

УДК 618.36:616-056.52

© С. М. Геряк, А. В. Куценко, В. В. Куценко, 2012.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН У ПЛАЦЕНТІ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ В ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

С. М. Геряк¹, А. В. Куценко², В. В. Куценко²¹ Кафедра акушерства і гінекології №2 (зав. – професор С. М. Геряк), Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», м. Тернопіль.² Комунальний заклад Тернопільської обласної ради «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» (гол. лікар – к.мед.н. В. В. Куценко), м. Тернопіль.

PECULIARITIES OF THE PLACENTAL CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF ADJUVANT THERAPY WITH THE INCLUSION OF L-ARGININE ASPARTATE IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

S. N. Heryak¹, A. V. Kutsenko², V. V. Kutsenko²

SUMMARY

In the analysis of clinical and paraclinical examination of 33 pregnant women with metabolic syndrome in the treatment of dysfunction of the placenta taking L-arginine aspartate, and 37 pregnant comparison group receiving standard therapy, revealed the development of fetoplacental dysfunction, morphological basis of which is angiopathy, undeveloped terminal villi, dystrophia unvilli structures of chorion, laying of fibrinoid and calcium adiposis in the basal and chorionic plates. Revealed structural and functional, degenerative changes of the placenta accompanied by reliable increase in the incidence of complications of pregnancy, childbirth and reduced adaptive-compensatory ability of the fetus and newborn is the justification for preventive and therapeutic measures in pregnant women with metabolic syndrome. The inclusion rate of L-arginine aspartate treatment programs to complications of pregnancy, based on the development of placental dysfunction on a background of metabolic syndrome, can reduce the frequency of perinatal complications by stimulating the adaptive-compensatory abilities in the placenta, restoring its structural and functional unit – the terminal villi to the physiological level.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАЦЕНТЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ L-АРГИНИНА АСПАРТАТА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С. М. Геряк¹, А. В. Куценко², В. В. Куценко²

РЕЗЮМЕ

При клиническом и параклиническом обследовании 33 беременных с метаболическим синдромом, в комплексной терапии дисфункции плаценты принимавших L-аргинина аспарат, и 37 беременных группы сравнения, получавших стандартную терапию, выявлено развитие фетоплацентарной дисфункции, морфологической основой которой является ангиопатия, отек, недоразвитие терминальных ворсин и дистрофия вневорсинковых структур, отложение фибриноида и солей кальция на базальной и хориальной пластинках. Выявлены структурно-функциональные, дистрофические изменения плаценты, сопровождающиеся достоверным увеличением частоты развития осложнений беременности, родов и снижением адаптационно-компенсаторных возможностей плода и новорожденных, что является обоснованием для проведения профилактически-лечебных мероприятий у беременных с метаболическим синдромом. Включение курса L-аргинина аспартата в программу лечения осложнений беременности, основанных на развитии плацентарной дисфункции на фоне метаболического синдрома, позволяет уменьшить частоту перинатальных осложнений путем стимуляции адаптационно-компенсаторных возможностей в плаценте, восстановление ее структурно-функциональной единицы – терминальной ворсинки до уровня физиологических изменений.

Ключові слова: метаболічний синдром, вагітність, плацентарна дисфункція, L-аргініну аспарат, морфологічне дослідження.

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сьогодення є метаболічний синдром – констеляція антропометричних і фізіологічних відхилень, яка включає абдомінальне ожиріння, підвищення артеріального тиску, атерогенну дисліпідемію й гіперглікемію. Цей симптомокомплекс наявний у 15-25% дорослого населення планети, а серед жінок репродуктивного віку діагностується в 6-35% випадків [1]. Будучи комбінацією факторів ризику розвитку не

лише цукрового діабету II типу та серцево-судинної патології, а й ряду інших захворювань, метаболічний синдром наносить значну шкоду здоров'ю населення [3, 7].

