



ИММУНОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНЕМИЕЙ (обзор литературы)

¹ Отекеева С.С., ¹Баймуратова Л.К. ²Оралбаева Ж.А.

¹Медицинский институт Каракалпакстана,
²Ташкентский педиатрический медицинский институт

✓ Резюме

В статье представлен анализ данных литературы о иммуногистологических изменениях плацент в зависимости от степени тяжести анемии у беременных женщин.

Анализ имеющиеся работы показал, что у женщин с анемией имели место выраженные и умеренно выраженные изменения сосудистого русла хориона независимо от степени тяжести анемии. При анемии средней тяжести имелась хроническая плацентарная недостаточность. Выявленные иммуногистологические изменения в плацентах женщин с анемией подтверждает нарушения функций сосудистого русла.

Заключение: у женщин с анемией нарушается сосудистая адаптация при беременности, приводящая к хронической плацентарной недостаточности, выраженность которой возрастает по мере усугубления анемии.

Ключевые слова: анемия, плацентарная недостаточность, гистологическое и иммуногистологическое исследование плаценты.

КАМҚОНЛИК БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ЙЎЛДОШНИНГ ИММУНОГИСТОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ (адабиётлар шарҳи)

¹Отекеева С. С., ¹Баймуратова Л. К., ²Оралбаева Ж.А.

¹Қорақалпоғистон тиббиёт институти,
²Тошкент педиатрия тиббиёт институти

✓ Резюме

Мақолада ҳомиладор аёлларда камқонликнинг оғирлигига қараб йўлдошнинг иммуногистологик ўзгаришлари ҳақидаги адабиётлар таҳлили келтирилган.

Мавжуд ишларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, қамқонлик бўлган аёлларда камқонликнинг оғирлигидан қатъи назар, хорион қон томирларда аниқ ва мўтадил ўзгаришлар бўлган. Ўртача даражадаги камқонликда сурункали плацента етишмовчилиги аниқланди. Камқонлиги бор бўлган аёлларнинг плацентасида аниқланган иммуногистологик ўзгаришлар қон томирларнинг дисфункциясини тасдиқлайди.

Камқонлик бўлган аёлларда ҳомиладорлик даврида қон томир мослашуви бузилади ва бу сурункали плацента етишмовчилигига олиб келади, бу эса қамқонлик оғирлашиб бориши билан кучаяди.

Калит сўзлар: қамқонлик, йўлдош етишмовчилиги, йўлдошнинг гистологик ва иммуногистологик текшируви.

IMMUNOHISTOLOGICAL CHANGES OF PLACENTAS IN PREGNANT WOMEN WITH ANEMIA (literature review)

¹Otekeeva S.S., ¹Baymuratova L.K., ²Oralbayeva J.A.

¹Medical Institute of Karakalpakstan,
²Tashkent Pediatric Medical Institute

✓ **Resume**

The article presents an analysis of literature data on immunohistological changes of placentas depending on the severity of anemia in pregnant women.

An analysis of the available work showed that women with anemia had pronounced and moderately pronounced changes in the chorionic vascular bed, regardless of the severity of anemia. With anemia of moderate severity, there was chronic placental insufficiency. The revealed immunohistological changes in the placentas of women with anemia confirm the dysfunction of the vascular bed.

Conclusion: in women with anemia, vascular adaptation during pregnancy is disrupted, leading to chronic placental insufficiency, the severity of which increases with the aggravation of anemia.

Key words: anemia, placental insufficiency, histological and immunohistochemical examination of the placenta.

Актуальность

Частота анемии у беременных колеблется от 15 до 30%, причем наиболее распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА), на ее долю приходится около 90% от всех анемий [4]. Одной из важных акушерских проблем является осложнение течения беременности железодефицитной анемией. Актуальность определяется высокой частотой данной патологии (40-80%) [2,21], а также значительным ростом акушерских и перинатальных осложнений [19, 20]. В 75-90% случаев причиной развития анемии во время беременности является дефицит железа [3,4].

ЖДА занимает одно из ведущих мест в структуре экстрагенитальной заболеваемости беременных, так как во время беременности потребность в железе резко увеличивается вследствие высокой потребности в нем плаценты и плода, и возникает дисбаланс поступления и потребности необходимого микроэлемента. По данным отечественных авторов, к концу беременности железодефицитные состояния развиваются практически у всех беременных [7].

