

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені Данила Галицького**

**ТЮЛЕНЄВА Олена Анатоліївна**

УДК: 611-013.84:618.39-021.8

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА  
ХРОНІЧНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ  
ПРИ ЕКСТРАХОРІАЛЬНИХ ПЛАЦЕНТАХ**

14.03.02 – патологічна анатомія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Львів – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України (м. Чернівці)

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Давиденко Ігор Святославович,**

Буковинський державний медичний університет,

завідувач кафедри патологічної анатомії та судової медицини

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Гнатюк Михайло Степанович,**

Тернопільський державний медичний університет

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

професор кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією,

травматологією та ортопедією

доктор медичних наук, професор

**Задорожна Тамара Данилівна,**

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН

України (м. Київ),

завідувач лабораторії патоморфології

Захист відбудеться « 08 » жовтня 2008 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 52).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий « 08 » вересня 2008 р.

**Вчений секретар**

спеціалізованої вченої ради

**Томашова С.А.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

Стан репродуктивного здоров'я в Україні привертає все більше уваги науковців та практиків. Його аналіз всебічно представлений у Концепції державної програми "Репродуктивне здоров'я нації на 2006-2015 рр." У названому документі серед основних проблемних питань репродуктивного здоров'я зазначені: високий рівень ускладнень вагітності та пологів. Плацентарна недостатність у своїх конкретних проявах, є одним із головних об'єктів уваги для наукової та практичної розробки вказаних питань. У зв'язку з відміченим вельми необхідними є розробки методів діагностики плацентарної недостатності з урахуванням, зокрема, анатомічних особливостей плаценти.

**Актуальність теми.** Екстрахоріальні плаценти – плацента, оточена валиком (*placenta circumvallata*), та плацента, оточена обідком (*placenta circummarginata*), - є однією із найбільш поширених анатомічних аномалій цього органу. Частота екстрахоріальних плацент за даними різних авторів становить 6,3-32,1% (К. Benirschke, Р. Kaufmann, R.N. Baergen, 2006). На даний час діагностика синдрому плацентарної недостатності все ще проводиться без урахування особливостей різних анатомічних відхилень плаценти від типової (класичної) форми. Однак, урахування анатомічних особливостей плаценти є важливим, адже певні компенсаторні реакції за умов хронічної патології відбуваються у першу чергу на органному рівні (І.С. Давиденко, 2006, F.T. Kraus, 2006), тож анатомічні відхилення плаценти, принаймні гіпотетично, здатні зашкодити звичайному перебігу компенсаторних перебудов на різних рівнях структурної організації. На даний час вказана ситуація щодо екстрахоріальних плацент залишається нез'ясованою. Слід вказати на те, що у літературі немає одностайної думки щодо клінічного значення екстрахоріальних плацент. У вказаному аспекті вердикт виноситься у широкому діапазоні від повного заперечення клінічного значення екстрахоріальних плацент (К. Benirschke, Р. Kaufmann, R.N. Baergen, 2006) до категоричних висновків про суттєве зростання частоти ускладнень вагітності та пологів, особливо при плацентах, оточених валиком (С. G. Kaplan, 2007).

Хоча вимірювання анатомічних параметрів плаценти є звичайною практикою у плацентологів та акушер-гінекологів, органометричні особливості екстрахоріальних плацент порівняно з плацентами звичайного типу не вивчалися. Не проводились дослідження матково-плацентарної ділянки, параметрів кровотоку у випадках екстрахоріальних плацент порівняно з плацентами звичайної форми. Остаточо залишається нез'ясованим механізм формування екстрахоріальних плацент (К. Benirschke, Р. Kaufmann, R.N. Baergen, 2006).

Таким чином, на даний час щодо екстрахоріальних плацент існує дефіцит вірогідної інформації, особливо в аспекті хронічної плацентарної недостатності. Така ситуація не дозволяє повноцінно проводити процедуру діагностики даної патології при плацентах, оточених валиком та обідком.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Буковинського державного медичного університету “Репродуктивне здоров'я. Профілактика структурно-функціональних уражень фетоплацентарного комплексу при порушеному періоді гестації, прогнозування і корекція перинатальних наслідків адаптації новонароджених” (термін виконання: 2001-2005 рр.), № держреєстрації 0101U005242. Тема роботи затверджена на засіданні Вченої ради Буковинської державної медичної академії МОЗ України (Протокол № 10 від 22.05.2003 р.) та Проблемною комісією МОЗ і АМН України за фахом “Патологічна анатомія” (Протокол № 3 від 24.06.2003 р.).

**Мета роботи:** встановити патоморфологічні критерії хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах.

**Завдання дослідження.**

1. Встановити органометричні особливості екстрахоріальних плацент у випадках плацентарної недостатності порівняно з плацентами звичайної будови.
2. Визначити морфологічні передумови та функціональні особливості порушень плодово-плацентарного (пуповинно-плацентарного) та матково-плацентарного кровообігу при екстрахоріальних плацентах.
3. Оцінити особливості хоріального дерева при екстрахоріальних плацентах з урахуванням вертикального та горизонтального гетероморфізму плацент.
4. Виявити особливості продукції трофобластом екстрахоріальної плаценти плацентарного лактогену, загального білка, глікогену як провідних маркерів плацентарної недостатності.
5. Встановити особливості процесів регуляції чисельності клітин (проліферація, апоптоз) у хоріальному дереві плацент екстрахоріального типу.
6. Розробити критерії діагностики хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах з урахуванням рівня клінічної компенсованості патології плаценти.

**Об'єкт дослідження.** Структурна складова хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах.

**Предмет дослідження.** Критерії патоморфологічної діагностики хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах.

**Методи дослідження.** У роботі з метою об'єктивізації макроскопічних даних використовувались органометричні, ультрасонометричні методи дослідження, для вивчення структури хоріального дерева та параметрів мікроциркуляції у ворсинах екстрахоріальних плацент – загальногістологічні, гістохімічні, морфометричні (цифрова комп'ютерна гістометрія, гістостереометрія, мікроденситометрія) методи, для вивчення процесів регуляції чисельності

клітин в екстрахоріальних плацентах застосовували імуногістохімічні методи. За матеріалами медичної документації здійснювався клінічний аналіз перебігу вагітності.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше встановлено, що згідно органометричних даних екстрахоріальні плаценти відрізняються від плацент звичайного типу за кількома ознаками: мають в середньому більшу товщину і менший коефіцієнт варіації товщини в межах органу, меншу площу найбільшого перетину, менш приплюснуту форму в трьохмірному вимірі, більш округлу форму найбільшого перетину.

