

УДК 618.3-091:618.3-06

І.С. Давиденко, О.А. Тюленєва

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

УДОСКОНАЛЕННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ, ЇЇ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДАМИ ІНФОРМАЦІЙНОГО АНАЛІЗУ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ, ЯК ДОСЯГНЕННЯ НАУКОВЦІВ КАФЕДРИ ПАТОМОРФОЛОГІЇ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

У 1997 році у науковців кафедри патологічної анатомії Буковинської державної медичної академії (нині – університет) виникла ідея, яка раніше не застосовувалася плацентологами для оцінки патології плаценти. Новизна ідеї полягала у гестаційному підході до морфологічної діагностики плацентарної недостатності (плацентарної дисфункції). Сутність гестаційного підходу полягає у тому, що для кожного терміну вагітності (гестації) – необхідно застосовувати притаманні саме цьому періоду критерії плацентарної недостатності, а не ті, які застосовують при термінових пологах, бо плацента впродовж вагітності весь час змінює свою будову – розвивається, дозріває.

Для перевірки ідеї протягом кількох років був виконаний набір матеріалу плаценти різних термінів гестації – від 5 тижнів до 40 тижнів, а також при пролонгованій вагітності. Попередні морфологічні дослідження цього матеріалу створили передчуття, що підхід є принципово правильним. У 2002 році на цю тему були опубліковані три наукові статті [1-3]. Зміст вказаних публікацій полягав у тому, що в основі плацентарної недостатності часто знаходиться порушення дозрівання хоріального дерева плаценти, тобто невідповідність будови хоріального дерева терміну вагітності спричиняє його неправильне функціонування. Разом з переконанням у принциповій правильності підходу, міцнішала й впевненість у тому, що отримані висновки більше відносяться до інтуїтивних оцінок та, на жаль, не ґрунтуються на беззаперечному науковому підході.

Яким же мав би бути правильний науковий підхід до оцінки зрілості хоріального дерева? Правильно було би з'ясувати конкретні величини (діапазони) відсотків різних типів хоріальних ворсинок плаценти для кожного періоду вагітності та встановлювати порушення дозрівання хоріальних ворсинок конкретної плаценти чи в групі дослідження на основі відхилення від нормативних

гестаційних відсотків. На перший погляд, все видається просто. У той же час, швидко з'ясувалося, що відома класифікація хоріальних ворсинок на первинні, вторинні та третинні не може задовольнити вимоги вищезазначеного порівняння, оскільки вона може бути застосована хіба що для першого триместру вагітності, для якого така класифікація могла бути ще більш-менш адекватною.

Пошук належної класифікації хоріальних ворсинок у джерелах, присвячених нормальній морфології та патології плаценти, тривалий час не давав результатів, аж поки в одну із бібліотек Києва не надійшло 4-е видання монографії “Патологія плаценти людини” [4]. Ознайомлення з цією монографією призвело до отримання правильного напрямку подальших досліджень. У названій монографії, зокрема, була наведена класифікація хоріальних ворсинок, яка почала розроблятися у 1980-х роках М. Castelucci та Р. Kaufmann. У класифікації її автори виділили наступні типи хоріальних ворсинок: мезенхімальні, проміжні незрілі, проміжні зрілі, термінальні, стовбурові. Окрім того, були описані трофобластичні та вільозні відростки, з яких утворюються названі ворсинки. У 1980-1990-рр російський плацентолог А.П. Милованов опублікував серію статей, присвячених класифікаціям порушень дозрівання хоріального дерева, які ґрунтувалися на вказаній класифікації М. Castelucci та Р. Kaufmann. Окрім того, у цих статтях А.П. Милованов виділив ще два типи хоріальних ворсинок – ембріональні та термінальні “спеціалізовані” ворсинки, хоча у подальшому сам автор від останнього терміну чомусь відмовився [5].

