

ДИШ ОЛЬГА ГЕННАДЬЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СМЕШАННЫХ ФОРМАХ
ГИПЕРАНДРОГЕНИИ**

14.00.01 – акушерство и гинекология
03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном учреждении Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Агаркова Любовь Аглямовна

доктор медицинских наук, профессор

Логвинов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Коломиец Лариса Александровна

кандидат медицинских наук

Мустафина Лилия Рамильевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится « » _____ 2007 г. в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета Росздрава (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « » _____ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Герасимов А.В.

Введение

Актуальность исследования. Плацентарная недостаточность является одной из ключевых проблем современного акушерства и перинатологии, так как функциональная несостоятельность плаценты приводит к невынашиванию беременности, замедлению роста и развитию плода или к его гибели. Зависимости состояния плода от морфофункциональных изменений в плаценте, в частности, от компенсаторно-приспособительных, инволютивно-дистрофических реакций посвящено большое количество работ (Савельева Г.М., 1991; Анастасьева В.Г., 1997; Радзинский В.Е., 2001; Глуховец Б.И., 2002; Wallenberg Н.С., 2000).

В современных условиях среди факторов риска, обуславливающих высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности, возросла роль эндокринной патологии, в том числе гиперандрогении (ГА) различного генеза. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что гиперандрогения является фактором риска по развитию акушерской патологии, в том числе и плацентарной недостаточности (Раисова А.Т., 1990; Беспалова Т.П., 1999; Абдурахманова Р.А., 2002; Carmina E., 1999). Беременность наступает, в основном, при стертых «неклассических», «позднего начала» формах гиперандрогении, а также при её смешанных формах. Среди больных с ГА эта группа женщин является наиболее многочисленной и составляет до 60 % (Сидельникова В.М., 2002; Breckwoldt M., 2001).

Беременность является пусковым моментом, усугубляющим нарушения стероидогенеза у больных с гиперандрогенией. Осложнения, возникающие при беременности, являются прямым следствием нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники, выраженность которых зависит от степени и длительности патологического процесса (Бархатова Т.П., 1984; Сидельникова В.М., 2002).

Несмотря на то, что проблема плацентарной недостаточности является весьма актуальной в современном акушерстве, вопросы, касающиеся частоты развития, механизмов возникновения и структуры проявлений этого осложнения на фоне гиперандрогении остаются малоизученными. Информация о микроскопических, морфофункциональных особенностях плаценты при данной патологии отсутствует.

Учитывая важнейшее значение плаценты в обеспечении оптимальных условий развития плода в антенатальном периоде, представляется актуальным

изучение морфологических особенностей последов женщин, беременность которых осложнилась плацентарной недостаточностью на фоне гиперандрогении.

Несмотря на общепризнанную стратегию заместительной терапии глюкокортикоидами надпочечниковой и смешанной форм гиперандрогении, в настоящее время нет единого взгляда на тактику ведения беременных с указанным патологическим состоянием. В литературе появились единичные сообщения о неблагоприятном воздействии глюкокортикоидов на плод в период внутриутробного развития (Башмакова Н.В., 2005). Однако, большинство авторов сходятся во мнении, что лечение дексаметазоном необходимо проводить с момента установления беременности для уменьшения сочетанного действия андрогенов на развитие эмбриона. Несомненную пользу в разработку проблемы тактики ведения беременности и коррекции гиперандрогении у беременных женщин смогут внести результаты морфофункционального исследования фетоплацентарного комплекса как у пациенток, получавших медикаментозную коррекцию дексаметазоном, так и не получавших её.

В литературе имеются единичные сообщения о способах назначения и подборе дозировки дексаметазона для коррекции гиперандрогении в зависимости от уровня метаболитов стероидных гормонов в моче (Бархатова Т.П., 1984). Морфологических данных, доказывающих эффективность предложенных способов коррекции гиперандрогении в доступной изучению литературе нет. В связи с этим является актуальным внедрение в повседневную практику схем назначения кортикостероидной терапии, а также контроля компенсации по определению уровня андрогенов и их предшественников в крови, в том числе с помощью экспресс-методов, что особенно важно для диагностики и лечения больных при беременности.

Цель исследования. Изучить клинические особенности состояния фетоплацентарного комплекса на протяжении беременности при смешанных формах гиперандрогении и сопоставить их с характером и степенью морфологических изменений в плаценте после родов.

Задачи.

1. Исследовать состояние фетоплацентарного комплекса на протяжении беременности у женщин с ГА без коррекции дексаметазоном.
2. Определить роль ранней диагностики ГА, проведения предгравидарной подготовки и корригирующей терапии в профилактике осложнений беременности и родов.

3. Изучить морфологические особенности плацент от родильниц с гиперандрогенией.
4. Сопоставить морфофункциональное состояние плаценты с особенностями течения беременности и исходами родов при гиперандрогении.

Научная новизна. Впервые проведено детальное изучение функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных со смешанными формами гиперандрогении. Изучены морфологические особенности плаценты при гиперандрогении, проявляющиеся уменьшением массы плаценты, снижением плацентарно-плодового коэффициента, увеличением удельного объема микропатологии. Выявлены прямые корреляционные связи между гирсутным числом и удельным объемом интравиллезного фибриноида, обратные корреляционные связи между весом новорожденного и удельным объемом фибриноида МВП, между уровнем ХГ и удельным объемом инфарктов плаценты. С помощью гистологических исследований, электронной микроскопии доказано отрицательное влияние гиперандрогении на морфофункциональное состояние плаценты, что приводит к развитию плацентарной недостаточности, подтверждаемой доплерометрическими и ультразвуковыми методами исследования. Предложен способ назначения глюкокортикоидов с целью коррекции смешанной формы гиперандрогении у беременных в зависимости от уровня дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови.

Положения, выносимые на защиту.