Уперше показано, що як при компенсованій, так і некомпенсованих (субкомпенсована та декомпенсована) формах хронічної плацентарної недостатності екстрахоріальні плаценти, на відміну від плацент звичайної форми, не здатні адаптувати свою товщину відповідно до довготривалих несприятливих умов для хоріальних ворсин та матково-плацентарної ділянки, що є передумовою для суттєвого зменшення ефективності інших пристосувальних процесів в органі. Уперше виявлено, що в екстрахоріальних плацентах у проекції прикріплення плодових оболонок спостерігаються горизонтальні рекурвації кровоносних судин у складі стовбурових ворсин I-го порядку. Уперше визначено, що при екстрахоріальних плацентах формуються чіткі морфологічні передумови для порушень як плодово-плацентарного (пуповинно-плацентарного), так і матково-плацентарного кровообігу. Уперше показано, що хронічна плацентарна недостатність при екстрахоріальних плацентах характеризується гальмуванням розвитку хоріальних ворсин, яке є неоднаковим у різних відділах плаценти (вертикальний та горизонтальний гетероморфізм), причому плацентарна недостатність з порушенням дозрівання хоріального дерева може бути компенсована на рівні метаболізму, зокрема, це встановлено для плацентарного лактогену, загального білка та глікогену хоріальних ворсин. Уперше імуногістохімічними методами визначено, що в екстрахоріальних (периферійних) котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови є зниженою проліферативна активність цитотрофобласта розгалуженого хоріону, причому вона виражена по-різному залежно від типу ворсин: стовбурових, проміжних зрілих та термінальних ворсин. Уперше з'ясовано, що в екстрахоріальних котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови має місце підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта та стромальних клітин хоріальних ворсин, що пояснюється підвищеним вмістом та зростанням активності проапоптичного протеїну Вах у синцитіотрофобласті та у стромальних клітинах ворсин, а також зниженням вмісту протиапоптичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті.

**Практичне значення одержаних результатів.** У результаті проведених досліджень розроблено критерії морфологічної верифікації хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах з урахуванням їх анатомічних особливостей та гістологічного

гетероморфізму хоріального дерева. Як частина вказаної проблеми встановлені гістологічні диференційні критерії компенсованої та некомпенсованих форм хронічної плацентарної недостатності.

За виконаними науковими дослідженнями отримано деклараційний патент України на винахід «Спосіб діагностики матково-плацентарної форми недостатності плаценти екстрахоріального типу».

Результати досліджень впроваджено у практичну роботу Чернівецького обласного дитячого патологоанатомічного бюро (2004 р.), патологоанатомічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні (2005 р.), пологового будинку м. Кам'янець-Подільський Хмельницької області (2005 р.). Результати наукових досліджень використовуються (2004-2007 рр.) при викладанні студентам патологічної анатомії та патоморфології на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Спільно з науковим керівником д.мед.н., професором І.С.Давиденком висунуто та сформульовано ідею, мету дисертаційної роботи, виконані імуногістохімічні дослідження і статистична обробка результатів. Забір матеріалу для дослідження, окрім біопсій матково-плацентарної ділянки (які здійснювалися за участі лікаря-акушер-гінеколога вищої кваліфікаційної категорії В.М.Завалецького), макроскопічні (включно описові та органометричні), мікроскопічні дослідження з використанням оглядових, гістометричних, гістохімічних методів, аналіз результатів доплерометричних та ультрасонографічних досліджень, матеріалів історій пологів, наукової літератури з даної проблеми, виступи на наукових форумах, написання розділів дисертації, теоретичних та практичних висновків здобувачем здійснені самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: 77-й підсумковій науковій конференції студентів та молодих учених-медиків, присвяченій 60-річчю Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні проблеми морфологічної діагностики хвороб плода і дитини” (Чернівці, 2004), Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії” (Чернівці, 2004), 78-й підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Чернівці, 2004), 86-й підсумковій конференції науковців Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2005), II-й Міжнародній науково-практичній конференції „Сучасні наукові дослідження – 2006” (Дніпропетровськ, 2006), Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії” (Чернівці, 2006), Науково-практичній конференції з міжнародною участю „Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів” (Тернопіль, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження

професора Н.М.Шинкермана „Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи” (Чернівці, 2007), III-й та IV-й Міжнародних медико-фармацевтичних конференціях студентів та молодих вчених (Чернівці, 2006, 2007), підсумкових наукових конференціях викладачів Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2003-2007).

**Публікації за темою дисертації.** За результатами досліджень, викладених в дисертаційній роботі, опубліковано 17 наукових праць, у тому числі: 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (в т.ч. одна журнальна стаття є одноосібною), патент України на винахід (одноосібно), 12 робіт у матеріалах або тезах доповідей Всеукраїнських і міжнародних наукових та науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Матеріали дисертації викладено українською мовою на 151 сторінках (обсяг тексту основної частини - 114 сторінок). Робота складається із вступу, огляду літератури, розділів «Матеріал і методи», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, додатків, списку використаної літератури, який містить 297 джерел вітчизняних та зарубіжних авторів. Робота ілюстрована 11 таблицями, 34 рисунками (з 87 фотографіями).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Плаценти після пологів та біопсії матково-плацентарної ділянки під час операцій кесарського розтину отримували від жінок віком 18-29 років. Згідно до комплексу клінічних даних і патоморфологічного дослідження виставлявся або відхилявся діагноз хронічної плацентарної недостатності (ХПН). Для обґрунтування актуальності даних досліджень вивчено частоту екстрахоріальних плацент на матеріалі спостережень Чернівецького обласного патологоанатомічного бюро за 2003-2006 рр. Нами встановлено, що на північній Буковині частота placenta circummarginata у середньому становить  $6,81 \pm 0,3\%$ , а placenta circumvallata –  $1,42 \pm 0,1\%$ . Морфологічно вивчено 110 плацент: 75 – екстрахоріального типу, 35 – звичайної форми з фізіологічним перебігом вагітності (згідно клінічних даних) та ХПН. Розподіл спостережень у конкретних групах дослідження подано у таблиці 1.

