

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ ГЕПАТОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ КАК ПРЕДИКТОРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИСХОДА

Т. А. Федорина, С. В. Цуркан, О. И. Линева, В. Ю. Кротова  
Самарский государственный медицинский университет

Проведено гистологическое исследование последов от 50 родильниц с холестатическим гепатозом беременных (ХГБ), составившим основную группу. Группа сравнения представлена 52 наблюдениями с гестозом и 50 последов составили контрольную группу от пациенток с физиологической беременностью и неосложненными родами. Было установлено, что основным морфологическим критерием плацентарной недостаточности при ХГБ является облитерационная ангиопатия. Редукция капиллярного русла терминальных ворсин, снижение сосудистого индекса коррелируют с ухудшением состоянием новорожденного. Проведение комплексной терапии у беременных с дебютом клинических проявлений ХГБ с использованием сосудистых препаратов, позволяет улучшить перинатальные исходы.

*Ключевые слова:* холестатический гепатоз беременных, плацента, облитерационная ангиопатия, новорожденный.

## MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF PLACENTA IN CHOLESTATIC HEPATOSIS OF PREGNANT WOMEN AS PREDICTORS OF PERINATAL OUTCOME

T. A. Fedorina, S. V. Tsourkan, O. I. Lineva, V. Yu. Krotova

*Abstract.* Histological examination of the 50 afterbirths from puerperant women with cholestatic hepatitis was undertaken; the comparison group comprised 52 patients with gestosis; 50 afterbirths from patients with physiological pregnancy and noncomplicated delivery constituted the control group. It was established that the main morphological criterion of placental incompetence in cholestatic hepatitis is obliterating angiopathy. Reduction of capillary flow of terminal villi, reduced vascular index correlate with worsened condition of the newborns. Administration of complex therapy to patients with incipient clinical presentations of cholestatic hepatitis and the use of vascular drugs permits improvement of perinatal outcomes.

*Key words:* cholestatic hepatitis of pregnant women, placenta, obliterating angiopathy, newborn.

Плацента всегда находилась под пристальным вниманием морфологов и клиницистов, зеркально отражая процессы, происходящие в органах матери и плода. В литературе достаточно полно и глубоко освещена морфологическая структура плаценты при нормально протекающей беременности, а также варианты ее гистологического строения при гестационной и соматической патологии различного генеза [2, 6, 8]. Однако по-прежнему представляет практический интерес морфологическая характеристика плаценты при ХГБ с точки зрения целостного подхода к оценке биологической тетра-системы "мать-плацента-плод-новорожденный". Актуальность данного вопроса определяет возрастающая частота внутрипеченочного холестаза у беременных, обусловленная нарушением функций гепатобилиарной системы в условиях техногенного загрязнения среды обитания и широкого использования гепатотоксичных фармакологических средств [3, 5]. Фетальный прогноз при ХГБ сопровождается увеличением риска дистресса плода до 22 %, а перинатальные потери в 4 раза выше, чем при физиологическом течении гестации [1, 9].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности морфологической картины плаценты при ХГБ в корреляции с состоянием новорожденного.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для гистологического исследования служили последы от 50 родильниц с ХГБ – основная группа (из них группа IA – 17 наблюдений – чистые гепатозы, группа IB – 33 наблюдения – сочетание гепатоза и гестоза), 52 наблюдения с гестозом второй половины беременности – группа сравнения и 50 последов составили контрольную группу от пациенток с физиологической беременностью и неосложненными родами.

При проведении патоморфологического исследования последов оценивались соответствие гистологического строения плаценты гестационной норме, характеристика ворсинчатого дерева, состояние сосудов опорных ворсин, наличие и степень инволютивно-дистрофических изменений в плаценте, выраженность компенсаторных реакций. Постановка диагноза хронической плацентарной недостаточности производилась на основе классификации, предложенной А. П. Миловановым [6].

Для характеристики патологических изменений в строме и сосудах, помимо традиционных окрасок, применяли специальные методики, позволяющие изучить состояние стенок артерий. При помощи импрегнации серебром по Футу определяли состояние соединительной ткани в стенках артерий опорных ворсин. Для оценки сосудистой проницаемости использовали ШИК-реакцию. Для выявления отложений липидов в стенках артерий использовали окраску суданом III, а для обнаружения желчных пигментов применяли реакцию Гмелина.