Оскільки класифікація М. Castelucci та Р. Kaufmann нам видалася найбільш адекватною з метою гестаційного аналізу, а виділення термінальних “спеціалізованих” ворсинок нам здавалося дуже привабливим також і з функціональної точки зору, виникла потреба об'єктивної перевірки класифікації хоріальних ворсинок за М. Castelucci

© Давиденко І.С., Тюленєва О.А., 2014

та Р. Kaufmann, з урахуванням думки А.П. Милованова щодо ембріональних та термінальних ворсинок. Таким об'єктивним інструментом слугував інформаційний аналіз [6], оскільки він дозволяв на основі морфометрії отримати незалежні від суб'єктивного фактора показники, у першу чергу, величини відносної ентропії хоріальних ворсинок, що дозволяло порівняти їх між собою чисто математичним способом. Одночасно у нас виникла ідея розділення стовбурових ворсинок на "ранні" та "пізні", які також були включені у роботу класифікацію хоріальних ворсинок плаценти [7]. Результати застосування інформаційного аналізу підтвердили спроможність нової класифікації хоріальних ворсинок, вони у 2005 році були опубліковані у "Віснику морфології" [8].

Отже, класифікація була теоретично обґрунтована і підтверджена математично методом інформаційного аналізу. В даний час вона виглядає наступним чином.

1. Мезенхімальні хоріальні ворсинки.
2. Ембріональні хоріальні ворсинки.
3. Проміжні незрілі хоріальні ворсинки.
4. Проміжні зрілі хоріальні ворсинки.
5. Стовбурові "ранні" хоріальні ворсинки.
6. Стовбурові "пізні" хоріальні ворсинки.
7. Термінальні хоріальні ворсинки.
8. Термінальні "спеціалізовані" хоріальні ворсинки.

Окрім того, для оцінки зрілості хоріального дерева слід виділяти такі вільозні утворення як трофобластичні та вільозні відростки.

Характеристика названих вільозних утворень надається нижче.

1) Мезенхімальні ворсинки. Назва цих ворсинок пов'язана із примітивною будовою строми, яка містить лише поодинокі уривчасті колагенові волокна. Строма складається з основної речовини, мезенхімальних клітин з кількома довгими відростками. Іноді можна знайти поодинокі стромальні канали та клітини Гофбауера. Судини відсутні. Епітелій представлений цитотрофобластом та синцитіотрофобластом. Цитотрофобласт може становити від 50% до 100% епітелію мезенхімальних ворсинок.

2) Ембріональні ворсинки. Назва ворсинок пов'язана із тим, що при фізіологічній вагітності вони виникають і домінують в ембріональний період онтогенезу, хоча їх присутність може бути відмічена до кінця гестації. Окрім збільшення розмірів, принциповою відмінністю ембріональних ворсинок від мезенхімальних є утворення вузьких кровоносних капілярів. В ембріональний період онтогенезу ці капіляри містять ядерні форми еритроцитів. В ембріональних ворсинках порівняно з мезенхімальними збільшується питома вага синцитіотрофобласту, стромальних каналів, клітин

Гофбауера.

3) Проміжні незрілі ворсинки. У цих хоріальних ворсинках можна знайти той же самий перелік структурних елементів, що і в ембріональних ворсинках. Окрім менших розмірів та зміни форми ворсинок до овальної, відмінністю є те, що суттєво змінюється відсоткове співвідношення між структурними елементами. Зокрема, значно збільшується питома вага синцитіотрофобласту (але не більше ніж 50%), стромальних каналів, клітин Гофбауера.

4) Проміжні зрілі ворсинки. Клітини мезенхімального типу не визначаються. Сильно змінюється співвідношення між синцитіотрофобластом та цитотрофобластом в бік першого. Значних змін зазнає строма ворсинок. Різко зростає питома вага клітин фібробластичного типу, волокон; стромальні канали та клітини Гофбауера знаходять як рідкісні явища лише в поодиноких ворсинках. Дещо зростає питома вага кровоносних судин. У цілому строма на вигляд стає більш щільною.

5-6) Стовбурові ворсинки. Ці ворсинки, незважаючи на значне розмаїття розмірів та структури строми, тим не менш, характеризуються низкою спільних ознак, головними серед яких є присутність судин артеріального та венозного типу. Завдяки проведеному інформаційному аналізу (з обрахуванням ентропії ворсинок) нами обґрунтовані та введені нові терміни: "ранні" та "пізні" стовбурові ворсинки (рисунок).

