

Г.И.Губина-Вакулик
Е.В.Ганчева
О.В.Наумова

Харьковский национальный
медицинский университет

Ключевые слова: патологическая анатомия, плацента, пиелонефрит, беременность.

Надійшла: 16.08.2016
Прийнята: 10.09.2016

УДК:618.36-091.8-06:616.61-002.3

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы "Диагностика и лечение нарушений женской половой системы в пубертатном и репродуктивном возрасте" (номер государственной регистрации 0111U001399).

Реферат. Авторами проанализированы результаты комплексного морфологического исследования плаценты при пиелонефрите у беременных женщин при доношенной и поздней недоношенной беременности, выполненного с учётом данных биохимического метода определения наличия и активности специфического для почечной паренхимы фермента трансаминазы с целью дифференцировать патологические и компенсаторные изменения в плаценте.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 104-109.

© Г.И.Губина-Вакулик, Е.В.Ганчева, О.В.Наумова, 2016

✉ naumova_olga1@mail.ru

Gubina-Vakulik GI, Gancheva EV, Naumova OV. Pathological anatomy of the placenta in pregnant women with pyelonephritis.

ABSTRACT. Background. In different countries 5-15% of pregnancies occur on the background either gestational or chronic pyelonephritis. Knowledge about the pathological and compensatory changes in placental tissue due to pyelonephritis in pregnant women are incomplete. **Objective.** To analyze the results of a comprehensive morphological study of the placenta in pregnant women with pyelonephritis at term and late preterm pregnancy taking into account the data of the presence and activity of a specific enzyme of renal parenchyma (transaminase) with the aim to differentiate pathological and compensatory changes in the placenta. **Methods.** 79 placentas with chronic and gestational pyelonephritis, 15 placentas of comparison group were investigated. In addition to description of the morphological changes in placenta tissue micromorphometry and immunohistochemical reaction for 8 clotting factors (mark of endothelial cells and villi syncytiotrophoblast) were performed. **Results.** Damage of the placental tissue of infectious-toxic and hypoxic etiology (small-focal or diffuse macrophage-lymphocyte infiltration of the basal lamina, presence of intervillous fibrinoid, sclerosis of stroma, foci of calcification, thrombosis in the vessels of the placenta and on the surface of the villi) accompanied the formation of compensatory mechanisms, including hypertrophy and hyperplasia of structures at different levels: total hypertrophy of the placenta, hyperplasia of terminal villi, hyperplasia of syncytiotrophoblast nuclei, hyperplasia of capillaries, thin syncytial-capillaries membrane in terminal villi, increase in the number of syncytial-capillaries membranes, hyperplasia and hypertrophy of syncytial nodules. **Conclusion.** It has been established that in transaminase-positive cases compensatory mechanisms do not compensate progressive damage of the placental tissue. Increasing production of 8th clotting factor in the terminal villous syncytiotrophoblast can be considered as adaptive mechanism due to the increased destruction of the villous epithelium at pyelonephritis in pregnant women, to create preconditions for the rapid formation of parietal thrombus, reducing the isolation of the maternal and fetal blood flow.

Key words: pathological anatomy, placenta, pyelonephritis, pregnancy.

Citation:

Gubina-Vakulik GI, Gancheva EV, Naumova OV. [Pathological anatomy of the placenta in pregnant women with pyelonephritis]. *Morphologia.* 2016;10(3):104-9. Russian.

Введение

По данным исследователей, в разных странах мира 5-15% беременностей протекают на фоне либо гестационного (ГП), либо хронического пиелонефрита (ХП) [1; 2]. При пиелонефрите (Пн) у беременных женщин часты преждевременные роды, а при срочных родах большинство новорожденных имеют соматометрические показатели в нормальных пределах; кроме

того, новорожденные могут быть как гипотрофиками, так и макросомами [3-5]. Доплерометрия плодово-плацентарного кровотока приблизительно в половине случаев с хроническим пиелонефритом обнаруживает признаки развивающейся хронической внутриутробной гипоксии [6].

