

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У МАТЕРИ**

*Т.В. Павлова, А.В. Нагорный,  
Н.В. Терехова, Л.Э. Завалишина,  
В.А. Петрухин*

Одной из основных задач современного здравоохранения является снижение заболеваемости и смертности в перинатальном и раннем неонатальном периоде. Среди причин, осложняющих течение беременности и определяющих уровень заболеваемости и смертности, существенное место занимают заболевания беременной женщины. Сюда можно отнести и сахарный диабет. В сохранении жизнедеятельности плода каждый элемент системы мать – плацента – плод играет свою роль. Мы проанализировали изменения в плаценте при этой патологии [1, 2, 3].

### ***Материалы и методы исследования***

Изучены 75 беременных женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом (ИНЗД) различной степени тяжести и длительности течения, благоприятным исходом родов и состоянием новорожденных.

Контрольную группу составили 10 женщин.

Плаценты изучались макроскопически, затем выбирались кусочки для световой и электронной (растровой и трансмиссионной) микроскопии.

### ***Результаты исследования и их обсуждение***

Для плацент от женщин с сахарным диабетом и новорожденным с нормальной массой тела макроскопически характерна округлая или неправильного овала форма, размеры  $19,7 \times 18 \times 2,5$  см, масса  $550 \pm 25$  г. Прикрепление пуповины чаще парацентральное, реже центральное, а в 5% – периферическое. Оболочки незначительно утолщены, умеренно полнокровные. В таких плацентах площадь, занимаемая инфарктами и кавернами, незначительна и не превышает 5 - 8%.

Микроскопическое исследование плацент показало следующую картину: как в материнской, так и в плодовой поверхностях наблюдалось некоторое расширение слоев фибриноида. Также в материнской поверхности обращает на себя внимание сужение просвета сосудов, в особенности вен, что происходит за счет развивающегося в этой группе склероза стенок сосудов. Как в просвете сосудов, так и за его пределами нами отмечено, по сравнению с контрольной группой, увеличение лимфоцитов и фибробластов. Особое внимание при изучении плацент нами было уделено ворсинчатому дереву. Обращает на себя внимание тот факт, что ворсинчатое дерево было развито неравномерно. Так, в части котиледонов выявлено значительное его ветвление, вплоть до 12-го порядка. Ворсины в этих участках были, как правило, полнокровные. Скопление эритроцитов наблюдалось и в межворсинчатом пространстве. Однако их площадь не превышала 25 - 30% от общей площади. В терминальном отделе ворсинчатого дерева нами отмечена относительно хорошая сохранность синцитиотрофобласта с его десквамацией лишь в части ворсин (20 - 25 %). Здесь же наблюдались четко выраженные синцитиокапиллярные мембраны и достаточно большое число синцитиальных узелков. Однако следует отметить в этих участках присутствие незрелых ворсин, хотя их количество было незначительно, а также от 5 до 10% склерозированных и фибриноидноизмененных ворсин. В других участках ворсинчатого

дерева, которые составляли не более 20 - 25% общей площади, ворсинчатое дерево было укорочено, с запустевшими капиллярами ворсин. В межворсинчатом пространстве наблюдалось незначительное количество эритроцитов. Среди ворсин увеличено количество фибриноидноизмененных и склерозированных (до 25%), а в отдельных участках скопление фибрина и даже на незначительной площади как бы склеивало между собой ворсинки. При сканирующей микроскопии, даже при тяжелых формах сахарного диабета с наличием живого нормотрофичного ребенка, показано хорошее развитие ворсинчатого дерева практически на всем протяжении. Обращает на себя внимание тот факт, что десквамация как слоя синцитиотрофобласта, так и микроворсинок этого слоя была незначительная. Однако сами микроворсинки были короче и с несколько неправильной формой.

