

© В.Ф. Мельникова¹,
О.А. Аксенов², Т.А. Боронина¹,
Р.А. Насыров¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ГФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Авторы предлагают классификацию плацентарной недостаточности исходя из того, что плацента, являясь провизорным органом, обладает исключительной способностью к развитию компенсаторных процессов, которые сохраняются в течение всего периода беременности. Авторами обоснована роль плацентарных барьеров, в частности синцитиокапиллярных мембран, в развитии недостаточности плаценты. Использование иммуногистохимических методик позволило выявить на мембранах антигены и иммуноглобулины разных классов. Дистрофические и некробиотические изменения синцитиокапиллярных мембран повышают проницаемость плацентарного барьера и способствуют прониканию специфических иммуноглобулинов и антигенов возбудителей в органы плода. Частота риска развития внутриутробных инфекций плода резко возрастает в тех случаях, когда женщина перенесла респираторную инфекцию во время беременности.

Ключевые слова: плацента; барьер; недостаточность; иммуногистохимическое исследование.

КОНЦЕПЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Известно, что инфекция в системе мать–плацента–плод может приводить к внутриутробному поражению плода. Однако такой исход не является фатальным и, в значительной степени, зависит от морфофункционального состояния плаценты. Несмотря на то, что в классической плацентологии морфологической характеристике последа посвящено большое число фундаментальных исследований [1, 8, 12], плацента по-прежнему описывается авторами только как неизбежно стареющий орган, с утратой компенсаторных возможностей [13]. По нашему мнению, в плаценте происходит не старение, а изменение ее функций в зависимости от периода гестации. Так, на ранних сроках развития плацента обеспечивает синтез и транспорт всех веществ, необходимых для развития зародыша [11]. В то же время во вторую половину беременности одна из основных ее функций заключается в транспорте кислорода [4]. Плацента, являясь провизорным органом, обладает исключительной способностью к развитию компенсаторно-приспособительных реакций, которые формируются параллельно с инволютивно-дистрофическими изменениями в органе на всем протяжении беременности и способствуют рождению жизнеспособного плода [8].

В зависимости от морфофункционального состояния плаценты (степени развития процессов компенсации и недостаточности плаценты) возможно и весьма важно прогнозирование исхода беременности для матери и плода [2, 4, 5].

Компенсированное состояние плаценты встречается не часто, оно возможно лишь в тех случаях, если женщина в течение всего периода беременности не встречалась с патогенными факторами.

Компенсированное морфофункциональное состояние плаценты отмечается при нормально протекающей беременности и родах, рождении ребенка с массой, соответствующей модальному классу 3,3–3,5 кг, показателями по шкале Апгар 9–10 баллов. При макроскопическом и микроскопическом исследовании плаценты инволютивно-дистрофические изменения не определяются. Васкуляризация и кровенаполнение ворсин в таких плацентах выражены умеренно, в терминальных ворсинах достаточно развиты синцитиокапиллярные мембраны и синцитиальные узлы мелких и средних размеров.

ПОНЯТИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

Параллельно с компенсаторными реакциями в плаценте развиваются морфологические признаки недостаточности. Под термином плацентарная недостаточность понимается комплекс неспецифических изменений, приводящих к нарушению кровообращения [3, 5].

К ним относятся инволютивно-дистрофические изменения (псевдоинфаркты, кальцификаты) и нарушения плацентарного кровообращения (кровоизлияния, тромбоз, диффузная гиперемия), а также состояние сосудистого русла ворсин (незрелость и редукция сосудистого русла). Наиболее часто ее развитие связывают с разнообразными инфекционными поражениями [4, 5].

Классификация недостаточности плаценты:

- 1) абсолютная;
- 2) относительная;

УДК: 618.36

А) острая;

Б) хроническая:

- компенсированная,
- субкомпенсированная,
- декомпенсированная.

- 1) *Абсолютная* недостаточность плаценты заключается в невозможности развития зародыша и заканчивается его гибелью на ранних сроках беременности. Одной из ее причин является гормональная патология матери (в том числе склерокистоз яичников), при этом диагностируется замершая беременность. Другим вариантом является пузырный занос при гаплоидном наборе хромосом, проявляющийся пустыми зародышевыми мешками.
- 2) Чаще, чем абсолютная недостаточность, встречается *относительная недостаточность плаценты*.