Поэтому углубление знаний о патологических и компенсаторных изменениях в плацен-

тарной ткани при пиелонефрите у беременных является актуальным и недостаточно изученным вопросом.

Цель – проанализировать морфологические изменения плаценты при пиелонефрите у беременных женщин при доношенной и поздней недоношенной беременности, разделяя представленность проявлений повреждения плацентарной ткани и проявлений компенсаторных реакций.

Материал и методы исследования. Всего изучено 79 плацент при беременности на фоне Пн: 63 – при доношенной беременности, 16 - при преждевременных родах в сроке гестации 36-37 нед. гестации. Кроме того, 15 плацент сформировали группу сравнения (гр.С), т.к. беременные женщины были здоровы, а беременность и роды протекали без патологии, срок гестации 39-40 нед.

Для группировки случаев с Пн использован биохимический показатель наличия или отсутствия фермента трансаминазы в сыворотке крови, поскольку трансаминаза появляется в крови при повреждении почечной ткани [7]. Из общего количества наблюдаемых случаев Пн у беременных отдельно рассматривались случаи неактивного (или нетяжелого) течения ГП без повреждения почечной ткани при доношенной беременности (гр.ГПд-0) – 4 плаценты и активного (или тяжелого) течения с повреждением почечной ткани (гр.ГПд-1) – 10 плацент. Случаи ХП при доношенной беременности также разделены на случаи неактивного (нетяжелого) и активного (тяжелого) течения: ХПд-0 – 16 плацент и ХПд-1 – 18 плацент.

В сроке гестации 36-37 нед. (недоношенные) были проанализированы случаи неактивного течения ГП (гр.ГПн/д-0) – 5 случаев и активного течения (гр.ГПн/д-1) – 11 случаев. ХП при недоношенной беременности также разделен на случаи неактивного и активного течения: ХПн/д-0 – 5 плацент и ХПн/д-1 – 11 плацент.

Плаценты при рождении были взвешены, определены размеры. Кусочек плацентарной ткани взят из средней части радиуса плацентарного диска. Микропрепараты приготовлены обычным образом, с использованием парафиновой заливки. Использованы окраски гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, галлоцианин-хромовыми квасцами на суммарные нуклеиновые кислоты по Эйнарсону, поставлена ШИК-реакция.

На компьютерных изображениях микропрепаратов, окрашенных галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону (на суммарные нуклеиновые кислоты), проведено морфометрическое определение размера ядер синцитиотрофобласта терминальных ворсинок, оптической плотности ядер, толщины синцитиокапиллярных мембран.

На парафиновых срезах плаценты при доношенной беременности поставлена иммуноги-

стохимическая реакция на 8 фактор свертывающей системы крови с DAB-визуализацией (анти-тела фирмы Cell Marque, USA), поскольку этот белок синтезируется в эндотелиоцитах и в синцитии плацентарных ворсин, который контактирует с материнской кровью. При микроскопическом исследовании участки, экспрессирующие 8-й фактор, выглядели как очень тонкая серо-черная полоса, что нами трактовалось как зоны с сохраненным эндотелием и с сохраненным апикальным слоем синцития.

Используя компьютерные изображения микропрепаратов с иммуногистохимической реакцией на 8 фактор, определяли отношение общей длины сохранившегося (т.е. меченого) эндотелия к общему внутреннему периметру в артериях и венах стволовых ворсин, что нами трактуется как показатель сохранности эндотелия. Таким же образом определялась сохранность апикального слоя синцитиотрофобласта терминальных ворсинок. Определение оптической плотности цитоплазмы [8] сохраненных эндотелиоцитов и синцития позволило судить об уровне синтеза 8 фактора в эндотелии и синцитии в сравнении с таковыми при физиологическом течении беременности и родов.

Гистологические и морфометрические исследования проводили на микроскопе Axiostar-plus (Zeiss, ФРГ) с использованием программного обеспечения «ВидеоТест» (С-Пб, РФ). Цифровые данные подвергались статистической обработке с использованием вариационного ряда.