При трансмиссионной электронной микроскопии основное внимание нами было уделено изучению терминальных ворсин как наиболее функционально активных частей плаценты. При этом, сейчас и в дальнейшем, будут описаны ворсинки, выглядевшие под микроскопом как неизмененные. В таких ворсинах на незначительном протяжении была отмечена фокальная десквамация микроворсинок. Сами микроворсинки, по сравнению с контрольной группой, несколько утолщены. Слой синцитиотрофобласта в основном несколько сужен. В синцитиотрофобласте ядра преимущественно овальной формы. В самих ядрах диффузный хроматин преобладал над конденсированным хроматином, увеличивалось число перихроматиновых гранул, ядерные поры были расширены – все это наряду с расширением перинуклеарного пространства также было характерно для тяжелой степени сахарного диабета. При тяжелых формах сахарного диабета встречались ядра неправильной формы с неровной кариолеммой и пикнозом хроматина. Число таких ядер в этой группе не превышало 20% и то лишь в группе женщин с сахарным диабетом тяжелой формы. В синцитиотрофобласте наблюдались относительно небольшие участки с фокальным некрозом цитоплазмы. Митохондрии распределены неравномерно: встречаются участки как полностью их лишенные, с единичными митохондриями, так и с очаговыми скоплениями их. Относительно их внешнего вида можно подчеркнуть некоторое уменьшение размеров, по сравнению с контрольной группой, «смазанность» рисунка крист, уплотнение матрикса в большинстве из них. В митохондриях также наблюдались вакуоли как мелкие, занимающие до 15% поверхности, так и крупные, когда вся органелла переходила в вакуоль. Количество цистерн в эндоплазматическом ретикулуме было уменьшено, а площадь сохранившихся цистерн увеличена. Содержание рибосом уменьшено как свободно расположенных, так и на эндоплазматическом ретикулуме. Следует отметить значительное увеличение, по сравнению с контрольной группой, как вакуолей, так и пиноцитозных везикул. Базальные мембраны расширены. Площадь стромы самих ворсин значительно уменьшена, по сравнению с контрольной группой, за счет расширения капилляров. Однако в имеющихся участках мы наблюдали прогрессирующее возрастание (по мере увеличения тяжести заболевания) фибробластов и фиброцитов, а также коллагена вокруг них. Площадь капилляров увеличена. По люминарному краю наблюдаются инвагинации и отростки плазмолеммы – «плюс мембрана». В просвете капилляров выявлено значительное увеличение числа эритроцитов, часть из которых, особенно при тяжелой степени сахарного диабета, была с явлениями гемолиза. И в этой же группе нами отмечено возрастание количества лимфоцитов в ограниченном числе ворсин при тяжелой степени сахарного диабета, наблюдались преимущественно красные тромбы.

В случаях с новорожденными, имеющими низкую массу, плацента во многом на всех морфологических уровнях имела иную картину. Так, макроскопически мы отмечали значительное уменьшение ее размеров  $18,2 \times 16,5 \times 2,0$  см, массы  $480 \pm 20,0$ . Прикрепление пуповины преимущественно парацентральное и чаще, чем в группе плодов с нормальной массой, – боковое расположение. Оболочки плаценты отечные, ишемичные, в ряде случаев с зеленоватым оттенком. Сама плацента чаще, чем в предыдущей группе, была неравномерна по толщине, с увеличенным содержанием белых инфарктов, кальцификатов и каверн.

Светооптически как плодовая, так и материнская поверхности значительно тоньше, чем во всех описанных группах. В стенках ворсин наблюдались явления склероза. Помимо этого участки склероза определялись и в самой ткани. Ворсинчатое дерево представлено значительно меньшим числом ворсин в его концевом отделе, преимущественно с ишемичными сосудами, лишенными эритроцитов, когда лишь в отдельных фрагментах наблюдалось полнокровие. В этой же группе выявлено явно повышенное содержание незрелых ворсин, а также склерозированных и фибриноидноизмененных. Возрастала очаговая десквамация синцития. В противоположность ей уменьшалось число синцитиальных узелков. В межворсинчатом пространстве уменьшилось число эритроцитов и расширилась площадь, заполненная фибриноидом; здесь также наблюдались фрагменты десквамации синцитиотрофобласта и несколько увеличенное число лимфоцитов. «Обеднение» ворсинчатого дерева особенно хорошо было видно с помощью расгровой микроскопии. Когда на ствольных ворсинах в большинстве фрагментов мы наблюдали отщепления 2-го, 3-го, максимально 4-го порядка. В концевом отделе выявлена десквамация синцитиотрофобласта и микроворсинок с оголением базальной мембраны.

С помощью трансмиссионной электронной микроскопии выявлены уменьшение размеров микроворсинок, их утончение, искривление, а также очаговая десквамация. В ядрах (20 - 30%) были обнаружены изменения в ядрах при всех стадиях некроза: кариопикноз, кариорексис, кариолизис. В остальных, относительно сохранившихся ядрах наблюдалось обеднение хроматином, расширение ядерных пор и даже фрагментарное нарушение кариолеммы.

