

## МОРФОЛОГИЯ ПОСЛЕДОВ ПРИ ОБВИТИИ ПУПОВИНОЙ ШЕИ ПЛОДА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

(г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Підвищення ефективності раціонального ведення вагітності і пологів при плацентарній дисфункції та високому ризику перинатальної патології», № государственной регистрации 0113U000973.

**Вступление.** Одной из главных проблем современного акушерства является снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Патология пуповины в 21-65% случаев является непосредственной причиной мертворождаемости, ранней детской смертности и заболеваемости новорожденных. Причины возникновения патологии пуповины изучены недостаточно. Несмотря на научно-технический прогресс в медицине, диагностика патологии пуповины несовершенна [4, 6]. Кроме того, высокая распространенность гипоксически-ишемических повреждений мозга, возникающая вследствие интранатальной гипоксии при данной патологии, свидетельствует об отсутствии четких критериев выбора акушерской тактики при этом осложнении беременности. Частота патологии пуповины (в популяции) колеблется от 4,8 до 38,4%. Наиболее диагностируемой патологией при ультразвуковом исследовании является обвитие пуповиной шеи плода, которое может привести как к внутриутробному страданию плода, так и к осложненному течению родового акта. По данным разных авторов, частота его колеблется от 15 до 38% и в 7,7-21,4% случаев является причиной асфиксии новорожденного, в 1,7-4,3% – причиной мертворождаемости и в 1,5-1,6% – постнатальной смертности [3]. У детей, родившихся с тугим обвитием пуповины, признаки хронической гипоксии выявляются в 2 раза чаще, а признаки острой гипоксии – в 11 раз. Частота кесарева сечения в случае обвития пуповины достигает 56% [5].

Наиболее часто оно бывает однократным (74-82% случаев), реже -двукратным (в 16% наблюдений). В литературе описаны случаи 6-9-кратного обвития пуповиной вокруг шеи плода [7]. Исход родов для плода зависит от своевременной диагностики этой патологии. Кроме того, относительная короткость пуповины в результате тугого обвития может стать причиной тромбоза артерий пуповины.

Высокоинформативные диагностические технологии – эхография, доплерометрия, кардиотокография, цветное доплеровское картирование

имеют определенное значение в диагностике обвития пуповины. Однако, для решения вопроса о критериях диагностики и, соответственно, выбора акушерской тактики, необходимо четкое представление о сущности патологических процессов, происходящей в ткани плаценты при данной патологии, что и определяет актуальность нашего исследования.

**Цель исследования** – изучение морфологических особенностей последов при обвитии пуповиной шеи плода.

**Объект и методы исследования.** Для гистологического исследования иссекались кусочки из различных зон плаценты и пуповины, а также полоски плодных оболочек (всего 6-8 кусочков). Фрагменты ткани фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергался стандартной проводке по этанолам возрастающей концентрации, хлороформом, после чего заливался парафином. Из приготовленных парафиновых блоков изготавливались серийные срезы толщиной 3-4 мкм. Во всех случаях использовались стандартные методы окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон.

Морфометрический метод использовался для определения соотношения основных гистологических структур пуповины: амниотического эпителия, Вартонова студня и основных структурных компонентов вены и артерий (мышечной стенки, эндотелия, просвета). Исследования проводились с помощью объект- и окулярмикрометра, морфометрической сетки по методу Г. Г. Автандилова [1].

