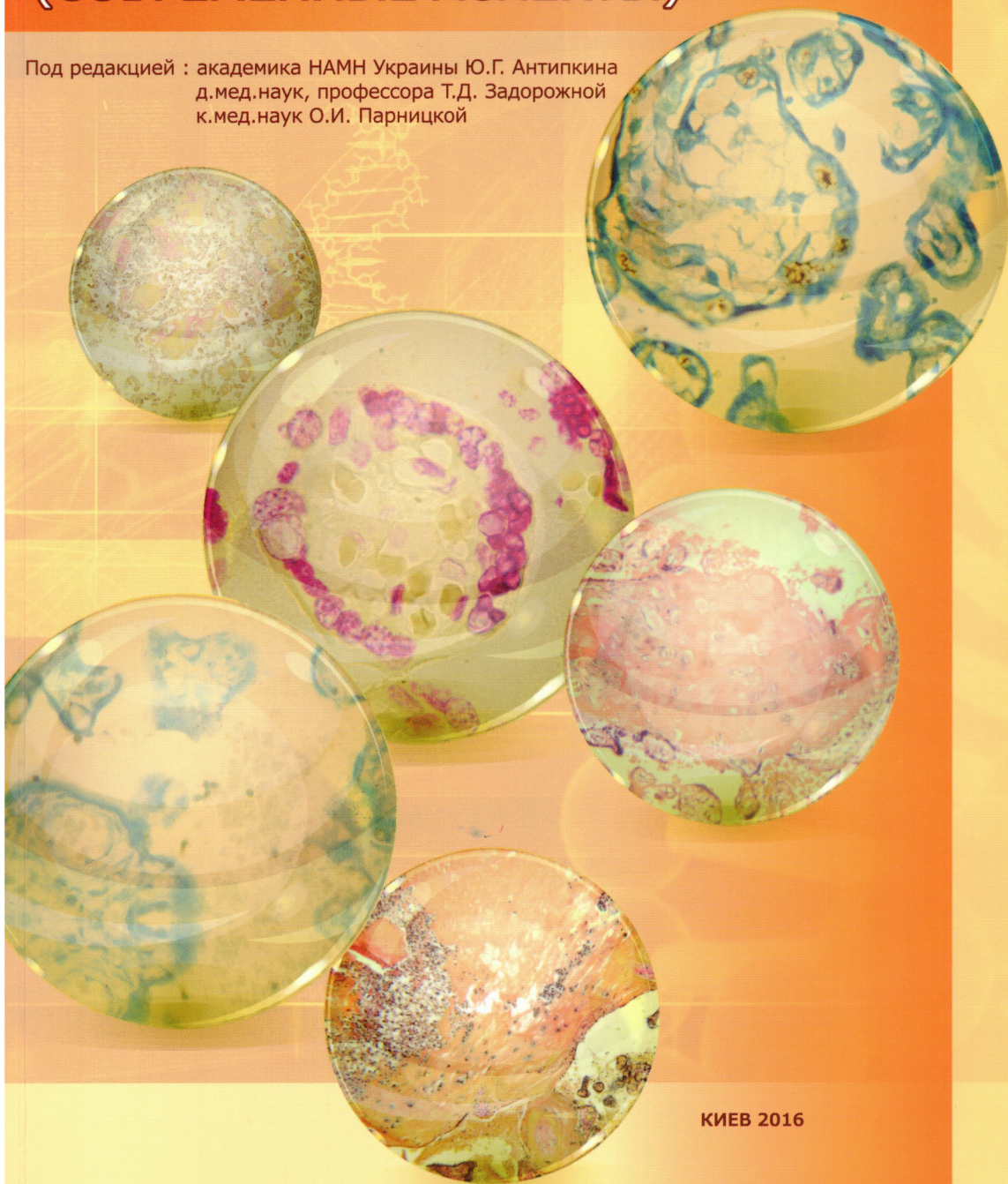


НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ НАМНУ»

ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ (СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ)

Под редакцией : академика НАМН Украины Ю.Г. Антипкина
д.мед.наук, профессора Т.Д. Задорожной
к.мед.наук О.И. Парницкой



КИЕВ 2016

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ НАМНУ»

**ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ
(СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ)**

Под редакцией: академика НАМН Украины Ю.Г. Антипкина,
д. мед. наук, профессора Т.Д. Задорожной,
к. мед. наук О.И. Парницкой

КИЕВ – 2016

УДК:618.36

Утверждено ученым советом ГУ «ИПАГ НАМНУ».
Протокол №. 4 от 30.03.2016.

Рецензенты:

д. мед. наук, профессор З.А. Шкиряк-Нижник

д. мед. наук, профессор А.Г. Ципкун

В монографии изложены актуальные вопросы структурных изменений в плаценте ранних терминов гестации при беременности, которая не развивается. Особое внимание следует обратить на полученные данные, приоритетные в мире, об инкорпорировании радионуклидов, связанных с аварией на ЧАЭС, и токсикантов, которые были определены по программе ELSPAC. Описаны и представлены онкомаркеры в плаценте в норме и при патологии. Отражены морфологические особенности плаценты при внутриутробном инфицировании; изучена плацента при вспомогательных репродуктивных технологиях, используемых в случае бесплодия.

Книга предназначена для патологоанатомов, акушеров-гинекологов, перинатологов, неонатологов, врачей-интернов, студентов медицинских институтов.

ISBN 978-617-7190-04-1

АВТОРЫ

1. **Антипкин Юрий Геннадиевич** – директор ГУ «ИПАГ НАМНУ», академик НАМНУ, доктор мед. наук, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, Президент Ассоциации педиатров Украины, член Американской Академии педиатров и Европейской Ассоциации педиатров.
2. **Арчакова Татьяна Николаевна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».
3. **Вовк Ираида Борисовна** – д. мед. н., профессор, руководитель отделения планирования семьи ГУ «ИПАГ НАМНУ», заслуженный деятель науки.
4. **Гребениченко Анна Александровна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения медицины плода ГУ «ИПАГ НАМНУ».
5. **Давыдова Юлия Владимировна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».
6. **Дубчак Алла Ефремовна** – д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «ИПАГ НАМНУ».
7. **Ещенко Ольга Ивановна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».
8. **Задорожная Тамара Даниловна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ», заслуженный деятель науки и техники Украины, действительный член Интернациональной Академии патологов, член Интернациональной ассоциации плацентологов, член Европейской ассоциации патологов.
9. **Знаменская Татьяна Константиновна** – доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач Украины, заместитель директора по перинатальной патологии ГУ «ИПАГ НАМНУ», руководитель отделения неонатологии ГУ «ИПАГ НАМНУ», главный внештатный специалист МЗ Украины.
10. **Иванюта Елена Вениаминовна** – врач акушер-гинеколог клиники «ИСИДА».
11. **Ильин Игорь Евгеньевич** – кандидат мед. наук, директор Медицинского центра ИГР, член Европейского общества репродукции человека

и эмбриологии, член Американского общества репродуктивной медицины.

