

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Профессор А.Ю. ЩЕРБАКОВ, Д.Г. СУМЦОВ, к. м. н. В.Ю. ЩЕРБАКОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

На основе обзора данных литературы о морфофункциональных особенностях плаценты при невынашивании беременности различного генеза показана актуальность этой проблемы и сделан вывод о необходимости ее дальнейшего исследования.

Фетоплацентарная система является одной из основных систем, ответственных за формирование условий, необходимых для развития плода. Осложнения беременности, а также экстрагенитальные заболевания матери довольно часто приводят к разнообразным изменениям в плаценте, существенно нарушающим ее функцию, что в свою очередь отрицательно сказывается на состоянии плода, обуславливая развитие гипоксии и задержку его роста. Обладая широким спектром компенсаторно-приспособительных реакций, плацента обеспечивает не только рост и развитие плода, но и во многом определяет исход всей беременности и родов. Гормональная деятельность плаценты способствует сохранению и прогрессированию беременности, повышению активности эндокринных органов матери. Биологически активные вещества, синтезируемые ею, обеспечивают защиту плода путем нейтрализации иммунных комплексов, которыми обмениваются мать и плод, а также оказывают влияние на различные иммунокомпетентные системы матери [1].

Плодное яйцо в организме матери и ряд процессов, связанных с его присутствием, становятся источником аллергических реакций, возникающих в течение каждой физиологической беременности. Важнейшую роль при этом играют процессы плодово-материнского обмена, особенно белковых веществ: образование плацентой ряда биологически активных веществ, главным образом гормонов, а также физиологическое старение плаценты, которому сопутствуют явления некробиоза и денатурации плацентарного белка, часто на значительной части этого органа.

Среди многочисленных антигенов плацентарного происхождения и веществ, принимающих участие в алергизации матери при физиологической беременности, следует отметить гистамин, плацентарные гормоны, прежде всего прогестерон и хорионический гонадотропин, плацентарный белок в виде обрывков хориона в материнском кровотоке, а также группоспецифические антигены плаценты [2].

Антигенная инородность эмбриона, как известно, обусловлена тем, что наполвину он построен по программе отцовского генома. Поэтому предполагается наличие специфических механизмов, обеспечивающих контакт друг с другом генетически чужеродных клеток и предотвращающих «иммунную атаку» со стороны матери [3].

Следует отметить, что во время внутриутробного развития на плод оказывают влияние различные факторы, прежде всего неблагоприятные условия окружающей среды, особенности состояния материнского организма (экстрагенитальная патология, осложнения беременности и родов), а также функциональное состояние плаценты. Особое место в этиологии и патогенезе самопроизвольных выкидышей занимает инфекционная патология, клинические проявления и осложнения которой во многом зависят от вида и путей распространения возбудителя [4].

Особенно велика значимость инфекций, возбудители которых активно размножаются в плаценте, повреждают ее, проникают через плацентарный барьер и вызывают внутриутробное инфицирование плода. Среди них наибольший интерес исследователей вызывает герпетическая инфекция [5–8]. При альтернативном действии вируса простого герпеса в период имплантации, плацентации и раннего эмбриогенеза возникает первичная плацентарная недостаточность и высока вероятность развития спонтанных выкидышей и врожденных пороков развития плода. Инфицирование плода в более поздние сроки не приводит к развитию врожденных пороков, но становится причиной генерализованных воспалительных изменений в различных органах и задержки развития плода [9].

При наличии вирусной инфекции в системе мать–плацента–плод в последе определяются различной степени выраженности нарушения дифференцировки структур. При этом выявляются поля ворсин, находящихся на разных стадиях развития, преимущественно терминальные ворсины. Наряду с ними определяются участки, содержащие незрелые промежуточные ворсины неправильной формы, крупных размеров, с сохраненными стромальными каналами и многочисленными клетками Кашенко–Гофбауэра [10]. Характерно также наличие ограниченного очагового продуктивного воспаления с вовлечением в патологический процесс плодовой и материнской части плаценты [6]. При этом в эпителии амниона, синцитиотрофобласте, эндотелии сосудов, клетках базальной пластинки и септ выявляется различного характера воспалительная инфильтрация. В составе этих инфильтратов, например при инфицировании герпесом, определяются гигантские одноядерные клетки с крупными гиперхромными ядрами, содержащими базофильное включение вируса [10].