А) *Острая плацентарная недостаточность* наблюдается, как правило, при патологии родового акта. Наиболее часто острая плацентарная недостаточность возникает при сердечно-сосудистой патологии матери.

Морфологическими признаками *острой недостаточности* плаценты являются нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Кровенаполнение плаценты усилено, цвет ее на разрезе темно-красный или фиолетово-красный, на материнской поверхности и под амнионом видны крупные гематомы. При микроскопическом исследовании выявляется диффузная гиперемия ворсинчатого хориона. В этих случаях вследствие хронической гипоксии, отмечающейся у матери, компенсаторно развивается избыточная васкуляризация ворсин. Число терминальных ворсин, содержащих 5 и более капилляров, может достигать 40–50%, возможно развитие очагового ангиоматоза. Резко увеличивается и число ворсин, имеющих синцитиокапиллярные мембраны (более 60–70%), причем в одной ворсине их может быть несколько. Плоды обычно имеют избыточную массу (около 4 кг), что приводит к затяжным родам. Посledы также имеют значительно увеличенную массу (в 1,5–2 раза больше нормы).

Гиперемия ворсинчатого хориона, развивающаяся в процессе родов, сопровождается увеличением размеров ворсин и сужением межворсинчатых промежутков. Это приводит к уменьшению объема материнской крови, циркулирующей в интервиллезном пространстве, и способствует развитию быстро прогрессирующей гипоксии плода. Острая недостаточность плаценты нередко заканчивается внутриутробной гибелью плода.

Показатели новорожденного по шкале Апгар снижены до 6/7 баллов, в постнатальном периоде у него имеется риск по нарушению адаптации и ги-

поксии вплоть до развития постгипоксической энцефалопатии.

Б) *Хроническая недостаточность плаценты* характеризуется:

- 1) инволютивно-дистрофическими изменениями в ворсинчатом хорионе, которые проявляются псевдоинфарктами, редукцией сосудистого русла и склерозом ворсин;
- 2) проявлениями патологической незрелости ворсинчатого хориона (наличие эмбриональных и незрелых промежуточных ворсин);
- 3) нарушением ветвления ворсин (преобладание промежуточных или мелких хаотично расположенных фиброзированных ворсин);
- 4) хорангиозом ворсин (очаговым или диффузным).

ХРОНИЧЕСКАЯ КОМПЕНСИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наблюдается достаточно часто при разнообразной, как инфекционной, так и неинфекционной патологии в системе мать-плацента-плод [8, 9, 10]. При этой форме недостаточности плод рождается с хорошими антропометрическими и функциональными показателями, оценка плода по шкале Апгар составляет 8–9 баллов.

Масса плаценты при компенсированной недостаточности несколько увеличена, кровенаполнение органа умеренное. На разрезе определяются мелкие (одиночные или множественные) псевдоинфаркты, располагающиеся в периферических участках плацентарного диска, и немногочисленные мелкие кальцификаты [1, 2]. При микроскопическом исследовании в плаценте наблюдается умеренно выраженная гиперемия ворсинчатого хориона, умеренно развиты компенсаторно-приспособительные реакции. Так, в ворсинчатом хорионе наблюдается увеличение числа терминальных ворсин, содержащих избыточное число капилляров и синцитиокапиллярных мембран [9]. Одновременно несколько увеличивается число слабо васкуляризированных и бессосудистых ворсин (15–17%). Число синцитиальных узлов в терминальных ворсинах также увеличивается (до 60%), и они становятся более крупными. В интервиллезном пространстве выявляются свертки фибрина, мелкие единичные псевдоинфаркты, кальцификаты и кровоизлияния.

Прогноз для плода благоприятен, отсутствуют факторы риска для ребенка, у матери возможен риск по урогенитальным инфекциям. Лишь при плацентитах сочетанной этиологии у плода имеется риск по нарушению адаптации, проявляющийся склонностью к иммунопатологическим реакциям.

ХРОНИЧЕСКАЯ КОМПЕНСИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ

Этот вид недостаточности плаценты наблюдается при относительно благоприятном течении беременности на фоне имеющейся у матери инфекционной или неинфекционной патологии и неблагоприятном течении родов (дискоординация родовой деятельности). Антропометрические показатели плода соответствуют сроку гестации, оценка по шкале Апгар составляет 7–8 баллов.