Результаты и их обсуждение

При сопоставлении массы плаценты и плацентарно-плодового показателя в сформированных группах оказалось, что ХП при доношенной и недоношенной беременности сопровождается максимальным увеличением, буквально гипертрофией плаценты, т.к. масса плаценты в этих случаях доходила до 1кг, тогда как в гр. С -400-500г, а при ГП 600-800г.

Относительно гистологической картины плаценты можно сказать, что во всех основных группах отмечаются более выраженные признаки повреждения и последствий повреждения: мелкоочаговый или диффузный макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат базальной пластинки, присутствие межворсинчатого фибриноида, склероз стромы, очаги кальциноза, тромбирование как сосудов плаценты, так и поверхности ворсинок. В целом патологические изменения плацентарной ткани в подгруппах 1 более выражены, чем в подгруппах 0, а в случаях с ХП – более выражены, чем в случаях ГП.

Как проявления компенсации можно рассматривать гиперплазию терминальных ворсинок, гиперплазию ядер синцития с образованием крупных многоядерных синцитиальных узелков, ангиоматоз терминальных ворсинок, увеличение количества и истончение синцитио-капиллярных

мембран с выпячиванием их.

Гиперплазия терминальных ворсинок встречается как очагово, так и диффузно, максимально выражена в подгруппах ГП-1 и ХП-0.

Гиперплазия ядер синцития в нулевых подгруппах, особенно при ГП (как при доношенной, так и при недоношенной беременности) оказывается избыточной, «с запасом», т.к. ядра – мелкие, гиперхромные (табл. 1), т.е. отдельное ядро морфофункционально мало активно, но ядра гиперплазированы и в целом, вероятно, функция син-

цития повышена. А в случаях ХП-1 (как при доношенной, так и при недоношенной беременности) – функционирующие ядра синцития становятся крупнее и светлее (эухромные), при этом часто встречаются пикнотичные, гиперхромные ядра, расцененные как гибнущие путем апоптоза. Усиленный апоптоз в синцитии ворсинок в таких случаях, очевидно, обусловлен наличием повреждающих факторов (токсемия, гипоксия), а сохранившиеся ядра «работают» с увеличенной нагрузкой (рис. 1).

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования синцитиотрофобласта ворсин плацент при доношенной и недоношенной беременности

Группа	Величина показателя, M±m	
	Площадь ядер синцитиотрофобласта (мкм ²)	Оптическая плотность ядер при окраске по Эйнарсону (усл.ед.опт.пл.)
Гр.С	26,69±1,57	0,320±0,040
ГПд-0	13,37±0,72 [^]	0,488±0,006 [^]
ГПд-1	15,31±1,37 [^]	0,370±0,022 *
ХПд-0	15,49±0,63 [^]	0,312±0,006
ХПд-1	19,45±0,61 [^] *	0,346±0,010 *
ГПн/д-0	15,42±1,3 [^]	0,507±0,03 [^]
ГПн/д-1	13,7±1,25 [^]	0,348±0,01*
ХПн/д-0	15,88±0,6 [^]	0,383±0,007 [^]
ХПн/д-1	23,95±1,56*	0,326±0,010*

[^] - достоверность различия (p<0,05) при сравнении с Гр.С

* - достоверность различия (p<0,05) при сравнении соответствующих подгрупп 0 и 1

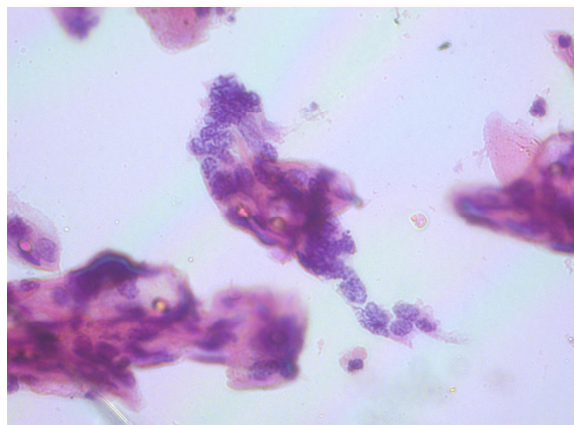


Рис. 1. Гиперплазия ядер синцитиотрофобластного эпителия терминальной ворсинки плаценты (случай ХПд-1). Окраска гематоксилином-эозином. ×400.