При электронно-микроскопическом исследовании плаценты отмечены изменения в ультраструктуре эндотелия капилляров и эпителии ворсин в виде деструкции ядерной оболочки, нарушения мембран митохондрий, а также вакуолизации цитоплазмы с образованием участков некроза в эндотелиальных клетках. В результате лизиса наружных клеточных мембран эпителия ворсин происходит нарушение целостности клеток и вымывание клеточных органелл в просвет лакуны. Описанные изменения расцениваются как морфологическое отражение воздействия токсинов вируса простого герпеса на ультраструктуру клеток, что приводит к нарушению синтеза питательных веществ и их транспорта в самой плаценте [11].

Большинство авторов определяют наличие причинной связи между выявляемой воспалительной инфильтрацией, инфекцией и преждевременными родами. Полагают также, что зачатую инфицирование плаценты может быть результатом клинически скрытых инфекций матери, исходным пунктом которых могут быть экстрагенитальные очаги, в частности, первичная инфекция мочевыделительной системы [12].

Отдельные исследователи обращают внимание на наличие бессимптомной инфекции как на главную причину выкидышей и преждевременных родов [7]. Высокая частота бессимптомно протекающих хронических воспалительных процессов в эндометрии, выявляемых вне беременности у женщин с привычными выкидышами в анамнезе, позволяет сделать предположение о развитии отклонений в их иммунной системе, способствующих персистенции инфекции. В результате возникают достаточно глубокие морфофункциональные изменения в эндометрии, которые в сочетании с иммунными нарушениями при наступлении беременности препятствуют физиологической перестройке организма, необходимой для вынашивания беременности [13].

При изучении количественных характеристик функционального состояния фетоплацентарной системы у беременных с хронической внутриматочной инфекцией выявлена однонаправленность изменений концентрации гормонов и плацентарных белков-иммунорегуляторов в динамике развития беременности. Изменения содержания гормонов и специфических белков фетоплацентарной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой систем в процессе гестации имеют прогностическую значимость и могут служить объективным критерием оценки функционального состояния как фетоплацентарной системы в целом, так и плода [8].

По мнению ряда авторов [5, 7, 10], многие вирусы обладают определенным тропизмом к иммунокомпетентным клеткам. В результате такого воздействия на лимфоциты нарушается толерантность к собственным тканям организма, что служит причиной развития аутоиммунных нарушений.

Среди клеток белого ростка, обнаруживаемых в децидуальной оболочке, выделяют три основные популяции: Т-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) и макрофаги [14].

Т-лимфоциты составляют около 10% иммунокомпетентных клеток децидуальной ткани, при этом характерно значительное увеличение количества Т-су-

прессоров и уменьшение Т-хелперов при физиологическом течении беременности. Около 70% приходится на долю БГЛ, тогда как в крови их определяется менее 1%. Предполагается, что БГЛ могут как выполнять функцию НК-клеток, так и принимать участие во взаимодействии с различными клетками материнского и фетального происхождения.

Макрофаги составляют вторую по численности популяцию иммунокомпетентных клеток эндометрия (около 20%). Их роль в иммунных реакциях трудно переоценить. Известно, что в патогенезе неразвившейся беременности и самопроизвольных абортов реакция макрофагов и их активность обусловлены этиологическим фактором. Участвуя в поддержании иммунного гомеостаза и координируя иммунные реакции в системе мать-плацента-плод, макрофаги децидуальной оболочки обладают более выраженной супрессорной активностью, чем макрофаги других тканей. Кроме того, в децидуальной ткани отсутствуют В-лимфоциты, поэтому макрофаги играют основную роль в защите от инфекций [15].

Ряд исследователей указывает на значительную вариабельность количества иммунокомпетентных клеток при самопроизвольных выкидышах. Продемонстрирована важная роль макрофагов в генезе спонтанных абортов, а также увеличение количества БГЛ в децидуальной оболочке при антифосфолипидном синдроме, указывающие на наличие аутоиммунных нарушений, сопровождающихся активацией как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [16]. Однако при самопроизвольных абортах, вызванных эндокринной патологией матери либо врожденными пороками плода, соотношение иммунных клеток приближается к нормальному, что подтверждает мнение о том, что 1/3 самопроизвольно прерванных беременностей реализуется без первичного или вторичного участия иммунных механизмов [17].

Одним из ярких примеров аутоиммунных нарушений в системе мать-плацента-плод является антифосфолипидный синдром (АФС), описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N.Harris и A.E. Charavi. Причины формирования антител к фосфолипидам точно не установлены. Предполагают, что большинство вирусов человека, обладая тропностью к эндотелию сосудов, способны вызывать морфофункциональные изменения клеток путем разрушения основной мембраны стенок сосудов. В результате запускается каскад аутоиммунных и тромботических нарушений, обуславливающих клинические проявления АФС [18].