1. Гиперандрогения вызывает нарушения функционирования фетоплацентарного комплекса за счет ухудшения маточно-плацентарного кровотока, приводя к морфофункциональным изменениям в плаценте и развитию плацентарной недостаточности.
2. При своевременной диагностике и коррекции смешанных форм гиперандрогении глюкокортикоидами во время беременности в плаценте развиваются структурные изменения преимущественно компенсаторно-приспособительного характера.
3. При отсутствии медикаментозной коррекции гиперандрогении имеют место более выраженные деструктивные изменения плаценты по сравнению с таковыми у женщин, получавших глюкокортикоиды во время беременности, снижается интенсивность компенсаторно-приспособительных реакций.

Практическая значимость работы. Получены новые знания о морфофункциональных изменениях плаценты при гиперандрогении. Обосновано

назначение дексаметазона для профилактики плацентарной недостаточности, как во время беременности, так и при проведении предгравидарной подготовки. Предложен новый способ подбора дозировки дексаметазона для коррекции гиперандрогении у беременных со смешанной её формой в зависимости от уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в сыворотке крови.

Внедрение. Способ назначения дексаметазона в зависимости от уровня ДГЭАС в сыворотке крови (заявка на приоритет № 2005121434 от 07.07.2005) внедрен в практику работы лечебно-профилактических учреждений г. Томска (родильный дом № 4, НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН). Результаты работы используются в учебном процессе при чтении лекций студентам Томского военно-медицинского института по теме «Акушерство и гинекология», на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии СибГМУ по теме «Внезародышевые органы».

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Диагностика и профилактика врожденных пороков развития» (Томск, 2005), X Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Ленинск-Кузнецкий, 2006), Всероссийской конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2006), VIII Конгрессе Международной Ассоциации морфологов (Орел, 2006).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов клинических и морфологических исследований, обсуждения, выводов, библиографического списка, включающего 267 источников, из которых 180 на русском и 87 на иностранном языках. Диссертация содержит 26 таблиц, 3 рисунка, 35 микрофотографий.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ в центральной и местной печати, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

Собственные исследования

Материал и методы исследования.

Клинические методы. Основой клинической части работы явилась оценка состояния фетоплацентарного комплекса у беременных со смешанной формой

гиперандрогении и сопоставление морфологических изменений в плаценте с особенностями течения беременности и исходом родов.

С целью снижения вероятности статистической ошибки, связанной с отбором, использовался метод ограничений. Были сформированы следующие критерии включения/исключения: в исследовании принимали участие беременные, у которых при постановке на учет по беременности выявлен повышенный уровень андрогенов, гирсутизм, нарушения менструальной и репродуктивной функции в анамнезе. Исключались из исследования пациентки со следующими экстрагенитальными заболеваниями: артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, анемия средней и тяжелой степени; наличием перинатально значимых инфекций, а также те, у которых развился гестоз средней и тяжелой степени, изосерологическая несовместимость крови матери и плода.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 75 беременных со смешанной формой гиперандрогении и 25 здоровых беременных, всего 100 человек. Пациентки были разделены на следующие группы:

I – (n = 25) – гиперандрогения выявлена до наступления беременности, пациентки получали предгравидарную подготовку, включающую препарат дексаметазон, прием которого был продолжен во время беременности;

II – (n = 25) – гиперандрогения установлена впервые при настоящей беременности, на протяжении беременности проводилась коррекция гиперандрогении дексаметазоном;

III – (n = 25) – пациентки с гиперандрогенией, не получавшие дексаметазон в связи с отказом от гормональной терапии;

IV – (n = 25) – контрольная группа – соматически здоровые женщины без нарушения репродуктивной функции, с неосложненным течением беременности.

Диагноз гиперандрогении выставляли на основании клинического обследования с учетом жалоб, анамнеза развития заболевания, гормонального исследования, данных соматического и гинекологического статуса. При постановке на учет в сроке до 12 недель беременным всех групп определяли уровень тестостерона и ДГЭАС в сыворотке крови, уровень 17-КС мочи.

Пациенткам I и II групп сразу же после установления повышенного уровня андрогенов назначался дексаметазон. Критериями подбора дозы служили исходные значения ДГЭАС в сыворотке крови. Так, при превышении нормальных показателей ДГЭАС не более чем на 50 % (1,2-1,8 мкг/мл) дексаметазон

назначался в дозировке 0,125 мг/сут, при показателях ДГЭАС от 1,9 до 2,4 мкг/мл (превышение нормальных показателей до 100 %) – в дозировке 0,25 мг/сут, при превышении нормальных показателей ДГЭАС до 150 % (2,5-3,2 мкг/мл) – в дозировке 0,375 мг/сут, при ДГЭАС больше нормы на 200 % (выше 3,2 мкг/мл) – в дозировке 0,5 мг/сут. С целью оценки эффективности дозы дексаметазона повторное определение уровня ДГЭАС в сыворотке крови проводилось через 2 недели после его назначения.

Оценку выраженности гирсутизма проводили по шкале Ферримана-Голлвея. В сроке гестации 16-18 недель проводили оценку гормональной функции плаценты: определяли уровень α -фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови матери.

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса проводилось ультразвуковое, доплерометрическое исследование, непрямая кардиотокография. Ультразвуковое исследование (УЗИ) осуществлялось абдоминальным конвексным датчиком 3,5 МГц на аппарате «Aloka – SSD 1400» (Япония), которым определяли biparietalный размер головки плода, средний диаметр грудной клетки и живота, длину бедра, толщину, локализацию плаценты, степень соответствия её «зрелости» гестационному сроку, а также наличие или отсутствие дополнительных патологических включений (кисты, кальцинаты и др.). Фетометрические показатели сопоставляли с нормой для определенного срока беременности.

В сроках гестации 20, 30 недель и перед родами с помощью доплерометрии оценивали характер гемодинамики в артериях пуповины, средней мозговой артерии плода и маточных артериях. Для качественного анализа состояния кровотока вычисляли индексы сосудистого сопротивления: систоло-диастолическое отношение, индекс резистентности и пульсационный индекс.