Компоненти метаболічного синдрому накладають свій відбиток на жіночу репродуктивну функцію, різко обмежують адаптаційні можливості материнського організму, провокують розвиток та погіршують перебіг багатьох акушерських усклад-

нень [5, 6]. Незважаючи на вдосконалення системи антенатального нагляду та впровадження сучасних рододопоміжних технологій, частота патологічних вагітностей і пологів у жінок із такими обмінними порушеннями сягає понад 81% випадків [3]. Описана ситуація переконливо свідчить про недостатню вивченість патогенетичних механізмів, необхідність їх подальшого дослідження та пошуку патогенетично обґрунтованих методів корекції.

Згідно даних літератури, ключовими ланками у прогресуванні метаболічного синдрому є оксидативний стрес, низькорівнева системна запальна відповідь, порушення гемомікроциркуляції. Вони ж є етіопатогенетичними факторами в розвитку та прогресуванні невиношування вагітності, дисфункції плаценти, пізніх гестозів та ряду інших акушерських ускладнень [2]. Одними із спільних механізмів, які лежать в основі їх розвитку та прогресування, є оксидативний стрес, синдром системної запальної відповіді, порушення плацентарного кровотоку [1, 4]. Ці розлади спричиняють морфо-функціональні порушення в компонентах системи «мати-плацента-плід» [8].

Своєчасне застосування препаратів із антиоксидантними, протизапальними властивостями, що покращують гемомікроциркуляцію, дозволяє ліквідувати умови для розвитку патологічних процесів в матері і плода.

Тому, метою нашого дослідження було покращити ефективність лікування акушерських ускладнень та їх профілактику у вагітних із метаболічним синдромом шляхом покращення гемомікроциркуляції на основі вивчення особливостей функціональних змін у плаценті при метаболічному синдромі у вагітних.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Клініко-лабораторні дослідження проведено у 70 жінок. Для проведення аналізу було сформовано 2 групи. До основної увійшло 33 вагітних із метаболічним синдромом, що в комплексній терапії дисфункції плаценти приймали L-аргініну аспартат, і які народжували в Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина». Метаболічний синдром у них був діагностований до 12 тижнів гестації на основі критеріїв Міжнародної діабетичної федерації (2005 р.). L-аргінін аспартат приймали під час їжі по 5 мл (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г) 4 рази на добу в вигляді монотерапії або в складі комплексного лікування. Призначали 2 курси – в 12-16 і 24-28 тижнів вагітності протягом 14 діб. Групу порівняння склали 37 жінок із метаболічним синдромом, які отримували стандартну терапію ускладнень вагітності, спричинених дисфункцією плаценти.

Усім пацієнткам проводили загальнообов'язковий клініко-лабораторні обстеження. Морфологічні

дослідження плаценти після пологів включали макроскопічне описання з органометрією та гістологічне дослідження. Для гістологічного вивчення використовували біопсійний препарат плаценти, який фіксували у 10% нейтральному формаліні, зрізи фарбували гематоксилін-еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом та фуксилін-пікрофуксином за Ван Гізоном і досліджували під світловим та стереомікроскопом при збільшенні у 140-200 разів [2]. Огляд і опис отриманих препаратів проводили за допомогою світлового бінокулярного мікроскопа прохідного світла Campus 1000× (Konus, Італія) під різними збільшеннями об'єктива та окуляра.

Статистичний аналіз зібраних даних проводили за допомогою пакету прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft, США) на персональному комп'ютері. При описі якісних ознак зазначали загальну кількість спостережень (n) та абсолютний ризик досліджуваної ознаки (%). Порівняння частот в двох вибірках проводили за допомогою точного критерію Фішера. Для характеристики кількісних даних (незалежно від їх розподілу в вибірці) визначали і вказували медіану (Me), верхній і нижній квартилі (25% і 75%), які подавали в форматі Me (25%; 75%), а також загальну кількість спостережень (n). Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено 33 посліди, отриманих від породіль із метаболічним синдромом, лікування яких включало L-аргінін аспартат. Макроскопічно за формою плаценти достовірно не відрізнялись. Плодова поверхня була блакитно-сірого забарвлення, з незначними розширеннями і звивистістю великих кровоносних судин. У 54,5% на плодовій поверхні були помітні петрифікати розміром до 0,8 см, щільнокрихкої консистенції, з локалізацією ближче до краю плацентарного диску. Плідні оболонки тонкі, блідо-рожеві, на пуповинному канатику зрідка можна було бачити несправжні вузли.

