0.4174
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНЫЙ КРОВОТОК Изменения плодовых сосудов				
Гиповаскуляризация ворсин	12	18	0.0476	0.0949
Ангиопатия стволочных артерий	7	33*	0.0036	0.0058
Внутрисосудистые септы	6	33*	0.0010	0.0017
Тромботическая васкулопатия	11	35	0.0694	0.1267
Внутрисосудистые очаги эритропоэза	1	23*	0.0003	0.0012

ТМФ, критерий χ^2 (2x2) $p < 0,01^*$

Таблица 2

Макроскопические особенности плаценты антенатально погибших плодов

Макроскопические изменения плаценты	Подгруппа			
	1-я (n=16)	2-я (n=39)	p(F)	p(chi)
Ретроплацентарная гематома	3*	0	0.0212	0.0315
Очаговые изменения: множественные крупные центральные и парацентральные краевые на материнской поверхности	12*	11	0.0018	0.0039
	14*	13	0.0015	0.0042
	13*	16	0.0275	0.0537
	13*	15	0.0084	0.0183
	11*	9	0.0021	0.0040

ТМФ, критерий χ^2 (2x2) $p < 0,05^*$

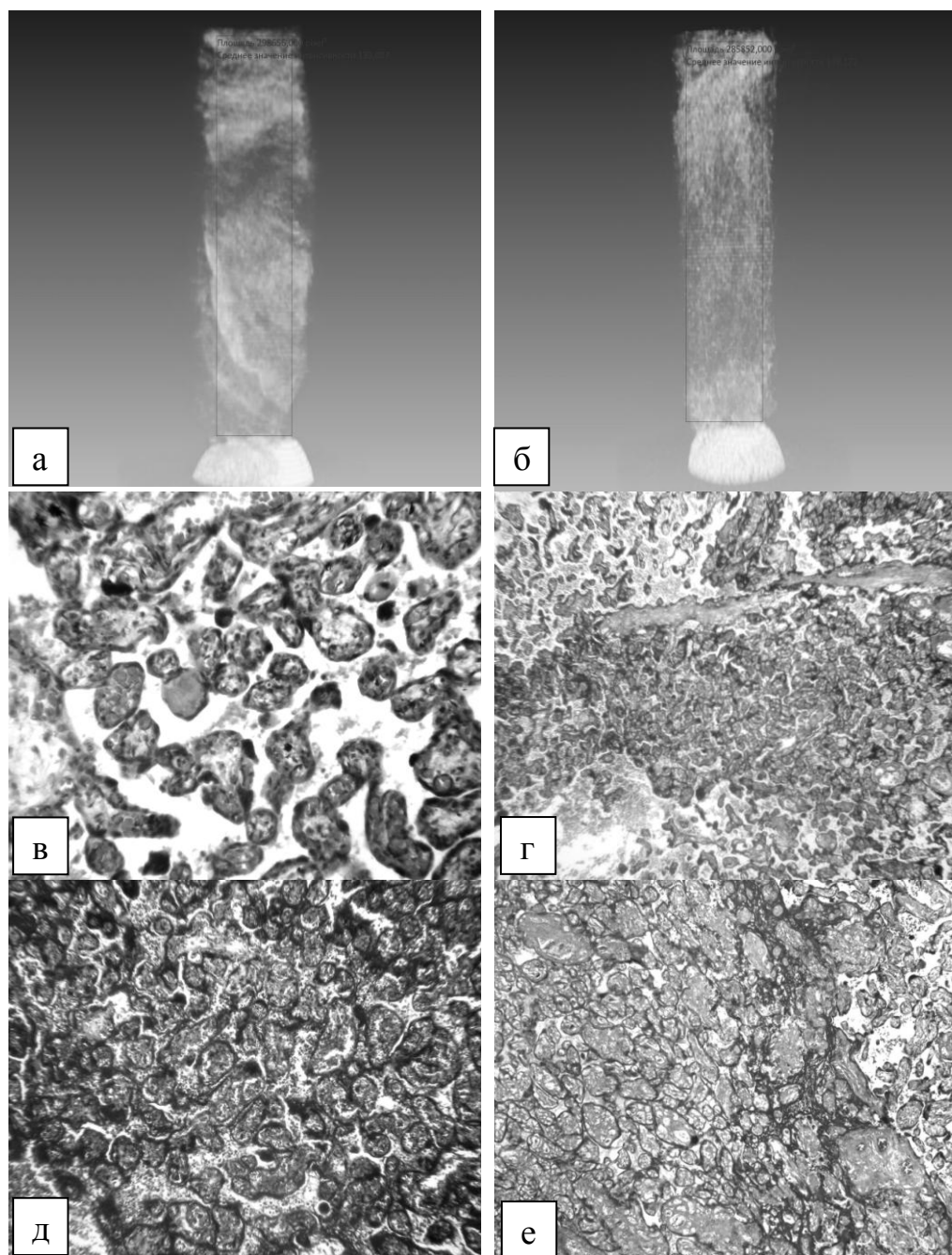


Рис. 1. Пространственная модель и гистологическая структура плаценты при антенатальной гипоксии с преждевременным созреванием ворсин. а, б – 32-33 и 34-35 недель, рентгеновская микротомографическая реконструкция: плотное расположение, вертикальная направленность ворсин; в, г, д, е – мелкие компактно расположенные ворсинки со сформированными синцитиокапиллярными мембранами, интра- и перивиллезным фибриноидом, облитерацией межворсинчатого пространства, зоной инфаркта. х200, х50, х100. в – Окраска гематоксилином и эозином. г, д, е – Окраска MSB