Иммуногистохимическим методом [2] выявляли: в эпителиальных структурах плаценты для оценки ее функционального состояния экспрессию плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP, 8A9) и низкомолекулярных цитокератинов (Cytokeratin PAN, AE1/AE3); для изучения «зрелости» плацентарного барьера и качества межворсинчатого фибриноида – экспрессию коллагена IV типа (Collagen IV, CIV22); для определения особенностей васкуло- и ангиогенеза плаценты – экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, VG1). В структурах пуповины выявляли количество и особенности распределения гладкомышечного актина (Smooth Muscle Actin, 1A4) и коллагена IV типа. Использовались мышинные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы DAKO (Дания),

Rady-to-Use. Демаскирующая термическая обработка выполнялась путем кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0). Для визуализации первичных антител использовалась система детекции LSAB-2 System, HRP (стрептавидин-биотин-пероксидазный комплекс), фирма DAKO (Дания). В качестве хромогена использовался DAB (диаминобензидин). Подсчет количества клеток, которые демонстрировали интенсивное связывание пероксидазы в 1 мм<sup>2</sup>, осуществлялся в 10 полях зрения, для оценки степени экспрессии антител использовали полуколичественную шкалу: + – слабая, ++ – умеренная, +++ – выраженная реакция.

Комплекс морфологических и морфометрических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программ AxioCam (ERc 5s) и Microsoft Excel.

#### **Результаты исследований и их обсуждение.**

Было проведено патоморфологическое исследование последов в 30 наблюдениях доношенных беременностей, которые были распределены на две группы:

1 группа – основная – 19 наблюдений физиологических родов с обвитием пуповины вокруг шеи плода, диагностированным при УЗИ и верифицированным после родов у женщин в возрасте 18-36 лет.

2 группа – контрольная – 11 наблюдений; включала случаи нормальных родов без обвития пуповины вокруг шеи плода у женщин в возрасте от 20 до 42 лет.

Микроскопически плаценты группы контроля были представлены зрелыми плацентами с преобладанием терминальных и терминальных специализированных ворсин, покрытых истонченным синцитиотрофобластом, практически утратившем щеточную кайму.

Строма ворсин была образована густой сетью коллагеновых волокон, окружающей сосуда, и клеточными элементами, среди которых преобладали фиброциты веретенообразной и звездчатой формы, с отростками, расходящимися в коллагеновой сети. В строме ворсин обнаруживалось от 5 до 8 капилляров, расположенных преимущественно под эпителием. Фибриноидное вещество обнаруживалось среди ворсин в виде широких гомогенных бледно-розовых пластов неправильной формы, в значительном количестве пропитывало плацентарные септы. Среди межворсинчатого фибриноида выявлялись единичные островки трофобласта (клеточные островки) с признаками дегенерации клеточных элементов, а также отложения солей кальция. В плацентах группы контроля, кроме вышеописанного, встречались истинные инфаркты. Они представлялись в виде участков некроза эпителия и стромы ворсин с полным запустеванием капилляров, артериол и венул, что свидетельствовало в пользу нарушений не пуповинного, а маточно-плацентарного кровообращения.

Плаценты из группы исследования демонстрировали ту или иную степень плацентарной

дисфункции, причем тяжесть изменений определялась кратностью обвития пуповины вокруг шеи плода.

Уже при однократном обвитии были обнаружены гистологические признаки неоднородной зрелости ворсинчатого дерева, такие как наличие промежуточных дифференцированных ворсин и наличие единичных склерозированных ворсин. Эпителиальный покров в целом сохранял строение, соответствующее зрелой плаценте.

При двух- и трехкратном обвитии пуповиной наблюдалось сочетание морфологических признаков диссоциированного нарушения созревания ворсин и изменений, соответствующим компенсаторно-приспособительным процессам в плаценте.

Диссоциированное нарушение созревания плаценты встретилось нам в 14 случаях (73,7 %, в том числе и при четырехразовом обвитии), проявлялось оно тем, что наряду с нормальными хорошо васкуляризованными ворсинами обнаруживались группы ворсин, имеющих признаки недозревания: размеры ворсин были как очень мелкие, так и довольно крупные, в крупных ворсинах обнаруживалась гиперплазия стромы, ее склероз и отек.

Ядра синцитиотрофобласта располагались правильно в один ряд по всей поверхности ворсин. Капилляры определялись в незначительном количестве (2-3), просветы их были очень узкими. Располагались они не в субэпителиальной зоне, как это свойственно зрелым ворсинам, а занимали в строке центральное положение.

