

**І.С. Давиденко**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
СТРУКТУР МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ  
ДІЛЯНКИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ ПРИ  
ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІЙ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ****Ключові слова:** залізодефіцитна  
анемія у вагітних, матково-плацентарна ділянка.**Резюме.** Морфологічними методами досліджено елементи матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії у вагітних. Встановлено, що в I триместрі вагітності має місце зниження відсотка клітин інтерстиційного цитотрофобласту з найбільшими інвазивними властивостями. При цьому будова судинного русла суттєво не змінюється. У II та III триместрах вагітності додатково виникають порушення гестаційних перебудов спіральних артерій. Ці порушення можуть пояснити високу частоту одного із ускладнень анемії, яким є пізній гестоз.**Вступ**

В останній час значна увага дослідників прикута до різних аспектів проблеми патології матково-плацентарної ділянки (МПД) [1,3,5,6], або як її ще називають плацентарного ложа матки [3,7]. Елементи МПД у нормі протягом вагітності зазнають гестаційних змін [3,6]. При деякій хронічній патології вагітних порушуються гестаційні перебудови спіральних артерій, які пов'язані в першу чергу з недостатністю інвазії цитотрофобласта в ендометрій [4]. Дефекти гестаційних перебудов спіральних артерій в свою чергу призводять до неадекватної потребам плоду та плаценти перфузії інтервільозних просторів плаценти і відповідного порушення обміну кисню, органічних речовин та мінералів. При залізодефіцитній анемії вагітних (ЗДАВ), яка є частою хронічною патологією [2], морфологічні зміни в МПД протягом гестації залишаються не вивченими, хоч саме питання про патологію матки при хронічному залізодефіциті ставиться [8].

**Мета дослідження**

Встановити морфологічні особливості кровеносних судин, інтерстиційного та внутрішньосудинного цитотрофобласта, децидуальних елементів у матково-плацентарній ділянці при залізодефіцитній анемії вагітних у I, II та III триместрах гестації.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ**

Досліджено матеріал при перерваній вагітності від 5 до 36 тижнів гестації та при терміновому зродженні. Оскільки досліджувався матеріал різних термінів вагітності, для кожного із них був передбачений свій гестаційний контроль. Відібрані тільки взірці, де не було запалення досліджуваних тканин.

Першу пару порівнянь склали група абортів за соціальними показаннями у термін 5-13 тижнів гестації (I триместр) із залізодефіцитною анемією, яка існувала ще до вагітності (14 випадків) та відповідний гестаційний контроль – без будь якої анемії чи медичних показань до аборту (12).

Другою парою порівнянь стали пізні аборти за соціальними чи медичними показаннями неінфекційного характеру в термін 14-28 тижнів гестації (II триместр) із ЗДАВ тривалістю не менше чотирьох тижнів (16) та контроль таких же термінів вагітності без анемії (15).

Третій триместр вагітності представлений третьою та четвертою парами порівнянь, причому третя пара відповідає 29-36 тижням вагітності (коли плацента ще вважається незрілою), а четверта – 37-40 тижням (що відповідає періоду повної зрілості плаценти). Матеріал 29-36 тижнів був отриманий виключно при нещасних випадках із смертю вагітних (судово-медична експертиза), тому кількість досліджень невелика: випадків із ЗДАВ було 5, без анемії – 4. Матеріал 37-40 тижнів вагітності був отриманий при кесаревих розтинах шляхом спеціальної техніки біопсії та умов отримання матеріалу МПД [5]. Випадків із ЗДАВ досліджено 12, без анемії – 11.

Матеріал фіксували 22 години у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, а після з парафінової заливки робили гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. З оглядовою метою гістологічні препарати МПД фарбували гематоксилін-еозином. Була застосована методика Н.З. Слінченка (хромотроп 2В – водний блакитний), яка дозволяє візуалізувати волокна сполучної тканини та фібрин (аналогічно до відомої методики Малорі).

Для ідентифікації цитотрофобласта використовували дві імуногістохімічні методики: визначення цитокератину та плацентарного лактогену. Імуногістохімічну верифікацію названих молекул здійснювали за допомогою первинних антитіл до них та стрептавідин-біотинової системи візуалізації первинних антитіл LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника DakoCytomation (Данія-США). Ядра клітин у імуногістохімічних препаратах дофарбовували гематоксиліном Майєра.

Для визначення глікогену в децидуальних клітинах та екстравільозному цитотрофобласті використовували реакцію PAS з контролем амілазою.