С целью оценки внутриутробного состояния плода после 32-х недель беременности использовали наружную (непрямую) кардиотокографию (КТГ) с применением аппарата «Sonicaid TEAM CARE Oxford instruments». Кардиотокографию проводили с интервалом в 2 недели до срока родов. Оценку кардиотокограмм производили в зависимости от показателя состояния плода по шкале W. Fischer (1973): 8-10 баллов указывали на удовлетворительное состояние плода, 6-7 баллов – на начальные проявления внутриутробной гипоксии плода, 4-5 баллов – на выраженные нарушения состояния плода, ниже 4-х баллов – на критическое состояние плода.

Морфологические методы.

Изучение плаценты начинали сразу после ее отделения. Морфометрия плаценты включала в себя органометрию, макрометрию и гистостереометрию. Не исследовались плаценты после преждевременных родов, операций кесарева сечения, ручного отделения плаценты и выделения последа.

1) Органометрия плаценты. Прежде всего, проводили определение массы плаценты без оболочек с культей пуповины не более 1 см, затем ее объема по вытесненной воде в мерном цилиндре. Далее делали отпечаток на миллиметровой бумаге, по которому определяли площадь материнской поверхности плаценты. Высчитывали плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) – отношение массы плаценты к массе плода.

2) Гистостереометрия плаценты. Забор материала проводили следующим образом: в случайном порядке через всю толщу плаценты вырезали по два образца размером $1,5 \times 0,8$ см из центральной (около пуповины), краевой (ближе к краю плаценты) и парацентральной (между ними) зон таким образом, чтобы в них обязательно были хориальная пластинка, слой ворсинчатого хориона и материнская поверхность. Кусочки брали вне макроскопически видимых патологических очагов. Далее материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине по Лилли (1965), перед постановкой гистохимических реакций – в жидкости Карнуа и проводили по общепринятым методикам обезвоживания с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

На препаратах определяли удельный объем (%) различных компонентов плаценты, используя стереометрическую сетку Г.Г. Автандилова (1990), вмонтированную в окуляр микроскопа. Учет точек в стереометрических полях вели по следующим компонентам плаценты: хориальной пластинке, базальной пластинке, межворсинчатому пространству (МВП), фибриноиду МВП, строме ворсин, сосудам, хориальному эпителию, плодovому фибриноиду, синцитиальным почкам, периферическим трофобластическим элементам (ПТЭ), склееным ворсинкам, инфарктам, кальцификатам.

Выявление нейтральных гликопротеидов и гликогена в тканях плаценты производили с помощью ШИК-реакции (контроль амилазой слюны). Проводили окраску препаратов пикрофуксином по Ван-Гизону для оценки состояния соединительной ткани, а также альциановым синим по Стивдмену при pH 1,0 для выявления сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ).

Изучение ультраструктуры плаценты проводили с помощью трансмиссионной электронной микроскопии. Для этого взятую ткань фиксировали в забуференном 0,1 М какодилатным буфером (рН 7,4) 2,5 % растворе глутарового альдегида, постфиксировали в 1% растворе четырехокси осмия. Затем материал дегидратировали в этиловых спиртах восходящей концентрации и заливали в смесь эпон-аралдит. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультротоме “Ultrotom III” (“LKB”, Швеция). Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и просматривали в электронном микроскопе “JEM-100 CX II” (“JEOL”, Япония).

При проведении статистических методов исследования использовали стандартные программные продукты «MS Excel 2000» и STATISTICA FOR WINDOWS VERSION 5.0. Применяли следующие методы статистического анализа: расчет описательных статистик (выборочное среднее – M , выборочное среднее квадратическое отклонение – m), сравнение средних значений количественных показателей по критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Попарное сравнение средних значений количественных показателей проводилось в предположении, что обе генеральные совокупности имеют нормальное распределение (проверка по критерию Колмогорова) и одинаковые дисперсии. Различия сравниваемых результатов считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для получения информации о тесноте связи между морфологическими и клиническими параметрами производился расчет коэффициента линейной корреляции Пирсона. Качественная оценка тесноты связи производилась согласно Г.Ф. Лакину (1968): при r от 0,1 до 0,5 – как слабая, при r от 0,5 до 0,7 – средняя и при r от 0,7 и выше – сильная.

Результаты и их обсуждение

Для решения поставленных задач на первом этапе была проведена сравнительная оценка состояния фетоплацентарного комплекса у беременных со смешанной формой гиперандрогении как на фоне коррекции дексаметазоном, так и без неё. У всех пациенток с гиперандрогенией наблюдалась угроза прерывания беременности, что потребовало госпитализации в стационар и проведения курсов «сохраняющей» и метаболической терапии.

Показатели гормонального скрининга пациенток при постановке на учет по беременности в сроке до 12 недель представлены в таблице 1.

Таблица № 1

Показатели уровня стероидных гормонов и 17-КС у беременных с гиперандрогенией в I триместре беременности

Группа беременных	ДГЭАС, мкг/мл, M±m	Тестостерон, мкг/мл, M±m	17-КС, мкмоль/сут M±m
I	2,21±0,28 ^{IV}	4,6±1,02 ^{IV}	35,74±1,88
II	1,75±0,3 ^{IV}	4,9±0,88 ^{IV}	38,5±1,54 ^{IV}
III	2,18±0,22 ^{IV}	5,3±1,12 ^{IV}	40,02±1,64 ^{IV}
IV (контрольная)	0,88±0,18 ^{I,II,III}	3,8±0,18 ^{I,II,III}	31,3±0,9 ^{II,III}

Примечание: индексы обозначают статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$): I - с I группой; II – со второй группой, III – с третьей группой, IV – с четвертой группой. В последующих таблицах обозначения аналогичны.

Как показали гормональные исследования, у 8 (32 %) обследованных женщин из I группы, у 10 (40 %) из II группы и у 7 (28 %) из III группы, несмотря на нормальные значения 17-КС мочи, было выявлено повышение уровня ДГЭАС и тестостерона, что в сочетании с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности, повышением гирсутного числа подтверждало наличие у них гиперандрогении.