Как проявление репаративных процессов в ответ на гипоксию и недостаточность фетоплацентарного кровотока нами зафиксирован компенсаторный ангиоматоз ворсин. Его сущность заключается в повышении интенсивности пролиферации сосудистого русла хориона с удлинением капилляров, образованием ими петель и клубков, с заполнением всей площади ворсины, в результате чего значительно увеличивается площадь соприкосновения с трофобластом. На гистологических препаратах компенсаторный ангиоматоз обнаруживался в виде большого количества поперечных и продольных сечений сосудов, которые тесно соприкасались друг с другом. Просветы сосудов были сильно расширенными. На срезе ворсин их количество достигало 10 и более капилляров.

В 15 случаях основной группы (78,8 %) мы обнаружили другую форму компенсаторно-приспособительных механизмов – увеличение количества ворсин. Морфологически это были участки плаценты с многочисленными тесно лежащими друг возле друга ворсинами малых размеров, однако, с явными признаками зрелости (наличие истонченного синцитиотрофобласта, образование плацентарного барьера). В отдельных ворсинах выявлялась чрезмерная васкуляризация (до 8-10 капилляров).

В 10 случаях из 19 (52,6 %) в плацентах выявлялись так называемые ишемические некрозы или «псевдоинфаркты» – некротические изменения, сходные с истинными инфарктами, однако,

отличающиеся от истинных как причиной возникновения, так и морфологией.

Микроскопически они были представлены склерозированными, лишенными синцития, бессосудистыми ворсинами, склеенными между собой отложениями фибриноида, который содержал большое количество пролиферирующих цитотрофобластических клеточных элементов.

Наблюдающийся в зонах таких ишемических некрозов тромбоз сосудов стволовых ворсин говорит о связи этих поражений плаценты с нарушением фетального кровообращения.

Поскольку основной морфофункциональной частью ворсин плаценты является их эпителий – синцитиотрофобласт – представлялось весьма интересным проанализировать его функциональную активность с помощью МКАТ к плацентарной щелочной фосфатазе. При этом в контрольной группе визуализировалась хорошая мембранная реакция вышеуказанных антител. В основной группе более четко, чем на рутинных окрасках выявлялись признаки функциональной недостаточности синцитиотрофобласта, такие как снижение активности PLAP в участках ишемии плаценты и слабое окрашивание апикальных отделов клеток (в т. ч. зоны щеточной каймы).

Цитотрофобласт в зрелых плацентах встречается редко, поэтому синцитиотрофобласт граничит непосредственно с базальным слоем эпителия. В белковом составе базального слоя доминирует коллаген IV типа, который четко визуализируется с помощью МКАТ к collagen IV в виде нежных нитей, образующих мелкопористую сеть параллельно плоскости эпителия. При нарушениях пуповинного кровотока наблюдалось снижение плотности базального слоя эпителия, что выявлялось нами в виде слабого специфического окрашивания и сужения зоны позитивной реакции с МКАТ к collagen IV.

В строме ворсин плаценты, а также в зонах накопления фибриноида обнаруживались неравномерные отложения коллагена IV типа, что также свидетельствует о нарушениях тинкториальных свойств этих структур при беременности, протекающей с обвитием пуповиной шеи плода.

Для изучения ангиогенеза ворсин плаценты использовали МКАТ к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). В ворсинах плацент контрольной группы нами выявлена избирательная экспрессия VEGF различной интенсивности. Наиболее выраженное иммуноокрашивание этого фактора роста мы зарегистрировали в эпителиальном покрытии терминальных ворсин, синцитиальных почках и клеточных островках межворсинчатого пространства – зоне основной продукции VEGF.

Кроме того, экспрессия расценена как умеренная в эндотелии капилляров части опорных ворсин плаценты и в единичных артериях хориальной пластинки.