Оптичні зображення МПД переводили у цифрові, а останні аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми Видеотест–Размер 5.0, виробника ООО Видеотест (Росія, 2000). Інтенсивність імуногістохімічних реакцій та PAS-реакції в цитоплазмі клітин вимірювали за технологією комп'ютерної мікроденситометрії за показником "Середня яскравість", більша величина якого відповідає не більшій, а навпаки – меншій концентрації речовини в об'єкті дослідження.

Для кожного морфометричного показника перевіряли гіпотезу про нормальність розподілу у вибірках за допомогою критерію Уїлкі-Ханашапіро. Хоч гіпотеза в жодному випадку не була відхилена, враховуючи невелику кількість спостережень у деяких групах порівняння, використовували не тільки параметричний метод порівняння – непарний двосторонній критерій Стьюдента, але й непараметричний метод – критерій Манна-Вітні. Рівнем значущості вважали  $p=0,05$ .

#### **ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Термін гестації 5-13 тижнів (I триместр).

Згідно з імуногістохімічними дослідженнями цитокератину в контрольній групі інтерстиційний цитотрофобласт (ЦТ) представлений всіма трьома його типами: малодиференційований тип, коли в цитоплазмі виявляються лише окремі грудочки цитокератину; високодиференційований тип, коли цитокератин утворював повний віночок навколо ядра; проміжний тип, коли виявляються кілька фрагментів цитокератину. Відсоткове співвідношення між цими типами ЦТ становило в середньому:  $41\pm 1,8$ ,  $24\pm 1,1$ ,  $35\pm 1,4$  відповідно. Велетенські багатоядерні клітини (інвазивно неактивні похідні ЦТ) траплялися лише інколи, причому переважно в 11-13 тижнів вагітності. Внутрішньосудинний ЦТ виявлений у  $24\pm 2,1\%$

артерій у вигляді пристінкових клітинних острівців. Глікогенові гранули траплялися в  $23\pm 2,2\%$  клітин інтерстиційного ЦТ, а імуногістохімічна реакція на плацентарний лактоген – в  $16\pm 1,4\%$ .

При анемії відсоткове співвідношення між різними типами інтерстиційного ЦТ у середньому не відрізнялося ( $p>0,05$ ) від контрольних цифр і було таким: малодиференційований тип –  $40\pm 2,1\%$ ; високодиференційований тип –  $26\pm 1,2\%$ ; проміжний тип –  $34\pm 1,7\%$ . Вміст глікогену був встановлений у  $32\pm 1,4\%$  клітин інтерстиційного ЦТ, що є вищим ніж у контролі ( $p=0,009$  – за критерієм Манна-Вітні). Це, згідно з сучасними уявленнями, відображає зменшення відсотка клітин ЦТ із металопротеїназою активністю, оскільки відсутність глікогену в інтерстиційному ЦТ є паралельним високій активності матриксних металопротеїназ [4,7]. Імуногістохімічна реакція на плацентарний лактоген зафіксована – в  $15\pm 1,5\%$  клітин інтерстиційного ЦТ, що не відрізняється від контролю ( $p>0,05$ ), хоч згідно з мікроденситометричним аналізом середній вміст плацентарного лактогену в цих клітинах знижений, адже мало місце зростання показника "Середня яскравість" ( $194\pm 3,2$  од.яскравості проти  $126\pm 2,1$  од.яскравості). Внутрішньосудинний ЦТ при ЗДАВ виявлений у  $23\pm 1,9\%$  артерій, що не відрізняється від контрольних цифр ( $p>0,05$ ).

Стосовно особливостей процесів децидуальної трансформації клітин ендометрія, морфології артерій та вен МПД не було виявлено суттєвих ні кількісних ні якісних відмінностей між контрольною та основною групами – в усіх випадках відмічалися адекватні гестаційному періоду перебудови.

Термін гестації 14-28 тижнів (II триместр).

Відсоткове співвідношення між різними типами інтерстиційного ЦТ при ЗДАВ у середньому було таким: малодиференційований тип –  $16\pm 1,3\%$  (у контролі –  $12\pm 1,1\%$ ,  $p=0,027$ ); високодиференційований тип  $58\pm 2,2\%$  (у контролі –  $64\pm 1,6\%$ ,  $p=0,036$ ); проміжний тип –  $26\pm 1,5\%$  (у контролі –  $24\pm 1,4\%$ ,  $p>0,05$ ). Вміст глікогену виявлений в  $18\pm 1,4\%$  клітин інтерстиційного ЦТ (у контролі  $13\pm 1,2\%$ ,  $p=0,012$  – згідно критерію Манна-Вітні). Внутрішньосудинний ЦТ при ЗДАВ реєструвався в  $64\pm 4,5\%$  артерій, тоді як у контролі – у  $93\pm 0,9\%$  ( $p=0,001$  за критерієм Манна-Вітні). Велетенські багатоядерні клітини при ЗДАВ траплялися з частотою  $3,4\pm 0,5$  в  $1\text{ мм}^2$  при контрольних показниках  $6,8\pm 0,8$  ( $p=0,007$  – згідно критерію Манна-Вітні). Імуногістохімічна реакція на плацентарний лактоген зафіксована – у  $21\pm 1,2\%$  клітин інтерстиційного ЦТ, що не відрізнялося від контролю –  $23\pm 1,2\%$  ( $p>0,05$ ), хоч згідно

