

УДК 618.36–008.64–036.12–091

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Будюхина О. А., Барановская Е. И., Баранчук С. А.*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

Учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»

г. Гомель, Республика Беларусь

### *Введение*

Плацентарная недостаточность (ПН) — синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, при котором плацента не способна поддерживать адекватный обмен между организмом матери и плода [1]. Плацентарная недостаточность осложняет до 60 % беременностей, является универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия [5]. Единая классификация морфологических изменений при ПН отсутствует. Морфологическая картина ПН многообразна, основой возникновения хронической ПН служат дисциркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы, патологическая незрелость плаценты, гипоплазия плаценты, диффузные воспалительные изменения в сочетании с отсутствием или слабо выраженными компенсаторно-приспособительными реакциями в плаценте [1–5].

### *Цель*

Изучить морфологические изменения последа при хронической ПН.

### *Материал и методы исследования*

Проведено макроскопическое и микроскопическое исследование последов 140 родильниц. Контрольную группу составили 33 беременные с физиологическим течением беременности. Беременные с хронической ПН ( $n = 107$ ) были разделены на 3 подгруппы в зависимости от клинического варианта ПН. В I подгруппу вошли 45 беременных с диагностированной во время беременности хронической гипоксией плода. Во II подгруппу вошли 47 беременных с синдромом задержки роста плода (СЗРП). В III подгруппу вошли 15 беременных с антенатальной гибелью плода. Диагноз ПН был выставлен во время беременности на основании клинического наблюдения за развитием беременности, инструментального обследования: кардиотокографии, ультразвуковой биометрии и определения состояния плаценты, околоплодных вод, доплерометрии маточноплацентарного и фетоплацентарного кровотока и подтвержден при морфологическом исследовании последов.

Последы для исследования забирались непосредственно после окончания III периода родов, оценивались макроскопически. Для дальнейшего гистологического исследования вырезали образцы тканей из центральной, парацентральной и краевой зон плаценты со стороны хориальной и базальной пластинок, и из всех макроскопически видимых патологических участков [4]. Также исследовались срезы пуповины и полоски плодных оболочек. Ткани фиксировали в 10 % формалине, далее проводили последовательно через 50, 60, 70, 80 и 96 % этиловый спирт, хлороформ, готовили парафиновые блоки. Срезы блоков толщиной 5 мкм депарафинизировали ксилолом, проводили через спирт, окрашивали гематоксилин-эозином, помещали под покровное стекло. Проводили микроскопическое исследование при увеличении  $\times 50$ ,  $\times 100$  и  $\times 200$  раз на микроскопах «ЛОМО Микмед-5» и «LEICA DM 25000» [3].

В последах оценивали дисциркуляторные, инволютивно-дистрофические, воспалительные изменения, нарушения процесса созревания хориона и компенсаторно-приспособительные реакции (КПР). К дисциркуляторным изменениям относили инфаркты, тромбозы, кровоизлияния, ангиопатию, в том числе с очаговой облитерацией сосудов. К инволютивно-дистрофическим — псевдоинфаркты плаценты, ателектазы, ишемические

некрозы ворсин, избыточное отложение фибриноида, фибриноидный некроз ворсин, фиброз стромы ворсин, петрификаты. К патологической незрелости плаценты — варианты замедленного, ускоренного или диссоциированного развития ворсин. Компенсаторно-приспособительные реакции последа были представлены увеличением количества терминальных ворсин, гиперплазией капилляров ворсин, образованием синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек. В последах с морфологическими признаками воспаления дифференцировали восходящий, гематогенный и смешанный механизмы инфицирования. Восходящий механизм инфицирования с развитием амниотического типа воспаления был установлен при наличии хориодецидуита, хориоамнионита, мембранита при вовлечении трех слоев экстраплацентарных околоплодных оболочек, субхориального интервиллезита и фуникулита. Гематогенный механизм инфицирования, приводящий к развитию паренхиматозного типа воспаления, устанавливали при наличии базального децидуита, виллузита, базального или центрального интервиллезита, а так же омфаловаскулита при плодной стадии воспалительного процесса. Смешанный механизм инфицирования определяли при наличии гистологических изменений, соответствующих амниотическому и паренхиматозному типам воспаления.