12. **Ильина Екатерина Игоревна** – врач акушер-гинеколог Медицинского центра ИГР.

13. **Каминская Татьяна Николаевна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения научных проблем организации медицинской помощи детям и матерям ГУ «ИПАГ НАМНУ».

14. **Килихевич Светлана Николаевна** – кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».

15. **Коваль Александр Юрьевич** – старший научный сотрудник, Институт проблем материаловедения им. И.Н. Францевича НАН Украины, отдел Проблем прочности и пластичности, кандидат физико-математических наук.

16. **Карнацкая Алла Григорьевна** – д. мед. н., профессор, заслуженный врач Украины, заведующая отделением реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «ИПАГ НАМНУ».

17. **Мендель Николай Андреевич** – доцент кафедры неотложной хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины.

18. **Милевский Александр Валериевич** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМНУ».

19. **Паладич Ирина Владимировна** – врач акушер-гинеколог, кафедра акушерства и гинекологии №1, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.

20. **Парницкая Ольга Игоревна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ», член Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, Американского общества репродуктивной медицины, Европейского общества гинекологической онкологии.

21. **Подольский Владимир Васильевич** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «ИПАГ НАМНУ».

22. **Подольский Василий Васильевич** – доктор мед. наук, профессор,

заместитель директора по научной работе ГУ «ИПАГ НАМНУ», руководитель отделения «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «ИПАГ НАМНУ».

23. **Пустовалова Ольга Ивановна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».

24. **Скрипченко Наталия Яковлевна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».

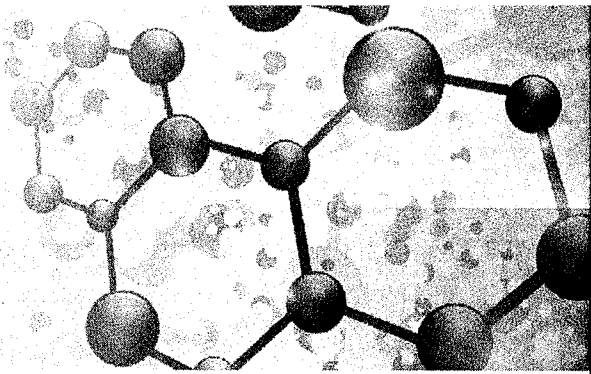
25. **Стратийчук Анна Григорьевна** – научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».

26. **Суханова Аурика Альбертовна** – доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

27. **Татарчук Татьяна Феофановна** – Член-корреспондент НАМНУ, профессор, д. мед. н., заместитель директора по научной работе ГУ «ИПАГ НАМНУ», заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМНУ».

28. **Туманова Лариса Евгеньевна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «ИПАГ НАМНУ».

29. **Цыганков Николай Яковлевич** – заведующий лабораторией радиохимического сопровождения дозиметрии Национального научного центра радиационной медицины НАМНУ.



ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	10
ГЛАВА I. ОСОБЕННОСТИ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ	12
Т.Д. Задорожная, О.И. Ещенко, Т.Н. Арчакова, О.И. Парницкая, О.И. Пустовалова, С.Н. Килихевич, А.Г. Стратийчук	
ГЛАВА II. ИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ПЛАЦЕНТЫ	26
О.И. Парницкая, Т.Ф. Татарчук, И.Е. Ильин, А.Г. Корнацкая, А.Ю.Коваль	
ГЛАВА III. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	37
Т.Д. Задорожная, Т.Н. Арчакова, А.А. Гребениченко	
ГЛАВА IV. СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	51
Т.Н. Арчакова, И.Б. Вовк	
Глава V. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ИНКОРПОРИРОВАНИИ РАДИОНУКЛИДОВ И СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ	56
Ю.Г. Антипкин, Т.Д. Задорожная, О.И. Ещенко, Ю.В. Давыдова, Н.А. Мендель, С.Н. Килихевич, Н.Я. Цыганков	
Глава VI. ОНКОМАРКЕРЫ В ПЛАЦЕНТЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН)	78
Т.Д. Задорожная, Н.Я. Скрипченко, О.И. Ещенко, О.И. Парницкая, Т.Н. Арчакова, С.Н. Килихевич, В.В. Подольский, Вл.В. Подольский, Ю.В. Давыдова	
Глава VII. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ	87
Т.Д. Задорожная, О.И. Ещенко, В.В. Подольский, Вл.В. Подольский, А.А. Суханова	

ГЛАВА VIII. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ.....	94
О.И. Ещенко, С.Н. Килихевич, В.В. Подольский, Вл.В. Подольский, Т.К. Знаменская, Т.Н. Каминская	
ГЛАВА IX. ПЛАЦЕНТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТЯХ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	100
Т.Д. Задорожная, О.И. Парницкая, Л.Е. Туманова, А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Е.В. Иванюта, И.В. Паладич, Е.И. Ильина	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
СПИСОК ОСНОВНЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

«Наука не является и никогда не будет
являться законченной книгой. Каждый
важный успех приносит новые вопросы.
Всякое развитие обнаруживает со временем
все новые и более глубокие трудности».

(Альберт Эйнштейн)

Патология плаценты является отражением состояния здоровья матери, особенно экстрагенитальной и акушерской патологии, и окружающей среды.

В последние годы изданы новые монографии, которые посвящены, в основном, развитию, функциональной морфологии плаценты, а также особенностям общепатологических процессов в плаценте и изменениям в ее структуре при различных патологических состояниях у матери (Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, 2002, P.Kaufman, K.Benirschke, R.Baergen, 2006, Robert Piynen Borg, 2010, Rebeca N.Baergen, 2011, and others), а также физиологии и клинической патологии плаценты (Г.М. Савельева и др., 1991, О.С. Решетникова, Л.А. Барков, 1984, С.А. Степанов и др., 1991).

Однако данные о морфологических особенностях структур плацентарного барьера при действии экологических факторов, таких как малые дозы ионизирующего облучения с инкорпорированием радио-нуклидов в плаценте, солей тяжелых металлов, полициклических гидро-карбонатов, опубликованы в статьях авторов данной монографии (7-9, 17, 18, 62-64).

Изменения в плаценте при вспомогательной репродуктивной технологии, используемой в случае бесплодия (экстракорпоральное оплодотворение), чрезвычайно важны для понимания и прогноза для будущего поколения.

