

УДК:618.36-008.6:618.5:616.153.478.6]-02

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ НА ФОНІ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ**Корчинська О.О., Ігнат Г.В.***Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра акушерства і гінекології, м. Ужгород*

РЕЗЮМЕ: у статті представлені гістологічні дослідження будови плаценти людини при фізіологічній вагітності і ускладненому перебігу доношеної вагітності на тлі гіпергомоцистеїнемії. Результати дослідження підтверджують роль гіпергомоцистеїнемії в патогенезі акушерських ускладнень.

Ключові слова: патогенез, акушерські ускладнення, гіпергомоцистеїнемія, плацента

Вступ. В останні роки все більше даних з'являється про важливу роль гомоцистеїну в патогенезі розвитку акушерських ускладнень [5]. Гомоцистеїн – це амінокислота, що містить сульфгідрильну групу, яка є продуктом метаболізму харчового метіоніну, яким багатий тваринний білок [2, 4].

Фізіологічний вміст гомоцистеїну в крові складає близько 5-15 мкмоль/л. За певних умов, його рівень значно підвищується, при цьому надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім в міжклітинному просторі, звідки потрапляє в плазму крові [1, 6].

Підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові пригнічує синтез тромбомодуліну, знижує активність АТ-III і ендогенного гепарину, синтезу тромбосана А2. Такі зміни викликають мікротромбоутворення і порушення мікроциркуляції, що відіграє важливу роль у розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних з порушенням матково-плацентарного кровообігу [3].

Основне місце пошкоджуючої дії гомоцистеїну – внутрішня поверхня судин [6]. Наслідки гіпергомоцистеїнемії достатньо серйозні для організму:

- системна ендотеліальна дисфункція (порушення синтезу та обміну ендотелій релаксуючого фактора оксиду азоту NO);

- оксидантний стрес;

- активація агрегації тромбоцитів;

- гіперкоагуляція (внаслідок зниження активності гепарина, тромбомодуліна і підвищення активності тромбосана А2);

- порушення процесу метилування (одна з причин канцерогенезу та тератогенезу).

До акушерських ускладнень на фоні гіпергомоцистеїнемії відносять :

- гестози;

- невиношування вагітності (переривання у I половині вагітності);

- плацентарна дисфункція з важкими наслідками (дистрес плода і затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВУР));

- передчасне відшарування плаценти внаслідок тромбозу її судин;

- вади розвитку ембріона та плода (дефекти спинномозкової трубки, вади серця, порушення функціонування нижніх кінцівок, лицьового відділу черепа) [2, 4].

Мета роботи. Вивчити макро- та мікроскопічну структуру плаценти при різних ускладненнях вагітності та виявлення ймовірних змін, що можуть пояснити роль гіпергомоцистеїнемії (ГПЦ) в патогенезі досліджуваних патологій.

Матеріали та методи. Проведено дослідження 40 плацент, отриманих від породіль, яким була надана акушерська допомога в акушерському стаціонарі УМПЦ. З них у 30 жінок діагностовано гіпергомоцистеїнемію.

У залежності від ускладнення вагітності 30 пацієнток із діагностованою ГПЦ розподілено на III основні групи. I групу склали 10 породіль із підтвердженим діагнозом передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP); II — 10 пацієнток, вагітність яких ускладнилася тяжкими та середньої важкості пізніми гестозами, III — 10 породіль із діагностованим ЗВУР плода, IV — 10 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Забір плацент проводили на момент термінових родів. У всіх випадках визначали масу та розміри плацент, проводили огляд із метою виявлення макроскопічних змін. З метою вивчення мікроскопічних змін було досліджено гістологічні зразки плацент породіль усіх груп. В I групі матеріал для дослідження забирали з ділянки відшарування (зона 1), ділянки на межі відшарування та незалученої тканини (зона 2), а також із макроскопічно незміненої ділянки плаценти (зона 3). В решті груп досліджували по 3 зразки із центральної, парацентральної та крайової зон. Зразки брали розмірами 1,0x0,5x0,5 см, які включали всю товщину плаценти із хоріальною пластинкою та материнською поверхнею. У випадках, коли товщина плаценти не дозволяла отримати таких зразків, їх брали почергово із материнської та плодової поверхонь. Зразки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, заливали парафіном. Парафінові зрізи товщиною 5-6 мкм зафарбовували гематоксиліном та еозином, а також азокарміном за методом Маллорі та досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Забарвлення гематоксиліном та еозином дозволяє дослідити клітинну структуру ворсини, набряк її, ангіоматоз, а також інфільтрацію лейкоцитами. При забарвленні азокарміном добре візуалізуються тромби, скупчення еритроцитів, фібриноїд. Вивчали такі зміни мікроциркуляції, як

набряк ворсин, малокрів'я, гіперемія, тромби в просвіті судин та інтервельозному просторі, крововиливи в міжворсинковий простір та децидуальну оболонку, дистрофічні розлади — відкладення фібриноїду та кальцинати.