При анализе репродуктивной функции выявили, что средний возраст менархе у пациенток со смешанными формами гиперандрогении достоверно не отличался от такового в контрольной группе. Наши данные отличаются от результатов ряда авторов (Боткина Т.В., 2001; Дедов И.И., 2003), свидетельствующих о том, для гиперандрогении характерно позднее менархе (после 14 лет). Вероятно, эти различия объясняются тем, что беременность наступает, в основном, при так называемых «стертых» или малосимптомных формах гиперандрогении, когда отсутствуют выраженные нарушения в репродуктивной системе.

При проведении гормонального скрининга в 16-18 недель беременности обнаружено, что показатели секреции ХГ и АФП статистически значимо не отличались между собой по группам ($p > 0,05$). Только у 3 беременных с гиперандрогенией из II группы (12 %) и у 5 беременных из III группы (20 %) имелся низкий уровень ХГ, при этом уровень АФП соответствовал норме. Всем пациенткам с нарушениями гормонального скрининга была проведена

пренатальная диагностика (кордоцентез), в результате которой хромосомных аномалий выявлено не было. Вероятно, это можно объяснить тем, что плацентарная недостаточность на фоне гиперандрогении является вторичной и развивается в более поздние сроки беременности, не изменяя показатели гормонального скрининга в I триместре.

Через 2 недели после начала коррекции гиперандрогении дексаметазоном в I и II группах проводилось повторное определение уровня ДГЭАС в сыворотке крови. По истечении указанного периода терапии дексаметазоном согласно предложенным критериям уровень ДГЭАС снизился у беременных I группы до $1,16 \pm 0,58$ мкг/мл или на 47,5 % ($p < 0,05$), у беременных II группы – до $1,12 \pm 0,15$ мкг/мл или на 28,5 % ($p < 0,05$), что соответствовало нормальным показателям для данного срока беременности. В дальнейшем контроль уровня ДГЭАС осуществлялся 1 раз в месяц, причем при нормализации показателей прием дексаметазона не прекращали, а продолжали до срока 35-36 недель.

Известно, что оптимальным местом для плацентации является задняя стенка и область дна матки, где имеется дополнительное кровоснабжение, осуществляемое ветвями яичниковых артерий (Глуховец Б.И., 2002). В связи с этим нами была изучена локализация плаценты в полости матки по данным ультразвукового исследования при гиперандрогении. Локализацию плаценты по передней, наименее кровоснабжаемой стенке матки мы расценивали как фактор риска по возникновению плацентарной недостаточности. Полученные данные представлены на рис.1.

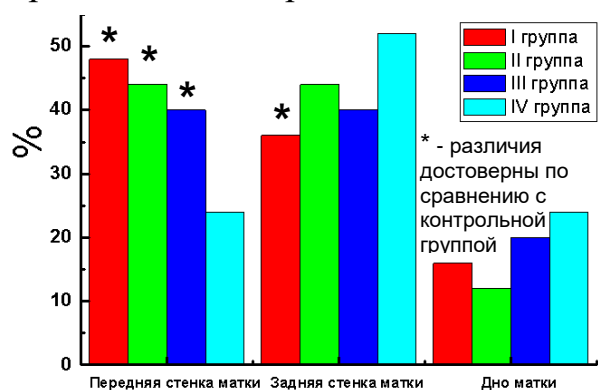


Рис.1. Локализация плаценты в полости матки при гиперандрогении.

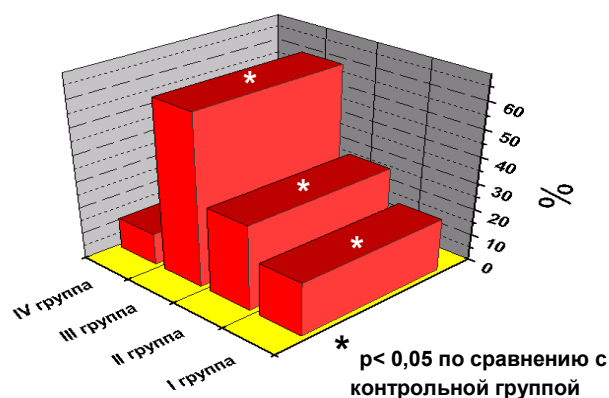


Рис.2. Частота «преждевременного старения» плаценты у беременных с гиперандрогенией.

Наши результаты показали, что при гиперандрогении в достаточно высоком проценте случаев (до 50 %) плацента располагается по передней, наименее кровоснабжаемой стенке матки, что, как подтверждается нашими

исследованиями, в дальнейшем неблагоприятно отражается на её морфофункциональном состоянии. В группе здоровых беременных плацента достоверно чаще располагалась по задней стенке матки и в её дне ($p < 0,05$).

Важным диагностическим критерием состояния фетоплацентарного комплекса является определение структуры плаценты. При неосложненном течении беременности структурные изменения в плаценте происходят параллельно развитию и созреванию плода, что создает оптимальные условия для его развития. Известно, что одним из критериев плацентарной недостаточности является несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, причем речь идет как о преждевременном созревании плаценты, так и об её патологической незрелости. Нами выявлена частота «преждевременного старения» плаценты при гиперандрогении по данным ультразвукового исследования (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что «преждевременное старение» плаценты при гиперандрогении во всех группах (I, II, III) встречалось статистически значимо чаще, чем в группе здоровых женщин, однако наиболее высокая частота несоответствия зрелости плаценты гестационному сроку наблюдалась при отсутствии медикаментозной коррекции гиперандрогении (III группа). При гистологических исследованиях препаратов плацент отмечались зоны промежуточных незрелых, промежуточных дифференцированных ворсин.