На материнській поверхні плаценти борозни мали однакову глибину, котиледони округлої форми, приблизно однакового розміру. На розрізі плацентарна тканина матова, губчаста, рожево-сіруватого кольору, рівномірного кровонаповнення. У 39,4% виявлено вогнищеві ущільнення розмірами до 0,7 см, які знаходилися у крайових та парацентральных зонах, у кількості не більше 5.

Аналіз органометричних даних (табл. 1) не виявив істотних відмінностей між масою, товщиною плацент та плодово-плацентарним коефіцієнтом у жінок із I і II груп. Однак, площа материнської поверхні плаценти в жінок, які отримували L-аргініну аспартат, була більшою, ніж в жінок, що приймали лише стандартну терапію.

Таблиця 1

Органометричні показники плацент у породіль із II групи, Me (25%; 75%)

Показник	Основна група, n=33	Група порівняння, n=37	U-критерій Манна-Уїтні, p
Маса плаценти, г	632 (587; 682)	620 (566; 694)	0,237
Плацентарно-плодовий коефіцієнт	0,18 (0,13; 0,26)	0,18 (0,13; 0,22)	0,948
Максимальний діаметр, см	26,1 (25,2; 27,2)	23,8 (22,7; 25,0)	<0,001
Мінімальний діаметр, см	18,8 (18,0; 19,4)	17,8 (17,0; 18,9)	0,001
Товщина, см	3,2 (3,0; 3,3)	3,1 (3,0; 3,3)	0,365
Площа материнської поверхні, см ²	355 (347; 366)	343,2 (343; 357)	0,029
Об'єм, см ³	436 (427; 443)	427 (419; 440)	0,030

Гістологічна структура плацент мала багато ознак, властивих для фізіологічних пологів. Так, співвідношення структурних компонентів ворсинкового хоріону практично не відрізнялося від показників, що мали місце при неускладненій

вагітності. Ознак порушення дозрівання і диференціації ворсинкового хоріону, які були виявлені у групі порівняння, не спостерігалось у групі пацієток, яким проводилась фармакокорекція з L-аргініну аспаратом (табл. 2).

Таблиця 2

Співвідношення типів хоріальних ворсин у досліджуваних плацентах у жінок із II групи, Me (25%; 75%)

Види хоріальних ворсин	Основна група, n=33	Група порівняння, n=37	U-критерій Манна-Уїтні, p
Ембріональні, %	0,7 (0,5; 0,8)	1,0 (0,8; 1,1)	<0,001
Проміжні недиференційовані, %	1,4 (0,9; 1,9)	3,4 (2,6; 4,2)	<0,001
Проміжні диференційовані, %	22,8 (22,3; 23,5)	30,6 (29,7; 31,3)	<0,001
Термінальні, %	75,1 (74,2; 75,9)	65,7 (61,8; 69,6)	<0,001

У цілому мікроскопічна картина послідів характеризувалася переважанням проявів завершених компенсаторних реакцій на фоні компенсованої плацентарної дисфункції. Це проявлялося проліферацією хоріальних ворсин з появою великої кількості зрілих дрібних термінальних і проміжних ворсин (як зазначалося вище) з не-

значною кількістю фібриноїду в міжворсинковому просторі. У ворсинах відмічалось посилення васкуляризації – строма містила 8-10, а в деяких місцях – 12-15 капілярів (рис. 1). Капіляри були, як правило, вузькими, з формуванням синцитіокапілярних мембран та зростанням площі останніх.