В литературе начали обсуждаться исследования плацентарного барьера при злокачественных опухолях у матери, которые были выявлены во время беременности. Изучение онкомаркеров в плацентах женщин

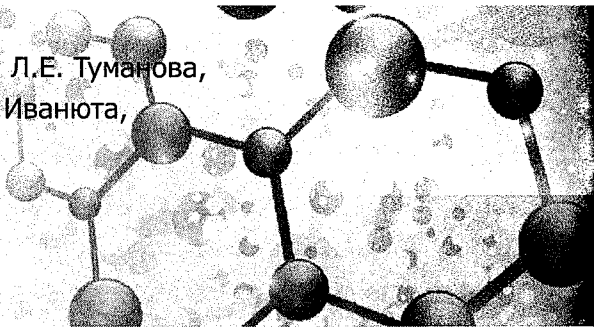
сдиагностированными опухолями даст возможность прогноза и тактики лечения.

В настоящее время недостаточно освещена роль маточно-плацентарных факторов в развитии плаценты в норме и при патологии, особенно причины неразвивающейся беременности.

В лаборатории патоморфологии совместно с клиническими подразделениями на протяжении многих лет проводятся персонифицированные морфологические, ультраструктурные и иммуногистохимические исследования плаценты в этих направлениях. Созданы и разработаны специальные методические подходы к изучению плаценты, которые регламентированы приказом МЗ Украины №417 (2004). Проводятся исследования для оценки структур плацентарного барьера, которые позволили создать и улучшить базу данных (30 лет) об уникальном провизорном органе, принимающем участие в развитии и системогенезе внутренних органов плода, а также влияет на дальнейшее развитие ребенка.

Последние данные мировой литературы и наши исследования показали, что изменения в плаценте являются предикторами здоровья ребенка в будущем.

Т.Д. Задорожная, О.И. Парницкая, Л.Е. Туманова,
А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Е.В. Иванюта,
И.В. Паладич, Е.И. Ильина



ГЛАВА IX

ПЛАЦЕНТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТЯХ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.

Всемирная организация здравоохранения бесплодным считает брак, при котором у женщины детородного возраста не наступает беременность в течение года регулярной половой жизни без применения каких-либо средств контрацепции. Частота этой проблемы составляет от 8% до 19%, что считается критическим уровнем.

Первые попытки лечения бесплодия, по сути относящиеся к ВРТ, предпринимались еще в XVIII веке. В 1795 году Hanter впервые осуществил инстилляцию спермы мужа во влагалище. До 1978 года, когда родилась Луиза Браун, первая девочка «из пробирки», было предпринято 600 попыток переноса эмбрионов в полость матки. В 1984 году родился первый ребенок после криоконсервации эмбриона. А в 1985 году – после применения донации ооцитов. В 1986 году в СССР появился первый ребенок, зачатый при помощи экстракорпорального оплодотворения. В 1992 году осуществлена первая успешная попытка инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ).

ВРТ – методы терапии бесплодия, при которых все или некоторые этапы зачатия и раннего развития эмбриона осуществляются вне организма.

Виды вспомогательных репродуктивных технологий:

- Классическое экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ).
- Искусственная инсеминация спермой мужа (ИИСМ) или спермой донора (ИИСД).
- ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму клетки.

- Донорство яйцеклетки и эмбриона.
- Суррогатное материнство (вынашивание эмбриона женщиной для последующей передачи ребенка генетическим родителям).
- Криоконсервация ооцитов и эмбрионов.
- Преимплантационная диагностика наследственных болезней.
- Хэтчинг (рассечение блестящей оболочки эмбриона перед имплантацией в матку).
- Редукция эмбрионов при многоплодной беременности.

Этапы ЭКО:

1. Отбор и обследование пациенток, при обнаружении отклонений – предварительная подготовка пациента.
2. Стимуляция суперовуляции.
3. Получение преовуляторных ооцитов (необходимо получить 4-5 штук).
4. Оплодотворение и культивирование эмбрионов *in vitro* (в специальных средах их содержат до стадии 6-8 бластомер).
5. Перенос эмбрионов в полость матки (переносят 3-4 эмбриона – «феномен поддержки»).
6. Поддержка лютеиновой фазы препаратами гестагена до 16-17 недели после биохимического подтверждения (подъем β -ХГЧ на 16-й день после переноса эмбрионов).

Метод интрацитоплазматического введения сперматозоида в ооцит базируется на программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона и является одним из вариантов оплодотворения *in vitro*. В цитоплазму ооцита вводится лишь один сперматозоид, полученный из эякулята или из яичка, либо из эпидидимиса (Кулаков В.И., 2000).

Применение методов ВРТ привело к тому, что доля индуцированных беременностей за последние годы выросла, а проблема сохранения этих беременностей и рождения здоровых детей остается достаточно актуальной. Одним из важных аспектов, которые способствуют снижению репродуктивных потерь, является изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей плаценты.

Морфологические исследования плацент женщин с мужским и трубно-перитонеальным факторами бесплодия.

Нами было проведено исследование 42 плацент от женщин, которые распределены на следующие группы: I группа – ЭКО/ИКСИ (мужской фактор) – 10 наблюдений; II группа – ЭКО/ИКСИ (мужской фактор + трубно-перитонеальный фактор бесплодия) – 22 наблюдения; плаценты от женщин, которые получали общепринятые методы профилактики – 10; КГ – плаценты от женщин с физиологическим течением беременности и родов – 10 наблюдений.

Анализ органометрических, макроскопических и гистологических особенностей плацент вышеуказанных групп исследования показал, что наибольшие изменения отмечены в группе II.

Так, при органометрическом исследовании плацент этой группы, при среднем весе плацент 480 г, было замечено значительное расхождение в их массах. В 5 наблюдениях (1/2) масса их достигала или превышала $400 \pm 24,5$ г, в 2 наблюдениях (1/5) – соответствовала норме ($610 \pm 15,5$ г) и в 3 (1/3) – малая тенденция к снижению – $320 \pm 35,5$ г, с соответствующим уменьшением объема и размера. Средние размеры плаценты при этом составляли $15,8 \pm 0,2 \times 18,2 \pm 0,3$ см, толщина в центральной части – 2,1 см, по периферии – 0,8 см. У большинства новорожденных при маловесных плацентах были диагностированы дистресс плода и асфиксия при рождении.

Показатели плацентарно-плодового коэффициента (ППК) у женщин II группы колебались от 0,11 до 0,15. Макроскопические исследования плацент женщин II группы установили наличие обычного строения материнской поверхности с небольшим количеством кровяных сгустков и неглубокими кровоизлияниями. Плодовая часть была гладкой, с преимущественно магистральным типом расположения плодовых сосудов. Ткань плаценты была однородной, темно-красного цвета, с невыраженным рисунком котиледонов и отдельными септами, идущими от материнской поверхности к срединной зоне ворсинчатого дерева. Согласно локализации отхождения пуповины, плаценты распределились следующим образом: центральное прикрепление – 8 наблюдений, парацентральное – 3

наблюдения и краевое – 1 наблюдение. Форма плацент чаще всего была дискоидная, но в 3 случаях она утолщалась к краю, образуя невысокий вал.