Также была проведена оценка других характеристик плаценты, которые могут иметь значение при формировании фетоплацентарной недостаточности: это дополнительные патологические включения в структуре плаценты (кисты, кальцинаты), расширение межворсинчатого пространства, добавочные доли плаценты и др. В группе пациенток с гиперандрогенией, не получавших медикаментозной коррекции (III группа), достоверно чаще встречались такие патологические изменения, как кисты плаценты и расширение межворсинчатого пространства по сравнению с I, II и IV группой. Частота встречаемости кальцинатов, добавочных долей плаценты статистически значимо не отличалась в I, II и III группах пациенток с гиперандрогенией, но была достоверно выше, чем в группе здоровых беременных.

Изучены степень и характер нарушений при доплерометрическом исследовании в зависимости от времени выявления и наличия или отсутствия коррекции гиперандрогении (рис. 3-5). В группе здоровых беременных были

выявлены нарушения МПК I A степени у 4 % пациенток, что вероятно, объясняется наличием у них идиопатической плацентарной недостаточности.

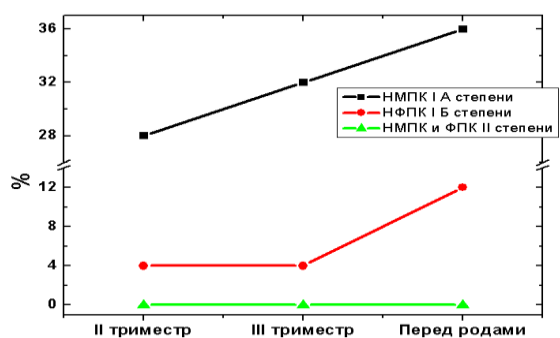


Рис. 3. Результаты доплерометрии у беременных с ГА, получавших предгравидарную подготовку ($p < 0,05$)

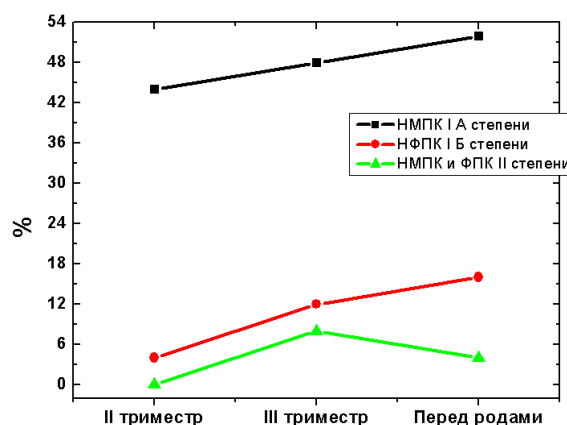


Рис. 4. Результаты доплерометрии у женщин с ГА, выявленной во время беременности ($p < 0,05$)

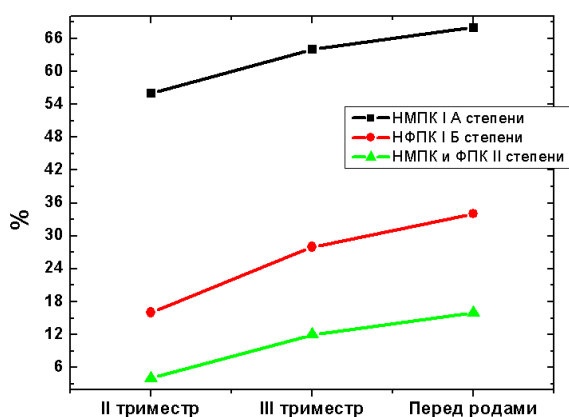


Рис. 5. Результаты доплерометрии у беременных с ГА без лечения ($p < 0,05$)

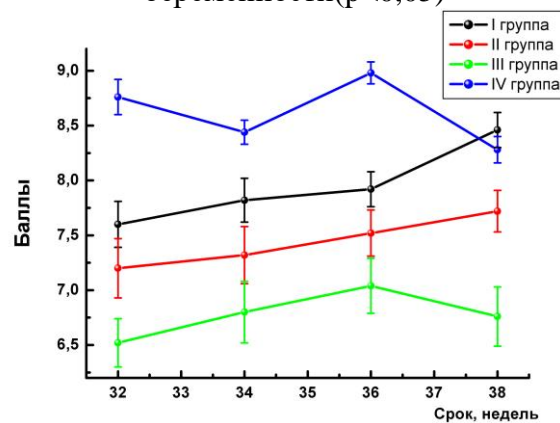


Рис. 6. Динамика показателей кардиотокографии у беременных с ГА ($p < 0,05$)

Таким образом, проводя сравнительную оценку между основными группами, обращает на себя внимание то, что нарушения МПК и ФПК I A, I B и II степени статистически значимо чаще были выявлены у беременных с гиперандрогенией, не получавших медикаментозной коррекции дексаметазоном. С наименьшей частотой плацентарная недостаточность, по данным доплерометрии, развилась в группе беременных с гиперандрогенией, получавших предгравидарную подготовку. Преобладали нарушения маточно-плацентарного кровотока I A степени.

Изучены показатели кардиотокографии у беременных с гиперандрогенией, учитывая время её выявления и наличия или отсутствия коррекции дексаметазоном. У беременных контрольной группы признаков внутриутробной гипоксии плода по данным кардиотокографии выявлено не было. Полученные результаты представлены на рисунке 6. При медикаментозной коррекции

гиперандрогении частота развития внутриутробной гипоксии плода была очень низкой и составляла до 8 % наблюдений. Достоверно чаще внутриутробная гипоксия плода, по данным антенатальной кардиотокографии, встречалась в группе беременных с гиперандрогенией, не получавших медикаментозной коррекции дексаметазоном. Выраженные нарушения состояния плода встречались в 2 раза реже у пациенток, получавших дексаметазон во время беременности.

Анализ течения родов показал, что все они были срочными, статистически значимых различий в продолжительности родового акта между группами не выявлено. Наиболее частыми осложнениями были несвоевременное отхождение околоплодных вод и аномалии родовой деятельности, причем слабость родовой деятельности встречалась наиболее часто.