Анализ результатов проведен с определением доли и стандартной ошибки доли ( $p \pm s_p$ , %), критериев  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, Фишера (двухсторонний) (P), Крускала-Уоллиса (H) и Данна (Q). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждения**

Масса последов отличалась между группами и составила при доношенной беременности в контрольной группе 495 (400; 525) г, у пациенток с гипоксией плода 450 (390; 500) г, при СЗРП 315 (280; 390) г, при антенатальной гибели плода 500 (480; 560) г ( $H=46,89$ ,  $p < 0,0001$ ), также различия массы последов выявлены между контрольной группой и подгруппой СЗРП ( $Q = 5,83$ ,  $p < 0,01$ ).

Гистологические изменения не воспалительного характера были установлены чаще в последах основной группы: 101 ( $94,39 \pm 2,22$  %) пациентка с ПН против 10 ( $31,30 \pm 8$  %) пациенток контрольной группы ( $\chi^2 = 59,24$ ,  $p < 0,0001$ ). Преобладали инволютивно-дистрофические — 76 ( $71,03 \pm 4,39$  %) случаев ( $\chi^2 = 21,09$ ,  $p < 0,0001$ ) и дисциркуляторные — 63 ( $58,88 \pm 4,76$  %) случая ( $P < 0,0001$ ). При антенатальной гибели плода не было морфологически не измененных последов, преобладало воспаление последа — 14 ( $93,33 \pm 6,44$  %,  $P < 0,0001$ ) случаев, инволютивно-дистрофические — 13 ( $86,67 \pm 8,87$  %,  $P = 0,0001$ ) и дисциркуляторные изменения — 11 ( $73,33 \pm 11,42$  %,  $P = 0,027$ ) (таблица 1).

В контрольной группе выявлены три случая (9,1%) дисциркуляторных изменений, представленных только ангиопатией. Дисциркуляторные нарушения в последах основной группы характеризовались тромбозами (25,2 %,  $P = 0,0006$ ), кровоизлияниями (4,7%), ангиопатией (29 %,  $P = 0,021$ ) и преобладали у пациенток I ( $n = 33$ ,  $P < 0,0001$ ) и III ( $n = 11$ ,  $P = 0,0001$ ) подгрупп. Частота очаговых тромбозов межворсинчатого пространства не имела связи с клиническими проявлениями ПН и была выявлена у каждой четвертой женщины с ПН. У одной пациентки с СЗРП и трех пациенток с хронической гипоксией плода ангиопатия сопровождалась очаговой облитерацией сосудов. В четырех случаях ( $57,14 \pm 18,7$  %) у пациенток III подгруппы ангиопатия сочеталась с облитерацией сосудистого русла и прекращением плацентарного кровотока.

Инволютивно-дистрофические изменения последа выявлены значимо чаще при хронической гипоксии плода ( $n = 40$ ,  $88,89 \pm 4,68$  %,  $\chi^2 = 30,94$ ,  $p < 0,0001$ ) и при антенатальной гибели плода ( $n = 13$ ,  $86,67 \pm 8,78$  %,  $P = 0,0001$ ) в сравнении с пациентками контрольной группы. Патология последа инволютивно-дистрофического характера в основной группе включала ишемический (8,4 %) и фибриноидный (25,2 %,  $P = 0,0006$ ) некрозы ворсин, избыточное отложения фибриноида (16,8,  $P = 0,045$ ), ателектазы (5,6%), петрификаты (15 %). В основной группе некроз ворсин выявлен в 36 ( $33,64 \pm 4,57$  %) случаях, наибольшая доля которого установлена у пациенток с антенатальной гибелью плода — 10 ( $66,67 \pm 12,17$  %) пациенток. В каждом четвертом случае с ПН установлены «склеенные» фибриноидом группы ворсин с некротическими изменениями ( $P = 0,0006$ ), отсутствовавшие в последах контрольной группы.

При этом наибольшее количество таких гистологически афункциональных участков было установлено при антенатальной гибели плода ( $n = 7, 46,67 \pm 12,88 \%$ ,  $P = 0,0001$ ) и при хронической гипоксии плода ( $n = 15, 33,33 \pm 7,03 \%$ ,  $P = 0,0001$ ). При гибели плода в зонах ишемических некрозов ворсин отмечались гнойно-некротические изменения ( $n = 2$ ).