В плацентах группы с обвитием пуповины вокруг шеи картина иммунораспределения фактора роста эндотелия сосудов резко отличалась от таковой в

группе сравнения. Так, иммунонегативными оказались не только все клетки – продуценты этого сосудистого фактора, но и эндотелий капилляров ворсин.

Практически полное отсутствие его в иммуногистохимической картине ворсин может свидетельствовать о негативной реакции соответствующих структур плаценты в ответ на нарушения пуповинного кровотока.

Строение пупочных канатиков группы контроля было однотипным. Пупочные артерии находились в состоянии сокращения, имели щелевидный просвет. Эндотелий состоял из одного слоя уплощенных клеток с ядром вытянутой формы. Вместе с просветами двух артерий занимал 2,8% площади поперечного среза пуповины. Внутренний мышечный слой обнаруживал довольно ровную наружную границу, тогда как внутренняя поверхность, выстланная эндотелием, образовывала в большинстве случаев несколько мышечных валиков, построенных из тонких мышечных пучков, видных на поперечных срезах, как выпячивания, уменьшающие просвет артерий. Наружный мышечный слой, ограниченный от внутреннего рыхлой мембраной из эластических волокон, состоял из компактных мышечных пучков, имеющих на разрезе вид двойной спирали. Доля мышечного слоя двух артерий составляла в среднем 14,63% от всех структур пупочного канатика. Пупочные вены имели круглые или овальные зияющие просветы, выстланные однослойным плоским эндотелием. Непосредственно под эндотелием начиналась эластическая мембрана в виде плотного сплетения эластических волокон. Мышечная оболочка была образована широкими мышечными полосами, переплетающимися в разных направлениях, на ее долю приходилось 7,89% площади среза канатика. Между этими полосами располагались пучки рыхлой волокнистой соединительной ткани. Стенки пупочных вен были более тесно связаны с вартоновым студнем, чем стенки артерий. Сама трансформированная адвентиция сосудов занимала большую часть пуповинного канатика (71,14%) и не имела четкого деления на слои.

Амнион был представлен 3-6 рядами эпителиальных клеток цилиндрической формы. Поверхностные участки эпителиальных слоев местами были десквамированы, в более глубоких отделах клетки имели полигональную форму.

В целом средние показатели структурно-функциональных характеристик пуповин в основной группе сохраняли пропорции, аналогичные таковым в группе контроля. Однако имелись и некоторые различия.

Так, артерии и вена пупочных канатиков отличались неравномерным диаметром и кровенаполнением, в участках сдавления они располагались по одной линии, имели щелевидный просвет. В 11 случаях из 19 (57,9%) в просвете сосудов обнаруживались красные и смешанные тромбы.

В результате повышенного давления венозной крови в пуповинных артериях при двух-, трех- и

четырёхкратном обвитии пуповиной шеи плода, мы наблюдали разной степени гипертрофию их мышечной оболочки, что составило в среднем 16,57 % от количества других структур канатика. Эндотелий артерий был еще более уплотнен, местами обнаруживал вакуолизацию, часть был отторгнут в просветы сосудов.

Доли эндотелия и просветов двух артерий соответственно были уменьшены до 1,26 %. В части наблюдений стенки сосудов были неравномерно отечны, в отдельных случаях с явлениями некробиоза и плазматического пропитывания.

В случаях с трех- и четырехкратным обвитием пуповиной шеи плода мы выявили сходные изменения и в стенке пупочной вены. Здесь преобладали явления отека, а гипертрофия мышечного слоя носила очаговый характер, что привело к уменьшению доли мышечного слоя до 4,45 %.

Преимущественно при четырехкратном обвитии, особенно в случаях антенатальной гибели плода, мы зафиксировали избыточное фиброзирование мышечного слоя пуповинных артерий, что четко визуализировалось в виде очаговой позитивной реакции с МКАТ к коллагену IV типа.