Общепринято, что анемия посредством тканевой гипоксии приводит к фето-плацентарной недостаточности [11]. При этом ряд авторов отмечает, что дисфункция плаценты сопровождается снижением гемокоагуляционной активности ее тканей, прогрессивно ухудшая местные условия гемостаза в матке [22]. Данный фактор может служить обоснованием высокой частоты маточных кровотечений у рожениц с анемией. Значимость других факторов, влияющих на частоту осложненных исходов, неизвестна, поскольку в выполненных ранее научных исследованиях комплексного изучения основных звеньев маточного гемостаза при анемии не проводилось. Это затрудняет выработку рациональных принципов эффективной профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений.

Во время беременности происходит существенное истощение запасов железа в организме, что требует его адекватного восполнения. Анемическое состояние нарушает внутриутробное развитие, увеличивает кровопотерю в родах и ухудшает течение послеродового периода.

Дисфункция эндотелия и нарушения системы гемостаза приводят к развитию различных акушерских осложнений [1]. Можно предположить, что именно дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных на фоне экстрагенитальной патологии, провоцирует акушерские осложнения [5-7], хотя данные литературы по этой проблематике разрозненны и противоречивы. При дисфункции эндотелия, имеющей место при анемии, нарушается соотношение выработки веществ, обеспечивающих необходимую сосудистую адаптацию при беременности, в том числе снижается синтез оксида азота, что обуславливает увеличение частоты осложнений беременности, таких как ранние преэклампсии и плацентарная недостаточность [8]. Имплантация и инвазия трофобласта, а также нормальное функционирование плаценты в течение всей беременности возможны при адекватном функционировании эндотелия, что обеспечивает нормальные гемостазиологические взаимодействия [9,10].

Остается актуальной разработка методов, позволяющих снизить частоту геморрагических и гнойно-воспалительных осложнений, тех двух осложнений, связь которых с анемией бесспорно доказана. Поиск методов профилактики плацентарной дисфункции в ранние сроки

беременности представляется наиболее оправданным среди универсальных неспецифических способов повышения компенсаторно-приспособительного потенциала организма беременной [11,16].

Таким образом, с учетом накопившихся новых сведений о диагностике и лечении анемии вовремя гестации, многие позиции требуют пересмотра, что и определяет актуальность выбранной нами темы.

Цель исследования: Изучение анализа данных литературы о гистологических изменениях плацент в зависимости от степени тяжести анемии у беременных женщин.

В патогенезе развития плацентарной недостаточности у рожавших женщин с анемией существенную роль играют гипоксия и окислительный стресс, влияющие на активность супероксиддисмутазы, нейтрализующей отрицательные эффекты перекисных радикалов на фето-плацентарный комплекс [11, 12]. Плацентарная недостаточность у беременных с анемией встречается с частотой 70,1%, с многорождением в анамнезе – 39,5% [2]. Хроническая плацентарная недостаточность – это клинко-морфологический комплекс ответа плода на внешние и внутренние патологические влияния на материнский организм с возможным формированием задержки развития плода [13].

Плацента – комплексный орган, в формировании которого принимают участие производные трофобласта и эмбриобласта, а также дециду-альная ткань (функциональный слой эндометрия, трансформированный в связи с беременностью) и сосуды матки.

На протяжении 10 лунных месяцев (280 дней) плацента проходит весь жизненный цикл развития: зарождение, развитие, функциональный расцвет и старение. При этом все составные компоненты плаценты неуклонно связаны с развитием и потребностями плода.

Зачатки плаценты появляются уже в конце второй недели беременности, после того, как зародыш выходит из маточной трубы и попадает на слизистую оболочку матки, внедряясь в нее как можно глубже. Плацента полностью формируется к 15–16-й нед беременности, после 20-й начинается активный обмен веществ через плацентарные сосуды. С 22-й по 36-ю нед происходит увеличение массы плаценты, которая к 36-й нед достигает полной функциональной зрелости [15].

Основным структурным компонентом плаценты является виллезное дерево, представленное стволовыми, незрелыми промежуточными и мезенхимальными ворсинами (I-II триместры беременности), а также зрелыми промежуточными и терминальными ворсинами (III триместр беременности). Ворсины плаценты на ранних этапах беременности состоят из двух слоев – цитотрофобласта (внутренний слой) и синцитиотрофобласта (наружный слой в виде симпласта). В норме плацента вместе с оболочками (послед) рождается через 10–15 мин после рождения плода. Она подлежит внимательному осмотру для исключения оставшихся фрагментов в полости матки, а также морфологическому исследованию для суждения о течении беременности (отслойки, инфекционных заболеваний и т. п.) [13,14].