При гистологическом исследовании плацент группы II было установлено, что в децидуальной оболочке (материнская часть плаценты) отмечены дистрофические изменения децидуальных клеток с перичеселлюлярным отеком и пикнозом ядер.

Децидуальная оболочка неравномерной толщины с очагами фибриноида и утонченным слоем Нитабух. Следует отметить также наличие в межворсинчатом пространстве, в децидуальной оболочке, очагов фибриноида с многочисленными клетками вневорсинчатого цитотрофобласта и участками «замурованных», склерозированных ворсин.

Следует отметить в большинстве ворсинок наличие крупных клеток синцития и цитотрофобласта по 2-3 в ворсинке с пикнозом ядер и увеличением их размеров.

При изучении степени зрелости плацент женщин II группы выявлено, что только у 1 женщины (10%) имело место соответствие строения ворсин гестационного срока 39-40 недель, в 5 (50%) наблюдениях диагностирована относительная незрелость – диссоциированные ворсинки, которые характеризовались неравномерным созреванием котиледонов. Дисхроноз развития ворсинок отмечался в том случае, когда рядом со стволовыми ворсинами с фиброзом стромы обнаружены поля мелких терминальных ворсинок с одиночными сосудами в фуксинофильной строме. Такие поля терминальных ворсинок расположены неравномерно, занимают более $\frac{1}{2}$ площади в 10 полях зрения, что составляет примерно 50%.

Преобладают ворсины с утонченным эпителием, а также участки ворсинок, которые соединены между собой.

Эти изменения приводят к сокращению диффузной поверхности ворсинчатого дерева и уменьшению объема междуворсинчатого пространства и свидетельствует о частичной задержке формирования котиледонов на протяжении I, II и в начале III триместра беременности. В других 4 (40%) наблюдениях – доминировали промежуточные формы дифференцировки ворсин, что могло быть обусловлено остановкой развития вор-

синчатого дерева на одном из этапов формирования боковых и промежуточных ветвей, с компенсаторными реакциями в виде ангиоматоза терминальных ворсин.

Прослеживается достоверное увеличение кальцификатов. Важно подчеркнуть, что образование кальцификатов в межворсинчатом фибриноиде обусловлено альтернативными изменениями ворсин с преобладающим склерозом их стромы. В отдельных наблюдениях были замечены крупные конгломераты кальция с неравномерной базофилией, которые локализовались, главным образом, в составе базальной пластинки и выключали из кровообращения достаточно большие участки межворсинчатого пространства.

Иммуногистохимические исследования пролиферативного маркера Ki-67 обнаружили достоверное увеличение Ki-67 положительных ядер эпителия ворсин хориона до 21%, а также увеличение пролиферации ядер децидуальных клеток в группе II по сравнению с группой контроля, что указывает на более выраженные повреждения в этих структурах с последующей регенерацией.

Следует отметить, что экспрессия МКАТ Ki-67 выражена в поврежденных (увеличены в размерах, изменена форма) ядрах синцития и цитотрофобласта терминальных ворсинок.

Таким образом, наибольшие изменения отмечались в плацентах матерей II группы в сопоставлении с плацентами контрольной и других групп. Наблюдается необычная диссоциация массы плацент и новорожденных (среднее значение ППК = 0,13). Значительная задержка в формировании ворсин (примерно на 5-7 недель), в свою очередь, говорит о патологической незрелости плаценты и служит основанием для срыва адаптационных механизмов фетоплацентарной системы.

Морфологическое исследование плацент женщин с использованием донорских ооцитов (ЭКО-ДО).

Широкое внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) способствовало появлению и развитию нового метода – экстракорпорального оплодотворения с использованием

донорских ооцитов (ЭКО-ДО).

Использование донорских яйцеклеток является единственной возможностью реализовать репродуктивную функцию женщинами, которые не имеют собственных ооцитов вследствие отсутствия яичников или их недостаточной функции. ЭКО-ДО проводится в случае генетических нарушений, отсутствия успеха в программе ЭКО с собственными яйцеклетками и других клинических ситуациях.

Учитывая тот факт, что в условиях ЭКО-ДО дети являются генетически чужеродными матерям, которые их родили, неадекватность ответа организма матери на клеточном, органном и системном уровнях может стать причиной нарушения процессов плацентации, гормональных и иммунологических сдвигов, невынашивания и развития осложнений беременности.

Нами были проанализированы особенности протекания беременности в III триместре у 158 женщин. В зависимости от типа оплодотворения женщин распределили на 3 группы: в I группу включили 54 пациентки после ЭКО-ДО (основная); во II группу – 53 женщины после ЭКО с собственными яйцеклетками (ЭКО-СЯ). III (контрольную) группу сформировали из 51 пациентки после естественного зачатия (ЕЗ) без отягощенного анамнеза.

Во время анализа установлено, что плацентарная дисфункция отмечалась в I группе у 20,3% пациенток, во II – у 18,9% и в III – у 9,8% женщин. Анемия легкой и средней степени тяжести в I группе выявлена у 12,9% пациенток, во II – у 13,2% и в III – у 9,8%. Преждевременные роды в I группе произошли у 20,4% пациенток, во II – у 22,6% и в III – 5,9%. Родоразрешение путем кесарева сечения в I группе – у 98,1%, во II – у 94,3% и в III – у 33,3%.

Макроскопически плаценты I группы, как и III группы исследования, были преимущественно овальной формы (84,6%), в 2 наблюдениях (15,4%) имели неправильную форму и были неравномерной толщины.

Плодовая поверхность всех исследуемых плацент была гладкой, блестящей, сероватого цвета с хорошо контурируемым рисунком разветвлений пупочных сосудов. Плодные оболочки тонкие с микроочагами кровоизлияний, отек отсутствовал.

Средняя длина пуповины составляла 65 см, ширина – 1,5 см. В большинстве исследований (69,2%) прикрепление пуповины было парацентральное, у 15,4% – центральное, у 15,4% – краевое. Сосуды пуповины представлены двумя артериями и одной веной. В части исследований (38,5%) пупочный канатик утолщен вследствие отека.

Материнская поверхность была губчатой консистенции, средне-дольчатая, борозды преимущественно неглубокие. Кровенаполнение в 30,8% исследований равномерное, в 69,24% плацент – полнокровие. В 30,8% плацент выявлены 1-2 ишемических инфаркта, которые расположены преимущественно в парацентральной и краевых зонах, консистенция этих плацент была эластичная. В 2 наблюдениях (15,4%) плацента была частично окружена ободком. Во время микроскопического исследования в децидуальной оболочке в большинстве наблюдений (84,6%), как и в III группе, обнаружена дистрофия и некроз отдельных децидуальных клеток, окруженных фибриноидом, и небольшое количество мелкоочаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов.