Следующим компенсаторным механизмом плацентарной ткани при Пн можно назвать ангиоматоз терминальных ворсинок и увеличение количества синцитио-капиллярных мембран в отдельной ворсинке (рис. 2).

Толщина синцитио-окапиллярных мембран в случаях неактивного течения Пн (как ХП, так и

ГП) оказалась резко, статистически достоверно уменьшена: в гр.С – 3,92±0,18мкм, в гр.ГПд-0 – 2,90±0,23мкм[^], в гр.ХПд-0 – 2,88±0,15мкм[^], в гр.ГПд-1 – 2,42±0,16мкм[^], в гр.ХПд-1 – 2,63±0,10мкм[^].

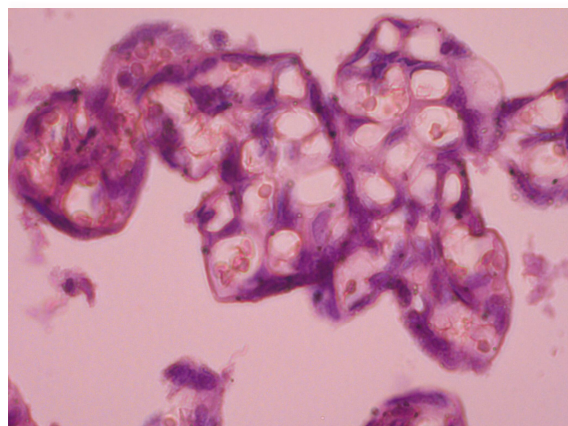


Рис.2 Ангиоматоз терминальных ворсинок плаценты (случай гр.ГПд-1). Окраска гематоксилином-эозином. ×100.

Это истончение обусловлено сильным смещением капилляров терминальных ворсин на периферию, настолько выраженным, что слой

стромы между базальными мембранами синцития и капилляра не просматривается. Часто тонкая синцитио-капиллярная мембрана выглядит выпячивающейся в межворсинчатое пространство.

Замечено, что в декомпенсированных случаях (новорожденный имеет рост ниже среднего, а масса тела может быть нормальной или также уменьшенной) в тонкой синцитио-капиллярной мембране появляется слой склерозированной стромы. Такое состояние наблюдается обычно в гр.ХП-1.

Истончение синцитио-капиллярной мембраны как компенсаторный механизм, нормализующий уровень материнско-плодового обмена при инфекционно-токсическом и, возможно, гипоксическом повреждении плаценты в связи с пиелонефритом у беременной, несет в себе опасность разрыва и возникновения участков прямого контакта материнской и плодовой крови с возможными иммунными последствиями.

Адаптационным ответом синцития на повышенную возможность его повреждения в группах ГП-1 и ХП-1 является гиперпродукция 8-го фактора свертывающей системы крови в синцитии ворсинок, обнаруживаемая при постановке соответствующей иммуногистохимической реакции (рис. 3, 4), с увеличением оптической плотности виллезного слоя синцития (табл. 2) при уменьшении его сохранности. Таким образом, формируются условия для быстрого тромбирования участка поврежденного синцития плацентарных ворсинок.

Относительная длина стенок артерий и вен стволовых ворсин, покрытых эндотелием, меченным на 8-й фактор, оказалась уменьшенной приблизительно в 2-2,5 раза, а оптическая плотность цитоплазмы эндотелиоцитов – увеличенной (табл. 2), что также свидетельствует о повышенной готовности к тромбообразованию, но в случаях активного течения Пн можно предполагать начало декомпенсации этой функции эндотелия, что может быть сигналом повышения проницаемости эндотелиального слоя в гемато-

тканевых барьерах плода.