Относительное количество вартонова студня в основной группе было больше, чем в контрольной (76,51 % против 71,14 %). В случаях с нормальной извитостью здесь обнаруживался выраженный, однако неравномерный отек, кровоизлияния.

При гипервитковости, наряду с указанными изменениями, мы наблюдали уплотнение спонгиозного слоя за счет склероза и избыточного накопления коллагена IV типа. Разделение вартонова студня на слои было выраженным, что обуславливалось их определенной морфологической и функциональной спецификой.

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно сделать следующие **выводы**:

1. Морфологические изменения со стороны фетоплацентарного комплекса у женщин с обвитием пуповиной шеи плода характеризовались резко выраженными компенсаторно-приспособительными реакциями, что проявлялось гиперплазией терминальных ворсин, капилляров, увеличением синцитиокапиллярных мембран и площади капилляров.

2. С увеличением кратности обвития нарастают деструктивно некротические изменения, проявляющиеся увеличением распространенности незрелых форм ворсин со значительным снижением экспрессии низкомолекулярных цитокератинов, плацентарной щелочной фосфатазы и фактора роста эндотелия сосудов.

3. Обвитие пуповины вокруг шеи плода всегда сопровождается хроническим нарушением пуповинного кровотока с выраженным отеком Вартонова пространства, нарастанием фиброза спонгиозного слоя, кровоизлияниями, что документируется наличием отложений коллагена IV типа в адвентиции сосудов пуповины, гипертрофией и отеком мышечного слоя стенок артерий и застойным полнокровием пуповинной вены.

Полученные данные позволяют отнести группу с обвитием пуповины вокруг шеи к числу аномалий расположения с высоким риском интранатальной гипоксии плода.

**Перспективы дальнейших исследований.** Имея представление о сущности патологических процессов, происходящих в плаценте при обвитии пуповиной шеи плода, можно выработать концепцию терапевтических мероприятий, направленных на коррекцию нарушений кровообращения, снижение явлений отека тканей, предупреждение развития деструктивных процессов.

## Литература

1. Автандилов Г. Г. Основы патолого-анатомической практики / Г. Г. Автандилов. – М.: [РМАПО], 1999. – 543 с.
2. Айламазян Э. К. Иммуногистохимические критерии оценки функциональной зрелости плаценты / Э. К. Айламазян // Журнал акушер. и женских болезней. – 2005. – Т. 54, Вып. 2. – С. 3-8.
3. Глуховец Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – С. 448.
4. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов. – М., «Медицина», 1999. – С. 448.
5. Радзинский В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложнённой беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2004. – С. 393.
6. Цхай В. Б. Перинатальное акушерство / В. Б. Цхай. – Ростов н/Д.: «Феникс», 2007. – С. 511.
7. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М.: «Триада-Х», 2005. – С. 816.

УДК 616.091.8:[618.36+618.38]

## МОРФОЛОГІЯ ПОСЛІДІВ ПРИ ОБВИТТІ ПУПОВИНОЮ ШІЇ ПЛОДА

Олійник А. Є.

**Резюме.** Вивчено морфологічні особливості послідів при обвитті пуповиною шії плода. Використовувалися гістологічний, імуногістохімічний і морфометричний методи. Було відзначено різке посилення компенсаторно-приспосувальних реакцій. Отримані дані дозволяють віднести групу з обвиттям пуповини навколо шії до числа аномалій розташування з високим ризиком интранатальної гіпоксії плоду.

**Ключові слова:** морфологія пуповини, імуногістохімія, інтранатальна гіпоксія.



УДК 616. 091. 8:[618. 36+618. 38]

### МОРФОЛОГИЯ ПОСЛЕДОВ ПРИ ОБВИТИИ ПУПОВИНОЙ ШЕИ ПЛОДА

Олейник А. Е.