мікроденситометричного аналізу середній вміст плацентарного лактогену в цих клітинах знижений – величина показника "Середня яскравість" становила  $160 \pm 4,2$  од.яскравості проти  $97 \pm 3,9$  од.яскравості в контролі ( $p < 0,001$  – за критерієм Манна-Вітні).

Децидуальні клітини при ЗДАВ за морфологією мало відрізнялися від контролю, але згідно мікроденситометричних даних у них був знижений середній вміст глікогену, що може вказувати на їх певну недостатність у відношенні до протидії інвазивній агресії ЦТ.

Повна гестаційна перебудова в спіральних артеріях відмічалася при ЗДАВ у  $78 \pm 3,6\%$  (рис. 1), що було нижчим, ніж у контролі -  $97 \pm 0,4\%$  ( $p = 0,002$  – за критерієм Манна-Вітні). Стосовно судин венозного типу не знайдено відмінностей у порівнянні з контролем.

Термін гестації 29-36 тижнів (III триместр, період незрілої плаценти).

Цей період представлений невеликим числом досліджень, що не дозволило в більшості ви-

падків отримати статистично вірогідні висновки, хоч певні тенденції виявлені (вірогідність у діапазоні  $p = 0,051 - 0,100$  за критеріями Стьюдента та Манні-Вітні). Зокрема, як при ЗДАВ відмічалася тенденція до збільшення відсотка клітин інтерстиційного ЦТ малодиференційованого типу за рахунок зменшення відсотка клітин інтерстиційного ЦТ високодиференційованого типу, тенденція до збільшення відсотка глікоген-позитивних клітин інтерстиційного ЦТ, тенденція до зниження середнього вмісту плацентарного лактогену в інтерстиційному ЦТ, тенденція до зниження числа велетенських багатоядерних клітин МПД. Внутрішньосудинного ЦТ у цей період вагітності не зареєстровано. Децидуальні клітини при ЗДАВ за морфологією мало відрізнялися від контролю, але згідно мікроденситометричних даних в них була відмічена тенденція до зниження середнього вмісту глікогену.

Повна гестаційна перебудова в спіральних артеріях відмічалася при ЗДАВ у  $79 \pm 3,4\%$ , що нижче, ніж у контролі -  $98 \pm 0,3\%$  ( $p = 0,002$  – за