Для гистологического исследования готовить парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм. Для обзорной окраски использует гематоксилин и эозин. При световой микроскопии с помощью микроскопа оценивает: соответствие строения виллезного дерева сроку гестации, циркуляторные нарушения, наличие воспалительных изменений и стадии их распространения, степень компенсаторно-приспособительных изменений в плаценте, а при наличии хронической плацентарной недостаточности определяет форму и стадию процесса.

Для количественного анализа кровеносных сосудов оценивает экспрессию в эндотелиальных клетках сосудистого компонента ворсинчатого хориона. Иммуногистохимическое исследование проводится на парафиновых срезах толщиной 5 мкм. Оценивается иммуногистохимическая реакция. Морфометрическим исследованием оценивается, результаты окрашивания и используется компьютерный анализ изображений, полученных на фотографиях с использованием цифровой камеры и в материале от каждой женщины проводить анализ в 5 полях зрения.

По данным исследователей [5,7,19] результаты гистологического исследования плацент по степени анемии показали, что при снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л формируется хроническая плацентарная недостаточность. Состояние сосудистого русла плаценты характеризуется выраженными и умеренно выраженными циркуляторными нарушениями. При этом преобладает слабо выраженные компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте, а также умеренно выраженные и выраженные изменения.

У женщин с уровнем гемоглобина ≥ 70 г/л с выраженными циркуляторными нарушениями в плаценте выявляется изменение по типу гиперваскуляризации и неравномерного полнокровия сосудистого русла и умеренно выраженными компенсаторно-приспособительными изменениями. Со стороны сосудистого русла ворсин хориона промежуточного и терминального уровня отмечается выраженные циркуляторные нарушения на фоне умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных изменений.

В результате проведенного морфометрического анализа установлено, что у женщин с анемией и многоплодием в анамнезе имеются отклонения от нормальных показателей [4,6].

Железодефицитные состояния у беременных развиваются при любом сроке гестации вследствие повышенного потребления и/или недостаточного поступления железа в организм, при этом баланс железа находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА. К числу ведущих причин развития ЖДА у беременных относят: дефицит железа, связанный с его утилизацией на нужды фето-плацентарного комплекса; повышенный расход железа, направленный на увеличение массы циркулирующих эритроцитов; снижение содержания железа в пище; недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (в частности, аскорбиновой кислоты и др.); осложнения беременности и экстрагенитальная патология (гепатоз, преэклампсия), при которых нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо; короткие интервалы между беременностями и родами; ранний токсикоз, препятствующий всасыванию в ЖКТ элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения; многоплодная беременность; лактация [5,6]. Однако снижение уровня гемоглобина в первую половину беременности может быть обусловлено не недостатком факторов кроветворения, а чрезмерным увеличением объема циркулирующей плазмы, то есть формированием гемодилюции беременных.

Наибольшее падение уровней гемоглобина и гематокрита наблюдается между 20-й и 30-й неделями гестации, но начинается с ранних сроков беременности из-за гормонального и иммунологического влияния плодово-плацентарного комплекса [13, 22]. Подобное разведение крови улучшает обмен веществ между матерью и плодом, а также играет важную роль в предупреждении образования тромбов. Кроме того, гемодилюция позволяет отдалить развитие патологических реакций на превышение физиологического объема кровопотери в родах [8, 19, 21]. Допустимыми пределами гемодилюции при беременности считается снижение показателя гематокрита до 32%, гемоглобина до 110 г/л и эритроцитов до 3,6 г/л [7, 12]. Вопрос об отношении к чрезмерному увеличению объема циркулирующей плазмы и снижению указанного гематологического порога остается открытым. Ряд авторов расценивает это состояние как истинную анемию, другие считают, что гемодилюция не требует лечения [18].