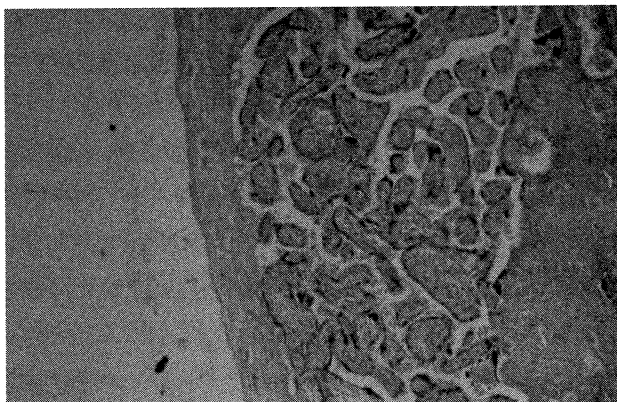


Рис. 41. Плацента после ДО. Гипоплазия, истончение децидуальной оболочки. Мелкие кровоизлияния в межворсинчатое пространство. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Микрофотография. Увеличение 200.

В 15,4% отмечались очаги кровоизлияний в децидуальную оболочку, а также кальцификаты. Также в большинстве наблюдений обнаружена гипоплазия и истончение децидуальной оболочки с дистрофическими

явлениями (рис. 41). Структурные особенности амниотической и хорионической оболочек в I группе не отличались от таковых в группе контроля. В пуповине 2 плацент (15,4%) выявлены очаги кровоизлияний в периваскулярную зону и стенку артерии.

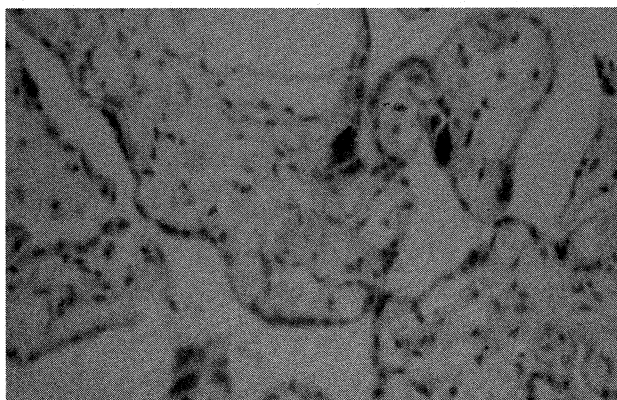


Рис. 42. Плацента после ДО. Вариант незрелости промежуточных дифференцированных ворсин. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Микрофотография. Увеличение 400.

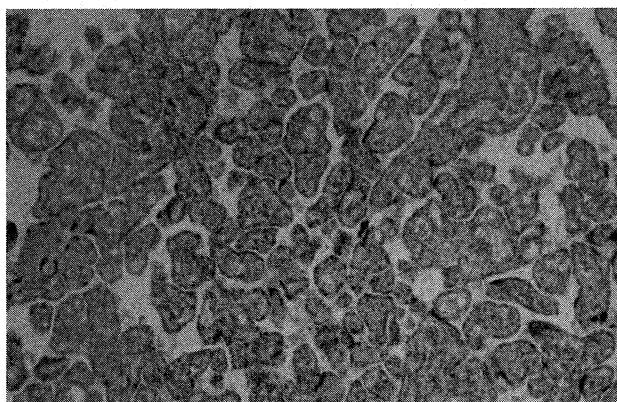


Рис. 43. Плацента женщины с ЭКО-ДО. Афункциональные ворсины.

В отличие от III группы, наряду с расстройствами кровообращения (в 53,8% плацент этой группы) и мелкими кровоизлияниями по поверхности децидуальной оболочки и под ней, а также очаговыми кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, во всех наблюдениях выявлена

неоднородная гистологическая зрелость плаценты.

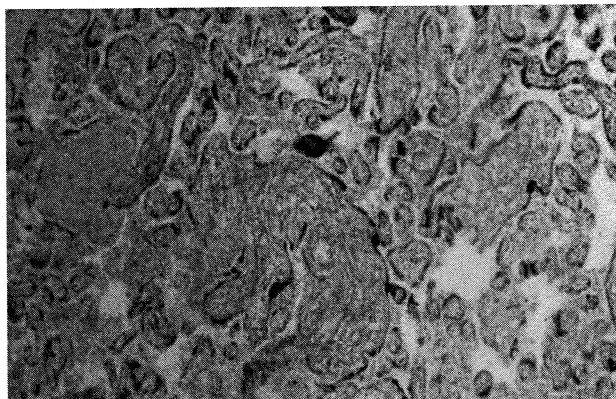


Рис. 44. Плацента после ЭКО-ДО. Очаги склерозированных ворсин. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение 200.

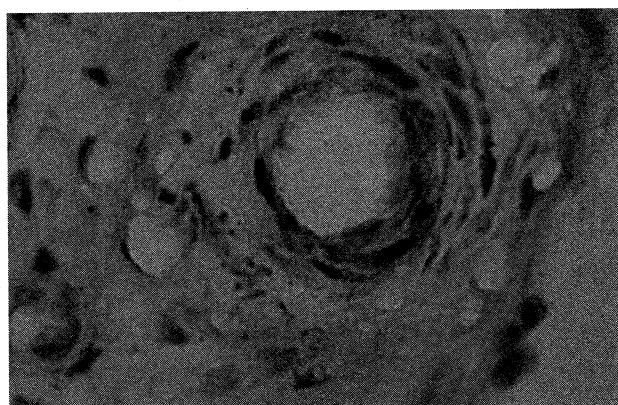


Рис. 45. Плацента женщины, многоплодие которой обусловлено ВРТ, срок гестации – 38 недель. Экспрессия рецепторов прогестерона в ядрах клеток стромы (13а) и в стенках сосудов (13б) створчатых ворсин. Иммуногистохимический метод выявления экспрессии с МКАТ РР. Окраска метиленовым зеленым. Микрофотография. Увеличение 400.

В 15,4% плацент незрелость ворсинчатого дерева была обусловлена сроком гестации (34-35 недель). В 46,2% исследований выявлены очаги патологической незрелости плаценты в виде варианта промежуточных дифференцированных ворсин с преобладанием в субхориальной и средней зонах плаценты ворсин с единичными терминальными ветвями;

капилляры в этих ворсинах были единичны и располагались преимущественно в центре.

В отдельных створчатых ворсинах зафиксирована полная облитерация артерий и артериол. Они полностью «замурованы» в фибриноид с изолированными клетками пролиферирующего цитотрофобласта. В этих участках эпителия не было или он частично отсутствовал, среди фибриноидных масс отмечались островки, где сохранились капилляры, заполненные эритроцитами.

В 30% плацент этой группы отмечалась очаговая патологическая незрелость (рис. 42) ворсинчатого дерева по типу хаотично склерозированных ворсин (рис. 42) с неравномерным расположением мелких, гиповаскуляризированных ворсинок с плотной стромой, которая содержит большое количество фибробластов.