Морфологические проявления первичного и вторичного АФС сходны, поэтому в литературе обычно рассматриваются вместе. На биопсийном и аутопсийном материале описаны невоспалительные поражения сосудов, обозначенные как васкулопатия. В сосудах кожи и мышц таких больных обнаруживаются изменения, которые не укладываются в морфологические критерии васкулита. Характерны альтеративные, тромботические и пролиферативные изменения компонентов сосудов без воспалительно-клеточной инфильтрации. Выявляются пролиферация эндотелия, отек и пропитывание базальной мембраны плазменными белками, а также некроз эндотелия сосудов, их тромбоз. Изучение

материалов вскрытий показало, что эти изменения имеют генерализованный характер [19].

В плацентах женщин с АФС выявлено уменьшение выраженности компенсаторно-приспособительных процессов как в центральной, так и в периферической зоне плаценты. Часто определяются очаги фиброза, преимущественно в зоне инфарктов, гиповаскуляризации ворсин, преобладание функционально не активных синцитиальных узлов, массивное отложение солей кальция. Эти изменения связывают с гипоксией органа вследствие раннего повреждающего действия антифосфолипидных антител на тромбоцитарное звено гемостаза с развитием инфарктов и тромбозов в центральных отделах плаценты. При АФС у матери выявлено возрастание частоты и выраженности циркуляторных и инволютивно-дистрофических нарушений в центральных отделах плаценты. Эти процессы сопровождаются снижением компенсаторных резервов органа, что может быть причиной как компенсированной, так и декомпенсированной плацентарной недостаточности [20].

Сходные поражения сосудов характерны также для системной красной волчанки (СКВ), которая встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста. В последнее время в развитии патологии беременности при СКВ важное место отводится АФС, так как антифосфолипидные антитела выявляются у 5–26% больных СКВ. В единичных работах, посвященных исследованию плацентарного ложа при СКВ, описывается острый атероз сосудов — малоизученный патологический процесс, характеризующийся фибриноидным замещением артериальной стенки с внутрисстеночным отложением насыщенных липидами макрофагов и скоплением лимфоцитов вокруг сосуда. Повреждение сосудов плацентарного ложа является причиной инфарктов плаценты и уменьшения массы плаценты и плода [21].

В последние годы некоторые авторы выделяют особую форму аутоиммунного состояния, обусловленного появлением аутоантител к хорионическому гонадотропину и протекающего в виде хронического ДВС-синдрома и плацентарной недостаточности. При этом определяется стадийность в действии аутоантител к хорионическому гонадотропину человека на плацентарную ткань. При воздействии на плаценту в сроке 4–14 нед беременности возникают нарушения процессов имплантации и плацентации в виде патологии прикрепления и формы плаценты. Действие аутоантител в 20–24 нед беременности приводит к задержке созревания плаценты и нарушениям дифференцировки ворсин. При поражении плаценты в сроке 30–36 нед происходит снижение массы плаценты, ее истончение с развитием хронической плацентарной недостаточности [22].

Эндокринные нарушения, которые нередко выявляются при самопроизвольных выкидышах, независимо от своего генеза (нарушения функции гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников или яичников) в конечном итоге реализуются посредством структурно-функциональной недостаточности желтого тела яичника. При этом возникает состояние относительной гипопрогестеронемии, которая служит

причиной определенных морфологических изменений эндометрия. Морфологические изменения при эндокринной патологии матери проявляются, в частности, недостаточной децидуализацией *d.parietalis* и *d.basalis*. В этих случаях среди желез с атрофичным эпителием и скудным секретом определяются рассеянные поля рыхло расположенных децидуальных клеток с неполной их дифференцировкой. Преобладают фибробластоподобные и малые децидуальные клетки эпителиоидного типа. С недостаточной децидуализацией связывают слабую цитотрофобластическую инвазию в прилежащий эндометрий, что приводит к уменьшению объема гестационных изменений в маточно-плацентарных артериях. Подобные патоморфологические изменения характеризуют недостаточность прогестерона, поскольку именно этот гормон ответствен за децидуализацию эндометрия, благодаря которой децидуальные клетки приобретают способность синтезировать пролактин и некоторые фракции простагландинов [4].

Проведенные исследования показали, что отмеченные выше патоморфологические признаки являются косвенным индикатором значительных нарушений взаимодействия половых стероидных гормонов, которые нередко сопровождают самопроизвольные выкидыши. В основе этих изменений лежит нарастающее ограничение синтеза эстрадиола и прогестерона при соответствующем значительном увеличении тестостерона в крови женщин [8].