**Резюме.** Изучены морфологические особенности последов при обвитии пуповиной шеи плода. Использовались гистологический, иммуногистохимический и морфометрический методы. Было отмечено резкое усиление компенсаторно-приспособительных реакций. Полученные данные позволяют отнести группу с обвитием пуповины вокруг шеи к числу аномалий расположения с высоким риском интранатальной гипоксии плода.

**Ключевые слова:** морфология пуповины, иммуногистохимия, интранатальная гипоксия.

UDC 616. 091. 8:[618. 36+618. 38]

### The Morphology of Placentas with Cord Entanglement Neck of the Fetus

Oliynyk A. E.

**Abstract.** Reduction of perinatal morbidity and mortality – one of the main problems of modern obstetrics. Pathology of the umbilical cord in 21-65 % of cases is the direct cause of stillbirth, neonatal mortality and morbidity in neonates. Frequency cord pathology (in the population) ranges from 4. 8 to 38. 4 %. Causes of umbilical cord pathology are not well understood. Despite the scientific and technological progress in medicine, pathology diagnosis of umbilical cord is flawed. In addition, the high prevalence of hypoxic-ischemic brain damage that arises as a result of intrapartum hypoxia in this condition, indicates a lack of clear criteria for the selection of tactics with obstetric complications of pregnancy. The most pathology diagnosed by ultrasound is umbilical cord entanglement of the neck of the fetus, which can lead to the suffering of the fetus in utero and to the complicated course of childbirth. According to different authors, its frequency ranges from 15 to 38 % and in 7,7-21,4 % of cases the cause of neonatal asphyxia in 1,7-4,3 % – the cause of stillbirth and 1. 5-1. 6 % – postnatal mortality [3]. Children born with a tight cord entanglement, signs of chronic hypoxia detected in 2 times more often, and signs of acute hypoxia – 11 times. The cesarean section rate in the case of cord entanglement is 56 % [5].

In this case, the cause of umbilical cord pathology are not well understood. Also, there is no clear understanding of the pathological processes occurring in the placenta during fetal neck cord entanglement.

The purpose of the study – to research of the morphological features of placentas with cord entanglement neck of the fetus.

Material the 30 placentas derived from physiological birth in women 18-36 years. Were used histological, immunohistochemical, morphometric methods.

Group 1 – basic – 19 observations physiological birth with cord entanglement around the neck of the fetus diagnosed by ultrasound and verified after delivery in women aged 18-36 years. Group 2 – control – 11 cases, included cases of normal delivery without entanglement umbilical cord around the neck of the fetus in women aged 20 to 42 years.

Even after a single entwining were found histological evidence of non-uniform maturity villous tree, such as the presence of differentiated intermediate villi and the presence of single sclerosed villi. Epithelium of the whole structure remained corresponding to the mature placenta.

By two-times and three-times the cord entanglement there was a combination of morphological maturation of dissociated villi and changes corresponding to the compensatory-adaptive processes in the placenta.

It was noted a sharp increase in the compensatory- adaptive reactions. This was manifested hyperplasia terminal villi, capillaries, increasing syncytial-capillary membranes and capillaries area. With the increase in the multiplicity of entanglement growing destructive necrotic changes, manifested an increased prevalence of immature forms of the villi with a significant decrease in the expression of low molecular weight cytokeratins, placental alkaline phosphatase, and vascular endothelial growth factor. Cord entanglement around the neck of the fetus is always accompanied by a chronic disorder of umbilical blood flow with severe edema gelatin of Wharton, buildup fibrosis, spongy layer hemorrhages, that documented the presence of type IV collagen deposition in the adventitia of the umbilical vessels, hypertrophy and edema of the muscular layer of the arterial wall and stagnant plethora of umbilical vein.

The data obtained allow to assign a group with cord entanglement around the neck to the number of anomalies in the location of high-risk intrapartum fetal hypoxia.

**Key words:** morphology of the umbilical cord, immunohistochemistry, intranatal hypoxia.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 20. 11. 2013 р.