При исследовании сосудистого русла ворсин применен метод морфометрии с компьютерной системой анализа изображений. Телеметрическая установка включала цифровую видеокамеру, совместимый с ней световой микроскоп, персональный компьютер с установленной на его жесткий диск программы "Видео Тест-Морфо" (ВТ-М). В процессе калибровки объектов изображения определяли размер точки изображения – пикселя при рабочем увеличении системы в используемых единицах измерения. Калибровка проводилась по эталонному изображению с известными линейными размерами; в качестве эталона была выбрана камера Горяева, в качестве единиц измерения – микрометры. Определялась площадь поверхности объектов в процентах, результаты измерений автоматически внеслись в предварительно созданную таблицу для их последующей статистической обработки. На основе полученных данных вычисляли интегральный информационный индекс (ИИИ) по формуле

$$I(a/y) = \sum \alpha \log_2 \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4 \div y_1 + y_2 + y_3 + y_4,$$

где  $I(a/y)$  – интегральный информационный индекс;  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$  – доли стромы, эпителия, капилляров, межворсинчатого пространства и общей площади плаценты при данном виде патологии;  $y_1, y_2, y_3, y_4$  – то же для нормы.

Математическая обработка результатов произведена с использованием современных пакетов статистического анализа "STATISTICA for Windows" версии 6.5.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя характер морфологических изменений в последах при ХГБ, мы не отметили каких-либо макроскопических отличительных особенностей от других видов патологии. Органометрические показатели плацент (средняя масса плаценты, ее объем, плацентарно-плодовый коэффициент) во всех изучаемых группах значимо не различались.

При микроскопическом изучении последов при ХГБ плацентарная недостаточность I степени отмечена в 35 % наблюдений, II степени – в 65 % наблюдений, причем с убедительным преобладанием фетоплацентарной формы, обусловлен-

ной патологией артерий опорных ворсин (рис. 1).

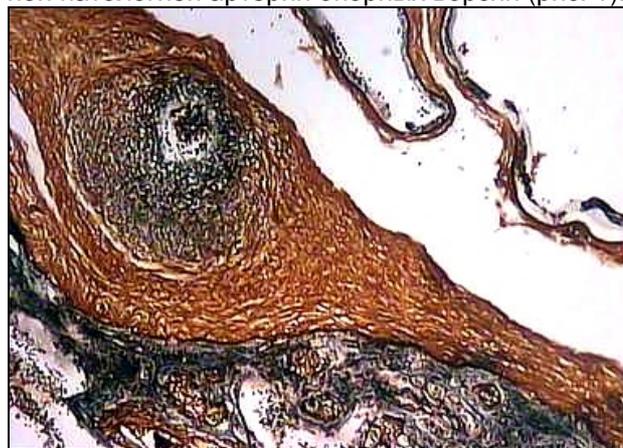


Рис. 1. Пациентка М., Iб группа, II степень ПН. Грубые коллагеновые волокна в стенке крупной артерии хоримальной пластинки, просвет артерии резко сужен. Импрегнация серебром по Футу. Ув.  $\times 70$

В опорных ворсинах I–III порядка была выявлена облитерационная ангиопатия (ОА) в 52,9 % наблюдений, а количество ворсин с ОА составило  $(42,9 \pm 2,4)$  %. Гистологически со стороны опорных ворсин I–III порядка отмечались склерозированные стенки артерий с развитием стеноза и облитерации их просветов. Пучки коллагеновых волокон в мышечном слое артерии при окраске пикрофуксином по ван Гизону были окрашены в красный цвет, что свидетельствовало о формировании зрелой соединительной ткани. Импрегнация серебром по Футу выявила наличие коллагеновых волокон, окрашенных в темно-коричневый цвет в стенке артерий опорных ворсин.

Факт облитерационной ангиопатии опорных ворсин при гестозах общеизвестен и изучен многими авторами [2, 4], а при ХГБ эта патология нами выявлена впервые. Также было установлено, что частота наблюдений с ОА коррелирует с количеством ворсин с ОА. Самый высокий процент ОА определялся при сочетании гепатоза с гестозом (73 % наблюдений). В этой же группе отмечено наибольшее количество ворсин с ОА  $(59 \pm 3,8)$  %. При гестозе показатели частоты ОА (36 %) и количества ворсин с ОА (23 %) оказались ниже, что, возможно, объясняется легкими формами течения гестоза в наших наблюдениях.