Учитывая то, что одним из основных критериев состояния новорожденных является его масса, нами был проведен анализ веса новорожденных при гиперандрогении. Результаты показали, что в группе беременных с гиперандрогенией, получавших медикаментозную коррекцию, частота рождения детей с массой тела менее 3-х кг составляла до 8 %, а с массой более 4 кг практически не отличалась от таковой в контрольной группе. Напротив, при отсутствии медикаментозной коррекции гиперандрогении на протяжении беременности частота рождения детей с внутриутробной задержкой развития была достоверно выше и достигала 32 %.

При изучении органомерических параметров плаценты нами были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица № 2

Органомерические показатели плаценты при гиперандрогении, $M \pm m$

Параметры	I группа	II группа	III группа	IV группа (контрольная)
Средняя масса плаценты, г	565,88±11,1	463,92±17,2 ^{I,IV}	402,8±24,24 ^{I,IV}	575,72±37,5 ^{II,III}
Средний объем плаценты, мл.куб.	454,23±17,25 ^{III,IV}	416,96±14,18	404,04±14,88 ^I	408,72±28,63 ^I
Площадь материнской поверхности, см.куб.	260,56±8,13	236,84±15,14	278,48±18,68	247,64±19,59
Плацентарно-плодовый коэффициент	0,155±0,006 ^{III}	0,138±0,008	0,120±0,004 ^{I,IV}	0,159±0,006 ^{III}

Из таблицы видно, что средняя масса плаценты при гиперандрогении во II и III группах меньше, чем в контрольной группе. Кроме того, в группе пациенток, не получавших медикаментозной коррекции (III группа), масса плаценты достоверно ниже, чем у пациенток с гиперандрогенией, принимавших дексаметазон (II группа). Что касается площади материнской поверхности плаценты, то статистически значимых различий между группами не обнаружено.

При подсчете плацентарно-плодового коэффициента показано, что он был достоверно ниже при гиперандрогении, чем в группе здоровых женщин, что говорит о снижении удельного объема плацентарной ткани на единицу массы тела новорожденного. В литературе существует мнение, что увеличение массы плаценты является объективным морфологическим критерием развернутых в полной мере компенсаторных реакций, тогда как гипотрофические изменения свидетельствуют об отсутствии или неполноценности каких-либо приспособительных процессов (Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., 2002). Что касается вариантов прикрепления пуповины к плаценте, то в большинстве случаев оно было центральным и составляло от 88 до 96 %. Краевое прикрепление пуповины наблюдалось в группе здоровых женщин в 4 % случаев, в I группе – в 12 % случаев, во II группе – в 20 % случаев, а в III группе – в 24 % наблюдений. Крайне неблагоприятное оболочечное прикрепление пуповины имело место лишь у одной пациентки из II группы, что сопровождалось сочетанным нарушением маточно-плацентарного и плодового кровотока II степени, беременность закончилась рождением доношенного ребенка с ВЗРП.

При гистостереометрическом исследовании выявлено, что, как в контрольной группе, так и при гиперандрогении, удельный объем хориальной пластинки в центральной зоне плаценты почти в 2 раза больше по сравнению с таковым в парацентральной и краевой зонах. Со стороны плодной поверхности хориальная пластинка покрыта цилиндрическим амниотическим эпителием, располагающимся на подлежащей базальной мембране. Основу хориальной пластинки составляли тонкие, параллельно расположенные коллагеновые волокна, а также крупные кровеносные сосуды. В просвете некоторых сосудов наблюдались тромбы, преимущественно в краевой зоне. Строму базальной пластинки составляла волокнистая соединительная ткань, в которой определялись крупные децидуальные клетки с четкими границами, овальной формы, с центрально расположенным ядром и оксифильной цитоплазмой. Ворсинчатый хорион был представлен, в основном, терминальными ворсинами, свободно

лежащими в межворсинчатом пространстве, а также якорными, стволовыми и промежуточными зрелыми ворсинами. Стволовыми ворсинами представлена большая часть ворсинчатого дерева в зоне хориальной пластины.

Объективным гистологическим критерием, по которому можно судить о функциональном состоянии терминальных ворсин, является степень их кровенаполнения. Нами был изучен удельный объем сосудистого русла ворсин отдельно в центральной, парацентральной и краевой зонах плаценты при гиперандрогении. Учитывались все сосуды независимо от их калибра. В группе беременных с гиперандрогенией, выявленной во время беременности (группа II), удельный объем сосудистого русла не отличался от такового в контрольной группе. При проведении предгравидарной подготовки и коррекции гиперандрогении во время беременности (группа I) было выявлено увеличение удельного объема сосудистого русла. Общая микроскопическая картина при этом характеризовалась гиперемией и гиперплазией капилляров, гипертрофией и гиперплазией терминальных ворсин. У пациенток, не получавших дексаметазон, выявлено статистически значимое снижение удельного объема сосудистого русла по сравнению с наблюдаемым в группе здоровых женщин. Кроме того, в некоторых случаях наблюдался выраженный фибриноидный некроз, гиалиноз и склероз сосудистой стенки вплоть до полного закрытия просвета сосудов.

При определении удельного объема межворсинчатого пространства выявлено, что он был при гиперандрогении во всех группах достоверно ниже, чем в группе здоровых беременных. Максимально низкий объем МВП наблюдался в группе женщин, не получавших медикаментозную коррекцию гиперандрогении (табл. 3).