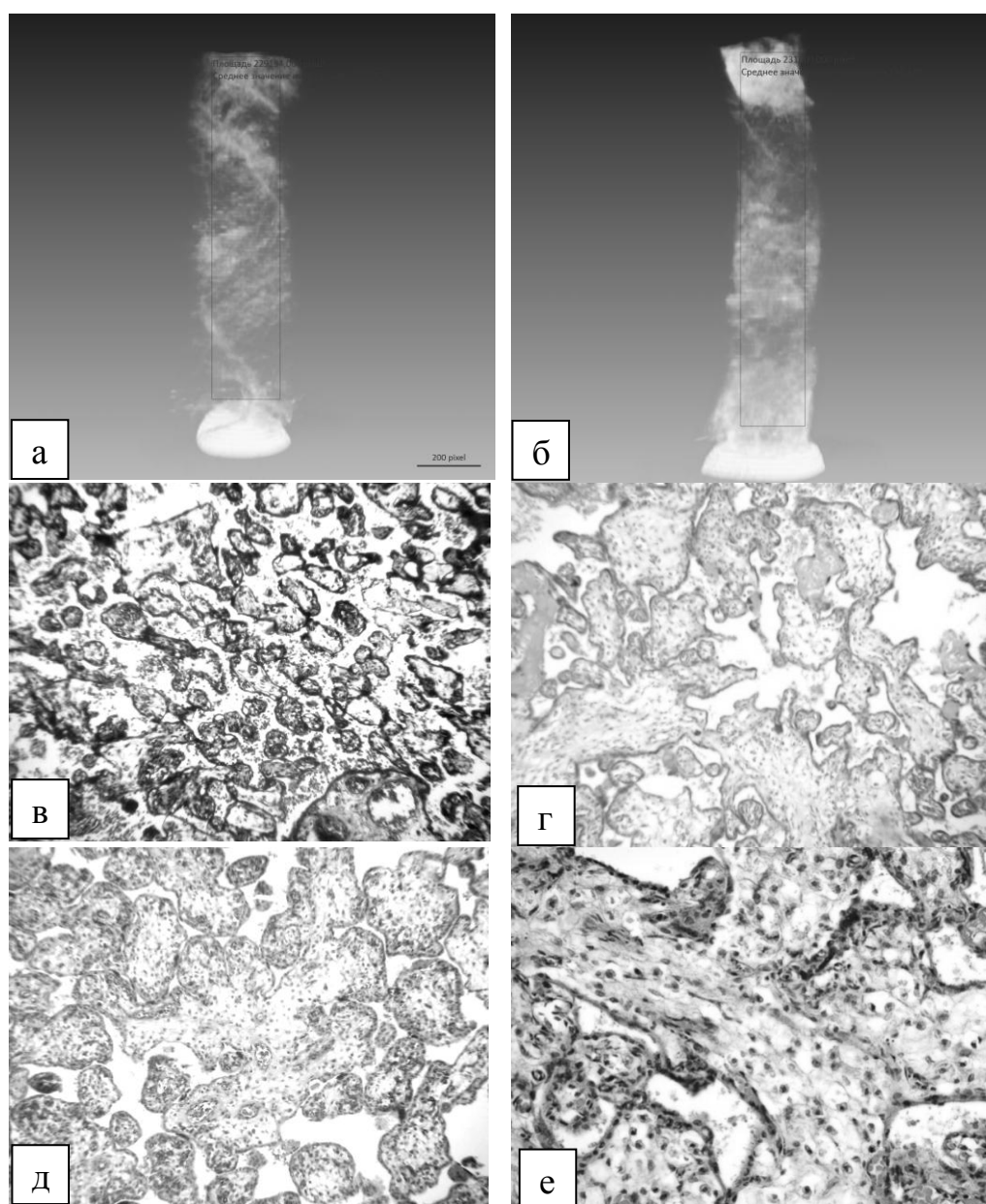


Рис. 2. Пространственная модель и гистологическая структура плаценты при антенатальной гипоксии и незрелости ворсин.
а, б – 37 и 39 недель, рентгеновская микротомографическая реконструкция: рыхлое расположение, спиралевидная и хаотичная направленность ворсин; в, г, д, е – крупные ворсины неправильной формы с рыхлой отечной стромой, единичными синцитиокапиллярными мембранами, множеством макрофагов. х50, х100 х200. в – Окраска MSB. г, д, е – Окраска гематоксилином и эозином

составил 135,087-138,172) и вертикальной направленностью ворсинчатого дерева, что в морфологическом отношении соответствовало преждевременному созреванию ворсин, распространенному интравиллезному и массивному перивиллезному фибриноиду с облитерацией межворсинчатого пространства, очагам инфаркта (рис. 1 в-е). Установлено, что преждевременное созревание плаценты не является простым отражением ее ускоренного развития, оно связано с серьезными сдвигами в последовательности этапов формирования ворсинчатого дерева и сопровождается выраженными клиническими признаками плацентарной недостаточности [2, 4]. Преждевременное созревание с ускоренной сменой незрелых промежуточных ворсин зрелыми промежуточными и терминальными, с появлением все более мелких ворсин определяет вертикальную направленность ворсинчатого дерева, а массивные инфаркты и накопление фибриноида – высокую плотность пространственной структуры со снижением объема межворсинчатого пространства. Плацентарные параметры 1-й подгруппы антенатальных потерь являются следствием маточно-плацентарной ишемии и нарушений маточно-плацентарного кровообращения.

Плацентарные параметры 2-й подгруппы – это незрелость плаценты к сроку беременности, отек стромы ворсин, множество плацентарных макрофагов и очагов эритропоза в капиллярах, патология плодовых сосудов ворсин с эндотелиальной дисфункцией в виде облитерационной ангиопатии, внутрисосудистых септ (табл. 1). Пространственная организация плацент 2-й подгруппы антенатальной гипоксии отличалась разреженностью рисунка, низкой и неравномерной его плотностью, спиралевидным и хаотичным расположением ворсин с тенденцией к снижению их общего объема и уровня поглощения излучения (интенсивность 126,970-136,370) (рис. 2 а-б), что морфологически соответствовало незрелому для срока беременности ворсинчатому дереву, представленному крупными ворсина-