Таблица 1 — Патогистологические изменения последа не воспалительного характера у пациенток при различных клинических формах хронической ПН,  $n$  ( $p \pm s_p, \%$ )

Вид нарушений	Контроль (n=33)	Основная группа (n=107)		
		I подгруппа (n=45)	II подгруппа (n=47)	III подгруппа (n=15)
Дисциркуляторные	3 (9,09±5,0)	63 (58,88±4,76) * P<0,0001		
		33 (73,33±6,59) * P<0,0001	19 (40,43±7,16) * P=0,002	11 (73,33±11,42) * P=0,0001
Инволютивно-дистрофические	8 (24,24±7,46)	76 (71,03±4,39) * $\chi^2=21,09$ p<0,0001		
		40 (88,89±4,68) * $\chi^2=30,9$ p<0,0001	23 (48,94±7,29)	13 (86,67±8,78) * P=0,0001
Нарушения созревания хориона	—	34 (31,78±4,5) * P<0,0001		
		13 (28,84±6,67) * P=0,0004	17 (36,17±7,01) * P<0,0001	4 (26,67±11,42) * P=0,007
Гипоплазия плаценты	1 (3,03±2,98)	47 (43,93±4,8) * P<0,0001		
		15 (33,33±7,03) * P=0,001	28 (59,57±7,16) * P<0,0001	4 (26,67±11,42) * P<0,028
Нет нарушений	23 (69,7±8,0) # $\chi^2=8,73$ p = 0,003	6 (5,61±2,22) * P<0,0001 # $\chi^2=165,16$ p<0,0001		
		3 (6,67±3,72) # * P<0,0001	3 (6,38±3,57) # * P<0,0001	— ## P<0,0001

\* Значимое различие с группой контроля; # значимое различие внутри группы с долей измененных последов.

Из вариантов нарушения процесса созревания ворсин хориона в последах обследованных пациенток установлено диссоциированное созревание ворсин, гиповаскуляризованные и хаотичные склерозированные ворсины, эмбриональные ворсины. В контрольной группе случаев патологической незрелости плаценты не установлено ( $P < 0,0001$ ). Патологическая незрелость плаценты установлена у 13 ( $28,84 \pm 6,67$ ) пациенток I подгруппы ( $P = 0,0004$ ), 17 ( $36,17 \pm 7,01$ ) пациенток II подгруппы ( $P < 0,0001$ ) и 4 ( $26,67 \pm 11,42$ ) пациенток III подгруппы ( $P = 0,007$ ). При нарушении созревания хориона преобладал вариант диссоциированного его созревания, доля которого в структуре данной патологии составила 30 ( $88,24 \pm 5,53 \%$ ) случаев ( $P = 0,0002$ ). Эмбриональные ворсины выявлены только при антенатальной гибели плода ( $n = 2$ ), гиповаскуляризованные и хаотичные склерозированные ворсины наблюдали только при задержке роста плода ( $n = 2$ ). Нами выявлено значимое преимущество доли патологически незрелых плацент при симметричной форме СЗРП ( $n = 6, 75,0 \pm 15,31 \%$ ) в сравнении с асимметричной формой СЗРП ( $n = 11, 28,21 \pm 7,21 \%$ ) ( $P = 0,019$ ).

Произведена оценка наличия и степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций в плацентах. В контрольной группе во всех плацентах выявлены компенсаторно-приспособительные реакции, из которых в 25 ( $92,59 \pm 5,04 \%$ ,  $P < 0,0001$ ) умеренно или резко выраженные. При хронической ПН в 40 ( $41,24 \pm 5 \%$ ) плацентах отсутствовали компенсаторно-приспособительные реакции ( $P < 0,0001$ ). При антенатальной гибели плода в 12 ( $85,71 \pm 9,35 \%$ ) плацентах КПП отсутствовали или были выражены слабо, что статистически значимо чаще как в сравнении с контролем, так и при внутригрупповом сравнении ( $P < 0,0001$ ,  $P_{III} = 0,003$ ). У 5 пациенток с острой гипоксией плода, возникшей в родах и явившейся показанием к экстренному оперативному родоразрешению, КПП плаценты отсутствовали ( $n = 3$ ) или были слабовыраженными ( $n = 2$ ).