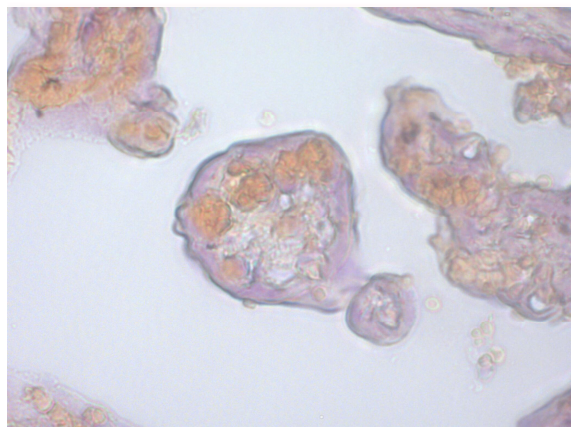


Рис. 3. Антиген-положительная субстанция в синцитиотрофобласте терминальной ворсинки (случай ГПд-0). Иммуногистохимическая реакция на 8 фактор с DAB визуализацией. ×400

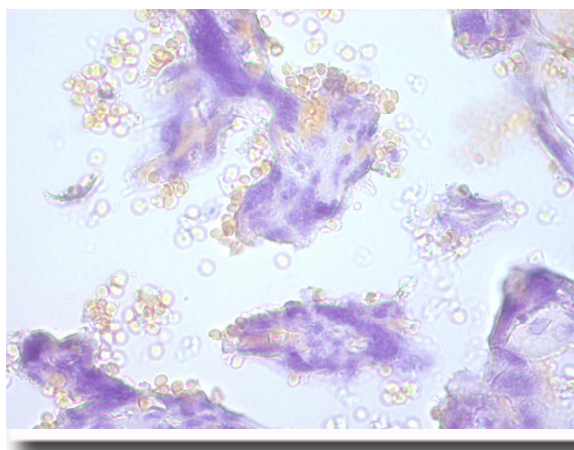


Рис. 4. Доминирование участков с отсутствием антиген-положительной субстанции в синцитиотрофобласте терминальных ворсинок (случай ХПд-1). Агрегация эритроцитов на поверхности ворсинок. Иммуногистохимическая реакция на 8-й фактор с DAB визуализацией. ×400.

Таблица 2

Оптическая плотность антиген-положительной цитоплазмы эндотелия и синцития (усл.ед.опт.пл.), M±m

	Оптическая плотность антиген-положительной цитоплазмы эндотелия	Оптическая плотность антиген-положительной цитоплазмы синцития терминальных ворсинок
Гр.С.	0,141±0,009	0,198±0,007
ГПд-0	0,160±0,003 [^]	0,215±0,008
ГПд-1	0,146±0,006*	0,248±0,009 [^] *
ХПд-0	0,238±0,009 [^]	0,207±0,003
ХПд-1	0,181±0,010* [^]	0,296±0,007 [^] *

[^] - достоверность различия (p<0,05) при сравнении с Гр.С

* - достоверность различия (p<0,05) при сравнении соответствующих подгрупп 0 и 1

Заключение

Известный факт доминирования случаев с нормальными соматометрическими показателями доношенных и недоношенных новорожденных, нередким вынашиванием даже макросомов при возможности вынашивания и гипотрофиков при Пн у беременных объясняется тем, что в ответ на повреждение плацентарной ткани инфекционно-токсической и гипоксической этиологии (мелкоочаговый или диффузный макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат базальной пластинки, присутствие межворсинчатого фибриноида, склероз стромы, очаги кальциноза, тромбирование как сосудов плаценты, так и поверхности ворсинок) происходит формирование компенсаторных механизмов, включающих гипертрофию и гиперплазию структур на разных уровнях: общая гипертрофия плаценты, гиперплазия терминальных ворсинок, гиперплазия ядер синцитиотрофобласта, гиперплазия капилляров терминальных ворсинок, увеличение количества синцитиокапиллярных мембран, гиперплазия и гипертрофия синцитиальных узелков. Установлено, что именно в трансамидиназоположительных случаях компенсаторные механизмы не компенсируют прогрессирующее повреждение плацентарной ткани. В клинике в таких случаях вероятно вынашивание гипотрофика на фоне развивающейся плацентарной недостаточности.

