

УДК 618.177-07

*Н.А. Щербина, М.В. Макаренко**Харьковский национальный медицинский университет***КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

Проведены обследование 60 пациенток с синдромом задержки развития плода, морфологическое исследование последов и иммуногистохимическая оценка экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста в плацентарной ткани. Показано, что наличие нарушений доплерометрических показателей в системе мать – плацента – плод сочетается с нарушением созревания ворсинчатого дерева, дистрофией синцитиотрофобласта, снижением экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста и уменьшением компенсаторных возможностей плаценты. Беременные с синдромом задержки развития плода требуют дифференцированного подхода с учетом антенатальных показателей доплерометрии кровотока в системе мать – плацента – плод.

Ключевые слова: ангиогенез, синдром задержки роста плода, факторы роста.

Синдром задержки роста плода (СЗРП) является одним из факторов высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов, частота которых, по данным различных авторов, составляет от 4 до 40 % [1].

К числу факторов, вызывающих нарушения нормального роста и развития плода, относится недостаточная продукция росто-стимулирующих гормонов или недостаточность специфических рецепторов [2]. Однако в большей степени развитие СЗРП связано с плацентарной недостаточностью, частота которой при экстрагенитальных заболеваниях матери и осложненном течении беременности достигает 80–90 % [3].

Считается, что в основе развития двух типов СЗРП (симметричной и асимметричной) лежат разные патогенетические механизмы [4]. Так, симметричная форма, как правило, связана с наследственной патологией, в том числе хромосомными aberrациями, аномалиями развития плода и персистирующими инфекционными заболеваниями матери [5]. Ведущим патогенетическим фактором асимметричной задержки развития плода, которая составляет почти 90 % случаев данного синдрома, является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения с развитием хронической гипоксии плода и метаболических нарушений [6].

Механизмы возникновения и развития СЗРП различны и не до конца изучены, что не позволяет разработать патогенетически обоснованные подходы к его прогнозированию, диагностике и тактике ведения. Однако исследования последних лет показывают, что в патогенезе плацентарной недостаточности ключевое значение имеют нарушения созревания ворсинчатого дерева и ангиогенеза плаценты [7].

Целью настоящего исследования явилось определение патогенетических механизмов развития СЗРП на основании сопоставления данных доплерометрии в сосудах системы мать – плацента – плод с морфометрическими особенностями васкуляризации плацентарной ткани.

Материал и методы. Проведено обследование 60 беременных с СЗРП. Пациентки были распределены на три группы в зависимости от показателей доплерометрии кровотока в системе мать – плацента – плод: 1-ю группу составили 20 беременных с нормальными показателями доплерометрии; 2-ю (n = 16) – с нарушениями кровотока в артерии пуповины; в 3-ю группу вошли 24 пациентки с нарушениями кровотока в маточных артериях. Из исследования были исключены пациентки с экстрагенитальной патологией и сочетанными нарушениями маточно-плацентарной гемодинамики.

© Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, 2014

Всем беременным проводились общеклинические обследования, кардиотокография, УЗИ, доплерометрия сосудов матки, пуповины и плода (маточные артерии, артерия пуповины, средняя мозговая артерия плода). Исследование последов включало морфометрический анализ, а также иммуногистохимическую оценку уровня экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в плацентарной ткани, который играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза плаценты [8].

В плацентах, полученных сразу после родов, определяли массу, форму, тип развития сосудов. В каждой плаценте исследовали 12 образцов ткани (размером $1,0 \times 0,5 \times 0,5$ см) по два из краевой, парацентральной, центральной зон (с материнской и плодовой сторон). Изучение плаценты проводилось по методике А.П. Милованова и А.И. Брусиловского [9]. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрический подсчет структур органа выполняли с дальнейшей статистической обработкой материала по стандартной методике.

При микроскопическом исследовании оценивали зрелость ворсинчатого дерева, удельный объем ворсин: межворсинчатого пространства, сосудистого русла ворсин, синцитиальных узелков, выраженность патологических изменений (псевдоинфарктов, инфарктов, зон афункциональных ворсин).