Относительно цитоплазматических органелл можно отметить отсутствие гипертрофии, гиперплазии ультраструктур, увеличение числа вакуолей. В цитоплазме увеличена площадь фокальных некрозов. Размеры синцитиокапиллярных мембран несколько уменьшились, что происходило за счет меньшего расширения капиллярного русла. В строме ворсин значительно увеличилась площадь, занятая фибробластами и коллагеном, базальные мембраны истончены, площадь эндотелиальных клеток уменьшена и они значительно обеднены органеллами. По люминарному краю они сглажены. В просвете капилляров наблюдались лишь отдельные эритроциты, часто с гемолизом, и лимфоциты (незначительное количество).

При перинатальной гибели плода, по сравнению с контрольной группой (17,2 × 16,3 × 1,8 см; 511 г) нами отмечено увеличение как массы (620 ± 15 г), так и размеров плаценты (20 × 18 × 3,5 см). Плодные оболочки обычно зеленовато-серого цвета, в отдельных случаях с участками кровоизлияний. Прикрепление пуповины либо краевое, либо парацентральное. Наблюдались участки как с белыми, так и с красными инфарктами, каверны, кальцификаты.

Микроскопически как в плодной, так и в материнской поверхности в ряде случаев наблюдалось утолщение слоев фибриноида, что больше было характерно для материнской поверхности. В материнской поверхности сосуды частично или полностью склерозированы. В части сосудов наблюдаются тромбы. В просвете наблюдались лейкоциты и эритроциты.

В ворсинчатом дереве преобладают промежуточные ворсинки и терминальные ворсинки мелкого калибра. Синцитиотрофобласт достаточно выражен, с хорошо контурированными ядрами, однако содержание синцитиальных узелков невелико.

Базальные мембраны сохранены. В строме увеличено число участков с фибриноидным некрозом. Площадь эндотелиоцитов увеличена, в просвете капилляров значительно возросло содержание лимфоцитов и встречались лишь отдельные эритроциты. Площадь межворсинчатого пространства увеличена. Содержание фибриноида в нем увеличено, наблюдаются склеенные ворсины (афункциональная зона). Среди ворсин преобладают склерозированные. Фибриноидноизмененных и полнокровных ворсин незначительное количество.

При гистохимическом выявлении активности ферментов НАД, ЛДГ, МАО, ФЦДГ, МДГ, а также ДНК обращает на себя внимание тот факт, что ферментативная активность остается достаточно высокой даже при антенатальной гибели плода. Ферментативная активность лучше всего выражена в синцитиотрофобласте, особенно в синцитиальных узелках, значительно хуже -- в ядрах эндотелиальных клеток, в базальных мембранах, а также в ядрах стромальных клеток. При изучении распределения ДНК разница между активностью ядер различных составных компонентов ворсин выражена слабее, чем ферментативная активность.

При электронно-микроскопическом исследовании видно, что количество микроворсинок синцитиотрофобласта снижено. Кроме того, они короче и тоньше. Число ядер синцитиотрофобласта также уменьшено. Сохранившиеся ядра неправильной формы, с преимущественным расположением конденсированного хроматина возле ядерной оболочки и в виде отдельных островков по всей площади. В цитоплазме синцитиотрофобласта наблюдаются митохондрии, преимущественно с вакуолями и разрушенными кристами, лизосомы, небольшое число свободно лежащих рибосом, вакуоли. Базальная мембрана сохранена. За ней выражен широкий слой коллагеновых волокон. В строме выявляются участки с фибриноидным некрозом. Возле базальной мембраны сосудов также наблюдается хорошо выраженный слой коллагеновых волокон. Базальная мембрана капилляров разрыхлена и на отдельных участках полностью отсутствует. Плазмолемма эндотелиоцитов сглажена («минус» - мембрана) с фрагментарно нарушенной плазмолеммой. Число ядер в эндотелиальных клетках уменьшено. Они принимают неправильно-овальную форму. Конденсированный хроматин расположен в них как возле ядерной оболочки, так и в виде отдельных островков. Ядерные поры выражены хорошо. В цитоплазме эндотелиальных клеток мы наблюдаем единичные митохондрии, липидные гранулы, фрагменты расширенного эндоплазматического ретикулума, свободно лежащие рибосомы и полисомы, вакуоли. В клетках крови – эритроцитах и лимфоцитах (до 25%), примыкающих к эндотелиальным клеткам, базальная мембрана также разрушена. Значительная часть сосудов склерозирована. При антенатальной гибели плода как макроскопически, так и микроскопически на первое место, при изучении аутопсийного материала, выступают явления аутолиза, так как плод и плацента находились в полости матки от 1 до 3-х суток.