Истончение синцитио-капиллярных мембран имеет место во всех случаях Пн у беременных, одновременно формируя риск их разрыва со

смешиванием плодовой и материнской крови.

Увеличение продукции 8-го фактора свертывающей системы крови в синцитиотрофобласте терминальных ворсинок можно считать адаптационным механизмом в связи с повышенной вероятностью гибели ворсинчатого эпителия при Пн у беременных, т.к. создается предпосылка для быстрого формирования, можно сказать, паритального тромба, восстанавливающего обособленность материнского и плодового кровотока.

Перспективы дальнейших исследований

Настоящее исследование патологической анатомии плаценты при пиелонефрите у беременных установило четкую зависимость между тяжестью повреждения почек (критерий – это отсутствие или наличие трансамидиназы в крови, активность трансамидиназы) и соотношением морфологических проявлений повреждения и компенсаторной гипертрофии-гиперплазии в плаценте на разных уровнях организации материи, т.е. органном, тканевом, клеточном, молекулярном. Настоящее комплексное морфологическое исследование впервые выполнено с учётом данных недорогого, доступного биохимического метода определения наличия и активности специфичного для почечной паренхимы фермента трансамидиназы, который позволит в акушерской практике проводить дифференцированное лечение беременных, опираясь на факт нарастания повреждения плацентарной ткани и неадекватной его компенсации в трансамидиназоположительных случаях пиелонефрита.

Литературные источники References

1. Kesova MI. [Pyelonephritis, obstetric and perinatal aspects (review)]. Problemy reproduktivii. 2004; (5):47-52. Russian.
2. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. Am.J Obstet Gynecol. 2014;(3):210-219.
3. Bilash OV. [Functional and morphofunctional characteristics of the placenta in chronic pyelonephritis in pregnant women]. Akush Ginekol (Mosk). 1987 Apr;(4):24-8. Russian.
4. Khardikov AV, Klimkin AS, Petrov SV. [Changes in fetoplacental complex during pregnancy in women with chronic inflammatory process in the kidneys]. Difficult Patient. 2015; 13(8-9): 5-9. Russia.
5. Styazhkina SN, Chernenkova, ML, Abdullina IR, Mullahetova LM, Omelina LV. [Status of

- placentas with gestational pyelonephritis]. Modern problems of science and education. 2015; (1-1). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17686>. Russian.
6. Zvyagina ON, Lazareva GA, Maltseva AN. [Estimation of the functional condition of a fetus on the outcome of pregnancy in chronic pyelonephritis] Human and his health. 2009; (1):63-7. Russian.
7. Gancheva EV, Parashchuk YS, Gubina-Vakulik GI, Gorbach TV, inventors; Kharkiv national medical university. [A method of diagnosis of renal parenchymal damage in pregnant women with pyelonephritis]. Ukrainian patent UA 108796. 2016 Jul 25. Int. Cl. A61B5/1455. Ukrainian.
8. Tasca K. editor. [Introduction to quantitative cyto-histological morphology]. Bucharest; 1980. 192 p. Russia.

Губіна-Вакулік Г.І., Ганчева О.В., Наумова О.В. Патологічна анатомія плаценти при пієлонефриті у вагітних.

Реферат. Авторами проаналізовано результати комплексного морфологічного дослідження плаценти при пієлонефриті у вагітних жінок при доношеній і пізньої недоношеній вагітності, виконаного з урахуванням даних біохімічного методу визначення наявності та активності специфічного для ниркової паренхіми ферменту трансамідази з метою диференціювати патологічні та компенсаторні зміни в плаценті.

Ключові слова: патологічна анатомія, плацента, пієлонефрит, вагітність.