*Таблиця 1*

**Розподіл спостережень по групах дослідження**

ФІЗІОЛОГІЧНА ВАГІТНІСТЬ (згідно клінічних даних)			ХРОНІЧНА ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ		
Плацента звичайної форми	Placenta circum- marginata	Placenta circum- vallata	Плацента звичайної форми	Placenta circum- marginata	Placenta circum- vallata
n=18	n=19	n=16	n=17	n=20	n=20

У дослідження не включали плаценти жінок, хворих на цукровий діабет, з ізосенсибілізацією, з ревматизмом, оскільки названа патологія сама по собі може суттєво змінювати макроскопічні параметри органу.

Вивчення органного рівня організації посліду передбачало визначення основних органометричних параметрів плаценти, пуповини та вільних плодових оболонок, оцінку варіанту прикріплення пуповини до плаценти, типу розгалуження судин хоріальної пластинки та оцінки їх діаметру, описову характеристику материнської поверхні народженої плаценти з оцінкою особливостей будови котиледонів, враховували також клінічні дані з історій пологів про кількість навколоплідних вод.

Площу найбільшого перетину плаценти вимірювали в см<sup>2</sup> за допомогою прозорої сітки з рівновіддаленими крапками. Об'єм органу визначали у см<sup>3</sup> за кількістю витісненої рідини з мірного циліндру. Вимірювали масу плаценти. Периметр найбільшого перетину заміряли у см за допомогою курвіметра. Для оцінки товщини плаценти користувались спеціальним консольним пристроєм, що дозволяє вимірювати з точністю до 0,01 см. Параметри товщини знімали у 14 позиціях (з однаковим представництвом центральних, парацентральных і периферійних відділів органу). Враховували середню арифметичну товщини плаценти. Визначали коефіцієнт варіації товщини (у %) в межах кожного органу.

$$FF = \sqrt{S/P}$$

Для оцінки форми найбільшого перетину плаценти обраховували коефіцієнт "фактор форми" плоскої фігури, який визначали за формулою , де S – площа найбільшого перетину плаценти, а P – периметр плаценти, а також показник "ексцентриситет еліпса".

$$\overline{HPI} = \sqrt{S/H}$$

Для оцінки форми плаценти як 3-х мірної структури застосували коефіцієнт "площинно-товщинний індекс" (ПТІ), який обраховували відповідно до формули: , де S – площа найбільшого перетину плаценти, а - середня арифметична товщини. При дослідженні пуповини вимірювали її довжину та середній діаметр, оцінювали видимі неозброєним оком пошкодження. При оцінці макроскопічних параметрів посліду враховували динамічне ультразвукове обстеження жінки протягом вагітності та доплерометричні дані.

Підготовку матеріалу до мікроскопічних досліджень здійснювали диференційовано – залежно від вимог конкретної методики. Частину матеріалу фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 64°C. На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Після депарафінізації зрізи фарбували гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченка (для



ідентифікації фібрину та волокнистого компонента строми), хромотропом-світловим зеленим (для диференціювання колагенових волокон, фібрину та відкладань солей кальцію при інфрачервоній мікроскопії), пікрофуксином за Van Gieson (для забарвлення колагенових зрілих волокон) з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксином Вейгерта, бромфеноловим синім за Бонхегом (для постановки реакції на загальний білок), ШІК-реакцію (для візуалізації у синцитіотрофобласті глікогену) з контролем амілазою. Іншу частину матеріалу для збереження цілісності певних антигенів та реактивних груп фіксували протягом 22 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при 56<sup>0</sup>С. На таких зрізах ставили низку імуногістохімічних реакцій з моноклональними антитілами виробників DakoCytomation (Denmark-USA) та R&D Systems Incorporation (USA): на проапоптичний протеїн Вах; протиапоптичний протеїн Bcl-2, проліферативний клітинний нуклеарний антиген (PCNA); плацентарний лактоген; використовували імуногістохімічну методику на визначення міжнуклеосомальних розривів ДНК – TUNEL із застосуванням тест-системи TACS XL™ (R&D Systems Incorporation, USA). У зазначених імуногістохімічних реакціях використовувалася стрептавідинбіотинова система візуалізації антитіл LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Denmark-USA). Дофарбування ядер виконували гематоксином Майєра.

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єтивів мікроскопа ЛЮМАМ-Р8 залежно від цілей аналізу. Потім цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми "ВидеоТест – Размер 5.0" (ООО Видеотест, Россия).

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали залежно від конкретного завдання певного фрагмента дослідження. Планування необхідної кількості спостережень у кожній групі дослідження визначали на підставі обрахунків достатньої кількості для конкретного застосованого статистичного метода при рівні чутливості – 0,80 та рівня значущості  $p=0,05$ ]. Для параметричних даних застосовували попередню перевірку на нормальність розподілу за допомогою критерію Вілкі-Хана-Шапіро. Якщо згідно даного критерію гіпотеза про нормальність розподілу не відхилялася (при  $p=0,05$ ), то використовували параметричні методи статистичного аналізу: непарний та парний двосторонні критерії Стюдента (для рівних та нерівних дисперсій – перевіряли згідно критеріїв Левене та Фішера), за необхідності проводили інтервальні оцінки. Непараметричні методи статистики використовували в разі відхилення гіпотези про нормальність у вибірках (як основний засіб), а також при малочисельних вибірках (як паралельний засіб): критерій Манна-Вітні, парний критерій Вілкоксона. Для встановлення розбіжностей між

відсотковим відображенням частоти певної ознаки серед двох статистичних вибірок використовували метод – кутове фі-перетворення Фішера. Більшість статистичних розрахунків здійснювали за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми Primer of Biostatistics, Version 4.03 (by S.A.Glanz, 1998). Ті статистичні процедури, які не передбачені у вказаній комп'ютерній програмі, проведені у середовищі вільної для використання комп'ютерної програми класу електронних таблиць OpenOffice.org Calc (версія 2.0.4) виробника Sun Microsystems Inc. шляхом програмування відповідних алгоритмів розрахунків.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Для чистоти морфометричних даних аналізували тільки повні варіанти екстрахоріальних плацент. Результати статистичної обробки цифрових даних органометрії подані у таблиці 2.