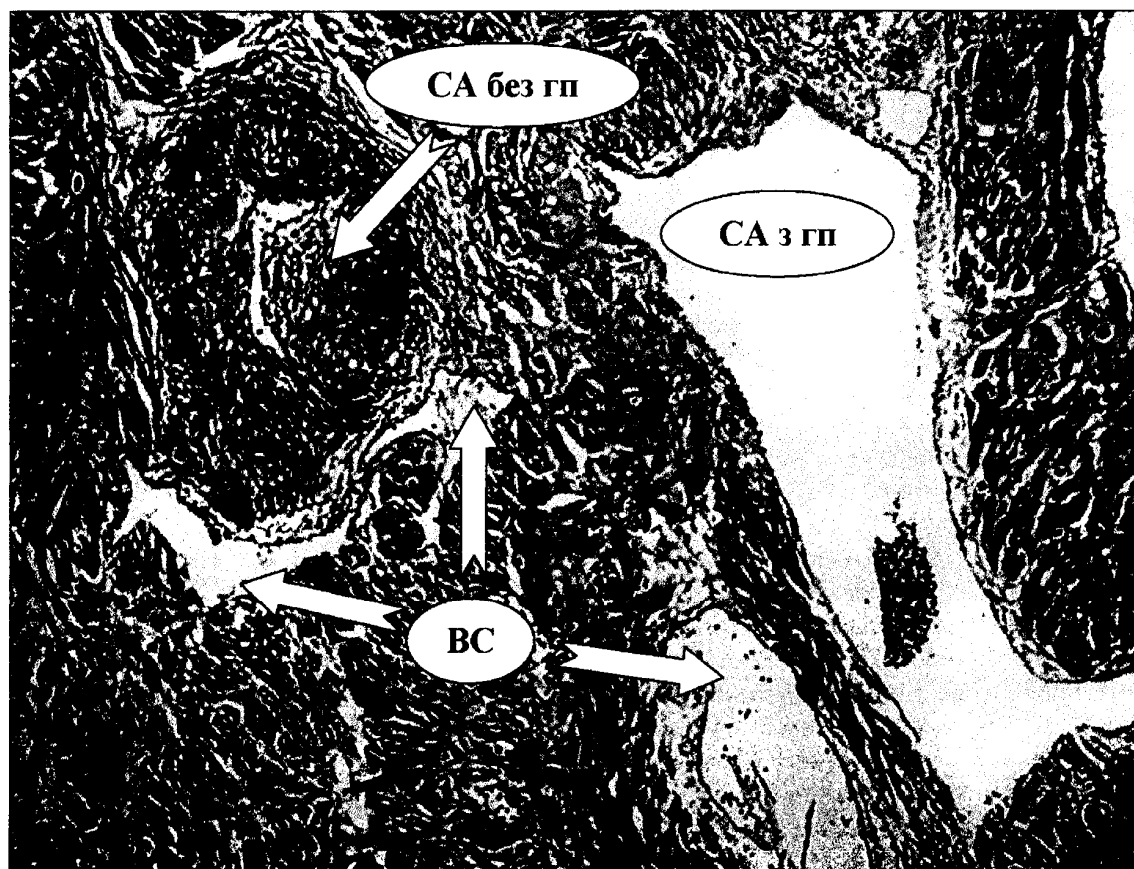


Рис. 1. Фрагмент матково-плацентарної ділянки. Залізодефіцитна анемія вагітних. 27 тижнів гестації. На рисунку позначені: спіральна артерія без гестаційної перебудови (СА без гп) – збереження всіх елементів стінки артерії, вузький просвіт; спіральна артерія з гестаційною перебудовою (СА з гп) – зруйнований м'язовий компонент стінки, який значною мірою заміщений фібриноідом, широкий просвіт артерії; венозні судини (ВС). Забарвлення хромотропом 2В – водним блакитним за методом Н.З.Слінченка. Збільшено у 56 разів

критерієм Манна-Вітні). Слід зазначити, що особливості матеріалу в цей термін гестації (ціла матка та плацента) дозволяли вивчити горизонтальний гетероморфізм МПД – відмінності в будові матково-плацентарної ділянки в проекціях центральних та периферичних відділів плаценти, які існують при фізіологічній вагітності [3]. Зокрема, підтверджено, що при фізіологічній вагітності більш висока концентрація спіральних артерій на одиницю площі гістологічного зрізу МПД трапляється в проекції центральної частини плаценти в порівнянні з проекцією периферичної частини плаценти. У випадках же ЗДАВ при незмінній концентрації спіральних артерій в проекції центральних відділів плаценти відмічена збільшена концентрація цих судин у проекції периферичних відділів плаценти. Венозні судини в МПД розташовувалися переважно групами так, що на гістологічних зрізах їх кількість у середньому визначалася як  $4,7 \pm 0,6$  на  $1 \text{ мм}^2$ . При цьому розподіл судин венозного типу переважно рівномірний, хоч у двох випадках (по одному при ЗДАВ та в контролі) – спостерігалася дещо підвищена концентрація венозних судин у проекції периферичної частини плаценти.

Термін гестації 37-40 тижнів (III триместр, період зрілої плаценти).

Відсоткове співвідношення між різними типами інтерстиційного ЦТ при ЗДАВ у середньому було таким: малодиференційований тип –  $14 \pm 1,4\%$  (у контролі –  $6 \pm 0,7\%$ ,  $p=0,002$  згідно критерію Манна-Вітні); високодиференційований тип  $69 \pm 1,6\%$  (у контролі –  $89 \pm 1,1\%$ ,  $p<0,001$  за критерієм Манна-Вітні); проміжний тип –  $17 \pm 2,4\%$  (у контролі –  $5 \pm 0,7\%$ ,  $p=0,003$  відповідно до критерію Манна-Вітні). Вміст глікогену виявлений у  $4 \pm 0,4\%$  клітин інтерстиційного ЦТ (у контролі  $3 \pm 0,2\%$ ,  $p=0,037$  – за критерієм Манна-Вітні). Велетенські багатоядерні клітини при ЗДАВ траплялися із середньою частотою  $5,9 \pm 0,4$  в  $1 \text{ мм}^2$  при контрольних цифрах  $7,4 \pm 0,5$  в  $1 \text{ мм}^2$  ( $p=0,032$  – відповідно до критерію Манна-Вітні). Середній вміст плацентарного лактогену в клітинах інтерстиційного ЦТ знижений – величина показника "Середня яскравість" становила  $151 \pm 4,2$  од.яскравості проти  $84 \pm 3,4$  од.яскравості ( $p<0,001$  – за критерієм Манна-Вітні). У децидуальних клітинах при ЗДАВ згідно мікроденситометричних даних знижений середній вміст глікогену.