"Ранні" стовбурові ворсинки виявляються переважно в ранні терміни гестації, морфологічно характеризуються незрілою стромою, що містить стромальні канали та клітини Гофбауера. Волокнистий компонент представлений в основному ретикулярними волокнами. Артерії та вени або звичайної будови, або ж ще не мають сформованої м'язової оболонки, але все ж оточені чітким адвентицієм. Поверхня "ранніх" стовбурових ворсинок вкрита цито- та синцитіотрофобластом. "Пізні" стовбурові ворсинки не містять стромальних каналів та клітин Гофбауера. Волокнистий компонент представлений в основному колагеновими волокнами. Поверхня "пізніх" стовбурових ворсинок вкрита синцитіотрофобластом або він заміщений шаром фібриноїду. Виділення серед стовбурових ворсинок "головних стовбурів", "гілок", "гілочок", "якірних" ворсинок для інформаційного аналізу та класифікації вільозних утворень в аспекті їх зрілості не є принциповим, адже величина їх інформаційної ентропії не вирізняється.

7) Термінальні ворсинки. Ці хоріальні ворсинки є результатом дихотомічного поділу проміжних зрілих хоріальних ворсинок або бокових галузень від них та стовбурових хоріальних ворсинок. Вони за розмірами є найдрібнішими серед

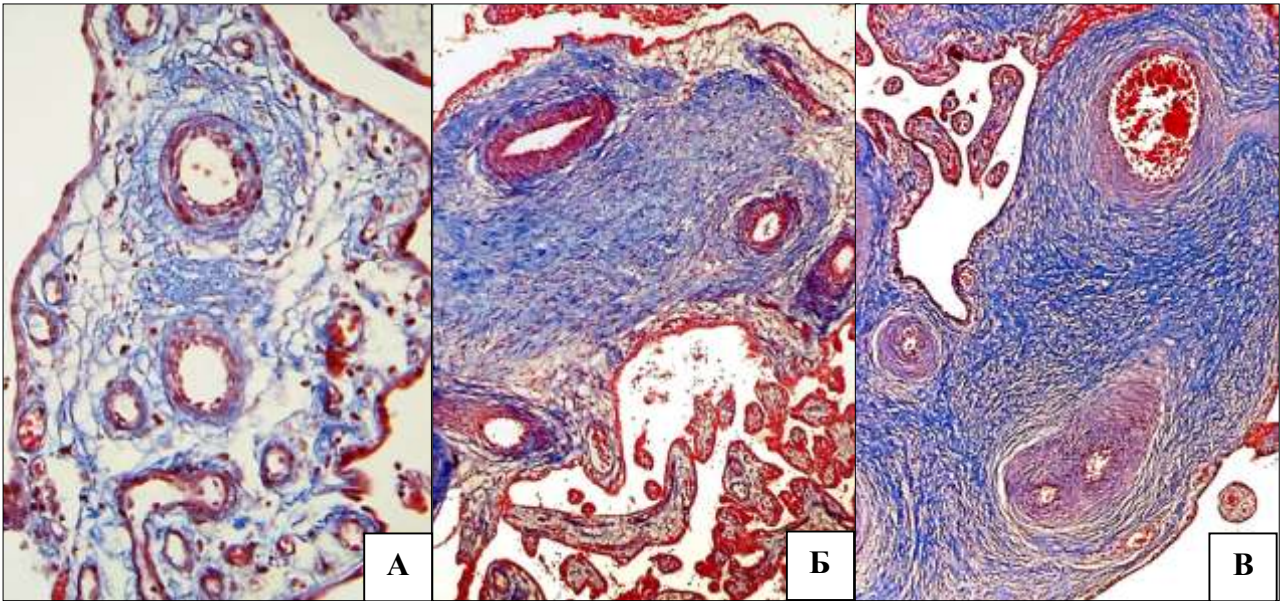


Рисунок. Різновиди стовбурових хоріальних ворсинок плаценти.