Количество наблюдений с изменениями в последах воспалительного характера в основной и контрольной группах статистически значимо не различались, однако установлены различия с III подгруппой, а также внутри групп по механизму инфицирования. При

антенатальной гибели плода воспаление диагностировано в 14 ( $93,33 \pm 6,44$  %) последах ( $P = 0,002$ ), из которых третья часть с вовлечением в воспалительный процесс плода ( $P = 0,024$ ) и более половины последов со смешанным механизмом инфицирования ( $P = 0,0005$ ). Для контрольной группы характерен восходящий механизм инфицирования последа, доля которого составила (67 %). В основной группе, наряду с восходящим механизмом инфицирования (51 %), высока доля последов со смешанным механизмом воспаления (41 %) ( $P = 0,014$ ).

Воспалительные изменения последа в контрольной группе носили очаговый характер. Только в основной группе в 14 ( $13,08 \pm 3,26$  %) наблюдениях верифицированы диффузные воспалительные изменения последа, при этом каждый второй из них — с антенатальной гибелью плода ( $P = 0,0001$ ). Гнойное воспаление последа верифицировано в 3 ( $9,09 \pm 5$  %) последах из контрольной группы и 11 ( $10,28 \pm 2,94$  %) последах из основной группы со статистически значимым их преобладанием среди последов III подгруппы ( $n = 7$ ,  $46,67 \pm 12,88$  %) ( $P = 0,006$ ). «Плодная» стадия воспаления последа ( $n = 13$ ) с развитием фуникулита и (или) омфаловаскулита в 100 % случаев сочеталась со смешанным механизмом инфицирования и значимо чаще была установлена при антенатальной гибели плода ( $P = 0,024$ ). Структура воспалительных изменений в последах представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Воспалительные изменения последа у пациенток при различных клинических проявлениях плацентарной недостаточности,  $n$  ( $p \pm s_p$ , %)

Механизм инфицирования	Контроль ( $n = 33$ )	Основная группа ( $n=107$ )		
		I подгруппа ( $n=45$ )	II подгруппа ( $n=47$ )	III подгруппа ( $n=15$ )
Восходящий	10 ( $30,3 \pm 8$ )	35 ( $32,71 \pm 4,54$ )		
		17 ( $37,78 \pm 7,23$ )	12 ( $25,53 \pm 6,36$ )	6 ( $40 \pm 12,65$ )
Гематогенный	3 ( $9,09 \pm 5$ )	5 ( $4,67 \pm 2,04$ )		
		—	5 ( $10,64 \pm 4,5$ )	—
Смешанный	2 ( $6,06 \pm 4,15$ )	28 ( $26,17 \pm 4,25$ ) * $P = 0,014$		
		11 ( $24,44 \pm 6,41$ )	9 ( $19,15 \pm 5,74$ )	8 ( $53,33 \pm 12,88$ ) * $P = 0,0005$
«Плодная» стадия	2 ( $6,06 \pm 4,15$ )	11 ( $10,28 \pm 2,94$ )		
		2 ( $4,44 \pm 3,07$ )	4 ( $8,51 \pm 4,07$ )	5 ( $33,33 \pm 12,17$ ) * $P = 0,024$
Всего воспалительных изменений	15 ( $45,45 \pm 8,7$ )	68 ( $63,55 \pm 4,65$ )		
		28 ( $62,22 \pm 7,23$ )	26 ( $55,32 \pm 7,25$ )	14 ( $93,33 \pm 6,44$ ) * $P = 0,002$

\* Статистически значимое различие с группой контроля.

Антенатальная гибель плода произошла в результате острого нарушения фетоплацентарного кровотока на фоне хронической ПН в 3 ( $20 \pm 10,33$  %) наблюдениях при образовании истинных узлов патологически длинной пуповины ( $n = 2$ ) и тугого обвития патологически длинной пуповины со сдавлением ( $n = 1$ ), что привело к прекращению фетоплацентарного кровотока и гибели плода. При этом в оставшихся 12 ( $80 \pm 10,33$  %) случаях причиной антенатальной гибели плода явилась внутриутробная асфиксия вследствие хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности. Лишь в одном случае дисциркуляторные и инволютивно-дистрофические изменения плаценты не сочетались с воспалительными изменениями. В структуре морфологических изменений в последах III подгруппы преобладали их сочетания: дисциркуляторные, инволютивно-дистрофические и воспалительные изменения — 33,3 %; инволютивно-дистрофические и воспалительные изменения — 26,7 %; патологическая незрелость и воспалительные изменения — 20 %; дисциркуляторные и воспалительные изменения — 6,7 %; дисциркуляторные и инволютивно-дистрофические изменения — 6,7 %; патологическая незрелость с дисциркуляторными и воспалительными изменениями — 6,7 %.