Повна гестаційна перебудова в спіральних артеріях відмічалася при ЗДАВ у  $81 \pm 1,6\%$ , що було нижчим, ніж у контролі –  $99 \pm 0,2\%$  ( $p<0,001$  – за критерієм Манна-Вітні). Особливості виконаних біопсій МПД при кесаревому

розтині при 37-40 тижнях гестації так само як і в період 29-36 тижнів вагітності дозволили вивчити горизонтальний гетероморфізм МПД. Закономірності розташування спіральних артерій та венозних судин у МПД при ЗДАВ та в контролі подібні до періоду 29-36 тижнів.

## Висновки

1. При залізодефіцитній анемії, яка існувала до вагітності, у матково-плацентарній ділянці в I триместрі вагітності відмічається зниження відсотка клітин інтерстиційного цитотрофобласта з найбільшими інвазивними властивостями. При цьому будова судинного русла суттєво не змінюється.

2. У II та III триместрах вагітності відповідно до змін інтерстиційного цитотрофобласта порушуються гестаційні перебудови спіральних артерій.

3. Порушення гестаційних перебудов спіральних артерій при анемії вагітних можуть пояснити високу частоту такого ускладнення як пізній гестоз.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальшого наукового пошуку пов'язані із доплерометричним дослідженням вагітної матки та інтервільозних просторів плаценти протягом гестаційного періоду при залізодефіцитній анемії вагітних.

**Література.** 1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа.- СПб: ГРААЛЬ, 2002.- 448с. 2. Гусева С.А., Вознюк В.П., Бальшин М.Д. Болезни системы крови.- К.: Логос, 2001.- 542 с. 3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999.- 448 с. 4. Милованов А.П., Кириченко А.К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области // Арх. патол.- 2001.- Т.63, №5. - С. 3-8. 5. Тюленева О.А., Завольский В.М. Морфология кровеносных сосудов маточно-плацентарной области та міометрія при екстрахоріальних плацентах. - Бук. мед. вісник. - 2004. - Т.8, №3-4. - С.229-232. 6. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4<sup>th</sup> ed. - New York: Springer, 2000. - 948 p. 7. Huisman M.A., Timmer A., Zeinstra M. Matrix-metalloproteinase activity in first trimester placental bed biopsies in further complicated and uncomplicated pregnancies // Placenta.- 2004.- V.25.- P.253-258. 8. Trichopoulos D. Short-term and long-term effects of iron deficiency in utero // The Lancet.- 2000.- V. 356.- P.696.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

*И.С. Давиденко*

**Резюме.** Морфологическими методами исследованы элементы маточно-плацентарной области при железодефицитной анемии у беременных. Установлено, что в I триместре беременности имеет место снижение процента клеток интерстициального цитотрофобласта с наибольшими инвазивными свойствами. При этом строение сосудистого русла существенно не изменяется. Во II и III триместрах

беременности дополнительно возникают нарушения гестационных перестроек спиральных артерий. Эти нарушения могут объяснить высокую частоту одного из осложнений анемии, каковым является поздний гестоз.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия беременных, маточно-плацентарная область.

**MORPHOLOGICAL DESCRIPTION OF UTERO-PLACENTAL REGION STRUCTURES DURING THE DIFFERENT TERMS OF GESTATION AT IRON DEFICIENCY ANEMIA OF THE PREGNANT WOMEN**

*I.S. Davydenko*

**Abstract.** The elements of utero-placental region has been investigated by morphological methods at iron deficiency ane-

mia of the pregnant women. It has been established, that during the 1st trimester of pregnancy the decreasing of the percent of interstitial cytotrofoblast with most invasion properties takes place. Thus the structure of vascular channel does not change substantially. During the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy there are violations of gestative changes of spiral arteries additionally. These violations can account for high-frequency of one of complications of anaemia, which the late gestosis is to.

**Key words:** iron deficiency anemia of the pregnant women, utero-placental region.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. – 2005. – Vol. 4, №3. – P. 49-53*

*Надійшла до редакції 11.09.2005*