- А) “Рання” стовбурова хоріальна ворсинка. М’язова оболонка артерій та вен остаточно не сформована, але вказані судини оточені адвентицієм; строма ворсинок незріла - містить стромальні канали та клітини Гофбауера. Поверхня ворсинки вкрита в основному цитотроф оластом. Забарвлення хромотропом 2В - водним блакитним. Об.10х. Ок.10х.
- Б) Стовбурова хоріальна ворсинка, яка вже має окремі риси “пізньої” (див. фрагмент рисунка “В”), але по периферії її строма ще залишається незрілою, бо представлена стромальними каналами з клітинами Гофбауера. Поверхня ворсинки вкрита синцитіотрофобластом. Забарвлення хромотропом 2В - водним блакитним. Об.4х. Ок.10х.
- В) “Пізня” стовбурова хоріальна ворсинка. Волокнистий компонент представлений в основному колагеновими волокнами, стромальні канали та клітини Гофбауера відсутні. Поверхня ворсинки вкрита синцитіотрофобластом. Всі оболонки артерій та вен остаточно сформовані. Забарвлення хромотропом 2В - водним блакитним. Об.3,5х. Ок.10х

всіх елементів хоріального дерева, що містять строми. Епітелій представлений майже виключно синцитіотрофобластом. Строма має велику кількість капілярів, які часто синусоїдально розширені.

8) Термінальні “спеціалізовані” ворсинки. За А.П. Миловановим головною відмінністю від звичайних термінальних ворсинок є наявність так званих синцитіокапілярних мембран – периферійного розташування капілярів в ділянці без’ядерних ділянок сильно витонченого синцитіотрофобласту. Всі капіляри при цьому набувають максимальних синусоїдальних перетворень.

Трофобластичні та вільозні відростки. Ці утворення не є в прямому розумінні хоріальними ворсинками, але їх урахування набуває принципового значення, адже вони є попередниками мезе-

нхімальних та ембріональних хоріальних ворсинок – тобто джерелом росту масиву хоріального дерева. Трофобластичні відростки становлять собою ділянки однонаправлено проліферуючих стовбурових клітин (раніше вони вважалися проліферуючим пулом цитотрофобласта) в основному на проміжних незрілих хоріальних ворсинках або на стовбурових “ранніх” хоріальних ворсинках. Ми спостерігали трофобластичні відростки також на мезенхімальних та іноді проміжних зрілих хоріальних ворсинках. Вільозні відростки утворюються при вrostанні строми хоріальних ворсинок у трофобластичний відросток. Ця строма здебільшого не містить судин, хоч бувають і виключення з цього правила. Найкраще виявляти трофобластичні та вільозні відростки з використанням маркерів клітинної проліферації, адже у відростках

відбуваються найбільш інтенсивні процеси розмноження стовбурових клітин.

Варто вказати на те, що в деяких плацентах іноді виявляються патологічні варіанти хоріальних ворсинок, наприклад, хаотичні безсудинні склерозовані ворсинки, ангіоматозні хоріальні ворсинки, велетенські ворсинки при міхурових заносах тощо. Патологічні варіанти хоріальних ворсинок не мають відношення до оцінки ступеня дозрівання хоріального дерева, а характеризують іншу якість процесу дозрівання хоріального дерева, тому повинні аналізуватися окремо.

Наступним етапом перевірки спроможності удосконаленої класифікації хоріальних ворсинок стали її випробування на практиці при прикладних наукових дослідженнях. Для цього спочатку були встановлені діапазони відсотків типів хоріальних ворсинок згідно класифікації у різні терміни гестації. Саме ці діапазони є безпосереднім інструментом для встановлення відповідності будови хоріального дерева терміну гестації з можливим виділенням трьох ситуацій: 1) передчасне дозрівання; 2) уповільнене дозрівання (незрілість); 3) нормальні темпи гестаційного розвитку.

Використання вказаних діапазонів дозволило отримати практичні результати в дослідженнях плацентарної недостатності при анеміях вагітних [9-12], екстрахоріальних плацентах [13-15], запаленні посліду [16-19], кальцинозах плаценти [20-23]. Удосконалена класифікація хоріальних ворсинок використана при розробці патентів, присвячених діагностиці недостатності плаценти [24-25].