ми промежуточного типа с рыхлой отечной стромой, нарушением физиологического дихотомического деления (рис. 2 в-е). Этиология, патогенез и значение незрелости плаценты к сроку беременности до сих пор остаются невыясненными, несмотря на имеющиеся в научной литературе многочисленные описания морфологических вариантов незрелости ворсин и нозологий, ассоциированных с ними [3, 5, 6, 7]. Данный феномен под наименованием «*maturitas retardata placenta*» связывается с асинхронным созреванием плаценты и плода (Becker, 1963, 71, 75). По мнению Н. Фох, маловероятно развитие незрелости ворсин из-за нарушения созревания плода, они редко наблюдаются в плацентах женщин с преэклампсией, маточно-плацентарная ишемия не является значимым этиологическим фактором.

Выводы

1. Морфологической основой дисфункции плаценты с развитием фатальной антенатальной гипоксии являются нарушение созревания ворсинчатого дерева: преждевременное созревание (1-я подгруппа) или незрелость к сроку (2-я подгруппа) и локализация васкулопатии: базальная пластинка (1-я подгруппа) или сосуды ворсин (2-я подгруппа).

2. Пространственная структурная организация плаценты при антенатальной гипоксии – плотность ворсин, направленность и упорядоченность ворсинчатого дерева, объем межворсинчатого пространства – определяются зрелостью ворсин, количеством фибриноида в межворсинчатом пространстве и тромбозом, массивностью инфарктов.

3. Патогенетические основы лечения дисфункции плаценты и профилактики антенатальных потерь определяются возможностью своевременного воздействия на маточно-плацентарный кровоток (спиральные артерии) и межворсинчатый кровоток с предотвращением развития маточно-плацентарной ишемии и преждевременного созревания ворсин (1-я подгруппа). Незрелость ворсинчатого дерева к сроку беременности (2-я подгруппа) наиболее сложна для клинической диагности-

ки, нуждается в дальнейшей идентификации этиологии и патогенеза.

Литература

1. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса / И.В. Баринава [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 3-6.
2. Волошук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15 / Волошук Ирина Николаевна. – М., 2002. – 48 с.
3. Синдром внезапной смерти плода / М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7. – С. 79-83.
4. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Лукьянова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 5-8.
5. Baergen R.N. Manual of Pathology of the Human Placenta / R.N. Baergen. – 2 ed. – New York: Springer, 2011. – 544 p.
6. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, G.J. Burton, R. Baergen. – 6 ed. – Hannover: Springer, 2012. – 941 p.
7. Fox H. Pathology of the Placenta / H. Fox, N.J. Sebire. – 3 ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. – 574 p.

FEATURES OF MORPHOLOGICAL AND SPATIAL STRUCTURE OF PLACENTA AT IN THE ANTENATAL FETAL HYPOXIA

I.V. Barinova, S.V. Savelev, Y.B. Kotov

The paper outlines results of morphological study of 55 placentas of fetuses died of antenatal hypoxia, in comparison with the results of the original X-ray micro-tomography of the placenta. Identified two subgroups of antenatal losses other than the maturity of the villi, and spatial localization of vasculopathy structural organization. It was revealed the features of the three-dimensional structure of the placenta during antenatal hypoxia with fetal loss, depending on the maturity of the villous tree.

Keywords: antenatal fetal death, placenta, three-dimensional spatial structure, pathogenesis.

Баринава И.В. – к.м.н., рук-ль патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии.

101000, Москва, ул. Покровка 22 а.

E-mail: barinova.irina.vladimirovna@gmail.com

Савельев С.В. – д.б.н., проф., рук-ль отдела эмбриологии федерального государственного научного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАН.

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

E-mail: braincase@yandex.ru

Котов Ю.Б. – д. физ.-мат. н., вед. науч. сотрудник федерального государственного научного бюджетного учреждения Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН.

125047, Москва, Миусская пл. 4.

E-mail: kotsem@voxnet.ru