

ХОРИОНИЧЕСКИЕ КИСТЫ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И.

*ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Проведено морфологическое изучение ткани плаценты при ранней (развившейся до 34 недель гестации, n=26) и поздней (развившейся после 34 недель гестации, n=84) преэклампсии и рассчитаны показатели диагностической значимости выявления хорионических кист в оболочках и септах плаценты. Установлено наличие микрокист в структурах плаценты у беременных, страдающих ранней преэклампсией. В наблюдениях поздней преэклампсии показано значимое по сравнению с физиологической беременностью увеличение количества кист в области септ плаценты. Выявленные различия в локализации и выраженности хорионических микрокист в структурах плаценты при ранней и поздней преэклампсии, видимо, отражают особенности патогенеза заболевания. В основе формирования микрокист плаценты лежит гипоксическое повреждение клеток вневорсинчатого трофобласта.

Ключевые слова: плацента, преэклампсия, хорионические кисты.

CHORIONIC CYSTS OF PLACENTA AT PREECLAMPSIA

Lyapin V.M., Tumanova U.N., Shchegolev A.I.

*Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia,
Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

It was carried out morphological study of placental tissue at early (beginning before 34 weeks of gestation, n=26) and late (beginning after 34 weeks of gestation, n=84) preeclampsia and calculated parameters of the diagnostic significance of detection of chorionic cysts in the placental membranes and septum. It was found a presence of microcysts in the structures of the placenta in pregnant women suffering from early preeclampsia. At the observations in the late preeclampsia was found a significant increase in the number of cysts in the area of placental septum as compared to the physiological pregnancy. Apparently, identified differences in the location and degrees of severity of chorionic microcysts in the placental structures at early and late preeclampsia reflect the peculiarities of the disease pathogenesis. The basis of the formation of the placental microcysts is hypoxic damage to extravillous trophoblast.

Keywords: placenta, preeclampsia, chorionic cysts.

Основной причиной развития преэклампсии считается торможение второй волны трофобластической инвазии после 16-й недели гестации. Именно недостаточная инвазия трофобласта приводит к нарушениям перестройки спиральных артерий и недостаточному поступлению крови к ткани плаценты, что вызывает прогрессирующую маточно-плацентарную гипоксию и нарушения роста плода [5; 21]. Усугубляющими факторами в патогенезе гипоксии являются дисбаланс проангиогенных и противоангиогенных факторов и соответственно нарушения формирования ворсинчатого дерева [3; 4; 7; 9]. В этой связи актуальной задачей становится выяснение механизмов развития повреждений плаценты в зависимости от вида преэклампсии и поиск специфических диагностических морфологических ее критериев.

Цель работы: определение диагностической значимости выявления хорионических микрокист в структурах плаценты при ранней и поздней преэклампсии.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен комплексный морфологический анализ 150 последов. Первую группу составили последы от 26 пациенток, течение беременности у которых осложнилось развитием ранней (до 34 недель беременности) преэклампсии. Вторую группу – последы от 84 беременных с поздней (после 34 недель беременности) преэклампсией. Контрольные группы (ранней и поздней) составили соответственно 12 и 28 пациенток с физиологическим течением беременности и не имевших экстрагенитальной патологии. Критериями включения послужили одноплодная беременность, преэклампсия, соответствующая критериям МКБ-10, и согласие женщины на проведение исследования. Критериями исключения были многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология, а также генетические пороки развития плода.

Макроскопическое изучение последов и взятие кусочков для гистологического исследования проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [2; 6]. Фрагменты ткани плаценты фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Оценивали зрелость ворсинчатого дерева, а также наличие микрокист в плодных оболочках и септах плаценты. Признак наличия микрокист в оболочках и септах считался положительным при обнаружении одной кисты в препарате плодных оболочек и, соответственно, при наличии в одном препарате ткани плаценты трех септ с микрокистами.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 8 путем расчета критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса и точного критерия Фишера, а также показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности.

Результаты исследования и обсуждение

На гистологических препаратах плацент контрольных групп наблюдалось соответствие степени созревания ворсинчатого дерева срокам гестации. В 23,1% наблюдений ранней преэклампсии отмечались нарушения созревания ворсинчатого дерева: в 7,7% имелись признаки опережения, а в 15,4% - отставания созревания ворсин. При поздней преэклампсии опережение и отставание созревания ворсинчатого дерева наблюдались соответственно в 3,6% и в 10,7%.