Для количественной оценки степени выраженности стеноза артерий, а также дилатации вен нами выполнена морфометрия артерий и вен с измерением диаметра просвета, толщины стенок и соотношение диаметра к толщине стенки сосуда во всех изучаемых группах (табл. 1). Установлено, что стеноз артерий наиболее выражен в Iб группе, где диаметр просвета артерий составил  $(19,6 \pm 2,2)$  мкм против  $(54,5 \pm 4,5)$  мкм в контроле ( $p < 0,001$ ). Толщина стенок артерий была достоверно увеличена по сравнению с кон-

тролем при ХГБ в сочетании с гестозом и при изолированном ХГБ. Более объективный признак сужения сосуда – отношение его диаметра к толщине стенки – указывает на выраженный стеноз артерий в IA и IB группах. При оценке компенсаторного расширения вен опорных ворсин наибольшая дилатация вен с истончением их стенок выявлена при сочетании гепатоза с гестозом, то есть в тех наблюдениях, где наиболее склерозированы и стенозированы артерии.

Как следствие облитерационной ангиопатии и пропорционально ее выраженности в группах IB, IA и II возрастало количество ворсин с гиповаскуляризацией (42,4; 35 и 25 % соответственно), а также число склерозированных ворсин (17,6; 9 и 11,5 %). Характер патоморфологических изменений в опорных ворсинах проявился ухудшением состояния новорожденных. Клиническая оценка новорожденных показала достоверно высокую частоту недоношенности в группах с гепатозом (I группа – 34,00±6,69 %; II группа – 1,92±1,90 %; III группа – 0 %;  $p_{1-2,3}<0,001$ ) и ас-

фиксии при рождении (I группа – 12,00±4,59 %; II группа – 7,7±3,69 %; III группа – 4,00±2,77 %;  $p_{1-2,3}<0,05$ ).

Увеличение количества терминальных ворсин с гиповаскуляризацией, а также склерозированных ворсин привело к редукции капиллярной сети плаценты. Для уточнения данного положения мы произвели подсчет сосудистого индекса (СИ). Самый низкий СИ выявлен в группе сочетания ХГБ с гестозом, демонстрируя прямую зависимость между степенью выраженности ОА и редукцией капиллярной сети терминальных ворсин (табл. 2).

Следует отметить, что показатели СИ более объективно оценивают состояние плацентарного кровотока, чем показатели плацентарно-плодового коэффициента, который в большинстве наших наблюдений был в пределах нормы. Так, в двух случаях перинатальных потерь при тяжелом течении холестатического гепатоза показатель СИ был минимальный (7,6 и 7,7) при нормальном значении плацентарно-плодового коэффициента (0,15).

Таблица 1

## Морфометрическая характеристика артерий и вен опорных ворсин

Параметры сосудов	IA группа $n = 10$ ( $M \pm m$ )	IB группа $n = 11$ ( $M \pm m$ )	II группа $n = 12$ ( $M \pm m$ )	III группа $n = 11$ ( $M \pm m$ )
Диаметр артерий (D) в мкм	22,8±2,4**	19,6±2,2***^	25,5±1,5**^	54,5±4,5
Толщина стенки артерий (L) в мкм	48,7±3,6*	47,7±4,3*	36,9±2,8**^	41,9±3,1
Соотношение D:L артерий	1:2,1	1:2,4	1:1,6	1:0,7
Диаметр вен (D) в мкм	60,0±4,2**^	77,6±4,8***^	52,4±3,2**^	50,9±3,8
Толщина стенки вен (L) в мкм.	13,8±1,3*	15,3±1,4^	13,5±1,2*	21,3±1,1
Соотношение D:L вен	1:0,23	1:0,19	1:0,25	1:0,41

\* – достоверность различий с показателями III группы (контроля),

^ – с показателями IA группы

~ – с показателями IB группы

° – с показателями II группы

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , ^ –  $p < 0,05$ , ^^ –  $p < 0,01$ , ~ –  $p < 0,05$ , ~ –  $p < 0,01$ , ° –  $p < 0,05$ , °° –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

## Объемная плотность стромы, эпителия, сосудистого русла ворсин, межворсинчатого пространства и показатели сосудистого индекса

Группы наблюдений	III группа $n = 11$ $M \pm m$	IA группа $n = 10$ $M \pm m$	IB группа $n = 11$ $M \pm m$	II группа $n = 12$ $M \pm m$
Морфометрические показатели				
Строма ворсин	47,2±2,2	46,5±3,5~	54,5±2,4**^	39,8±3,4**^
Межворс. пр-во	32,8±1,7	41,2±2,6~	34,1±2,8^	46,6±2,9~
Эпителий ворсин	7,2±0,4	5,8±0,2*	6,2±0,3	7,5±0,4^
Капиллярное русло	12,8±1,1	6,5±0,2**	5,2±0,7**	6,1±0,3**
СИ (сосудистый индекс)	19,7±1,6	12,3±1,1**	8,2±0,9***^	12,5±1,2***^

\* – достоверность различий с показателями III группы (контроля),

^ – с показателями IA группы

~ – с показателями IB группы

° – с показателями II группы

(24)

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , ^ –  $p < 0,05$ , ^^ –  $p < 0,01$ , ~ –  $p < 0,05$ , ° –  $p < 0,05$ , °° –  $p < 0,01$ .