Таблица № 3

Удельный объем межворсинчатого пространства плаценты при гиперандрогении, %, $M \pm m$

Зоны плаценты	I группа	II группа	III группа	IV группа (контрольная)
Центральная	24,5±0,91 ^{II,III,IV}	20,47±1,05 ^{I,IV}	19,52±3,46 ^{I,IV}	27,75±0,48 ^{I,II,III}
Парацентральная	24,59±0,71 ^{II,III}	19,59±0,99 ^{I,IV}	17,2±3,83 ^{I,IV}	26,41±0,85 ^{II,III}
Краевая	23,33±0,42 ^{II,III,IV}	19,82±0,97 ^{I,III,IV}	14,12±3,2 ^{II,III,IV}	27,58±0,95 ^{I,II,III}

Известно, что при снижении перфузии межворсинчатого пространства нарушается обмен газов и питательных веществ между матерью и плодом, что неблагоприятным образом может сказываться на состоянии новорожденного. Поскольку объем МВП в определенной степени зависит от объема находящегося в нем межворсинчатого фибриноида, то, как и следовало ожидать, наименьший удельный объем МВП выявлен у пациенток III группы. Что касается содержания внутриворсинчатого фибриноида, то его удельный объем при гиперандрогении был почти в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Статистически значимых отличий между I, II и III группами выявлено не было.

Синцитиальные почки, или узелки рассматриваются как один из показателей компенсаторных реакций (Анастасьева В.Г., 1997; Глуховец Б.И., 2002). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что удельный объем синцитиальных почек при гиперандрогении во всех группах достоверно выше, чем в контрольной группе, что говорит о достаточно высоком напряжении компенсаторных возможностей плаценты при данной патологии (табл. 4).

Таблица № 4

Удельный объем синцитиальных почек в плаценте при гиперандрогении, %, $M \pm m$

Зоны плаценты	I группа	II группа	III группа	IV группа (контрольная)
Центральная	2,51±0,12 ^{IV}	2,41±0,1 ^{IV}	2,34±0,35 ^{IV}	1,19±0,11 ^{I,II,III}
Парацентральная	2,54±0,1 ^{IV}	2,42±0,09 ^{IV}	2,59±0,14 ^{IV}	1,16±0,22 ^{I,II,III}
Краевая	2,97±0,05 ^{IV}	2,61±0,08 ^{IV}	2,92±0,22 ^{IV}	1,27±0,19 ^{I,II,III}

Изучение удельного объема микропатологии (склеенные ворсины, зоны инфарктов и кровоизлияний) показало, что при гиперандрогении (во всех группах) он превышал в 2 раза таковой в группе здоровых женщин. Что касается отложения солей кальция в тканях плаценты, имеющих вид базофильных включений с выраженным полиморфизмом, то нами не выявлено каких-либо четких взаимосвязей с наличием или отсутствием гиперандрогении.

Содержание гликопротеидов и гликозаминогликанов (ГАГ) обычно увеличивалось в строме патологически измененных ворсин, что было отмечено нами в плацентах родильниц с гиперандрогенией, не получавших медикаментозной коррекции (III группа). Количество ГАГ возрастало при гиперандрогении во всех зонах плаценты, повторяя динамику распределения

фибриноида МВП, что свидетельствует о существенном их накоплении в нем. Кроме того, высокое содержание гликозаминогликанов наблюдалось в стромах фиброзно измененных и гиалинизированных ворсин, в стенках суженных и облитерированных сосудов, что, по данным литературы, понижает их проницаемость и тем самым нарушает материнско-плодовый обмен (Глуховец Б.И., 2002).

В группе пациенток, не получавших медикаментозной коррекции гиперандрогении, наблюдалось снижение запасов гликогена в децидуальных клетках плаценты, которое было прямо пропорционально степени выраженности в ней инволютивных процессов.

При проведении электронномикроскопического исследования плацент нами выявлены как компенсаторно-приспособительные реакции, так и деструктивные процессы, приводящие к недостаточности её функции. В плацентах при гиперандрогении в большинстве случаев наблюдали урежение или полное отсутствие слоя микроворсинок на поверхности симпластотрофобласта при сохранении подлежащих митохондрий, резкое расширение цистерн эндоплазматической сети, отек митохондрий, выраженное утолщение базальной мембраны. Кроме того, наблюдалось обеднение цитоплазмы органеллами (митохондрии, гранулярная сеть, лизосомы и др.). Отмечались гиперконденсация хроматина в ядрах синцитиотрофобласта, грубая вакуолизация и деструкция цитоплазмы, уменьшение объема межворсинчатого пространства.

При гиперандрогении без коррекции наблюдалась более выраженная ультраструктурная патология ворсин, проявляющаяся значительным утолщением плацентарного барьера за счет разрастания коллагеновых волокон в стромах, что ведет к нарушению его диффузионных свойств. Также было характерно расширение слоя интердигитаций над базальной мембраной, что свидетельствует о крайнем напряжении структур, ответственных за транспорт питательных веществ через плацентарный барьер (Милованов А.П., 1999).

Проведенный корреляционный анализ между 17 клиническими и 19 морфометрическими параметрами показал, что тесных корреляционных связей довольно мало, однако наиболее достоверно о морфофункциональном состоянии плаценты можно судить по уровню некоторых плацентарных и материнских гормонов (ДГЭАС, ХГ, АФП), корреляционные связи которых с параметрами плаценты отмечены во всех группах и чаще всего с объемом межворсинчатого пространства, пери- и интравиллезного фибриноида, синцитиальных почечек.

Необходимо отметить тот факт, что между показателями гирсутного числа, исходного уровня ДГЭАС в сыворотке крови матери, а также между объемом некротически измененных ворсин, плодового фибриноида имеются довольно прочные корреляционные связи. Отсюда можно предположить, что гиперандрогения вызывает определенные структурно-функциональные изменения в плаценте и способствует развитию плацентарной недостаточности.

Выводы.