В ткани плацент группы раннего контроля установлено отсутствие микрокист как в септах, так и в плодных оболочках. В то же время у 17 (65,4%) беременных, страдающих ранней преэклампсией, микрокисты определялись в септах плаценты (рис. 1а), а у 9 (34,6%) пациенток (в 34,6% наблюдений) в плодных оболочках (рис. 1б) (табл. 1). В результате чувствительность их выявления в септах составила 65,4%, а в оболочках - 34,6%.

Специфичность обоих признаков достигала 100%, а диагностическая точность – 76,3% для выявления микрокист в септах плаценты и 55,3% для кист в плодных оболочках (табл. 1).

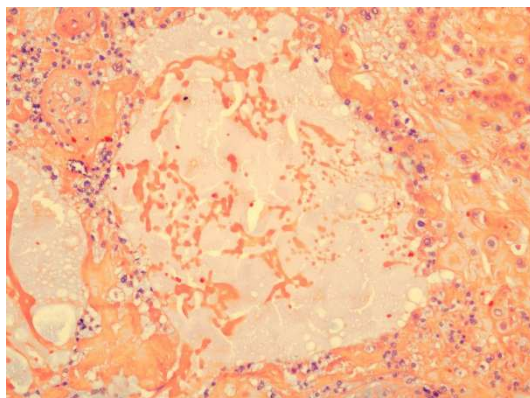


Рис. 1. Хорионическая киста в септе плаценты при ранней преэклампсии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

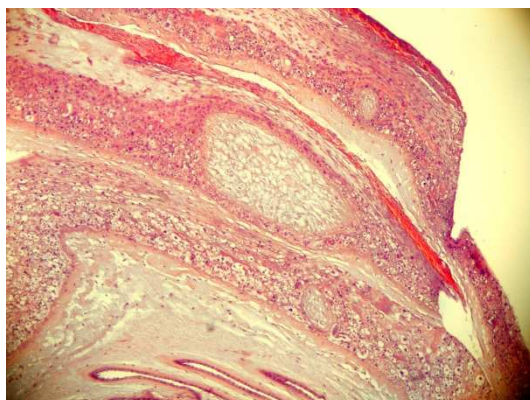


Рис. 2. Хорионические кисты в плодных оболочках при ранней преэклампсии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40.

Таблица 1

Диагностическая значимость выявления хорионических кист в плаценте при ранней преэклампсии

Признак	Преэклампсия ранняя	Контроль ранний	Ч (%)	С (%)	ДТ (%)
Микрокисты в септах	17 (65,4%) *	0	65,4	100	76,3
Микрокисты в оболочках	9 (34,6%) *	0	34,6	100	55,3

Примечания. Ч – чувствительность, С – специфичность, ДТ – диагностическая точность, * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

В группе позднего контроля микрокисты в септах выявлялись у 10 (35,7%) пациенток, а кисты в оболочках – у 16 (57,1%) женщин (табл. 2). При поздней преэклампсии частота выявления микрокист в септах была больше ($p < 0,05$), а в плодных оболочках, наоборот, значимо меньше по сравнению с соответствующим контролем ($p < 0,01$). При этом более высокие значения показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности нами установлены для выявления микрокист в септах: 59,5, 64,3 и 60,7% соответственно. Аналогичные показатели наличия микрокист в амниотических оболочках при поздней преэклампсии составили 13,1, 42,9 и 20% соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Диагностическая значимость выявления хорионических кист в плаценте при поздней преэклампсии

Признак	Преэклампсия поздняя	Контроль поздний	Ч (%)	С (%)	ДТ (%)
Микрокисты в септах	50 (59,5%) *	10 (35,7%)	59,5	64,3	60,7
Микрокисты в оболочках	11 (13,1%) **	16 (57,1%)	13,1	42,9	20,5

Примечания. Ч – чувствительность, С – специфичность, ДТ – диагностическая точность, * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** - $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