Таблиця 2

**Органометричні параметри залежно від морфологічного типу плаценти**

( $\bar{X} \pm s_x$ )

Органометричні показники	ФІЗІОЛОГІЧНА ВАГІТНІСТЬ (згідно клінічних даних)			ХРОНІЧНА ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ		
	Плацента звичайної форми (n=18)	Placenta circum-marginata (n=19)	Placenta circum-vallata (n=16)	Плацента звичайної форми (n=17)	Placenta circum-marginata (n=20)	Placenta circum-vallata (n=20)
Об'єм (см <sup>3</sup> )	474±9,4	477±7,4 <i>P</i> = 0,994	463±8,1 <i>P</i> = 0,895	452±8,9 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,096	468±8,3 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,841	456±7,9 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,912
Площа найбільшого перетину (см <sup>2</sup> )	207±6,0	188±5,8 <i>P</i> = 0,029	177±5,3 <i>P</i> = 0,006	232±5,4 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,003	187±5,6 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,987	176±5,0 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,991
Периметр найбільшого перетину (см)	55,8±0,71	53,6±0,34 <i>P</i> = 0,008	53,0±0,32 <i>P</i> = 0,007	59,4±0,77 <i>P<sub>f</sub></i> < 0,001	52,9±0,42 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,993	52,3±0,34 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,868
Середня арифметична товщини (см)	2,29±0,038	2,53±0,022 <i>P</i> = 0,002	2,62±0,026 <i>P</i> < 0,001	1,94±0,042 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,001	2,50±0,021 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,982	2,59±0,027 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,994
Коефіцієнт варіації товщини (%)	14,8±0,86	8,1±0,87 <i>P</i> = 0,005	9,9±0,61 <i>P</i> = 0,001	12,0±0,60 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,011	8,3±0,81 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,934	9,3±0,65 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,987
Площинно-товщинний індекс	6,28±0,081	5,42±0,070 <i>P</i> < 0,001	5,08±0,064 <i>P</i> < 0,001	7,85±0,063 <i>P<sub>f</sub></i> < 0,001	5,47±0,069 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,990	5,12±0,061 <i>P<sub>f</sub></i> = 0,993

Примітка. Символ *P* без індексу використовували для позначення відмінності від групи "плацента звичайної форми" (без ХПН), а символ *P<sub>f</sub>* - для позначення відмінностей між групами дослідження з та без ХПН в межах певного морфологічного типу.

На підставі макроскопічних досліджень, окрім зазначених у таблиці 2 особливостей екстрахоріальних плацент, встановлені наступні раніше не описані закономірності, які мають значення в аспекті ХПН:

1. Екстрахоріальні плаценти порівняно з плацентами звичайної форми характеризуються частішим маргінальним, ніж центральним типом прикріплення пуповини.

2. В екстрахоріальних плацентах має місце збільшення розмірів («глибини») субхоріального озера, а в проекції прикріплення плодових оболонок спостерігаються горизонтальні рекурвації кровоносних судин стовбурових ворсин I-го порядку.

3. В екстрахоріальних плацентах відмічається більша частота неповного формування борозен, які розділяють котиледони, порівняно з плацентами звичайної форми з фізіологічним перебігом вагітності та плацентами звичайної форми з ХПН, що може бути розцінено як схильність екстрахоріальних плацент до розвитку такого варіанту незрілості.

При дослідженні особливостей будови кровоносного русла та доплерометричних показників кровообігу в плаценті виявлено, що у випадках екстрахоріальних плацент формуються морфологічні передумови для порушень як плодово-плацентарного (пуповинно-плацентарного), так і матково-плацентарного кровообігу. Зокрема, при екстрахоріальних плацентах переважає магістральний тип розгалуження кровоносних судин у хоріальній пластинці, порушується гестаційна перебудова спіральних артерій та змінюється розподіл вен матково-плацентарної ділянки. Окрім того, мікроскопічно в інтервільозних просторах плаценти виявлено зростання частоти «стазів» материнської крові та надмірне відкладання фібриноїду. Результати доплерометричного дослідження свідчили і про зростання периферійного опору у системі матково-плацентарного кровообігу.

Аналіз результатів гістологічного дослідження структури хоріального дерева дозволив дійти висновку, що ХПН при екстрахоріальних плацентах характеризується гальмуванням розвитку хоріальних ворсин (табл. 3), яке є неоднаковим у різних відділах плаценти (прояв вираженого вертикального та горизонтального гетероморфізму, який визначали за показником «інтегральний коефіцієнт відмінності зон плаценти» (ІКВЗП)).

$$IKB3P = \frac{K1 + K2 + \dots + Kn}{N}$$

де  $K$  – відношення більшого відсотка певного типу хоріальних ворсин в одній зоні плаценти до меншого відсотка в іншій зоні плаценти. Розраховується для кожного наявного типу хоріальних ворсин окремо ( $K1, K2, \dots, Kn$ ),  $N$  – кількість типів хоріальних ворсин.

**Відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсин, трофобластичних та вільозних відростків при екстрахоріальних плацентах та плацентах звичайної форми в аспекті хронічної плацентарної недостатності ( $X \pm s_x$ )**

Типи хоріальних ворсин	Фізіологічна вагітність	Хронічна плацентарна недостатність		
	Плаценти звичайної форми (n=18)	Екстрахоріальні плаценти (n=35)	Плаценти звичайної форми (n=17)	Екстрахоріальні плаценти (n=40)
Стовбурові "ранні"	0,1±0,01	1,6±0,04 P<0,001	1,4±0,04 P<0,001	1,7±0,03 P<0,001
Стовбурові "пізні"	4,0±0,20	2,4±0,14 P<0,001	2,8±0,12 P=0,003	2,6±0,12 P=0,001
Трофобластичні та вільозні відростки	1,1±0,04	2,7±0,12 P<0,001	2,5±0,11 P<0,001	2,4±0,04 P<0,001
Мезенхімальні	0,4±0,02	1,0±0,04 P<0,001	1,3±0,04 P<0,001	0,6±0,02 P=0,003
Ембріональні	0,6±0,02	1,7±0,05 P<0,001	1,6±0,05 P<0,001	1,2±0,03 P<0,001
Проміжні незрілі	3,0±0,14	9,4±0,15 P<0,001	9,3±0,16 P<0,001	9,2±0,19 P<0,001
Проміжні зрілі	14,9±0,83	21,6±1,01 P=0,002	20,8±0,95 P=0,003	22,8±1,06 P=0,001
Термінальні	38,4±1,23	31,0±1,04 P=0,003	32,4±1,01 P=0,006	49,5±1,30 P=0,001
Термінальні "спеціалізовані"	37,5±1,16	28,6±1,09 P=0,002	27,9±1,22 P=0,002	10,0±0,99 P<0,001

Примітка. Вірогідність статистичних розбіжностей у середніх тенденціях обраховували за допомогою двостороннього непарного критерію Стьюдента, символ P використовували для позначення вірогідності відмінності від групи "плацента звичайної форми" (фізіологічний перебіг вагітності).

Зокрема, у групі контролю показник ІКВЗП при визначенні горизонтального гетероморфізму становив 1,94±0,22. При екстрахоріальних плацентах ІКВЗП визначений з середньою величиною 2,58±0,16, що відрізняється від контролю з рівнем  $p=0,027$  (за непарним двостороннім критерієм Стьюдента). Докладний аналіз показав, що більший ступінь горизонтального гетероморфізму в екстрахоріальних плацентах порівняно з контролем зумовлений зменшенням відсотка структур, які свідчать про їх новоутворення (трофобластичні та вільозні відростки, мезенхімальні та проміжні незрілі хоріальні ворсини) (див. табл. 3).

При визначенні вертикального гетероморфізму у групі контролю показник ІКВЗП становив  $1,38 \pm 0,08$ , а в екстрахоріальних плацентах –  $1,64 \pm 0,09$  ( $p=0,041$ ). При цьому більший ступінь вертикального гетероморфізму екстрахоріальних плацент пояснювався збільшенням відсотка структур, які вказують на їх новоутворення у зоні, окресленою половиною вертикальної відстані від базальної пластинки вгору.

Встановлено, що хронічна плацентарна недостатність з порушенням дозрівання хоріального дерева при екстрахоріальних плацентах може бути компенсована на рівні метаболізму, зокрема, як це показано на прикладі дослідження концентрації гормону плацентарного лактогену, загального білка та глікогену у цитоплазмі синцитіотрофобласта хоріальних ворсин. Концентрація вказаних продуктів діяльності трофобласта була зниженою в екстрахоріальних плацентах при некомпенсованих формах ХПН, але залишалася у межах норми при компенсованій формі ХПН.

Імуногістохімічні дослідження процесів регуляції чисельності клітин у плаценті дозволили отримати результати, які можуть пояснити як сутність утворення особливої форми екстрахоріальних плацент, так і деякі механізми розвитку ХПН при екстрахоріальних плацентах.

Зокрема виявлено, що в екстрахоріальних (периферійних) котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови, є зниженою проліферативна активність цитотрофобласта хоріальних ворсин (згідно досліджень експресії антигену PCNA), причому вона по-різному виражена залежно від типу ворсин: стовбурових (мінімально), проміжних зрілих (максимально) та термінальних ворсин.

В екстрахоріальних котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови, має місце підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта та стромальних клітин хоріальних ворсин, що пояснюється підвищенням вмістом та зростанням активності проапоптичного протеїну Вах у синцитіотрофобласті та у стромальних клітинах ворсин, а також зниженням вмісту протиапоптичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті.

Підсумовуючи проведений аналіз, слід відзначити кілька ключових моментів. Встановлення факту екстрахоріальності плаценти автоматично дозволяє виставити діагноз «Хронічна плацентарна недостатність». Форма ХПН є завжди матково-плацентарною (згідно класифікації А.П.Мілованова, 1999). Форму ХПН залежно від її тяжкості при екстрахоріальних плацентах за морфологічними даними можна встановити лише у двох градаціях: компенсована або некомпенсована форма. На даний час розрізнити обидва варіанти некомпенсованої форми (субкомпенсована та некомпенсована) морфологічно не є можливим. Більш детальне узагальнення результатів проведених досліджень подано нижче у вигляді висновків.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів патоморфологічного дослідження провізорних структур (хоріального дерева, матково-плацентарної ділянки, пуповини, плодкових оболонок) з встановленням особливостей морфологічної складової хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах та вирішенням актуального науково-практичного завдання патоморфологічної діагностики синдрому плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах.

1. Згідно органометричних даних екстрахоріальні плаценти незалежно від клінічного діагнозу відрізняються від плацент звичайного типу за кількома ознаками: мають у середньому більшу товщину і менший коефіцієнт варіації товщини у межах органу (тобто більш рівну поверхню), меншу площу найбільшого перетину, менш приплюснуту форму у тримірному вимірі, більш округлу форму найбільшого перетину. В екстрахоріальних плацентах відмічається більша частота ( $90,7 \pm 3,4\%$ ) неповного формування борозен, які розділяють котиледони порівняно ( $p < 0,001$ ) з плацентами звичайної форми з фізіологічним перебігом вагітності ( $5,5 \pm 2,8\%$ ).
2. Як при компенсованій, так і некомпенсованій (субкомпенсована та декомпенсована) формах хронічної плацентарної недостатності екстрахоріальні плаценти, на відміну від плацент звичайної форми, не здатні адаптувати свою товщину відповідно до довготривалих несприятливих умов для хоріальних ворсин та матково-плацентарної ділянки, що є передумовою для суттєвого зменшення ефективності інших пристосувальних процесів в органі.
3. При екстрахоріальних плацентах в артеріальному, венозному та мікроциркуляторному руслі матково-плацентарного комплексу формуються різнопланові морфологічні передумови для розвитку недостатності як плодово-плацентарного (пуповинно-плацентарного), так і матково-плацентарного кровообігу, що за доплерометричними даними призводить до функціональних порушень у кровоносному руслі плаценти, основним проявом чого є гальмування швидкості руху крові через матково-плацентарний комплекс.
4. Хронічна плацентарна недостатність при екстрахоріальних плацентах мікроскопічно характеризується у першу чергу гальмуванням розвитку хоріальних ворсин, яке є нерівномірно вираженим залежно від анатомічних відділів плаценти (присутній як вертикальний, так і горизонтальний гетероморфізм).
5. В екстрахоріальних плацентах недостатність різних компонентів (хоріальні ворсини, артерії та вени матково-плацентарної ділянки) може бути компенсована на рівні внутрішньоклітинного метаболізму в хоріальних ворсинах, зокрема, шляхом утримання концентрації плацентарного

лактогену, загального білка та глікогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсин на такому ж рівні, як при фізіологічній вагітності.