Масса плаценты умеренно увеличена, на разрезе ткань ее синюшно-красного цвета, в ней видны мелкие одиночные или множественные псевдоинфаркты и немногочисленные кальцификаты. На материнской и плодной поверхности плаценты видны гематомы, порою проникающие в ворсинчатый хорион.

При микроскопическом исследовании в ворсинчатом хорионе выявляются умеренно выраженные компенсаторно-приспособительные реакции: возрастает число ворсин, содержащих более 3 капилляров, параллельно с увеличением числа ворсин, не имеющих сосудов, увеличивается число и размеры синцитиальных узлов, содержащих более 5 ядер. Ворсинчатый хорион местами резко гиперемирован. В интервиллезном пространстве и в базальной плаценте видны кровоизлияния, отложения фибрина, мелкие псевдоинфаркты и кальцификаты.

Для плода вероятен риск развития гипоксии и нарушения адаптации. При наличии же инфекции в послее, у плода имеется риск по интранатальному инфицированию. У матери отмечается риск по урогенитальным инфекциям.

СУБКОМПЕНСИРОВАННАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этот вид недостаточности встречается достаточно часто и имеет довольно разнообразные морфологические проявления. Матери во время беременности переносят острые, часто повторные респираторные заболевания, наблюдается обострение хронических инфекций урогенитального тракта. Во время беременности отмечается угроза ее прерывания и токсикозы второй половины. В родах нередко развитие первичной слабости родовой деятельности. Возможно плотное прилегание плаценты или ее приращение. Часто масса плода ниже гестационной нормы (более чем на 10%), показатели по шкале Апгар имеют средние значения (7–8 баллов).

Макроскопически плацента может иметь как небольшую массу в пределах нормы, так и превышать ее, удельная плотность более 1,0. Степень кровенаполнения плаценты выражена умеренно, или даже снижена. На разрезе ткань плаценты синюшно-красная или пестрая, дольки развиты неравномер-

но. В ткани плаценты видны множественные крупные псевдоинфаркты не только в периферических, но и в центральных участках плацентарного диска, многочисленные кальцификаты.

При микроскопическом исследовании в ворсинчатом хорионе отмечается большое число бессосудистых ворсин (20–30%), которые чередуются с очагами ворсин с умеренной васкуляризацией. Синцитиокапиллярные мембраны немногочисленны, часто утолщены, в них заметны дистрофические изменения, которые заключаются либо в резкой ацидофилии, либо в базофильном окрашивании. Сосуды разного калибра, располагающиеся в строме ворсин, имеют также утолщенные стенки с признаками мукоидного или фибриноидного набухания. Синцитиальные узлы крупные, число их значительно больше, чем в компенсированных плацентах, видны обывственные, не функционирующие узлы [1, 8, 9].

Возможен и другой вариант субкомпенсированных плацент. В таких плацентах выявляются поля незрелых ворсин, имеющих крупные размеры, часто не содержащих сосудов, строма таких ворсин ретикулярная, видны стромальные каналы, клетки Гоффбауэра. Часто в них развивается склероз, отражающий хронически протекающий инфекционный процесс.

Прогноз для плода, как правило, неблагоприятен, у него высок риск развития внутриутробной инфекции. Кроме того, имеется риск по нарушению адаптации, поскольку такие изменения в органе развиваются при плацентитах сочетанной этиологии, имеющих продолжительное течение. В этих случаях наблюдаются нарушения иммунной системы плода, такие как толерантность или сенсибилизация, проявления которых отмечаются в постнатальной жизни ребенка иммунодефицитными состояниями, склонностью к частым заболеваниям, имеющим тенденцию к генерализованному течению или аллергиям.

Наряду с этим возможен вариант субкомпенсированной недостаточности плаценты, проявляющийся в основном незрелостью ворсинчатого хориона. Такие плаценты имеют обычно крупные размеры, в 1,5–2 раза больше нормы. Отмечается преобладание промежуточных ворсин периферического типа, которые имеют крупные размеры, отличаются слабой степенью васкуляризации и низким уровнем содержания синцитиокапиллярных мембран. Хориальный эпителий в таких ворсинах пышный, сохранен слой цитотрофобласта. Плацентарно-плодный индекс нередко достигает или даже превышает значение 0,2. Удельная плотность плаценты 0,7–0,8, что характерно для плацент раннего срока гестации.