Кількісні величини оброблялися статистично. Різницю між порівнюваними показниками визначали з урахуванням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. При фізіологічному перебігу вагітності (IV група) виявлено 3 плаценти овальної, 7 — округлої форми, довжина пуповини складала в середньому 59,14±0,21 см. Центральне прикріплення пуповини спостерігалось у 8 випадках. У 2 плацентах пуповина прикріплювалась ексцентрично. При зовнішньому огляді плацент достатньо чітко можна виділити дві частини: материнську (децидуальну) і хоріальну (плодову). Загальна товщина плацент складала 2,12±0,06 см. Товщина децидуальної частини - 1,62±0,06 см. Материнська частина темно-червоного кольору з сіруватоматовим відтінком, мала дрібнодольчасту будову, перегородки між дольками утворені децидуальною тканиною. В структурі плаценти відсутні кальцинати і петрифікати та ділянки сполучнотканинного переродження. Товщина плодової частини складала 0,59±0,06 см. Плодова частина гладенька, блискуча, сірувата, без патологічного нашарування. Через поверхню просвічувались кровоносні судини, які радіально відходили від пупкового канатика.

При ускладненому перебігу вагітності (I, II, III групи) спостерігалась також овальна (3 випадки – I групи, 5 – II групи, 2 – III групи) або округла (відповідно 5, 7 і 8 випадків) форма плацент. Середня довжина пуповини збільшена і складала 63,68±0,21 см. Прикріплення пупкового канатика в більшості випадків

ексцентричне (5 випадків – I групи та 8 – II, III групи). Загальна товщина плаценти порівняно з нормою зменшена і складає в I групі 1,85±0,04 см, 1,90±0,03 см – в II групі та 1,80±0,02 см – в III групі (p<0,01).

Товщина материнської частини також зменшена відповідно IV групи до 1,05±0,04 см в I групі, 1,45±0,08 см в II та 1,25±0,1 см – III групі (p<0,01). Материнська частина плацент темно-червоного кольору з сіруватоматовим відтінком. Спостерігалась дрібнодольчаста будова, децидуальні перегородки між дольками потовщені. В товщі материнської частини візуалізувались у великій кількості інфаркти білого кольору, різнокаліберні кальцинати, петрифікати (особливо ці зміни виражені в плацентах II та III групах). На плацентах I групи траплялися дрібні згустки крові темно-червоного кольору, які легко відокремлювались від поверхні.

Тенденція стоншення збережена і для плодової частини товщина її складала 0,50±0,03 см в I групі, 0,52±0,04 см в II групі та 0,48±0,06 см в III групі (p<0,01). Поверхня її гладенька, сірувата, блискуча. У плацентах II групи кровоносні судини, які просвічувались через поверхню, варикозно змінені.

Зменшення показників товщини плаценти у I, II та III групах порівняно з нормою свідчить про її стоншення, що в свою чергу пов'язано з заміщенням нормальної плацентарної тканини сполучною внаслідок ішемії, а також із відкладанням великої кількості кальцинатів та петрифікатів.

Усі перераховані ознаки в таблиці (табл.1) є проявом гострого або хронічного порушення плацентарного кровообігу, тому присутні в плацентах усіх трьох основних груп.

Таблиця 1

Характеристика виявлених розладів мікроциркуляції в плацентах

Ознака	I група						II група		III група		IV група	
	1 зона		2 зона		3 зона		Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
	Абс.ч.	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%						
Малокрів'я судин	5	50	3	30	1	10	6	60	7	70	1	10
Гіперемія судин	7	70	6	60	6	60	3	30	4	40	1	10
Набряк ворсин	7	70	7	70	5	50	8	80	8	80	1	10
Крововиливи в децидуальну оболонку	7	70	6	60	5	50	3	30	4	40	1	10
Крововиливи у міжворсинчатий простір	8	80	8	80	5	50	5	50	5	50	1	10
Тромби в просторі судин ворсин	7	70	7	70	5	50	2	20	3	30	-	-
Тромби в інтервельозному просторі	6	60	4	40	4		5	50	4	40	-	-
Тромби в просвіті спіральних артерій	5	50	2	20	1	10	1	10	2	20	-	-

При гістологічному дослідженні передчасно відшарованих плацент було виявлено, що явища малокрів'я переважають саме в ділянці відшарування, в суміжній зоні вони трапляються рідше, а в зовні незмінених ділянках наближаються до пока-

зника здорових плацент. Більш одноманітною є картина повнокрів'я в передчасно відшарованих плацентах — це явище виражене майже однаково в усіх трьох зонах.