6. Анатомічні особливості екстрахоріальних плацент, рівно як і прояви їх горизонтального та вертикального гетероморфізму, а також недостатня зрілість хоріального дерева пояснюються відмінностями локальної регуляції чисельності клітинного складу. Зокрема, в екстрахоріальних (периферійних) котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови є зниженою проліферативна активність цитотрофобласта хоріальних ворсин, причому вона виражена по-різному залежно від їх типу: стовбурових, проміжних зрілих чи термінальних ворсин. В екстрахоріальних (периферійних) котиледонах екстрахоріальних плацент порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови має місце підвищений рівень апоптозу синцитіотрофобласта та стромальних клітин хоріальних ворсин, що пояснюється підвищеною концентрацією та зростанням активності проапоптичного протеїну Вах у синцитіотрофобласті та у стромальних клітинах ворсин, а також зниженням концентрації протиапоптичного протеїну Bcl-2 у цитоплазмі синцитіотрофобласта.
7. Факт діагностики екстрахоріальної плаценти слід використовувати як достатню підставу для постановки діагнозу «Синдром хронічної плацентарної недостатності». Конкретну форму хронічної плацентарної недостатності (компенсована чи некомпенсована) необхідно уточнювати на основі подальших мікроскопічних досліджень. Мікроскопічна діагностика синдрому хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах повинна базуватися на встановленні незрілості хоріального дерева (невідповідності його будови терміну гестації), причому з урахуванням ступеня вертикального та горизонтального гетероморфізму плаценти, який можна визначати за допомогою спеціального показника - «інтегральний коефіцієнт відмінності зон плаценти» (ІКВЗП), який обраховувати за формулою:

$$ІКВЗП = \frac{K1 + K2 + \dots + Kn}{N}$$

де  $K$  – відношення більшого відсотка певного типу хоріальних ворсин в одній зоні плаценти до меншого відсотка в іншій зоні плаценти. Розраховується для кожного наявного типу хоріальних ворсин окремо ( $K1, K2, \dots Kn$ ),  $N$  – кількість типів хоріальних ворсин.

8. Морфологічними критеріями компенсованої форми хронічної плацентарної недостатності є: діапазон середнього відсотку термінальних ворсин в межах 18-43%, а діапазон середнього відсотку термінальних «спеціалізованих» ворсин – 15-41%; додатковими критеріями слід вважати: концентрацію плацентарного лактогену (за імуногістохімічними даними), білка, глікогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсин у фізіологічних параметрах; середній

відсоток спіральних артерій з гестаційною перебудовою у матково-плацентарній ділянці відповідно з гестаційними фізіологічними параметрами.

9. Морфологічними критеріями некомпенсованої форми хронічної плацентарної недостатності є: відсоток термінальних «спеціалізованих» ворсин менший, ніж 15%, але при цьому відсоток термінальних ворсин є більшим за 43% (або близьким до вказаного параметру); додатковими критеріями слід вважати наступні ознаки: концентрація плацентарного лактогену, білка, глікогену у синцитіотрофобласті хоріальних ворсин – нижча за фізіологічну норму, середній відсоток спіральних артерій з гестаційною перебудовою у матково-плацентарній ділянці – менший, ніж гестаційні фізіологічні параметри.

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Тюленева О. А. Органометричні параметри екстрахоріальних плацент при фізіологічній вагітності та при хронічній плацентарній недостатності / О. А. Тюленева, І. С. Давиденко, Ю. І. Коваль // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 76 – 79. (Здобувачем виконані макроскопічні, включно описові та органометричні дослідження, проведений аналіз наукової літератури та написання тексту статті).

2. Тюленева О. А. Морфологія кровоносних судин матково-плацентарної ділянки та міометрія при екстрахоріальних плацентах / О. А. Тюленева, В. М. Завалецький // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3 – 4, - С. 229 – 231. (Здобувачем здійснені гістологічні дослідження біоптатів матково – плацентарної ділянки і міометрія з використанням оглядових, гістохімічних методів, статистична обробка отриманих результатів, аналіз наукової літератури з проблеми даного дослідження та написання тексту статті).

3. Тюленева О. А. Імуногістохімічні дослідження процесів регуляції чисельності клітин у хоріальних ворсинках екстрахоріальних плацент / О. А. Тюленева, І. С. Давиденко // Одеський медичний журнал. – 2007. - № 1 (99). – С. 8 – 11. (Здобувачем виконано забір матеріалу, імуногістохімічні дослідження, аналіз наукової літератури з даної проблеми та написання тексту статті).

4. Тюленева О. А. Доплерометрична характеристика судинного русла матки при екстрахоріальних плацентах / О. А. Тюленева // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 113 – 115.

5. Пат. 60921 А Україна, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48. Спосіб діагностики матково-плацентарної форми недостатності плаценти екстрахоріального типу / Тюленева О. А. ; заявник і патентовласник Буковинська держ. мед. академія МОЗ України. - № 2003043588 ; заявл. 21.04.2003 ; опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. – 2 с.



6. Тюленева О. А. Частота екстрахоріальних плацент на Буковині / О. А. Тюленева // Хист : 77-а підсумк. наук. конф. студ. та молод. вчених-медиків, присвячена 60-річчю Бук. держ. мед. академії, 1 – 4 квіт. 2003 р. : тези доп. – Чернівці, 2003. – вип. 4. – С. 55 – 56.