Иммуногистохимические исследования проводились на парафиновых срезах при помощи набора Dako Envision. Для исследования использовали первичные антитела фирмы Dako. Ядра докрашивали гематоксилином Mayer.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст беременных 1-й группы с нормальным маточно-плацентарным кровотоком составил ($27,6 \pm 3,3$) года. Число перво- и повторнородящих в 1-й группе было одинаковым. Среди осложнений гестационного периода отмечались угроза прерывания беременности у 7, маловодие у 4 пациенток. Трех женщинам из 20 было произведено кесарево сечение по показаниям со стороны матери.

Все беременные родили доношенных детей в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов с признаками СЗРП (у 11 – гипотрофия 1-й степени, у 6 – 2-й и у 3 – 3-й степени). Средняя масса новорож-

денных составила ($2516,2 \pm 37,8$) г. Масса плацент в среднем была ($326,6 \pm 34,8$) г. Крупные инфаркты плаценты в данной группе встречались редко (10 %). Нарушение созревания ворсинчатого дерева по типу дефицита терминальных ворсин отмечено только в двух плацентах. Компенсаторные реакции плацентарной ткани характеризовались выраженным ангиоматозом ворсин и образованием синцитиальных узелков. При иммуногистохимическом исследовании плацент пациенток 1-й группы выявлялась выраженная экспрессия СЭФР в эндотелии ворсин.

У беременных 2-й группы, с нарушением кровотока в артерии пуповины, средний возраст составил ($33,1 \pm 4,6$) года, беременность осложнилась угрозой прерывания у 9, поздний гестоз – у 5 пациенток, у 11 пациенток отмечалось маловодие.

У 4-х пациенток 2-й группы беременность закончилась преждевременными родами. Десять из 16 пациенток с СЗРП и нарушенным кровотоком в артерии пуповины были родоразрешены оперативно, по показаниям со стороны плода. У пациенток данной группы перинатальные исходы были значительно хуже, чем при нормальном маточно-плацентарном кровотоке: 3 новорожденных родились в состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6–7 баллов на 1-й минуте жизни), 6 детей в связи с гипотрофией нуждались в проведении интенсивной терапии. Масса детей, родившихся у пациенток 2-й группы, была достоверно ниже, чем у матерей 1-й группы, составив ($2018,2 \pm 45,5$) г. Масса плацент в среднем составила ($302,9 \pm 66,2$) г.

Доля патологических изменений в плацентарной ткани была также достоверно выше, чем в 1-й группе, инфаркты плаценты встречались в пять раз чаще. Нарушение созревания ворсинчатого дерева по типу дефицита терминальных ворсин во 2-й группе выявлено в 7 случаях. В плацентах 2-й группы наблюдалось сужение просвета артериол ворсин с одновременной дилатацией и полнокровием венул, благодаря чему удельный объем сосудистого русла ворсин в данной группе был наибольшим и составил ($0,27 \pm 0,05$) мм³.

При иммуногистохимическом исследовании во всех плацентах пациенток 2-й группы выявлялась умеренная и слабая экспрессия СЭФР в эндотелии ворсин, в отличие от пла-

цент пациенток 1-й группы, где экспрессия СЭФР была выраженной.

В 3-й группе беременных с СЗРП и нарушением кровотока в маточных артериях ($n = 24$) средний возраст составил ($31,6 \pm 4,8$) года, повторнородящих было 18. Из осложнений течения беременности наблюдались угроза прерывания у 9, поздний гестоз у 15 пациенток. У 8 беременных наблюдались искусственные и самопроизвольные аборты, замершие беременности в анамнезе. Маловодие было выявлено у 10 пациенток. Беременность закончилась преждевременными родами у 14 женщин. Оперативно были родоразрешены 10 пациенток 3-й группы, причем 8 из них в экстренном порядке в связи с ухудшением состояния плода.

У пациенток с СЗРП и нарушением кровотока в маточных артериях (3-я группа) перинатальные исходы были значительно хуже, чем у пациенток 1-й и 2-й групп: в состоянии легкой асфиксии родилось 13 детей, 11 новорожденным требовалось наблюдение и лечение в отделении интенсивной терапии. Восемь детей были переведены на второй этап выхаживания. Средняя масса новорожденных была ($2104,4 \pm 38,1$) г. Масса плацент составила ($2694,6 \pm 44,1$) г. У подавляющего большинства (19 из 24) пациенток выявлены крупные инфаркты плаценты, а также нарушение созревания ворсинчатого древа по типу дефицита терминальных ворсин. В плацентах пациенток 3-й группы наблюдались снижение сосудистого русла, склероз стромы ворсин, сужение межворсинчатого пространства из-за отложения межворсинчатого фибриноида. При иммуногистохимическом исследовании в 3-й группе экспрессия СЭФР в эндотелии ворсин во всех плацентах отсутствовала.