Объективным биохимическим критерием состояния децидуальной ткани эндометрия могут быть специфические белки, вырабатываемые в области плацентарного ложа, в частности плацентарный α_1 -микроглобулин, α_2 -микроглобулин фертильности, являющиеся маркерами материнской части плаценты [23]. Имеются также сведения о значительных изменениях уровня специфических белков беременности в ходе ранних самопроизвольных выкидышей и у беременных с синдромом внутриутробной задержки развития плода, свидетельствующие о структурно-функциональной недостаточности плацентарного ложа.

Найденные нами в литературе описания морфологии плаценты при гипертиреозе беременных немногочисленны. Они свидетельствуют об увеличении площади межворсинчатого пространства, преобладании крупных промежуточных ворсин и уменьшении числа терминальных ворсин. Отмечено также уменьшение площади сосудистого русла ворсин и площади синцитиокапиллярных мембран, что отражает уменьшение диффузной поверхности ворсинчатого дерева. Гистоструктура плацент у женщин с гипотиреозом соответствовала хронической плацентарной недостаточности 1-й и 2-й степени, картина, которая складывалась из патологической незрелости ворсин, слабой их васкуляризации, несовершенства компенсаторных реакций и признаков структурной инволюции в условиях местной тканевой гипоксии [24].

Некоторые авторы [25, 26] выделяют также самопроизвольные выкидыши, происходящие вследствие хромосомной патологии зародыша, что является одной из ведущих причин самопроизвольного прерывания беременности в первые 10 нед. При этом важным

патоморфологическим признаком хромосомной патологии зародыша служит недоразвитие ворсин хориона. Характерными являются изменения в виде нарушения васкуляризации ворсин, вплоть до полного отсутствия сосудов, нарастающая гидропическая дегенерация стромы в сочетании с отеком и формированием лакун, а также гипопластические и атрофические изменения хориального эпителия. Эндометрий при этом имеет относительно полноценную гравидарную трансформацию с типичной для ранней беременности структурой светлых пилообразных желез, клубками спиральных артерий и завершённой децидуальной трансформацией стромы [25].

Нарушение дифференцировки и гипоплазия синцитиотрофобласта сопровождается значительным снижением уровня хорионического гонадотропина в крови беременных женщин, что часто используется в клинической практике для дифференциальной диагностики полного пузырного заноса, для которого характерно чрезмерное повышение концентрации хорионического гонадотропина в крови [2; 27].

Проведенный нами анализ данных литературы об особенностях морфофункционального состояния плаценты при невынашивании беременности показал, что в настоящее время этой проблеме уделяется много внимания. Обнаруженные исследователями изменения в плаценте, укладывающиеся в понятие плацентарной недостаточности, свидетельствуют о глубоких структурно-функциональных нарушениях, происходящих во всей системе мать–плацента–плод. Данные нарушения, возможно, не только предшествуют, но и являются непосредственной причиной прерывания беременности и преждевременных родов.

Для формирования более полного представления об этиологии и патогенезе невынашиваемости беременности следует считать целесообразным проведение дальнейших комплексных исследований морфофункционального состояния плаценты с применением гистологических, гистохимических и иммуноморфологических методов.