В таких плацентах существует нарушение окислительного фосфорилирования, характерного для зрелой плаценты. Обменные процессы происхо-

дят по типу анаэробного гликолиза, что приводит к недостаточному расщеплению липидов и накоплению их у плода [3, 7, 11]. Наиболее часто такой вид плаценты встречается при сахарном диабете [8, 9]. Рождающиеся плоды, как правило, крупные по массе (макросомики), имеют выраженный слой подкожно-жировой клетчатки и отличаются патологической незрелостью внутренних органов [7].

ХРОНИЧЕСКАЯ СУБКОМПЕНСИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ

Этот вариант плаценты характеризуется выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями, отмечаются очаговые или диффузные нарушения созревания ворсин, уменьшение числа синцитиокапиллярных мембран. При пониженных антропометрических показателях ребенка, наблюдается более низкий уровень оценки по шкале Апгар — 5/7 баллов. В случаях с преобладанием бессосудистых ворсин нарушаются барьерная и иммунная функции плаценты, что способствует трансплацентарному распространению возбудителя, приводя к высокому риску развития внутриутробных инфекций (ВУИ) у плода, отставанию в развитии, гипоксии и нарушению адаптации.

Анализ морфометрического исследования плацент мертворожденных плодов за 20-летний период позволил доказать, что в значительной мере состояние сосудистого русла предопределяет вариант исхода беременности: антенатальную или интранатальную смерть плода. Так, в плацентах антенатально погибших плодов процент бессосудистых ворсин составлял от 45 до 82 %. В плацентах же плодов, погибших интранатально, он не превышал 12–15 %.

В то же время при рождении живого плода степень развития сосудистого русла терминальных ворсин является фактором более неоднозначным при прогнозировании ВУИ. В прежних исследованиях [10] было показано, что выявленные вирусные и микоплазменные плацентиты сопровождалась не только увеличением числа бессосудистых ворсин (более 20%), но и развитием компенсаторных клеточных и сосудистых реакций. Эти критерии, ставшие в большинстве исследований общепринятыми, однако, не всегда позволяют составить адекватный прогноз для ребенка.

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ БАРЬЕРОВ В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

В связи с этим интересно было изучить состояние синцитиокапиллярных мембран, являющихся морфологическим барьером между кровью матери и плода. Гистологическое строение синцитиокапиллярных мембран на световом и электронномикроскопическом уровне изучено достаточно подробно [1, 4, 12]. Вместе с тем при практических исследованиях, как

правило, состоянию мембран не уделяется должного внимания. Нашей задачей было проследить характер структурных изменений синцитиокапиллярных мембран при скрининговом исследовании плацент.

Неповрежденные мембраны тонкие, умеренно воспринимают эозин [4]. При наличии инфекции в плаценте мембраны могут иметь разную толщину и тропность к красителям.

Так, при дистрофических изменениях, типа мукоидного набухания они становятся утолщенными, слабо оксифильными или базофильными. При гриппозных плацентитах отмечается ШИК-позитивное и Грам-Вейгерт-положительное окрашивание базальных мембран ворсин, свидетельствующее о тяжелых дистрофических изменениях по типу фибриноидного набухания.

При тяжелых некробиотических изменениях синцитиокапиллярные мембраны приобретают резко оксифильное окрашивание эозином. При этом отмечается распространение ацидофильного некроза на всю поверхность ворсины. Этот морфологический признак был описан ранее «формальными» плацентологами и получил название «голых» ворсин. Такое тяжелое поражение хориального эпителия нами отмечено при эпидемическом гриппе. Оно объясняется наличием в вирусе гриппа нейраминидазы, которая способна растворять сиаломуцины, секретлируемые микроворсинками синцитиотрофобласта [1, 11, 12].