В наших наблюдениях аваскулярные (рис. 43), хаотично расположенные мелкие ворсины распределены неравномерно и перемежаются в плацентарной ткани с типичными терминальными ворсинами. Эти особенности структуры ворсинчатого дерева приводят к сокращению диффузной поверхности ворсинчатого хориона, площади синцитиотрофобласта и межворсинчатого пространства и содействуют возникновению хронической плацентарной дисфункции.

Компенсаторные реакции в I группе исследования, в сравнении с III группой, более выражены (в 61,5% – высокий уровень, в 38,5% – средний), они имеют очаговый характер и проявляются ангиоматозом терминальных ворсин и увеличением синцитиальных узелков. Плаценты во II группе макроскопически преимущественно овальной или круглой формы, в 2 случаях (в 15,4%) выявлена неправильная форма. Ткань плацент темно-красного цвета, с неглубокими бороздами и неравномерными размерами долек. В 30% плацент определено полнокровие (в III группе – в 20%), в 70% кровенаполнение было равномерным. Плаценты равномерной толщины, встречались 1-2 инфаркта, располагающиеся по краю плацент.

Как и в III группе, пуповина большинства плацент (70%) имела центральное прикрепление, в 30% – парацентральное.

При микроскопическом исследовании в децидуальной оболочке в

большинстве наблюдений (90%) была обнаружена дистрофия и некроз отдельных децидуальных клеток, окруженных фибриноидом, небольшое количество мелкоочаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов. В 2 плацентах (20%) в базальной пластинке отмечалась незначительная воспалительная инфильтрация, в 1 случае (10%) – кальцификаты, в 3 (30%) – очаги кровоизлияний.

Амниотический покровный эпителий преимущественно однослойный кубический или цилиндрический с очаговыми признаками дистрофии, некроза и десквамации. Соединительнотканые волокна хориальной пластинки были неравномерной плотности и неоднородной ориентации: ближе к амниотическому слою и межворсинчатому пространству волокна расположены более компактно и преимущественно параллельно к поверхности оболочки, между ними и вокруг сосудов строма рыхлая, с хаотично расположенными волокнами. Просветы сосудов хориальной пластинки были неравномерной ширины и кровенаполнения.

Межворсинчатое пространство было неравномерно сужено, с очагами кровоизлияний под децидуальную и хориальную оболочки. Определялись участки с полной облитерацией артерий отдельных стволых ворсин второго и третьего порядка, вокруг которых распределены участки «замурованных» в фибриноид ворсин, которые содержали в себе цитотрофобласт.

Следует отметить, что наряду с выявленными деструктивными изменениями отмечался средний (в 30%), а в части случаев – высокий уровень компенсаторных процессов (70%), что проявлялось ангиоматозом сосудов и увеличением количества синцитиальных узелков.

Таким образом, следует отметить, что компенсаторные реакции во II группе исследования, в сравнении с группой контроля, более выражены (в 61,5% – высокий уровень, в 38,5% – средний), они имели очаговый характер и проявлялись ангиоматозом терминальных ворсин и увеличением синцитиальных узелков. Необходимо обратить внимание и на то, что при микроскопическом исследовании в децидуальной оболочке в большинстве наблюдений (90%) была выявлена дистрофия и некроз отдельных децидуальных клеток, окруженных фибриноидом, небольшое количество мелкоочаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов.

Морфологические и иммуногистохимические исследования плацент женщин при ВРТ при многоплодной беременности.

Во всем мире наблюдается стремительный рост количества многоплодных беременностей, в основном бихориальных биамниотических двоен и беременностей, наступивших путем применения вспомогательных репродуктивных технологий. Многоплодная беременность (МБ) – одна из актуальных проблем современного акушерства, которая по количеству акушерских и перинатальных осложнений, безусловно, относится к гестации высокой степени риска, при которой невынашивание беременности и преждевременные роды случаются чаще, чем при одноплодной беременности.

Послед обладает высоким информативным потенциалом и является важнейшим диагностическим объектом. Информация, полученная во время его исследования, абсолютно необходима для полноценного заключения о причинах, механизмах близких и отдаленных последствий патологии многоплодной беременности.

Изучили 124 случая родов при многоплодной беременности, из них сформировали три клинических группы. Основную группу составили 86 беременных с многоплодием, в свою очередь членов этой группы разделили на две подгруппы. Критериями включения в основную группу была бихориальная биамниотическая двойня с подтверждением диагноза ультразвуковым и патологогистологическим методами исследования количества плацент. Первую подгруппу составили 44 роженицы с подтвержденным диагнозом бихориальной биамниотической двойни, которая наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Вторую подгруппу основной группы составили 42 женщины с подтвержденным диагнозом бихориальной биамниотической двойни, которая возникла при самостоятельном оплодотворении. Для сравнительной оценки изучали (группа контроля) особенности течения беременности и родов при одноплодной беременности у 38 женщин при спонтанном оплодотворении.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование последов после родов вследствие ВРТ и спонтанных многоплодных беременнос-

тей были выполнены в сроки гестации от 24 до 40 недель.

В результате исследования установили, что возраст женщин, беременность которых обусловлена применением ВРТ (ЭКО), варьировал в пределах 26-44 лет (86,4%), по сравнению с возрастом женщин с самостоятельным многоплодием и одноплодием (18-35 лет, $p < 0,05$).

Изучая паритет родов, выяснили, что самостоятельное многоплодие, как у пациенток группы сравнения, чаще возникает у повторно или много рожавших женщин (54,7% и 31,0% соответственно) в возрасте старше 28 лет. Что касается I группы женщин, то большее количество составляли первородящие – 29 (65,9%), это объясняется применением ВРТ (ЭКО).

Особенность материнской заболеваемости при многоплодной беременности определяется значительным увеличением частоты таких акушерских осложнений, как угроза прерывания беременности и преждевременных родов.

Именно угроза прерывания беременности встречается почти с одинаковой частотой у женщин I и II групп (26-59,1% и 23-54,7%) по сравнению с контрольной группой (4-10,5%) ($p_{1,2} < 0,05$).

У женщин с многоплодной беременностью (независимо от способа их оплодотворения) преждевременные роды определены с одинаковой частотой (68,2% и 61,9% соответственно), что составило малодостоверную разницу с группой контроля (20,7%).

Срочные роды (после 37 недель беременности) при многоплодии наблюдались в первой группе в 31,8%, а во II группе – в 38,1% случаев, что составило достоверную разницу с группой контроля (76,3%).

Морфологические исследования плацент при многоплодной беременности широко освещены в литературе. Однако вопросы, связанные с рецептивностью плацентарного барьера, представлены единичными, разрозненными наблюдениями.