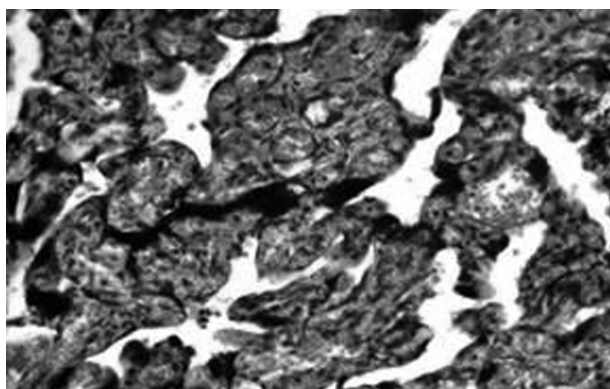


Рис. 1. Гіперваскуляризація строми термінальних хоріальних ворсин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 200$.

Характерним було утворення осередків проліферації хоріального епітелію з формуван-

ням «бруньок» та міжворсинкових «мостиків» (рис. 2).

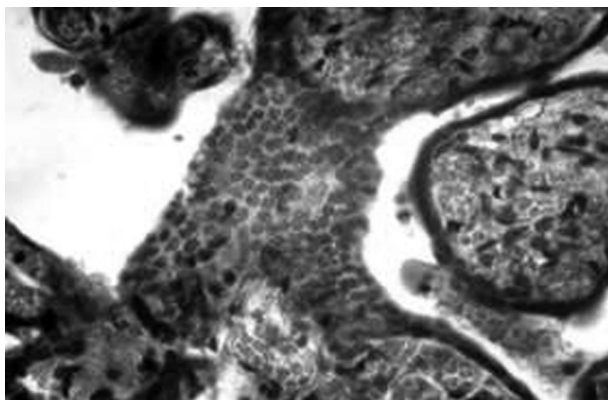


Рис. 2. Формування міжворсинкового синцитіального містка. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення $\times 400$.

Місцями шар синцитіотрофобласту на поверхні ворсин був стоншений. Клітинних елементів цитотрофобласту не було. Структура амніотичного епітелію не відрізнялася від фізіологічних змін (рис. 3).

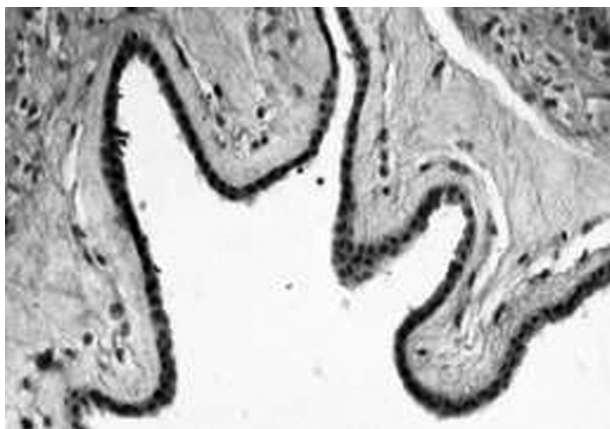


Рис. 3. Епітеліальний покрив амніотичної оболонки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення $\times 400$.

Описані пертурбації забезпечували збільшення ефективної площі плодової частини плаценти і, тим самим, сприяли інтенсифікації обмінних процесів між кровоносними системами вагітної і плоду.

Особливий інтерес становило співставлення гістоморфометричних параметрів плацент у жінок із метаболічним синдромом, що отримували стандартну терапію (II досліджувана група) та тих, хто от-

римував L-аргініну аспаргат (I досліджувана група). Таке порівняння засвідчило, що у I групі суттєво більшою була площа капілярів термінальних ворсин та синцитіо-капілярних мембран. Водночас відносні об'єми фібриноїду, дистрофічно змінених хоріальних ворсин, дистрофічно змінених децидуоцитів зменшувалися. Перелічені відмінності були достовірними (табл. 3).