7. Тюленева О. А. Особливості будови екстрахоріальних плацент / О. А. Тюленева // Хист : 78-а підсумк. наук. конф. студ. і молод. вчених з міжнарод. участю, 1 – 3 квіт. 2004 р. : тези доп. – Чернівці, 2004. – вип. 5. – С. 140.

8. Тюленева О. А. Можливі механізми утворення екстрахоріальних плацент / О. А. Тюленева // Хист : 78-а підсумк. наук. конф. студ. та молод. вчених з міжнарод. участю, 1 – 3 квіт. 2004 р. : тези доп. – Чернівці, 2004. – вип. 5. – С. 140 – 141.

9. Тюленева О. А. Основні відмінності макроморфології екстрахоріальних плацент від плацент звичайного типу при фізіологічній вагітності та при хронічній плацентарній недостатності / О. А. Тюленева // Хист : II міжнарод. медико-фарм. конф. студ. та молод. вчених, 4 – 6 квіт. 2005 р. : тези доп. – Чернівці, 2005. – вип. 7. – С. 106.

10. Тюленева О. А. Спосіб діагностики матково-плацентарної форми недостатності плаценти екстрахоріального типу / О. А. Тюленева // Хист : II міжнарод. медико-фарм. конф. студ. та молод. вчених, 4 – 6 квіт. 2005 р. : тези доп. – Чернівці, 2005. – вип. 7. – С. 106 – 107.

11. Тюленева О. А. Морфометричні параметри мікроциркуляції в термінальних ворсинах при екстрахоріальних плацентах / О. А. Тюленева, І. С. Давиденко // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини : матеріали 86-ї підсумк. конф. науковців Буковинського державного мед. університету, (Чернівці, трав. 2005р.). – Чернівці : Медуніверситет, 2005. – С. 143 – 146. (Здобувачем виконано гістологічне дослідження хоріального дерева, статистична обробка отриманих результатів та написання тексту статті).

12. Тюленева О. А. Частота екстрахоріальних плацент серед вагітних міста та сільської місцевості Чернівецької області / О. А. Тюленева // Хист : III міжнарод. медико-фарм. конф. студ. та молод. вчених, 3 – 5 квіт. 2006 р. : тези доп. – Чернівці, 2006. – вип. 8. – С. 220.

13. Давиденко І. С. Ультрасонографічне визначення термінів гальмування відцентрового росту екстрахоріальних плацент / І. С. Давиденко, О. А. Тюленева // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. - № 2. – С. 27 – 28. (Здобувачем здійснено аналіз ультрасонографічних даних, матеріалів історій пологів, наукової літератури з проблеми даного дослідження та написання тексту публікації).

14. Тюленева Е. А. Иммуногистохимическое исследование процессов апоптоза в экстрахориальных плацентах / Е. А. Тюленева, И. С. Давыденко // Матеріали II міжнарод. наук.-практ. конф. „Сучасні наукові дослідження – 2006”, (Дніпропетровськ, 20 – 28 лют. 2006 р.). – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2006. – Т. 13 [Медицина]. – С. 110 – 112. (Забір матеріалу,

імуногістохімічні дослідження, аналіз наукової літератури з проблеми даного дослідження та написання статті виконані здобувачем).

15. Тюленєва О. А. Імуногістохімічні дослідження проліферативної активності цитотрофобласта хоріальних ворсин екстрахоріальної плаценти в різних зонах органу / О. А. Тюленєва, І. С. Давиденко // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю „Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів”, (Тернопіль, 30 – 31 трав. 2006 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 147 – 149. (Забір матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів, аналіз наукової літератури з проблеми даного дослідження та написання тексту тезів здійснено здобувачем).

16. Тюленєва О. А. Вертикальний та горизонтальний гетероморфізм в екстрахоріальних плацентах / О. А. Тюленєва // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження професора Н.М.Шинкермана „Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи”, (Чернівці, 21 – 22 трав. 2007 р.). – Чернівці, 2007. – С. 176 – 178.

17. Варвус Е. В. Морфологічні та доплерометричні особливості артеріального русла вагітної матки при екстрахоріальних плацентах / Е. В. Варвус, О. А. Тюленєва // Хист : IV міжнарод. медико-фарм. конф. студ. та молод. вчених, 3 – 5 квіт. 2007 р. : тези доп. – Чернівці, 2007. – вип. 9. – С. 146. (Здобувачем здійснено гістологічне дослідження біоптатів матково-плацентарної ділянки і міометрія, аналіз доплерометричних, ультрасонографічних даних та написання тексту публікації).

## АНОТАЦІЯ

**Тюленєва О.А.** Патоморфологічна діагностика хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія. – Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2008.

Робота присвячена питанням патоморфологічної діагностики хронічної плацентарної недостатності (ХПН) при екстрахоріальних плацентах (ЕП).

Досліджено 110 плацент: 75 – екстрахоріального типу, 35 – звичайної форми. Встановлено, що ЕП макроскопічно відрізняються від плацент звичайного типу: мають більшу товщину, але менший коефіцієнт варіації товщини, меншу площу найбільшого перетину, менш приплюснуту, але більш округлу форму. Показано, що ЕП, на відміну від плацент звичайної форми, не здатні адаптувати свою товщину до несприятливих умов, що є передумовою для зменшення ефективності інших пристосувальних процесів в органі. Визначено, що при ЕП формуються морфологічні умови

для порушень як плодово-плацентарного, так і матково-плацентарного кровообігу. Показано, що ХПН при ЕП характеризується гальмуванням розвитку хоріальних ворсин. Визначено, що в екстрахоріальних котиледонах ЕП порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайного типу знижена проліферативна активність цитотрофобласта хоріальних ворсин. Вияснено, що в екстрахоріальних котиледонах ЕП порівняно з периферійними котиледонами плацент звичайної будови має місце підвищений рівень апоптозу клітин хоріальних ворсин, що пояснюється підвищенням активності проапоптичного протеїну Вах у клітинах ворсин, а також зниженням вмісту протиапоптичного протеїну Bcl-2 у синцитіотрофобласті.