Розроблені підходи знайшли своє широке і ефективне застосування у дисертаційних дослідженнях зі спеціальності “патологічна анатомія”:

докторська дисертація І.С. Давиденка “Патоморфологічні аспекти формування синдрому плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних” (захищена у 2006 р.), кандидатські дисертації О.А. Тюленєвої “Патоморфологічна діагностика хронічної плацентарної недостатності при екстрахоріальних плацентах” (захищена у 2008 р.), Д.І. Гречка “Морфологічні зміни у печінці плодів та новонароджених при плацентарній дисфункції, яка зумовлена порушенням дозрівання хоріальних ворсин” (на етапі завершення) та О.П. Шендерюка “Патоморфологічні аспекти гормонально-білкових взаємовідносин при перериванні вагітності бактеріального генезу” (на етапі завершення). На етапі планування знаходяться ще три кандидатських дисертації гестаційного спрямування молодих науковців кафедри. Удосконалена класифікація хоріальних ворсинок застосована також в кількох дисертаціях зі спеціальності “акушерство і гінекологія”.

Слід відмітити, що вказана класифікація хоріальних ворсинок та встановлені діапазони відсотків типів хоріальних ворсинок згідно цієї класифікації у різні терміни гестації покладені в основу нового наукового напрямку, який в даний час розробляє кафедра патоморфології Буковинського державного медичного університету – “гестаційна морфологічна діагностика патології плаценти”.

Кафедра вдячна ректору Буковинського державного медичного університету, професору Т.М. Бойчуку за можливість викласти перед поважною аудиторією основні ідеї гестаційної морфологічної діагностики патології плаценти під час актової промови на Вченій раді “Порушення дозрівання плаценти як основа хронічної недостатності посліду” [26].

Список використаної літератури

1. Давиденко І.С. Гістоморфологія порушень дозрівання плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / І.С. Давиденко // Вісн. наук. досліджень. – 2002. – № 2 (додаток). – С. 33-35.
2. Давиденко І.С. Гістопатологія незрілості хоріального дерева залежно від форми хронічної плацентарної недостатності / І.С. Давиденко, С.Д. Приходько // Клін. та експеримент. патол. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 15-17.
3. Давиденко І.С. Мікроскопічна анатомія хоріального дерева в залежності від періоду гестації та ступеня тяжкості анемії у вагітних / І.С. Давиденко // Клін. анатом. та оператив. хірург. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 13-16.
4. Benirschke K. Pathology of the human placenta. / K. Benirschke, P. Kaufmann. – 4th ed. – 2000. – New York: Springer. – 974 p.
5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод : руководство [для врачей] / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
6. Денбіг К. До питання про ентропію, безлад і дезорганізацію / К. Денбіг // Вісн. НАН України. – 2000. – № 9. – С. 37-44.
- 7.