Таблиця 3

Мікроморфометричні параметри досліджуваних плацент у породіль із II групи, Me (25%; 75%)

Морфометричний показник	Основна група, n=33	U-критерій Манна-Уїтні, p
Площа капілярів термінальної ворсини, мкм ²	86,4 (80,4; 91,9)	<0,001
Відносний об'єм синцитіо-капілярних мембран, %	14,1 (12,5; 15,8)	<0,001
Відносний об'єм дистрофічно змінених хоріальних ворсин, %	8,7 (7,5; 10,0)	<0,001
Відносний об'єм міжворсинкового простору, %	46,8 (43,5; 50,2)	<0,001
Відносний об'єм фібриноїду міжворсинкового простору, %	17,5 (16,1; 19,1)	<0,001
Відносний об'єм дистрофічно змінених децидуоцитів, %	22,8 (18,7; 26,4)	<0,001

Таким чином, результати морфологічних та морфометричних досліджень послідів довели, що в жінок із метаболічним синдромом, які приймали L-аргініну аспартат за запропонованою схемою, морфологічна структура плаценти наближалася до фізіологічних параметрів.

Клінічним відображенням цього стало достовірне зниження частоти розвитку прееклампсії середнього ступеня – з 16% до 0%, передчасного розриву плідних оболонок – з 54% до 21%, необхідності проведення епідуральної аналгезії пологів (як складової терапії пізнього гестозу) – з 14% до 0%, інструментальної ревізії стінок порожнини матки – з 16% до 0% ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Наявність метаболічного синдрому у вагітних приводить до розвитку фетоплацентарної дисфункції, морфологічною основою якої є ангіопатія, набряк, недорозвиток термінальних ворсин та дистрофія позаворсинчастих структур, відкладання фібриногену та солей кальцію на базальній і хоріальній пластинках. Виявлені структурно-функціональні, дистрофічні зміни плаценти супроводжуються достовірним збільшенням частоти розвитку ускладнень вагітності, пологів та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей плода і новонароджених і є обґрунтуванням для проведення профілактично-лікувальних заходів у вагітних із метаболічним синдромом.

2. Включення курсу L-аргініну аспартату до програми лікування ускладнень вагітності, що ґрунтуються на розвитку плацентарної дисфункції на фоні метаболічного синдрому, дозволяє зменшити частоту перинатальних ускладнень шляхом стимуляції адаптаційно-компенсаторних можливостей у плаценті, відновлення її структурно-функціональної одиниці – термінальної ворсинки – до рівня фізіологічних змін.

Перспективи подальших досліджень: простота, доступність, наявність переконливих позитивних результатів даного методу фармакокорекції дозволяють широко використовувати його у лікувальних закладах усіх рівнів; впровадження даної розробки в щоденну лікарську практику сприятиме підвищенню ефективності профілактики та лікування акушерських ускладнень у вагітних із метаболічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Динамика продукции оксида азота в плаценте и пуповине при беременности высокого риска / И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, Т. Н. Погорелова [и др.] // Известия высших учебных заведений ; Северо-Кавказский регион. – Серия: Естественные науки. – 2006. – № 25. – С. 24–26.
2. Клініко-параклінічні прояви прееклампсії залежно від рівня оксиду азоту та його прекурсора L-аргініну в біосубстратах вагітних / С. П. Писарева, В. Б. Ткаченко, С. І. Могілевська [и др.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 196–199.
3. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, Т. Б. Пшеничникова [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 480 с.
4. Хлыбова С. В. Роль системы L-аргинин-оксид азота в регуляции висцеральных функций и обеспечении гестационного процесса / Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А. – Киров : Медицинский информационно-аналитический центр, 2007. – 178 с.
5. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В. Е. Радзинского, А. П. Милованова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
6. Impact of the L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress on the pathogenesis of the metabolic syndrome / C. R. Assumpção, T. M. C. Brunini, C. Matsuura [et al.] // The Open Biochemistry Journal. – 2008. – № 2. – P. 108–115.
7. Lawrence E. Impact of nitric oxide and insulin resistance on the pathophysiology of the metabolic syndrome: possible role of L-arginine and glutamate / E. Lawrence, E. A. C. Cemaluk // Journal of medicine and medical science. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 657–662.
8. Sieroszewski P. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine) / P. Sieroszewski, J. Suzin, A. Karowicz-Biliewska // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 363–366.