1. У беременных со смешанными формами гиперандрогении развивается плацентарная недостаточность, проявляющаяся инволютивно-дистрофическими и компенсаторно-приспособительными морфологическими изменениями, «преждевременным старением» плаценты, нарушениями маточно- и фетоплацентарного кровотока, приводящая к внутриутробной задержке развития плода.
2. Коррекция гиперандрогении глюкокортикоидами снижает частоту субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности по данным ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследований, активизирует компенсаторные реакции клеточно-тканевых элементов плаценты. При отсутствии медикаментозной коррекции гиперандрогении развивается гипоплазия плаценты, гипотрофия плода, происходит снижение плацентарно-плодового коэффициента.
3. Гиперандрогения у беременных вызывает в плаценте уменьшение удельного объема сосудов ворсин, межворсинчатого пространства, избыточное отложение фибриноида, увеличение удельного объема «склеенных» ворсин, зон инфарктов и кровоизлияний в 2 раза по сравнению с таковым в группе здоровых беременных. Проведение предгравидарной подготовки и коррекция гиперандрогении активизирует компенсаторно-приспособительные реакции плаценты, проявляющиеся увеличением удельного объема фетальных сосудов и двухкратным повышением удельного объема синцитиальных узелков.
4. Выявлены корреляционные связи между степенью выраженности гиперандрогении, особенностями течения беременности, исходом родов и морфологическими изменениями в плаценте: прямые связи между гирсутным числом и удельным объемом интравиллезного фибриноида, исходным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата и удельным объемом микропатологии в группе гиперандрогении без коррекции.

Обратные корреляционные связи выявлены между весом новорожденного и объемом фибриноида межворсинчатого пространства, весом новорожденного и удельным объемом «склеенных» ворсин, между уровнем хорионического гонадотропина и удельным объемом инфарктов плаценты, уровнем альфа-фетопротеина и удельным объемом сосудистого русла плаценты.

Практические рекомендации.

1. С целью нормализации повышенного уровня андрогенов, профилактики развития субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности у женщин со смешанными формами гиперандрогении следует назначать дексаметазон при планировании беременности в рамках предгравидарной подготовки, а у беременных с момента выявления повышенного уровня андрогенов.

2. При смешанных формах гиперандрогении в зависимости от повышения уровня ДГЭАС в сыворотке крови дексаметазон назначается следующим образом: при показателях от 1,2 до 1,8 мкг/мл назначают дексаметазон в дозировке 0,125 мг/сут, при показателях от 1,9 до 2,4 мкг/мл назначают дексаметазон в дозировке 0,25 мг/сут, при показателях от 2,4 до 3,2 мкг/мл назначают дексаметазон в дозировке 0,375 мг/сут, при показателях 3,2 мкг/мл и выше назначают дексаметазон в дозировке 0,5 мг/сут. Через две недели следует повторно определить уровень андрогенов, и дозу дексаметазона постепенно снизить до минимальной эффективной. В дальнейшем контроль уровня ДГЭАС осуществляется 1 раз в месяц, при нормализации показателей прием дексаметазона не прекращают, а продолжают до срока 35-36 недель.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности при беременности, протекающей на фоне гиперандрогении // Материалы VII Российского Форума «Мать и Дитя». – Москва, 2005. – С. 64-65 (соавт.: Н.А. Габитова, С.В. Логвинов, Л.А. Агаркова).
2. Морфологические особенности плаценты при гиперандрогении // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6. - № 5. – С. 16-19 (соавт.: Л.А. Агаркова, С.В. Логвинов, Н.А. Габитова, Г.А. Дикке).
3. Клинико-морфологические аспекты состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с гиперандрогенией // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. - № 4. – С. 126-132 (соавт.: С.В. Логвинов, Л.А. Агаркова, Н.А. Габитова, О.А. Тихоновская).

4. Морфофункциональное состояние плаценты при гиперандрогении // Хирургия, морфология, лимфология. – 2006. - Т. 3. - №5. - С.10-14 (соавт.: Н.А. Габитова, Л.А. Агаркова, С.В. Логвинов).
5. Оценка состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией // Материалы VII конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – Томск, 2006. – С. 83-84.
6. Новый подход к терапии надпочечниковой гиперандрогении у беременных // Материалы XIII национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2006. – С.47 (соавт.: Л.А. Агаркова, Г.Б. Дикке, Н.А. Габитова, Н.Г. Белова, И.Ю. Бухарина, Н.Н. Мороз, А.С. Сельский).
7. Особенности строения плаценты на фоне гиперандрогении // Материалы XIII национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2006. – С.47 (соавт.: Л.А. Агаркова, С.В. Логвинов, Г.Б. Дикке, Н.А. Габитова).
8. Макромикроскопические особенности плаценты при гиперандрогении // Материалы X Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии». – Ленинск-Кузнецкий, 2006. - № 2. – С. 27-29 (соавт.: Л.А. Агаркова, Г.Б. Дикке, С.В.Логвинов, Н.А.Габитова).
9. Клинико-лабораторное обоснование нового подхода к диагностике и терапии гиперандрогении надпочечникового генеза у беременных // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. - № 2(25). – С.18-20 (соавт.: Н.А. Габитова, Н.А. Белова, Л.А. Агаркова, Г.Б. Дикке).
10. Особенности строения плаценты у родильниц с гиперандрогенией // Морфология. – 2006. - №4. – С.76 (соавт.: С.В. Логвинов, Л.А. Агаркова, Н.А. Габитова).
11. Новое в диагностике и терапии гиперандрогении надпочечникового генеза у беременных // Сибирский медицинский журнал. – 2006. - № 5. – Т. 21. – С. 115-118 (соавт.: Н.А. Габитова, Л.А. Агаркова, Н.Г. Белова).
12. Особенности комплексного портрета беременных с гиперандрогенией // Сибирский медицинский журнал. – 2006. - № 5. – Т. 21. – С. 102-105 (соавт.: Н.А. Габитова, Л.А. Агаркова).

Список сокращений

АФП – альфа-фетопротеин

ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода

ГА – гиперандрогения

ГАГ - гликозаминогликаны

ДГЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат

КТГ – кардиотокография

МВП – межворсинчатое пространство

МПК – маточно-плацентарный кровоток

НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока

НФПК – нарушение фето-плацентарного кровотока

ППК – плацентарно-плодовый коэффициент

ПТЭ – периферические трофобластические элементы

17-КС – 17-кетостероиды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фетоплацентарный кровоток

ХГ – хорионический гонадотропин