Порушення кровонаповнення судин (нерівно-

мірність його, дифузна та локальна гіперемія, малокрів'я) мають місце і при фізіологічних вагітностях, однак значно менш виражені, ніж при акушерській патології. На цю ознаку впливає також і метод розродження — при пологах через природні пологові шляхи переважають явища малокрів'я, при розродженні шляхом кесаревого розтину — гіперемія, пов'язана із відсутністю нормального послідового періоду, коли внаслідок запусіння плацентарних судин після перетину пуповини відбувається фізіологічне відшарування плаценти.

Набряк стінки судини є проявом порушеної функції ендотелія. Внутрішня оболонка судин ворсинок відіграє провідну роль у регуляції балансу місцевих процесів коагуляції та антикоагуляції. Виявлення набряку стінки судин, який при електронній мікроскопії проявляється набряканням її базальної мембрани, свідчить на користь дисфункції ендотелія як основи патологічних станів плаценти.

При гістологічному дослідженні плацент, отриманих у результаті фізіологічних та патологічних пологів, було виявлено, що набряк судинної стінки є вираженим у всіх трьох зонах передчасно відшарованих плацент, а також у випадку гестозів та ЗВУР плода. Набряк ворсин діагностується значно частіше при невиношуванні вагітності (до 40% випадків, у 20,2% спостерігають поєднання невиношування із палінням матері), при хоріоамніоніті, цукровому діабеті. Отримані результати свідчать на користь гіпотези, що в основі розвитку різних форм патології вагітності лежать порушення узгодженої діяльності ендотеліальної вистилки матково-плацентарного кровообігу, внаслідок чого можуть розвиватися різні форми тромбофілічних станів, обумовлені ГГЦ.

Вогнищеві крововиливи у міжворсинковий простір та децидуальну оболонку плацент групи передчасного відшарування плаценти є причиною гострого порушення матково-плацентарного кровообігу та ушкодження цілісності судинних стінок. Однак майже однакова частота виявлення цих проявів в усіх трьох зонах плацент у цій групі сві-

дчить про порушення кровообігу як першопрічинну розвитку патології не лише в ділянці відшарування, але й по всій плаценті. Вогнищеві крововиливи в плацентах, отриманих від породіль із тяжкими та середнього ступеня вираженості гестозами та ЗВУР плода є частішими, ніж при неускладненому перебігу вагітності. В плацентах II та III груп переважали явища міжворсинкових крововиливів, а в передчасно відшарованих — однаково виражені крововиливи у міжворсинковий простір та децидуальну оболонку. Роль тромбофілічних змін в патогенезі вищезазначених станів підтверджують дані наукової літератури. Проведені дослідження, присвячені гістологічним особливостям плацент при різних ускладненнях вагітності, пов'язаних із гіпергоцистеїнемією, виявили високу частоту виникнення саме міжворсиноккових крововиливів, що відрізняло їх від плацент здорових породіль [1, 6].

При гістологічному дослідженні плацент, отриманих від породіль із фізіологічним та ускладненим перебігом вагітності на тлі ГГЦ, було виявлено, що тромбоз судин ворсин різного рівня, тромбоз спіральних артерій, а також наявність тромбів у міжворсинковому просторі зустрічається в усіх випадках. Імовірно, наявність тромбів в інтервельозному просторі не має вирішального значення для плода, оскільки такі тромби є і в плацентах здорових новонароджених, їх появу розглядають як пристосувальний механізм, що обмежує надходження крові плода до крові матері [5].

Тромбоз інтервельозного простору та судин ворсин майже однаково виражений у плацентах, отриманих від породіль із ПВНРП, гестозами та ЗВУР плода, що підтверджує роль тромбофілічного стану в їх патогенезі. Деякі автори в описах плацент породіль із підтвердженою гіпергомоцистеїнемією підкреслили високу частоту виявлення тромбів у просвіті артерій та міжворсинковому просторі [5, 6].

Серед виявлених у плацентах дистрофічних розладів слід звернути увагу на відкладення фібриноїду та солей кальцію (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика виявлених дистрофічних розладів плацент

Ознака	I група		II група		III група		IV група	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Фібриноїдна дегенерація стромы ворсин	2	20	3	30	4	40	—	—
кальцинати	8	80	9	90	7	70	3	30

В залежності від локалізації в ультраструктурах плаценти розрізняють декілька видів фібриноїду, що визначає його походження та роль у патологічних станах, серед яких найбільше значення має скупчення його в стромі ворсин, відоме також під назвою фібриноїдної дистрофії. Останнє було виявлено в 2 (20%) плацентах I групи, в 3 (30%) — II групи та 4 (40%) — III групи. При гістологічному дослідженні плацент IV групи таке явище не

спостерігалось, тобто його можна вважати маркером патології плацентарного кровообігу.