При морфометрическом изучении плаценты обращало на себя внимание незначительное увеличение по сравнению с контролем как массы плаценты ( $536 \pm 18$  г), так и ее размеров ( $18,5 \times 17,5 \times 2,5$  см), хотя в ряде случаев увеличение массы и размеров плаценты коррелировалось с крупными размерами плода. При этом плодные оболочки, как правило, были отечные, зеленовато-серого цвета, прикрепление пуповины – парацентральное и периферическое. Большинство плацент были ишемичные с участками отложения кальция, а также инфарктами (преимущественно белыми). На разрезе ткань плаценты неравномерная по толщине, в большинстве случаев ишемичная. При микроскопическом исследовании обнаружено утончение плодовой и материнской поверхности, при этом в последней наблюдается сужение сосудов со склерозом его стенок. В ворсинчатом дереве, как правило, уменьшено содержание промежуточных и концевых ворсин. Среди концевых преобладают склерозированные и фибриноидноизмененные. В остальных площадь синцитиотрофобласта значительно сужена и на большом протяжении он вообще отсутствует. Синцитиальные узелки выявлены лишь в отдельных ворсинах. В строме увеличено содержание коллагена, сосуды в большинстве своем запустевшие. В межворсинчатом пространстве наблюдаются обширные поля фибриноида, на отдельных участках как бы замуровавшие в себя ворсины. По сравнению с другими группами увеличено содержание лимфоцитов.

Внешний вид плодов зависел не от заболевания у матери, а от способа родоразрешения, срока смерти, массы, гестозного возраста. При вскрытии обнаружены отек и полнокровие мозговых оболочек. Головной мозг обычно отечный, размягченный, полнокровный. Граница между серым и белым веществом стертая. В желудочках мозга – прозрачная жидкость

(30 - 40 мл). В брюшной полости жидкости нет, расположение органов нарушено, листки брюшины гладкие, блестящие. В плевральных полостях жидкость также отсутствует, легкие лежат свободно, плевра без очаговых изменений. Имеются участки кровоизлияний. На разрезе стекает красноватая жидкость. В околосердечной сумке не более 5 мл прозрачной жидкости светло-желтого цвета, внутренняя поверхность перикарда гладкая, блестящая, белесовато-серого цвета. Миокард на разрезе однородный, серо-красного цвета. Печень несколько увеличена в размере, на разрезе – неравномерного кровенаполнения. Почки эластичные, с выраженной эмбриональной дольчатостью, на разрезе серо-красного цвета. Селезенка эластичная, серо-красная. Соскоба не давала. Щитовидная железа без видимых особенностей. Вилочковая и поджелудочная железы, надпочечники – без особенностей.

При микроскопическом исследовании в оболочках мозга выявлено полнокровие сосудов. Кроме того в отдельных сосудах наблюдается большое количество лейкоцитов, а также их наличие и в периваскулярной ткани. В сосудах головного мозга на первое место выступает нарушение кровообращения, выражающееся в полнокровии и отеке. В печени, сердце и легких наблюдается полнокровие и небольшие кровоизлияния. Кроме того в легких, часто в альвеолах, выявляется отечная жидкость с лейкоцитами. В почках у нескольких плодов выявлен диабетический гломерулосклероз, проявляющийся в атрофии клубочков и капилляров. При изучении поджелудочной железы выявлено, что большинство сосудов полнокровны, с большим содержанием эритроцитов. Количество как междольковых, так и внутридольковых протоков увеличено, хотя среди них часто наблюдаются склерозированные. Число поджелудочных островков, наоборот, снижено.

По результатам анализов была выделена группа женщин (10 человек), больных сахарным диабетом, которые наряду с традиционным лечением получали ингаляции гепарина. В комплексную терапию были включены препараты, улучшающие обменные процессы в организме беременных (метионин, липоевая кислота, эссенциале, витамины группы В, аскорбиновая кислота, кокарбоксилаза); нормализующие микроциркуляцию (трентал, курантил, тионикол, эуфиллин); антигипоксанты (ноотропил, витамин Е); для профилактики РДС-синдрома у новорожденного (дексаметазон); для лечения внутриутробного страдания плода (сигетин в комплексе с перечисленными препаратами). С целью подготовки организма к родам применялись сочетание эстрагенных, спазмолитических и седативных препаратов. Терапию осложнений беременности проводили по стандартным методикам.