Показатели сосудистого индекса коррелировали с заболеваемостью новорожденных от матерей с ХГБ, которая характеризовалась повышением риска рождения ребенка с пренатальной гипотрофией [основная группа – (48,00±3,75) %, группа сравнения – (13,46±4,73) %, контрольная группа – (6,00±3,35) %] и хронической гипоксией (36,00±3,7) %, (32,69±6,50) %, (4,00±2,77) % соответственно. В группе IB при низких значениях сосудистого индекса совокупность имеющейся патологии у новорожденных потребовала госпитализации в детский стационар в каждом четвертом случае.

Нами проведено вычисление ИИИ, который учитывает доли стромы, эпителия, капилляров ворсин и межворсинчатого пространства. В результате выполненных расчетов мы получили, что ИИИ при ХГБ составил 0,82 бит, при гестозе – 0,77 бит, а при сочетании ХГБ и гестоза ИИИ равен 1,19 бит. Наши данные согласуются с данными В.Е. Радзинского [8], который показал возрастание ИИИ в зависимости от тяжести акушерской патологии. В нашем исследовании в группе IB высокие значения ИИИ сопровождалось достоверным увеличением частоты перинатального поражения ЦНС гипоксического и смешанного генеза – (54,00±3,58) %, респираторного дистресс-синдрома (18,00±1,89) %, внутриутробного инфицирования (8,00±3,83) %.

При ХГБ выявлена различные варианты патологической незрелости ворсин. Диссоциированное созревание ворсин и вариант сочетания промежуточных и склерозированных ворсин встречались в 23,5 % наблюдений, избыточное количество промежуточных ветвей и склерозированных ворсин – в 17,5 %. В каждом третьем случае отмечено высокое содержание зрелых ворсин с гиповаскуляризацией.

В половине наблюдений выявлены дистрофические изменения плодных оболочек в виде отека спонгиозного слоя, избыточного отложения фибриноида, атрофии трофобласта.

При сопоставлении общепатологических процессов в изучаемых группах наблюдений отмечалось более высокое содержание перивиллезного фибриноида в 41,1 % в IB группе, что способствовало затруднению плацентарной перфузии и развитию гипоксии плода. В IA группе в 23,5 % выявлены псевдоинфаркты. С одинаковой частотой (17,6 %) в последах встречались петрификаты, афункциональные зоны и межворсинчатые кровоизлияния.

Оценивая компенсаторные реакции при ХГБ, отмечен их высокий уровень при I степени плацентарной недостаточности в виде выраженной гиперплазии ворсин и капилляров вплоть до явлений ангиоматоза. Компенсаторные реакции проявились и во вневорсинчатом трофобласте:

кистозные изменения клеточных островков, гиперплазия трофобласта (в 29,4 % наблюдений) и гиперхромией его ядер (в 23,5 % наблюдений). Уровень компенсаторных реакций при II степени плацентарной недостаточности оценивался как средний. В 47 % наблюдений отмечено расширение и полнокровие вен опорных ворсин, отхождение терминальных ворсин непосредственно от опорной ворсины, капилляризация опорных ворсин.

Учитывая особую роль в патогенезе ХГБ гиперлипидемии и достоверное повышение фракции β-липопротеидов в сыворотке крови у пациенток основной группы [I группа – (74,34±7,43) Ед/л, III группа – (50,12±10,0) Ед/л,  $p < 0,05$ ], для выявления инфильтрации стенок сосудов опорных ворсин липидами мы применили окраску суданом III. Однако нам не удалось обнаружить жировых включений в склерозированных и стенозированных артериях. Данный факт, а также положительная ШИК-реакция под эндотелием в стенке артерий опорных ворсин, может свидетельствовать об ином механизме поражения сосудистого бассейна фетоплацентарного комплекса при ХГБ. Возможно, нам удалось выявить лишь завершающую стадию развития процесса в артериях – формирование склеротических изменений. Окраска плаценты на желчные пигменты (реакция Гмелина) также оказалась отрицательной, несмотря на гипербилирубинемия у пациенток с гепатозом и затяжное течение физиологической желтухи у 28 % новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Принимая во внимание положение о том, что ОА при ХГБ является доминирующим патоморфологическим признаком, мы предлагаем в лечении этой патологии активно использовать комплексные сосудистые препараты (Адеметионин, Актовегин, Эуфиллин). После проведенной нами терапии с использованием указанных фармакологических средств выраженность ОА в IA группе уменьшилась с 52,9 до 32,4 %, во IB группе – с 73 до 44 %; увеличилась частота компенсированной формы плацентарной недостаточности в I группе до 65 %. Как следствие, снизились перинатальная смертность с 40 до 0% и заболеваемость новорожденных (пренатальная гипотрофия – с 30 до 18 %; перинатальное поражение ЦНС – с 36 до 18 %; респираторный дистресс-синдром с 12 до 6 %).