Литература

1. Ломакин М.С., Арцимович Н.Г. Биологически активные вещества, ассоциированные с плацентой: Обзор // Акуш. и гинекол.— 1991.— № 9.— С. 6–10.
2. Хорионический гонадотропин человека: способы его регуляции и влияние на гестационный процесс / П.А. Кирющенко, З.С. Ходжаева, В.Н. Вересов и др. // Пробл. берем.— 20021 — № 3.— С. 6–9.
3. Никитин А.И., Смальков С.А. Иммунологические аспекты взаимоотношений эмбриона с организмом матери // Морфология.— 1992.— № 4.— С. 5–16.
4. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акуш. и гинекол.— 2001.— № 1.— С. 19–23.
5. Глазков И.С. Особенности функционального stanu фетоплацентарного комплекса при герпетичній інфекції // ПАГ.— 2001.— № 3.— С. 92–94.
6. Тютюнник В.Л., Логинова Н.С. Влияние иммунокорригирующей терапии на течение и исход беременности у пациенток с вирусной инфекцией и плацентарной недостаточностью // Рос. вестн. акуш.-гинекол.— № 4(6).— 2001.— С. 9–12.
7. Островская О.В. Роль генитальной вирусной инфекции в привычном невынашивании беременности // Акуш. и гинекол.— 1997.— № 6.— С. 23–25.
8. Курбанов С.Д. Функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных женщин, страдающих хронической внутриматочной инфекцией, осложненной СЗРП // Пробл. берем.— 2001.— № 4.— С. 36–38.
9. Простой герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомические проявления): Сб. науч. трудов / Под ред. А.В. Цинзерлинга.— Л., 1988.— 154 с.
10. Бубнова Н.И., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Морфология последа при генитальной герпетической инфекции // Акуш. и гинекол.— 2001.— № 6 — С. 24–29.
11. Изменения ультраструктуры фетоплаценты при герпетической инфекции / И.А. Долгополова, Т.Б. Семенова, В.С. Музыкантова, Б.В. Втюрюн // Тез. 2-го Междунар. союза Ассоц. патологоанатомов.— М., 1999.— С. 92–93.
12. Особливості морфологічних змін у плаценті при народженні дітей від матерів з акушерською, екстрагенітальною та інфекційно-запальною патологією / А.І. Бобровицька, Н.В. Шевцова, Т.М. Липчанська // ПАГ.— 2001.— № 4.— С. 128–131.
13. Кузнецова А.В., Волощук И.Н., Казарян С.М. Роль хронических воспалительных изменений эндометрия в формировании симптомокомплекса привычного невынашивания беременности // Тез. 2-го Междунар. союза Ассоц. патологоанатомов.— М., 1999.— С. 172–173.
14. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша // Акуш и гинекол.— № 4.— 1996.— С. 3–4.
15. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta.— 3-rd. ed.— New York, 1995.— 306 p.
16. Волощук И.Н., Демидова Е.М., Березовский Ю.С. Роль иммунокомпетентных клеток в генезе спонтанных аборттов // Тез. 2-го Междунар. союза Ассоц. патологоанатомов.— М., 1999.— С. 55–56.
17. Березовский И.К. Иммунокомпетентные клетки в децидуальной ткани при нормальной беременности и раннем невынашивании // Арх. патол.— 2001.— № 4.— С. 44–48.
18. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. Оценка состояния фетоплацентарной системы у беременных с аутоиммунным генезом привычного невынашивания // Акуш. и гинекол.— 1996.— № 4.— С.16–18.
19. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме / С.Г. Раденска-Лоповок, Т.М. Решетняк, Я. Забек, Б. Войцеховска // Арх. патол.— 2001.— № 6.— С. 8–11.
20. Даниленко И.А., Сытникова В.А., Рожковская Н.Н. Особенности гистоструктуры плаценты у беременных с антифосфолипидным синдромом // Тез. 2-го Междунар. союза Ассоц. патологоанатомов.— М.: 1999.— С. 72–73.
21. Волощук И.Н., Горбачева Ю.В., Пикуза В.В. Патология спиральных артерий при системной красной волчанке // Арх. патол.— 2001.— № 2.— С. 47–49.
22. Сидельникова В.М., Милованов В. П., Кирющенко П. А. и др. Состояние фетоплацентарной системы при использовании курантила в комплексном лечении беременности с аутоиммунной активацией к хорионическому гонадотропину

- человека // *Акуш. и гинекол.*— 2000.— № 6.— С. 10–13.
23. *Болтовская М.Н.* Гистохимическое изучение плацентарного альфа-1-микроглобулина с помощью моноклональных антител // *Бюл. эксп. биологии и медицины.*— 1991.— Т. 112, № 10.— С. 397–400.
24. *Алещенко И.Е., Милованов А.П., Вяльцева Ю.Ю.* Морфологические особенности плаценты и гормональные соотношения при гипертиреозе беременных // *Арх. патол.* — 2001.— № 3.— С. 26–30.
25. Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей / *Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, В.Н. Тарасов, и др.* // Там же.— № 5.— С. 31–36.
26. *Царегородцева Е.Е.* Внутриутробное инфицирование у беременных с ВЗРП // *Пробл. берем.*— 2001.— № 3.— С. 38–41.
27. *Шлемкевич А.М.* Роль гормональных та генетичних досліджень у діагностиці звичного невиношування вагітності // *ПАГ.*— 2001.— № 2.— С. 88–92.

Поступила 15.05.2003

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLACENTA IN MISCARRIAGE OF DIFFERENT ORIGIN

A.Yu. Scherbakov, D.G. Sumtsov, V.Yu. Scherbakov

S u m m a r y

Basing on review of the literature about morphofunctional characteristics of placenta in pregnancy miscarriage of different origin the importance of the problem is shown. The authors conclude about the necessity of the further studies.