Ингаляции гепарином осуществляли на аппарате USI-50 (ГДР). Суточная доза была в пределах от 400 до 700 Ед/кг, она вводилась дважды в сутки с интервалом 12 часов. Разовая доза гепарина разводилась в дистиллированной воде в соотношении 1 : 4. Были назначены ингаляции продолжительностью от 20 до 30 минут. Длительность курса составляла от 2 до 4 недель. При необходимости курс лечения ингаляциями гепарина повторялся.

В результате исследования мы пришли к выводу, что независимо от длительности, степени тяжести сахарного диабета, осложнений беременности. у женщин, получавших лечение ингаляциями гепарина, исход беременности был более благоприятен. Из 10 пациенток этой группы у 8 (80%) роды закончились рождением живого и жизнеспособного ребенка и только у 2 (20%) дети умерли в раннем неонатальном периоде.

При изучении плацент светооптически определяли в ворсинчатом дереве выраженное полнокровие, уменьшение десквамации, увеличение содержания синцитиальных узелков в межворсинчатом пространстве. Наблюдались лишь отдельные нити фибрина на ограниченных участках.

В этой группе нами наблюдалось уменьшение количества ядер с явлениями некроза. Наблюдали достоверно выраженную очаговую гиперплазию и гипертрофию ультраструктур, преимущественно митохондрий, уменьшение площади коллагена в строме, относительное сужение базальных мембран, отсутствие тромбов. В эритроцитах мы практически не наблюдали гемолиза и роста содержания пиноцитозных везикул.

Таким образом, при изучении плацент женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом отмечаются изменения, в основе которых лежат нарушение кровообращения, альтерация, отек, склероз. Применение гепарина значительно снижает эти процессы, сохраняя при этом нормальное функционирование и даже жизнь плода.

#### *Библиографический список*

1. Павлова Т.В., Терехова Н.В., Завалишина Л.Э. и др. Морфофункциональные особенности изменений в плацентах женщин, страдающих сахарным диабетом // Научные труды сотрудников мед. ун-та. - Луганск, 1997. - С. 104-105.
2. Павлова Т.В., Терехова Н.В., Завалишина Л.Э. и др. Роль плаценты в течении перинатального периода у новорожденных при сахарном диабете у матери // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и медицинской генетики - Киев. - 1998. - С. 113-119.
3. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Терехова Н.В. и др. // Клинико-морфологические исследования при сахарном диабете у матери // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1998. - №1 - С. 25-28.

## **ВЛИЯНИЕ МОРФИНА ГИДРОХЛОРИДА НА РОСТ И ФОРМООБРАЗОВАНИЕ СКЕЛЕТА БЕЛЫХ КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ**

*С.А. Петричко*

В последние годы значительно вырос интерес к изучению костной системы. Это обусловлено тем, что костная система в организме выполняет не только опорную и локомоторную функции, но и принимает участие в обменных процессах [4].

Резко возросшее количество людей, употребляющих различные наркотические вещества, выдвинуло проблему наркоманий на одно из первых мест в ряду социальных и медицинских проблем. Это привело к необходимости изучения влияния наркотиков на различные органы и системы организма, в том числе и на костную ткань.

Целью данной работы было изучить в условиях эксперимента влияние морфина гидрохлорида на рост и формирование скелета белых крыс в различные возрастные периоды.

Эксперимент был поставлен на 148 белых беспородных крысах-самках. Морфин вводился внутривентриально в среднеэкспериментальной дозе – 30 мг/кг один раз в сутки. Было проведено четыре серии эксперимента. Первую серию составили животные контрольной группы. Во второй серии исследовалось влияние морфина на рост и формирование костей скелета. В эксперимент брались животные трех возрастных групп. Первую группу составили неполовозрелые крысы в возрасте 30 - 36 дней, исходной массой 60 - 70 г. Забор материала проводился через 7, 15, 30 и 90 дней. В двух группах неполовозрелым животным морфина гидрохлорид вводился на протяжении 90 суток, а забор материала в одной группе производился через 60 дней после прекращения введения наркотика, а в другой – через 90 дней. Вторую группу составили животные репродуктивного возраста (120 - 140 дней) с исходной массой 220 - 250 г. В третьей – использовались крысы старческого возраста – 580 - 600 дней, с исходной массой – 350 - 380 г. Забор материала во второй и третьей группах проводился через 7, 15, 30 дней.