Отрицательное воздействие анемии на течение беременности, родов и послеродового периода большинство авторов объясняют тем, что анемия как кислороддефицитное состояние приводит к тяжелым гипоксическим системным тканевым повреждениям (Радзинский В.Е. и соавт., 2016; Kidanto H.L. et al., 2009; Brannon P. M., Taylor C. L., 2017). В плаценте отмечается гипоплазия, снижается уровень прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена (Кенжаева Г.Ю., Айдымбекова А.Б., 2016; Arnold D.L. et al., 2009). В миометрии развиваются дистрофические процессы. Приведенные данные не оставляют сомнений в том, что гипоксический генез осложнений возможен при крайне тяжелой степени анемии, но при легкой и среднетяжелой анемии говорить о гипоксии, как об основной причине неблагоприятного исхода по меньшей мере некорректно. В доступной нам литературе не встретилось ни одного исследования подтверждающее обратное. На современном этапе о наличии гипоксических органных повреждений достоверно можно судить по данным оценки тканевой перфузии. Высокоинформативными методами исследования перфузии тканей являются ультразвуковая доплеровская флоуметрия и транскутанное определение парциального напряжения газов в тканях (Горенков Р.В. и соавт., 2007; Мерц Э., 2011; Козлов Г.А. и соавт., 2012).

Несмотря на то, что гемодилюция развивается в результате естественной гестационной адаптации, преодоление безопасного гематологического порога чревато наступлением кислородного голодания, в первую очередь, тканей плодово-плацентарного комплекса [18]. Это позволяет предположить наличие гемодилюционной формы анемии беременных, возникающей в первом триместре гестации не из-за дефицита пластических веществ, а вследствие неадекватной адаптации организма женщины к наступлению беременности. Так как преодоление безопасного гематологического порога чревато наступлением неспецифической реакции кислородного

голодания плода, чрезмерная гестационная гемодилуция может быть отнесена к факторам риска развития плацентарной недостаточности [1, 10].

В связи с чем, актуальной является необходимость уточнения причин развития чрезмерного увеличения объема циркулирующей плазмы во время беременности, влияния гемодилуции на течение гестационного процесса и состояние развивающегося плода, а также поиск путей снижения развития связанных с ней возможных акушерских осложнений.

Оказалось, неожиданным влияние анемии на вероятность кровотечения в родах, послеродовом и раннем послеродовом периоде: при анемии частота кровотечений достоверно выше, чем в группе сравнения, а величина кровопотери обратна пропорциональна содержанию гемоглобина (Радзинский В.Е., 2011; Magann E.F. et al., 2005; Krafft A., Breymann C., 2011).

В связи с этим, представляется актуальным поиск новых технологий, позволяющих использовать преимущества уже имеющихся, нивелировать их недостатки и достичь возможности широкого применения в профилактике и лечении осложнений не только при кесаревом сечении, но и при патологических родах.

Синдром задержки развития плода в структуре перинатальной заболеваемости и смертности в различных странах занимает значимые позиции [14-17].

Изучение особенностей патогенеза эндотелиальной дисфункции у беременных с анемией и многоплодием в анамнезе является весьма актуальным направлением научных исследований, результатом которых могут быть эффективные практические рекомендации для своевременного прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения состояний, обусловленных дисфункцией эндотелия. Высокочувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки и ткани хориона, которые также относятся к быстропролиферирующим. Расстройство работы генома клеток трофобласта приводит к нарушению эмбриогенеза, нарушению пролиферации ворсин хориона и формированию плаценты, что, в свою очередь, ведет к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, увеличивается количество случаев преэклампсии и отслойки плаценты.

Альтернативную теорию патогенеза органических дисфункций развивают исследования последних лет (Макацария А.Д., 2010; Бобров С.А., 2010; Penn Z., Dixit A., 2006; Arijia V. et al., 2013; Friedrisch J. R., Friedrisch B. K., 2017), указывающие на то, что анемия является индуктором реализации инфекционно-воспалительных заболеваний как причины тканевых повреждений. Так, например, сочетание хронического пиелонефрита с анемией часто приводит к возникновению плацентарной недостаточности, как правило, ее декомпенсированной формы, в то время как хронический пиелонефрит при отсутствии анемии подобных отрицательных последствий не вызывает (Кремлинг Х. и соавт., 1985).

Также, к настоящему времени установлено, что при низких показателях гемоглобина нередко имеет место нормальное содержание железа и трансферрина в крови, а в генезе анемии существенная роль принадлежит дефициту белка в пищевом рационе (Haider, B.A., Bhutta Z.A., 2006; Breymann C. et al., 2017). Это сопряжено с нарушением молекулярных механизмов биосинтеза белка в плаценте, что позволяет отнести недостаточное и несбалансированное по белкам питание женщин во время беременности к важным факторам риска развития плацентарной недостаточности (Milman N. et al., 2005; Nguyen P. et al., 2008; Li Q. et al., 2009).