**Ключові слова:** хронічна плацентарна недостатність, екстрахоріальні плаценти, патоморфологічна діагностика.

## АННОТАЦІЯ

**Тюленева О.А.** Патоморфологическая диагностика хронической плацентарной недостаточности при экстрахориальных плацентах.– Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия. – Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2008.

Работа посвящена вопросам патоморфологической диагностики хронической плацентарной недостаточности при экстрахориальных плацентах. Экстрахориальные плаценты – плацента, окруженная ободком (*placenta circummarginata*), и плацента, окруженная валиком (*placenta circumvallata*), являются одной из наиболее распространенных анатомических аномалий этого органа. Согласно собственным данным, их частота в Черновицкой области составляет  $6,81 \pm 0,30\%$  и  $1,42 \pm 0,10\%$  соответственно. Морфологическими и некоторыми функциональными (доплерометрия) методами исследовано 110 плацент (75 – экстрахориального типа, 35 – обычной формы) с учетом наличия или отсутствия клинических признаков хронической плацентарной недостаточности.

Целью работы было установление патоморфологических критериев хронической плацентарной недостаточности при экстрахориальных плацентах. Объект исследования: структурная составляющая хронической плацентарной недостаточности при экстрахориальных плацентах. Предмет исследования: критерии патоморфологической диагностики хронической плацентарной недостаточности при экстрахориальных плацентах.

В работе использовались органомерические, общегистологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические (цифровая компьютерная гистометрия,

гистостереометрия, микроденситометрия), ультразвуковые методы исследования. По материалам медицинской документации осуществлялся клинический анализ течения беременности.

Впервые установлено, что согласно органомерических данных экстрахориальные плаценты отличаются от плацент обычного типа по нескольким признакам: имеют в среднем большую толщину и меньший коэффициент вариации толщины в пределах органа, меньшую площадь наибольшего сечения, менее уплощенную форму в трехмерном измерении, более округлую форму наибольшего сечения.

Показано, что как при компенсированной, так и некомпенсированных формах хронической плацентарной недостаточности, экстрахориальные плаценты, в отличие от плацент обычной формы, не способны адаптировать свою толщину в соответствии с долговременными неблагоприятными условиями для хориальных ворсин и маточно-плацентарной области, что является предпосылкой для существенного уменьшения эффективности других приспособительных процессов в органе.

Обнаружено, что в экстрахориальных плацентах в проекции прикрепления плодовых оболочек наблюдаются горизонтальные рекурвации кровеносных сосудов в составе стволовых ворсин I-го порядка. Впервые определено, что при экстрахориальных плацентах формируются четкие морфологические предпосылки для нарушений как плодно-плацентарного (пуповинно-плацентарного), так и маточно-плацентарного кровообращения, что этим исследованием подтверждено с помощью доплерометрических данных.

Впервые показано, что хроническая плацентарная недостаточность при экстрахориальных плацентах характеризуется торможением развития хориальных ворсин, которое является неодинаковым в разных отделах плаценты (проявление усиленного вертикального и горизонтального гетероморфизма), причем плацентарная недостаточность с нарушением созревания хориального дерева может быть компенсирована на уровне метаболизма, в частности, это установлено в отношении гормона плацентарного лактогена, общего белка и гликогена цитоплазмы синцитиотрофобласта хориальных ворсин.

Впервые иммуногистохимическими методами установлено, что в экстрахориальных (периферических) котиледонах экстрахориальных плацент в сравнении с периферическими котиледонами плацент обычного строения имеет место снижение пролиферативной активности цитотрофобласта хориальных ворсин, причем по-разному в зависимости от их типа: стволовых, промежуточных зрелых и терминальных ворсин. Впервые выяснено, что в экстрахориальных котиледонах экстрахориальных плацент в сравнении с периферическими котиледонами плацент обычного строения наблюдается повышенный уровень апоптоза синцитиотрофобласта и стромальных клеток хориальных ворсин, что объясняется повышенным содержанием и ростом активности проапоптотического протеина Вах в синцитиотрофобласте и в стромальных клетках

ворсин, а также снижением содержания противоапоптотического протеина Bcl-2 в синцитиотрофобласте.

**Ключевые слова:** хроническая плацентарная недостаточность, экстрахориальные плаценты, патоморфологическая диагностика.

## ANNOTATION

**Tuleneva O.A.** Pathomorphological diagnostics of chronic placental insufficiency at extrachorial placentas. - Manuscript.

Dissertation on competition of scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.02 - pathological anatomy. – L'viv National Medical University named after Danylo Galytskiy, Ministry of Health of Ukraine, L'viv, 2008.

The work is devoted to questions of pathomorphological diagnostics of chronic placental insufficiency (CPI) at extrachorial placentas (EP).

110 placentas were studied, including 75 EP. It was determined that EP are differed from ordinary type placentas: have bigger thickness, but smaller coefficient of variation of thickness, have bigger square, less flat shape, but more round shape. It was shown that EP, in contrast to ordinary type placentas, not able to adapt it's own thickness to negative conditions, that is initial condition for the decreasing of effectiveness of another adjustments in organ. It was determined that at EP being organized morphological conditions for the disorders of fetal-placental and utero-placental blood circulation. It was shown that CPI at EP is characterized of slowdown of development of chorial villi. It was determined that in extrachorial cotyledons of EP, in comparison with peripheral cotyledons of ordinary type placentas, proliferative activity of cytotrophoblast of chorial villi is diminished. I was find out that in extrachorial cotyledons of EP, in comparison with peripheral cotyledons of ordinary type placentas is present low level of apoptosis of cells of chorial villi, and that may be explain by increasing of activity of protein Bax in cells of chorial villi, and decreasing of substance of protein Bcl-2 in syncytiotrophoblast.

**Keywords:** chronic placental insufficiency, extrachorial placentas, pathomorphological diagnostics.

### Перелік умовних скорочень

ЕП	– екстрахоріальні плаценти
ХПН	– хронічна плацентарна недостатність
Bax	– Bcl-2 – асоційований X протеїн
Bcl-2	– онкопротеїн B-cell Lymphoma 2
p53	– oncoprotein 53
PCNA	– Proliferating Cell Nuclear Antigen
TUNEL	– The terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end-labeling