Проведенное исследование позволило выявить ряд значимых различий (клинических и морфологических) у пациенток с СЗРП в соответствии с различными вариантами нарушений маточно-плацентарного кровообращения.

При морфометрии плацент установлено, что частота встречаемости крупных инфарктов была значительно выше при нарушенном маточно-плацентарном кровотоке, чем при сохранном. Так, если в 1-й группе (СЗРП и нормальный кровоток) частота крупных инфарктов составляла 10 %, то при нарушен-

ном кровотоке в артерии пуповины (2-я группа) и маточных артериях (3-я группа) была 52,2 и 86,6 % соответственно. Гипоплазия плаценты была в 2,3 и 2,8 раза выше у пациенток 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$), а нарушение созревания ворсинчатого древа по типу дефицита терминальных ворсин было в большей степени характерно также для плацент пациенток 2-й и 3-й групп – 54,5 и 69,9 % соответственно, тогда как при отсутствии нарушений гемодинамики (1-я группа) данная особенность отмечена только в 21 % плацент ($p < 0,05$).

При СЗРП и сохранном маточно-плацентарном кровотоке (1-я группа) наблюдались выраженные компенсаторные реакции плацентарной ткани: ангиоматоз ворсин, образование синцитиальных узелков. В большинстве плацент выявлялось повышенное количество терминальных ворсин, объединение их в группы, сужение межворсинчатого пространства, выраженное ветвление капилляров, что соответствует картине, описываемой при преобладании разветвляющего ангиогенеза [7].

Для 2-й группы наблюдения было характерно повышение удельного объема сосудистого русла ворсин. Однако в 3-й группе (при нарушении кровотока в маточных артериях) наблюдались снижение удельного объема сосудистого русла, значительный склероз стромы ворсин, сужение межворсинчатого пространства из-за отложения межворсинчатого фибриноида. Узкие немногочисленные капилляры с единичными эритроцитами обнаруживались преимущественно в центральной части ворсин, а специализированные терминальные ворсины, формирующие синусоиды, практически отсутствовали. Такой вариант патологических изменений соответствует преобладанию неразветвляющего ангиогенеза [5].

По мнению многих авторов, именно дисбаланс между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом в плацентарной ткани играет ведущую роль в развитии СЗРП [9]. При преобладании разветвляющего (компенсаторного) ангиогенеза наблюдается формирование многочисленных мелких ворсин с большим количеством капилляров, что рассматривается как механизм адаптации к гипоксии. При преобладании неразветвляющего ангиогенеза ворсинчатое дерево представлено длинными, нитеподобными ворсинами

с плотной стромой и небольшим количеством сосудов, в результате чего значительно снижается газообмен, что приводит к выраженной гипоксии и страданию плода [6].

Процесс ангиогенеза запускается и контролируется СЭФР [8]. Нами установлено, что при СЗРП нарушения маточно-плацентарного кровотока сопровождаются снижением экспрессии СЭФР. Так, при СЗРП и нарушении кровотока в артерии пуповины экспрессия СЭФР в эндотелии ворсин была умеренной и слабой, при сочетании СЗРП с нарушениями кровотока в маточных артериях экспрессия данного фактора роста отсутствовала. При отсутствии нарушений гемодинамики (1-я группа) во всех плацентах отмечена выраженная экспрессия СЭФР, что сопровождалось компенсаторным ветвящимся ангиогенезом, преобладанием терминальных ворсин, наличием синусоидов. Полученные результаты позволяют предположить, что в патогенезе синдрома СЗРП ведущую роль играют повреждение синцитиотрофобласта, снижение его функциональной активности, синтеза ангиогенных факторов роста, в том числе СЭФР.