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают, что у женщин с анемией, способствующей дисфункции эндотелия, нарушается сосудистая адаптация при беременности, приводящая к развитию плацентарной несостоятельности, и создающая неблагоприятные условия пренатального развития плода. Сочетание анемии и многоплодия в анамнезе имеет кумулятивный негативный эффект на развитие плода. Таким образом, внутриутробное развитие плода напрямую зависит от исходного и текущего состояния организма матери, в том числе от наличия анемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдурахманов Ф.М., Расулова Г.Т., Камилова М.Я. Пренатальное развитие плода при беременности высокого риска. Душанбе, РТ: Азия-принт; 2010. 159 с.
2. Вавина О.В. Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция / О.В. Вавина, Т.К. Пучко, М.А. Умралиева // Медицинский совет. – 2018. - № 13. – С. 73-76.

3. Виноградова М.А. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности / М.А. Виноградова, Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 7. – С. 78–82.
4. Воронина И.Д. и др. Ранние прогностические критерии развития плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией / И.Д. Воронина, Т.Г. Щербатюк // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 108–112.
5. Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., Гуляева Н.В. Окислительный стресс в защите при физиологической и патологически протекающей беременности. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 6:33-5.
6. Камилова М.Я., Рахматуллоева Д.М., Ишан-Ходжаева Ф.Р. Медицинские и социальные факторы развития плацентарной недостаточности у беременных женщин в современных условиях Таджикистана. // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; LXIV(6):26-30.
7. Газиева И.А. Особенности функционального состояния эндотелия в первом триместре беременности в зависимости от её исхода. // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014; 3:113-5.
8. Петров Ю.А. и др. Железодефицитная анемия у беременных / Ю.А. Петров, А.Э. Горяева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2018. – № 5-1. – С. 240-244
9. Пулатова А.П., Камилова М.Я., Менгниязова З.Г. Эффективность прегравидарной подготовки у женщин с дефицитом микронутриентов. // *Вестник педагогического университета*. 2015; 2:281-6.
10. Радзинский В.Е. и др. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, О.С. Побединская // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 12. – С. 125-130.
11. Badfar G. et al. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis / G. Badfar, M. Shohani, A. Soleymani et al. // *Fetal Neonatal Med*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1-7.
12. Brannon P.M. et al. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy / P. M. Brannon, C. L. Taylor // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9 (12).
13. Breymann C. et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum / C. Breymann, C. Honegger, I. Hösli, D. Surbek // *Arch Gynecol Obstet*. – 2017. – Vol. 296(6). – P. 1229-1234.
14. Cantor A.G. et al. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / A.G. Cantor, C. Bougatsos, T. Dana et al. // *Ann Intern Med*. – 2015. – Vol. 162. – P. 566–576.
15. Daniilidis A. et al. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. / A. Daniilidis, N. Panteleris, E. Vlachaki et al. // *J Obstet Gynaecol*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1-5.
16. Di Renzo G.C. et al. Iron deficiency anemia in pregnancy / G. C. Di Renzo, F. Spano, I. Giardina et al. // *Womens Health (Lond)*. – 2015. – Vol. 11 (6). – P. 891–900.
17. Friedrisch J.R. et al. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue / J. R. Friedrisch, B. K. Friedrisch // *Biochem Insights*. – 2017. – Vol. 27. – P. 10.
18. Gaillard R. et al. Risk factors and consequences of maternal anaemia and elevated haemoglobin levels during pregnancy: a population-based prospective cohort study / R. Gaillard, P.H. Eilers, S. Yassine et al. // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 2014. – Vol. 28 (3). – P. 213-226.
19. Goonewardene I.M.R. et al. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy / I.M.R. Goonewardene, D.I. Senadheera // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2018. – Vol. 44 (3). – P. 417-424.
20. Haider B.A. et al. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / B. A. Haider, Z. A. Bhutta // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 4. – CD004905.
21. Iglesias L. et al. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review / L. Iglesias, J. Canals, V. Arija // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2018. – Vol. 58 (10). – P.1604-1614.
22. Kalaivani K. et al. Time trends in prevalence of anaemia in pregnancy / K. Kalaivani, P. Ramachandran // *Indian J Med Res*. – 2018. – Vol. 147 (3). – P.268-277.

Поступила 09.08.2022