Использование нами иммуногистохимического исследования позволило выявить на синцитиокапиллярных мембранах экспрессию иммуноглобулинов разных классов в области базальных мембран капилляров в виде лент. Наряду с этим, антигены возбудителей, с внутриклеточным характером размножения, выявлялись в виде мелких гранул коричневого цвета в цитоплазме. Положительная экспрессия иммуноглобулинов и антигенов различной степени интенсивности определялась в синцитио- и цитотрофобласте ворсин, клетках Гоффбауэра и эндотелии капилляров ворсин. Выявленный факт снимает вопрос дискуссии о проникании тех или иных типов иммуноглобулинов сквозь синцитиокапиллярные мембраны ворсин, а также позволяет проследить пато- и морфогенез инфекционного поражения плаценты.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что дистрофические и некробиотические изменения синцитиокапиллярных мембран повышают проницаемость плацентарного барьера и способствуют прониканию антигенов возбудителей в органы плода. Исходя из этого, становится очевидной опасность для зародыша респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) матери. Степень риска внутриутробных инфекций плода особенно резко возрастает в тех случаях, когда женщина перенесла ОРВИ, вызвавшую повреждение

синцитиокапиллярных мембран, явившуюся своеобразной «протравой», при которой любой инфекционный агент, в том числе слабопатогенный или даже апатогенный, проникает в органы плода, вызывая развитие ВУИ. Не менее важным для развивающегося зародыша/плода является возможность проникания специфических иммуноглобулинов и конформированных антител подклассов IgG₁₋₄, способствующих развитию иммунопатологических процессов у ребенка в постнатальном периоде жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорка Э. Плацента человека. – Варшава, 1970. – 471 с.
2. Калашникова Е.П. Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности // Архив патологии. – 1988. – № 5. – С. 99–105.
3. Милованов А.П., Фокин Е.И., Рогова Е.В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности // Архив патологии. – 1995. – № 4. – С. 11–16.
4. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Строение плаценты во II и III триместре беременности // Морфология. – 2012. – № 5. – С. 64–67.
5. Перфильева Г.И., Евтушенко Н.В., Шаламова И.В. Внутритробная инфекция как один из факторов хронической плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – Спец. выпуск. – С. 140–141.
6. Савельева Г.М., Федорова М.М. Плацентарная недостаточность – М.: Медицина, 1991. – 119 с.
7. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М.: Медицина, 2001. – 223 с.
8. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
9. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40–43.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. – СПб.: Элби, 2002. – 352 с.
11. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека. – М.: Наука, 1981. – 182 с.
12. Benirschke K., Kaufman P. Pathology of the Human placenta. – Berlin, 1995. – 871 p.
13. Horker W., Oulendorf B. Placental insufficiency. Histomorphologic diagnosis and classification // Jn. Perinatal pathology. – Berlin, 1979. – P. 57–58.

THE CONCEPT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY

Melnikova V.Ph., Aksenov O.A., Boronina T.A., Nasyrov R.A.

◆ **Resume.** The authors propose classification of placental insufficiency, based on the fact that the placenta, as a provisory organ, has an exclusive ability to develop compensatory processes to be present during the whole pregnancy. The authors established the role of placental barriers, in particular the syncytiocapillary membranes, in developing placental insufficiency. The Immunohistochemical methods allow us to detect the presence of antigens and different classes of immunoglobulins on the membranes. Dystrophic and necrobiotic changes in the syncytiocapillary membranes increase the permeability of the placental barrier and contribute to the penetration of specific antibodies and pathogenic antigens to foetal organs. The risk of intrauterine infections of the foetus increases sharply if the woman has suffered a respiratory infection during pregnancy.

◆ **Key words:** placenta; barrier; failure; immunohistochemical study.

◆ Информация об авторах

Мельникова Валентина Филипповна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Melnikova Valentina Philippovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Dept. of Anatomic pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Аксенов Олег Алексеевич – д-р мед. наук, профессор. Ведущий научный сотрудник. ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Aksenov Oleg Alexeevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Leading Scientist. Influenza Research Institute of the Ministry of health of Russia. 15/17, Professora Popova st., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Боронина Татьяна Александровна – старший лаборант кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Boronina Tatiana Alexandrovna – Senior Laboratory Assistant, Dept. of Anatomic Pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dok5borik@ya.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич – д-р мед. наук, профессор. Заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rrm99@mail.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullaevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Head, Dept. of Anatomic Pathology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.