Представленный нами гистологический и иммуногистохимический анализ плацентарного барьера обнаружил высокую экспрессию прогестероновых рецепторов в ядрах децидуальных клеток (табл. 10), относящихся к материнской структуре (рис. 46). Следует отметить наличие экспрес-

сии прогестероновых рецепторов в стволовых ворсинах, фибробластов и ядрах стенки сосудов (табл. 11).

Выявлена минимальная экспрессия или даже ее отсутствие в ядрах других ворсинчатых структур, их сосудах.

Табл. 10 Экспрессии рецепторов прогестерона в децидуальной оболочке плаценты, %

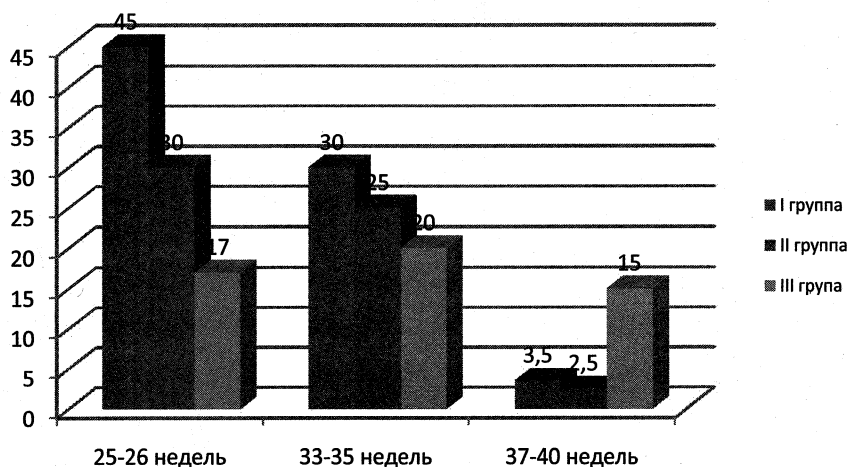
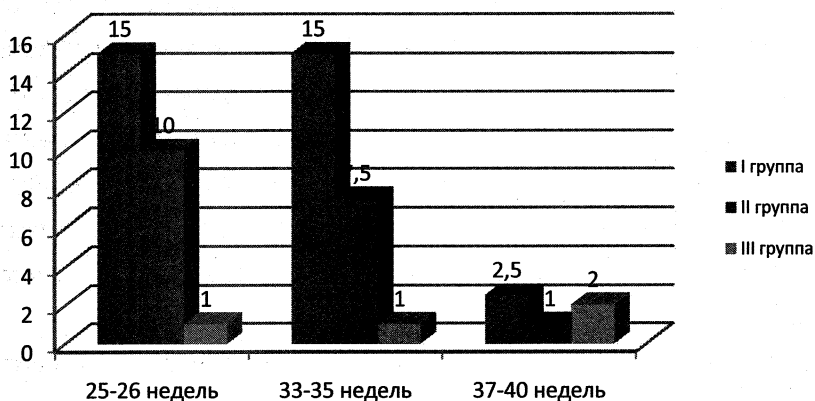


Табл.11 Экспрессия рецепторов прогестерона во вневорсинчатом трофобласте плаценты



Примечание: * – $p_{1,2} < 0,05$.

Срок гестации	Группы	Ворсины хориона					
		Стволовые ворсины		Промежуточные ворсины		Терминальные ворсины	
		о суды	строма (фибробласты)	сосуды	строма (фибробласты)	сосуды	строма (фибробласты)
25-26 недель	I	10-20* очаги 20-30	20-30* очаги 30-40	2-3 5-10	5-10	1-2 2-3	1-2 2-3
	II	5-10	20	0-1	2-5	0-1	0-1
	III	0-5	0-5	0-1	0-1	0-1	0-1
33-35 недель	I	10-20* очаги 20-30	20-30*	2-3 5-10	5-10	1-2	1-2
	II	5-10	20-30*	0-1	5-10	0-1	0-1
	III	0-4-5	0-4-5	0-1	0-1	0-1	0-1
37-40 недель	I	5-10	5-10	2-3	2-3 5-10	1-2	1-2
	II	2-3	20-30*	5-8	2-5	0-1	2-5
	III	0-1-5 очаги 10-20	0-5	0-1 очаги 1-5	0-1-2 очаги 1-5	0	0

Примечание: * - $p < 0,05$.

Анализ данных экспрессии моноклональных антител прогестероновых рецепторов в структурах плацент в зависимости от срока гестации обнаружил высокую их экспрессию (45%) при ранних преждевременных родах (25-26 недель) у женщин с многоплодной беременностью, которая обусловлена применением ВРТ (ЭКО), что составило достоверную разницу с группой контроля (17%) в этот срок гестации ($p < 0,05$). У женщин со спонтанным многоплодием уровень экспрессии прогестероновых рецепторов снижен (30%), но не имеет достоверной разницы с I группой исследуемых плацент.

С увеличением срока гестации наблюдается снижение активности экспрессии прогестероновых рецепторов независимо от способа зачатия и количества плодов (рис. 47).

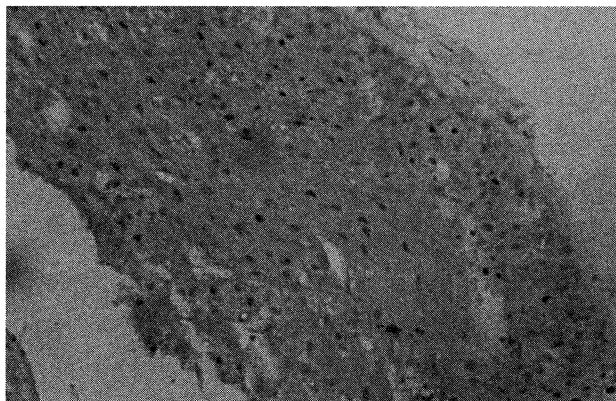


Рис. 46. Плацента женщины с одноплодной беременностью, срок гестации – 37 недель. Экспрессия рецепторов прогестерона в ядрах децидуальных клеток децидуальной оболочки. Иммуногистохимический метод выявления экспрессии с МКАТ RP. Окраска метиленовым зеленым. Микрофотография. Увеличение 200.

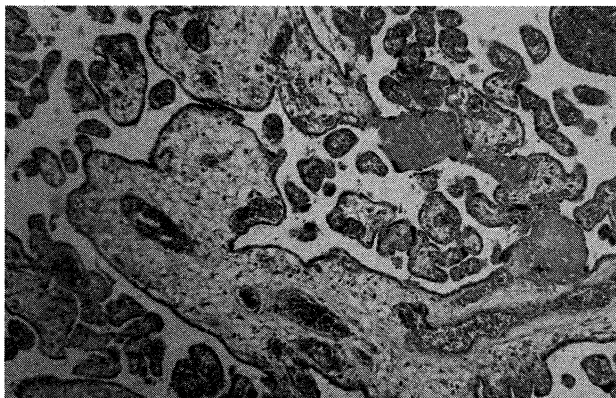


Рис. 47. Плацента женщины, многоплодие которой обусловлено ВРТ, срок гестации – 34 недели. Васкуляризованы промежуточные дифференцированные и терминальные ворсины с рыхлой многоклеточной стромой. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография. Увеличение 100.