Відкладення фібриноїду в просвіті ворсин деякі автори описують як прояв суб- та декомпенсованої плацентарної недостатності при гестозах [1, 5]. Передчасно відшаровані плаценти містять стромальний фібриноїд, однак його поширеність є меншою, ніж в плацентах при інших, пов'язаних із тромбофілією.

У дослідженні при мікроскопії плацент кальцинати було виявлено в усіх групах: I група — 8 (80,0%), II — 9 (90,0%), III — 7 (70,0%), IV — 3 (30,0%). У I групі поширеність кальцинатів була вираженою майже однаково в усіх трьох зонах. Однак відмінності мала поширеність цього явища в плацентах: у випадках ускладнень вагітності, патогенез яких схильні пов'язувати із тромбофілічними станами (ПВНРП, ЗВУР плода, гестози різного ступеня важкості) кальцинати є більш розповсюдженими, ніж при фізіологічній вагітності. Це є додатковим свідченням того, що вагітність, ускладнена гестозом, ПВНРП та ЗВУР плода на тлі ГГЦ перебігає з хронічними порушеннями мікроциркуляції в матково-плацентарному комплексі.

Висновки. При ускладненому перебігу вагітності у пацієнток з гіпергомоцистеїнемією в товщі плацент візуалізуються в великій кількості сполучнотканинні змінені ділянки, кальцинати, інфаркти, петрифікати, варикозні судини, що є морфологічним субстратом фето-плацентарної дисфункції.

Гістологічні зміни, які виділені під час дослідження плацент при ПВНРП, гестозах, ЗВУР плода, свідчать про тривалий хронічний процес порушення мікроциркуляції в системі матково-

плацентарного кровообігу. В плацентах представлені всі фази порушення кровотоку, починаючи із гострого періоду (міжворсинковий крововилив та крововилив в децидуальну оболонку), періоду організації (тромби різної локалізації) і закінчуючи залишковими явищами (відкладання фібриноїду, кальцинатів).

Однотипність виявлених змін є свідченням спільного патогенезу таких ускладнень вагітності (ПВНРП, гестози, ЗВУР плода), основна дія яких розміщена в зоні контакту трьох епітеліальних систем: ендотелію маткових судин, судин ворсинок та епітелію міжворсинкового простору.

Саме явище ендотеліальної дисфункції на тлі гіпергомоцистеїнемії до переважання прокоагулянтної ланки місцевого гемостазу, тобто тромбофілічного стану, може пояснити спільне походження таких різних ускладнень вагітності.

З гістологічної точки зору, отримані результати обґрунтовують роль тромбофілічних станів у патогенезі акушерських ускладнень та зумовлюють більш глибоке вивчення цієї проблеми з метою виокремлення в групі ризику вагітних із високою імовірністю розвитку патології для попередження негативних наслідків як для матері, так і для здоров'я майбутньої дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головатюк-Юзефпольська І.Л. Клініко-морфологічна характеристика фетоплацентарного комплексу пацієнток з гіпергомоцистеїнемією / І.Л. Головатюк-Юзефпольська, К. П. Головатюк, В. О. Ситнікова // Одеський медичний журнал. — 2006. — №2(94). — С.74—77.
2. Гулькевич Ю.В. Патология послета человека и ее влияние на плод / Ю.В. Гулькевич, М.Ю. Маккавеева, Б.И. Никифоров. — Минск.: Беларусь, 1968. — 350 с.
3. Ефимов В.С. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза / В.С.Ефимов, А.К. Цакалов // Лабораторная медицина. — 1999. — №2. — С. 105—107.
4. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза / Н.Г. Кошелева // Проблемы репродукции. — 1997. — №3. — С.100—103.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д.Макацария, В.О. Бицадзе. — М.: Russo, 2001. — 285с.
6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод./ А.П. Милованов.— М.: Медицина, 1999. — 453 с.

SUMMARY

CLINICAL-MORPHOLOGICAL PARALLEL AT PLACENTA DISFUNCTION ON A BACKGROUND HYPERGOMOCYSTEINEMIA

Korchinska O. A., Ihnat G.V.

In the article histological researches of structure of placenta of man are presented at physiological flowing pregnancy and burdened flow of the worn pregnancy with hyperhomocysteinaemia. Research results confirm the role of the thrombophilians states in pathogeny of obstetric complications, due to hyperhomocysteinaemia.

Key words: pathogeny, obstetric complications, hyperhomocysteinaemia, placenta