Давиденко І.С. Робоча класифікація хоріальних ворсин плаценти для цілей інформаційного аналізу / І.С. Давиденко // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини: матер. 85-ї підсумк. наук. конф., присв. 60-річчю Буковинської державної медичної академії. – Чернівці: БДМА, 2004. – С. 283-286. 8. Давиденко І.С. Використання теорії інформації для оцінки структурної організації різних типів хоріальних ворсин плаценти при фізіологічній вагітності / І.С. Давиденко // Вісн. морфології. – 2005. – № 1(11). – С. 5-10. 9. Давиденко І.С. Проліферативна активність цитотрофобласта в хоріальних ворсинах при залізодефіцитній анемії вагітних у термін гестації 5-27 тижнів / І.С. Давиденко // Запорізький мед. ж. – 2006. – № 1. – С. 37-40. 10. Давиденко І.С. Оцінка морфологічної зрілості хоріального дерева плаценти при пролонгованій вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією / І.С. Давиденко, О.А. Тюленєва // Клін. та експеримент. патолог. – 2010. – Т. IX, № 4. – С. 20-22. 11. Давиденко І.С. Порушення дозрівання хоріального дерева плаценти при поєднанні анемії та пієлонефриту у вагітних (морфологічне дослідження при строкових пологах) / І.С. Давиденко, Л.В. Калугіна // Клін. та експеримент. патолог. – 2007. – Т. 6., № 3. – С. 34-37. 12. Калугіна Л.В. Хоріальне дерево плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних у поєднанні з пієлонефритом (морфологічне дослідження при пологах у 32-36 тижнів вагітності) / Л.В. Калугіна, І.С. Давиденко // Галицький лікар. вісн. – 2007. – Т. 15, Ч. 4. – С. 84-88. 13. Тюленєва О.А. Порушення дозрівання хоріального дерева при екстрахоріальних плацентах / О.А. Тюленєва, І.С. Давиденко // Клін. та експеримент. патолог. – 2011. – Т. X, № 1(35). – С. 164-168. 14. Тюленєва О.А. Морфометричні параметри мікроциркуляції в термінальних ворсинах при екстрахоріальних плацентах / О.А. Тюленєва, І.С. Давиденко // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини : матер. 86-ї підсумк. конф. науковців Буковинського державного мед. університету, (Чернівці, трав. 2005р.). – Чернівці : Медуніверситет, 2005. – С. 143-146. 15. Тюленєва О.А. Імуногістохімічні дослідження процесів регуляції чисельності клітин у хоріальних ворсинках екстрахоріальних плацент / О.А. Тюленєва, І.С. Давиденко // Одеський мед. ж. – 2007. – № 1(99). – С. 8-11. 16. Шендерюк О.П. Концентрація плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при запаленні посліду (імуногістохімічне дослідження) / О.П. Шендерюк, І.С. Давиденко // Клін. та експеримент. патолог. – 2012. – Т. XI, № 3(41). – С. 139-141. 17. Шендерюк О.П. Деякі гістохімічні властивості білків трофобласта та ендотелію хоріальних ворсинок плаценти при запаленні посліду / О.П. Шендерюк, І.С. Давиденко // Бук. мед. вісн. – 2012. – Т. 16., № 4(64). – С. 181-184. 18. Давиденко І.С. Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини / І.С. Давиденко, О.А. Тюленєва, А.В. Гошовська // Бук. мед. вісн. – 2011. – Т. 15, № 1(57). – С. 127-130. 19. Польова С.П. Морфологічні ознаки незрілості хоріальних ворсин плаценти та проліферативна активність їх цитотрофобласта при туберкульозі у вагітних / С.П. Польова, І.С. Давиденко // Патологія. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 66-69. 20. Крилюк М.С. Експресія проліферативного клітинного нуклеарного антигену в ядрах цитотрофобласта хоріальних ворсин при кальцинозі плаценти / М.С. Крилюк, І.С. Давиденко // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини: матер. 86-ї підсумк. конф. науковців Буковинського державного медичного університету. – Чернівці: Медуніверситет, 2005. – С. 111-115. 21. Крилюк М.С. Імуногістохімічні дослідження плацентарного лактогену синцитіотрофобласта хоріальних ворсин при кальцинозі плаценти у спостереженнях передчасних пологів / М.С. Крилюк, І.С. Давиденко // Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів: матер. Всеукр. наук. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2006. – С. 64-66. 22. Крилюк М.С. Концентрація гормону плацентарного лактогену в синцитіотрофобласті при кальцинозі плаценти (імуногістохімічне дослідження) / М.С. Крилюк, І.С. Давиденко // Nowoczesnych naukowych osiagniec: materialy IV miedzynarodowej naukowy-praktycznej konferencji. – 2008. – Тум 12, Medycyna. – Przemysl: Nauka i studia. – S. 18-20. 23. Крилюк М.С. Особливості апонтозу у синцитіотрофобласті хоріальних ворсин при кальцинозі плаценти / М.С. Крилюк, І.С. Давиденко // Світ мед. та біолог. – 2008. – № 2, Ч. III. – С. 74-76. 24. Патент на корисну модель UA 83495. Спосіб діагностики порушень плацентарного комплексу / Гошовська А.В., Кравченко О.В., Давиденко І.С., Гошовський В.М.; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u201304558; заявл 11.04.2013; опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17. 25. Патент на корисну модель UA 83462.

Спосіб діагностики плацентарної дисфункції // Гошовська А.В., Гошовський В.М., Давиденко І.С., Кравченко О.В.; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u201303948; заявл 01.04.2013; опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17. 26. Давиденко І.С. Порушення дозрівання плаценти як основа хронічної недостатності посліду / І.С. Давиденко: актова промова. Вчена рада БДМУ. – Чернівці, 2010. – 16 с.