В результате сравнительного анализа препаратов плаценты при поздней и ранней преэклампсии нами установлены статистически значимые различия по частоте выявления микрокист в плодных оболочках ($p < 0,05$) и отсутствие их для микрокист в септах плаценты ($p > 0,05$) (табл. 3). При этом наличие микрокист в септах характеризовалось более высокими значениями показателей чувствительности (59,5%) и диагностической точности (53,6%) по сравнению с микрокистами в плодных оболочках (13,1% и 25,5% соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Диагностическая значимость выявления хорионических кист в плаценте при поздней преэклампсии по сравнению с ранней преэклампсией

Признак	Преэклампсия поздняя	Преэклампсия ранняя	Ч (%)	С (%)	ДТ (%)
Микрокисты в септах	50 (59,5%)	17 (65,4%)	59,5	34,6	53,6
Микрокисты в оболочках	11 (13,1%) *	9 (34,6%)	13,1	65,4	25,5

Примечания. Ч – чувствительность, С – специфичность, ДТ – диагностическая точность, * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Следовательно, развитие ранней преэклампсии сопровождается развитием хорионических кист в плодных оболочках и септах плаценты. Для поздней преэклампсии характерно увеличение числа микрокист в септах, что следует учитывать при гистологическом анализе препаратов плаценты.

В зависимости от локализации различают три основных вида кист в структурах плаценты: хорионические, септальные и в области клеточных островков. Хорионические (или субхорионические, хориальные) кисты встречаются в 5-7%, а кисты в области септ и клеточных островков – в 14-17% наблюдений от общего количества зрелых плацент [8].

При гистологическом исследовании установлено, что в большинстве наблюдений хорионические кисты располагаются среди клеток вневорсинчатого трофобласта, не участвующего в процессах миграции. Видимо, поэтому нередко такие кисты называются и псевдокистами [19].

Достаточно часто они сочетаются с повышенным количеством отложений периворсинчатого фибрина, участков вневорсинчатого трофобласта, инфарктов материнской части и выраженным отеком структур плаценты [9; 20].

Считается, что возникновение микрокист связано с процессами дегенерации и колликвации вневорсинчатого трофобласта [8], поскольку они содержат продукты его секреции, в частности основные белки [14]. Действительно, на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, содержимое таких кист выглядит в виде гомогенных или гранулярных эозинофильных масс, иногда с наличием отдельных клеток вневорсинчатого трофобласта.

Гистохимическими и иммуногистохимическими методами установлено, что для содержимого кист характерна положительная реакция с антителами к фибронектину и коллагену IV, а также окрашивание при ШИК-реакции. Реакции с антителами к фибрину, ламинину, ингибину, E-кадгерину, плацентарной щелочной фосфатазе и хорионическому гонадотропину были отрицательными. Присутствующие же клетки вневорсинчатого трофобласта имели выраженное окрашивание с антителами к фасцину и слабopоложительные реакции с E-кадхерином и плацентарной щелочной фосфатазой. Одновременно с этим наблюдалось цитоплазматическое окрашивание плацентарной щелочной фосфатазой пролиферирующего вневорсинчатого трофобласта и положительные реакции с антителами к фасцину и E-кадхерину в участках пролиферирующего и инвазивного трофобласта [19].

На основании вышеприведенных гистохимических и иммуногистохимических характеристик J. Stanek и E. Weng [19] сделали предположение, что наличие хорионических кист отражает не дегенерацию, а, наоборот, высокую секреторную активность клеток

вневорсинчатого трофобласта по типу тиреотоксикоза. В пользу подобного заключения служит тот факт, что содержимым таких кист является матриксный тип фибриноида, а не фибриновый [13].

По мнению ряда исследователей [8; 12], развитие и, соответственно, выявление хорионических кист не имеет существенного клинического значения. Тем не менее такие кисты чаще встречаются в плацентах беременных, проживающих на высокогорье [15], страдающих сахарным диабетом, при несовместимости резус-факторов матери и плода [12], а также в наблюдениях задержки роста плода [10], на основании чего ряд авторов считает, что их развитие обусловлено гипоксией [11].

У беременных, страдающих преэклампсией, микроскопические кисты в слое хориона плацентарных оболочек встречались значимо чаще: в 14.9% наблюдений по сравнению с 4.3% при анализе всех плацент [19]. Нами также установлено наличие хорионических кист в наблюдениях ранней преэклампсии и значимое увеличение микрокист в септах плаценты при поздней преэклампсии. Однако сочетание таких кист с другими поражениями плаценты (децидуальная артериопатия, синцитиальные узелки, хорангиоз, ламинарные некрозы, инфаркты), обусловленными гипоксией [1; 16; 17], свидетельствует, на наш взгляд, что именно гипоксия и является основной причиной их развития.