Таким образом, при ХГБ разворачивается цепь системных повреждений, затрагивающая взаимодействующий комплекс "мать-плацента-плод-новорожденный", глубина и интенсивность которых определяет исход беременности. Ткань плаценты является материалом для своеобразного биологического мониторинга клинической ситуации и прогнозирования состояния новорожденного.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Основным морфологическим критерием плацентарной недостаточности при ХГБ является облитерационная ангиопатия, которая более выражена при сочетании двух патологий.

2. Редукция капиллярного русла терминальных ворсин, снижение СИ, увеличение ИИИ как следствие облитерационной ангиопатии коррелируют с ухудшением состояния новорожденного.

3. Комплексная терапия у беременных с дефицитом клинических проявлений ХГБ позволяет улучшить перинатальные исходы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бурдули Г. М., Фролова О. Г. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты). – М.: Триада-Х, 1997.

2. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. – СПб., 2002.

3. Дерябина Н. В., Айламазян Э. К., Воинов В. А. // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2003. – № 1. – С. 13–18.

4. Кулида Л. В., Шарыгин С. А., Панова И. А. // Матер. V Всерос. форума "Мать и дитя". – М., 2003. – С. 120–121.

5. Линева О. И., Романова Е. Ю., Желнова Т. И. Холестатический гепатоз беременных. – Самара, 2002.

6. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1999.

7. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Оразмурадов А. А. // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: сб. науч. трудов. – Екатеринбург, 1999. – С. 142–145.

8. Введение в клиническую морфологию плаценты / Степанов С. А., Исакова М. И., Миронов В. А. и др. – Саратов, 1991.

9. Little B. B. // Semin. Perinatol. – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 143–148.

УДК 616.61–085.254.2:616.523:576.8.097.5

## ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В СИСТЕМЕ "ГЕРПЕСВИРУСЫ – ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА" ПРИ ПОЧЕЧНОЗАМЕСТИТЕЛЬНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

В. И. Петров, Б. Ю. Гумилевский, О. П. Гумилевская

*Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии  
с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ ВолГМУ,  
Волгоградский областной уронефрологический центр*

У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) имеется иммунодефицитное состояние, проявляющееся сниженной выработкой высокоаффинных IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и слабой активацией Th1 пути иммунного ответа. Применение циклоспорина после трансплантации почки приводит к усилению дефицита противовирусного иммунитета. Это вызывает реактивацию вирусов ВПГ1,2 и ЦМВ.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, цитомегаловирус, ВПГ 1,2, противовирусный иммунитет.

## MUTUAL RELATIONS IN SYSTEM HERPES VIRUS – HUMORAL COMPONENT OF IMMUNITY IN RENAL REPLACEMENT

V. I. Petrov, B. Y. Gumilevskiy, O. P. Gumilevskaya

*Abstract.* Patients with terminal chronic kidney disease (CKD) display immunity dysfunction, which is manifested by a lower production of high-affinity IgG to cytomegalovirus (CMV) and a weak activation of Th1 route of immune response. Administration of Cyclosporine after transplantation of a kidney leads to aggravated deficiency of antiviral immunity. This causes activation of viruses HSV 1,2 and CMV.

*Key words:* transplantation of kidney, cytomegalovirus, HSV 1,2, antiviral immunity.

Трансплантация аллогенной донорской почки является единственным радикальным способом лечения больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии. Однако, решая проблему почечной недостаточности, пересадка органа вызывает новую проблему – необходимость иммуносупрессии, что приводит к высокой частоте инфекционных осложнений [4]. Чаще всего у таких пациентов реактивируются вирусы семейства герпесвирусов

и особенно цитомегаловирус (ЦМВ) [3, 7, 8]. Причины, по которым активируются герпесвирусные инфекции у пациентов с разными заболеваниями активно изучаются, но остаются до сих пор окончательно не выясненными [2, 5, 6]. Следует заметить, что до пересадки почки пациенты находились на почечно-заместительных методах лечения: программный гемодиализ, перитонеальный диализ, которые сами по себе и вкупе с основным заболеванием оказывают подавляющее