Проведенное морфологическое исследование показало, что важным элементом па-

тогенеза СЗРП являются нарушения кровообращения и ангиоархитектоники плацент. При отсутствии антенатально выявленных изменений маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики плацентарную недостаточность следует расценивать как относительно компенсированную. Структурные изменения в плацентах при первичных нарушениях плодово-плацентарного кровотока правомочно классифицировать как субкомпенсированную плацентарную недостаточность [9]. Декомпенсированная плацентарная недостаточность формируется при первичном поражении маточно-плацентарного звена гемодинамики, следствием чего являются крайне неблагоприятные перинатальные исходы.

Выводы

Беременные с СЗРП требуют дифференцированного подхода с учетом антенатальных показателей доплерометрии кровотока в системе мать – плацента – плод. При этом необходимо учитывать, что группу риска наиболее неблагоприятных перинатальных исходов составляют пациентки с первичными нарушениями гемодинамики в маточных артериях.

Литература

1. *Медведев М.В.* Задержка внутриутробного развития плода / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – М., 2008. – 205 с.
2. *Малыгин А.М.* Состояние плаценты при патологических процессах в материнском организме / А.М. Малыгин, О.Н. Погодина // *Цитология.* – 2005. – № 3. – С. 352–356.
3. *Даниленко А.І.* Апоптоз в плацентарному бар'єрі / А.І. Даниленко, Р.Ф. Макулькін, В.О. Ситнікова // *Матеріали наукової конференції «III читання ім. В. В. Підвисоцького».* – Одеса, 2004. – С. 48–50.
4. *Волощук И.Н.* Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.Н. Волощук. – М., 2002. – 39 с.
5. *Ситнікова В.О.* Колагеноутворення в плаценті при гіпоксії плода / В.О. Ситнікова, А.І. Даниленко // *Буковинський медичний вісник.* – 2004. – № 3–4. – С. 39–42.
6. *Макаров О.В.* Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Д.В. Насырова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2003. – Т. 3, № 6. – С. 18–22.
7. Development of placental villous tree and its consequence for fetal growth / J. Kingdom, B. Hupperts, G. Seaward, P. Kaufmann // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 35–43.
8. Developmental regulation of vascular endothelial growth/permeability factor messenger ribonucleic acid levels in vascularization of the villous placenta during baboon pregnancy / V.A. Hildebrandt, J.S. Babischkin, R.D. Koos [et al.] // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 142, № 5. – P. 2050–2057.
9. *Милованов А.П.* Стандартизация методов морфометрии плаценты человека / А.П. Милованов, А.И. Брусиловский // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* – 1986. – Т. 91, Вып. 8. – С. 72–73.

М.О. Щербина, М.В.Макаренко

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА

Проведені обстеження 60 пацієток з синдромом затримки розвитку плода, морфологічне дослідження послідів і імуногістохімічна оцінка експресії судинно-ендотеліального чинника росту в плацентарній тканині. Показано, що наявність порушень доплерометричних показників у системі мати – плацента – плід поєднується з порушенням дозрівання ворсинчастого дерева, дистрофією синцитіотрофобласту, зниженням експресії судинно-ендотеліального чинника росту і зменшенням компенсаторних можливостей плаценти. Вагітні з синдромом затримки розвитку плода вимагають диференційованого підходу з урахуванням антенатальних показників доплерометрії кровотоку в системі мати – плацента – плід.

Ключові слова: *ангіогенез, синдром затримки росту плода, чинники росту.*

N.A. Shcherbina, M.V. Makarenko

CLINICAL-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT FETAL GROWTH RETARDATION SYNDROME

An examination of 60 patients with fetal growth retardation syndrome (FGRS), morphological research of placenta and immunohistochemical assessment expression of vascular-endothelial growth factor (VEGF) in placenta tissue. It is shown that the presence of violations of Doppler indexes in the system a mother – placenta – fetus is associated with the dysmaturity of villiferous tree, dystrophy of syncytiotrophoblast decreased of expression of VEGF and decreased of compensatory possibilities of placenta. The pregnant with FGRS require the differentiated approach taking into account the antenatal indexes of Doppler blood flow examination in the system mother–placenta–fetus.

Key words: *angiogenesis, fetal growth retardation syndrome, factors of growth.*

Поступила 28.04.14