Точные механизмы развития хорионических кист, к сожалению, не известны. Можно предположить, что развитие предплацентарной гипоксии тормозит процессы миграции вневорсинчатого трофобласта в стенку матки, что приводит к накоплению его внутри плаценты в виде увеличения размеров септ и клеточных островков, а также недостаточной внутритканевой и эндovasкулярной инвазии. Недостаточность процессов инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки лежит в основе развития преэклампсии и усугубления гипоксии плаценты и плода. В свою очередь гипоксия активизирует процессы повреждения и апоптоза, в том числе в клетках трофобласта, способствующие образованию внутренних полостей (кист) в участках их скопления.

Таким образом, у беременных, страдающих преэклампсией, установлено увеличение количества хорионических кист в структурах плаценты, характер и выраженность которых отличаются при ранней и поздней преэклампсии, что, видимо, отражает особенности патогенеза заболевания и следует учитывать при гистологическом изучении препаратов плаценты. В основе формирования микрокист лежит гипоксическое повреждение клеток вневорсинчатого трофобласта.

Список литературы

1. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Синцитиальные узелки в ворсинах плаценты при преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 4. – URL: <http://www.science-education.ru/127-21421>.
2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. - М. : Медицина, 1999. - 448 с.
3. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 6. - С. 10-15.
4. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 3. - С. 11-16.
5. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 576 с.
6. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. - М., 2010. - 46 с.
7. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М., Куликова Г.В., Шмаков Р.Г. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. - № 7. - С. 104-107.
8. Baergen R.N. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. - New York : Springer, 2005.
9. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. - New York : Springer-Verlag, 2006.
10. Brown D.L., DiSalvo D.N., Frates M.C., Davidson K.M., Genest D.R. Placental surface cysts detected on sonography: histologic and clinical correlation // J. Ultrasound. Med. – 2002. - V. 21. – P. 641-646.
11. Emmrich P. Pathology of the placenta. X. Syncytial proliferation, calcification, cysts, pigments and metabolic disorders // Zentralbl. Pathol. - 1992. – V. 138. - P. 77-84.
12. Fox H. Pathology of the Placenta. – London : W.B. Saunders Co, 1997.
13. Kaufmann P., Huppertz B., Frank H.G. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance // Ann. Anat. - 1996. – V. 178. – P. 485-501.
14. Kraus F.T., Redline R.W., Gersell D.J., Nelson D.M., Dicke J.M. Placental Pathology. - Washington, DC : American Registry of Pathology and AFIP, 2004.
15. Soma H., Hata T., Oguro T., Fujita K., Kudo M., Vaidya U. Characteristics of histopathological and ultrastructural features of placental villi in pregnant Nepalese women // Med. Mol. Morphol. – 2005. – V. 38. – P. 92-103.
16. Stanek J. Acute and chronic placental membrane hypoxic lesions // Virchows Arch. – 2009. – P. 315-322.

17. Stanek J. Diagnosing placental membrane hypoxic lesions increases the sensitivity of placental examination // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010. - V. 13. - P. 989-995.
18. Stanek J. Membrane microscopic chorionic pseudocysts are associated with increased amount of placental extravillous trophoblasts // Pathology. - 2010. - V. 42. – P. 125-130.
19. Stanek J., Weng E. Microscopic chorionic pseudocysts in placental membranes: a histologic lesion of in utero hypoxia // Pediatr. Dev. Pathol. - 2007. – V. 10. – P. 192-198.
20. Vernof K.K., Benirschke K., Kephart G.M., Wasmoen T.L., Gleich G.J. Maternal floor infarction: relationship to X cells, major basic protein, and adverse perinatal outcome // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. - V. 167. – P. 1355-1363.
21. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // Annu. Rev. Pathol. – 2010. - V. 5. – P. 173-192.

Рецензенты:

Фатхутдинов Т.Х., д.м.н., зав. лабораторией регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, г. Москва;

Зубков В.В., д.м.н., зав. отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, г. Москва.