Рецептивность прогестерона имеет свои особенности в плацентарных структурах в зависимости от срока гестации и способа оплодотворения, что является важным фактором в выборе тактики ведения данного контингента беременных с целью профилактики и снижения перинаталь-

ных потерь.

Впервые обнаружили рецептивность плацентарных структур при многоплодной беременности в зависимости от метода оплодотворения и срока гестации, что является чрезвычайно важным при выборе лечебной тактики с целью пролонгирования беременности у этой категории женщин, особенно тех, чья беременность обусловлена применением ВРТ (ЭКО) (рис. 48).

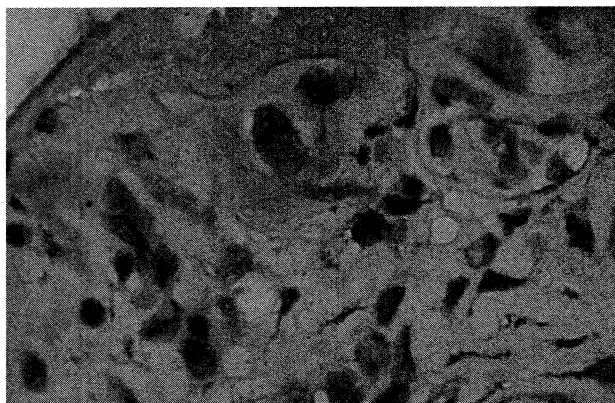
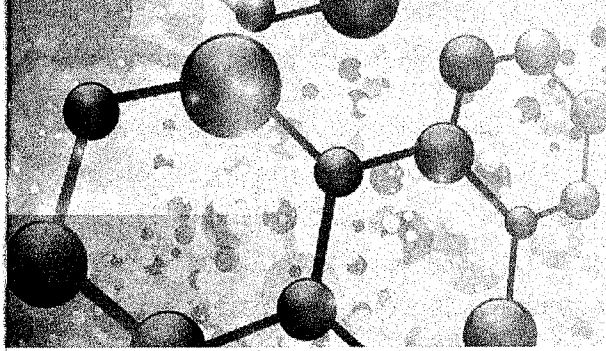


Рис. 48. Плацента женщины, многоплодие которой обусловлено ВРТ, срок гестации – 34 недели. Экспрессия PR в ядрах децидуальных клеток. Иммуногистохимический метод выявления экспрессии с МКАТ PR. Окраска метиленовым зеленым. Микрофотография. Увеличение 400.

Таким образом, экспрессия прогестероновых рецепторов была в основном выражена в материнских структурах плацентарного барьера (ядрах децидуальных клеток), что указывает на несомненную связь структур плацентарно-эндометриальных взаимоотношений.

Так, с увеличением срока гестации наблюдается достоверное снижение активности экспрессии прогестероновых рецепторов (с 45% до 2,5%), независимо от способа зачатия и количества плодов, что является важным фактом целесообразности назначения гормональной терапии.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, плацента, являясь органом биологического мониторинга и принимая участие в системо- и эмбриогенезе органов плода, может служить предиктором здоровья.

К предикторам могут быть отнесены структуры, которые принимают участие в газообмене между плацентарным барьером и плодом. Нарушения в процессах апоптоза, пролиферативных реакциях в цитотрофобласте и синцитиотрофобласте, стромальных и эндотелиальных клетках ворсинчатого хориона, децидуальной и плодных оболочках, вневорсинчатом трофобласте ведут к изменениям плацентарно-плодовых взаимоотношений, а в дальнейшем – к формированию патологии.

В последние годы установлено, что плацентарный барьер проницаем для метастазов при опухолях, возникших во время беременности, как у матери, так и у плода (Rebaca N. Baergen, 2011 г). При онкопатологии у матери к предикторам (на иммуногистохимическом уровне) могут быть отнесены карцино-эмбриональный антиген, онкомаркеры p53, цитокератин в структурах плацентарного барьера.

Инфекционная патология последа является неотъемлемой частью инфекционного процесса, который возникает при беременности в системе мать-плацента-плод. В этих случаях плацента имеет наибольшее диагностическое значение в связи с широкой доступностью для множества методов исследования, а также благодаря своей интегральной сути, которая определяет локальное взаимодействие организма матери и плода в обеспечении защиты от инфекционной агрессии (А.В. Цинзерлинг, 1986).

Поскольку установлено, что плацентарный барьер проницаем для радиоактивных и токсических веществ, возможно проведение лечебных мероприятий для устранения этой причины.

Выявленные нами структурные изменения плацентарного барьера при ЭКО важны для прогноза здоровья будущего поколения.

Параллельно с нашими исследованиями было приведено клинико-морфологическое и генетическое исследование репродуктивных проблем в ранних сроках гестации, которые освещены в монографии 2016 г. «Ранні репродуктивні втрати» под редакцией проф. И.Б.Вовк, чл. кор. НАМНУ Ю.П.Вдовиченко и др. Монография является продолжением этапа исследования патологии маточно-плацентарных взаимоотношений.

Первое издание

**ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ
(СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ)**

Под редакцией:
академика НАМН Украины Ю.Г. Антипкина,
д. мед. наук, профессора Т.Д. Задорожной,
к. мед. наук О.И. Парницкой
Корректор: В.К. Кирикова
Верстка и дизайн обложки: Е.С. Пономаренко

Подписано в печать 04.08.2016 г.

Формат 70x100.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Meiryo. Уч.-изд. листов - 9,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 374.

Напечатано в типографии ООО "Атопол"

03680, г. Киев, бульвар И. Лепсе, 4

Свидетельство о внесении субъекта издательского
дела в Государственный реестр издателей, изготовителей

и распространителей издательской продукции

ДК № 3696 от 2 февраля 2010г.

По вопросам приобретения и реализации данной
монографии обращаться по адресу: tdz2013@gmail.com

КИЕВ - 2016



Антипкин Юрий Геннадиевич - директор ГУ «ИПАГ НАМНУ», академик НАМНУ, доктор мед. наук, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, Президент Ассоциации педиатров Украины, член Американской Академии педиатров и Европейской Ассоциации педиатров.



Задорожная Тамара Даниловна - доктор мед. наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ», заслуженный деятель науки и техники Украины, действительный член Интернациональной Академии патологов, член Интернациональной ассоциации плацентологов, член Европейской ассоциации патологов.



Парницкая Ольга Игоревна - кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ», член Европейского общества патологов, Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, Американского общества репродуктивной медицины, Европейского общества гинекологической онкологии.



Сотрудники лаборатории патоморфологии ГУ «ИПАГ НАМНУ»