В 3 ( $2,83 \pm 1,61$  %) наблюдениях основной группы определены аномалии развития последа. В одном случае I подгруппы диагностирована изолированная аплазия артерии

пуповины. В двух других случаях II подгруппы аплазия одной пупочной артерии сочеталась с оболочечным и краевым прикреплением пуповины, диссоциированным созреванием ворсин плаценты, гипоплазией плаценты (масса последов при доношенной беременности 130 и 280 г), в одном из этих случаев у новорожденного диагностирован синдром Дауна.

### **Выводы**

1. Морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности являются дисциркуляторные (58,9 %,  $P < 0,0001$ ), инволютивно-дистрофические изменения плаценты (71 %,  $p < 0,0001$ ), ее гипоплазия (43,9 %,  $P < 0,0001$ ), варианты патологической незрелости плаценты (31,8 %,  $P < 0,0001$ ), а также воспалительные изменения последа со смешанным механизмом инфицирования (26,2 %,  $P = 0,014$ ) при отсутствии (41,2 %,  $P < 0,0001$ ) или слабо выраженных (28,9 %,  $P = 0,008$ ) компенсаторно-приспособительных реакций последа.

2. В основе патоморфологических изменений в плацентах при хронической плацентарной недостаточности, проявляющейся гипоксией плода, преобладают инволютивно-дистрофические (88,9 %,  $p < 0,0001$ ) и дисциркуляторные изменения (73,3 %,  $P < 0,0001$ ), при СЗРП — гипоплазия (59,6 %,  $P < 0,0001$ ) и патологическая незрелость плаценты (36,2 %,  $P < 0,0001$ ).

3. В последах с антенатальной гибелью плода преобладают воспалительные изменения (93,3 %,  $P = 0,002$ ) со смешанным механизмом (53,3 %,  $P = 0,0005$ ) и развитием «плодной» стадии инфицирования (33,3 %,  $P = 0,024$ ), а также диффузным (46,7 %,  $P = 0,0001$ ) и гнойным расплавлением тканей (46,7 %,  $P = 0,006$ ).

### **Литература**

1. *Болезни плода, новорожденного и ребенка: Нозология, диагностика, патологическая анатомия: Справочное пособие / Е. Д. Черствой [и др.]; под общ. ред. Е. Д. Черствого, Г. И. Кравцовой. — Минск: Выш. шк., 1996. — 512 с.*
2. *Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.*
3. *Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.*
4. *Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции: практ. рук-во / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.*
5. *Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: монография / Под ред. проф. В. Е. Радзинского, проф. А. П. Милованова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.*

УДК 616.831 – 005:616 – 092

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ПАТОМОРФОЗУ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ АМИНОГЛИКОЗИДНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**Бурак Г. Г.**

**Учреждение образования**

**«Витебский государственный медицинский университет»**

**г. Витебск, Республика Беларусь**

### **Введение**

Ототоксикоз — симптомокомплекс, развивающийся при воздействии ототропных токсических веществ на структуры слухового и вестибулярного лабиринтов с последующим нарушением их функций. Среди токсических веществ, обладающих ототропным действием, первое место занимают антибактериальные средства аминогликозидного ряда [1].

По сводным данным Центра по изучению побочного действия лекарственных средств (Российская Федерация) удельный вес больных с проявлениями побочного действия только противотуберкулезных препаратов (стрептомицин, канамицин) составляет 13 % у вновь выявленных и 16 % у хронических больных туберкулезом [4].

Литературные данные о механизмах токсического действия антибиотиков аминогликозидного ряда на сосудистые и специализированные образования рецепторных частей слуховой и вестибулярной сенсорных систем в обычных условиях многочисленны [1, 4].