

СИНЦИТИО-КАПИЛЛЯРНЫЕ МЕМБРАНЫ В ВОРСИНАХ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ 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 степени выраженности и рассчитаны показатели диагностической значимости синцитио-капиллярных мембран в терминальных ворсинах плаценты при ранней (развившейся до 34 недель гестации, n=26) и поздней (развившейся после 34 недель гестации, n=84) преэклампсии. Установлено, что увеличение срока гестации при физиологической беременности сопровождается увеличением количества синцитио-капиллярных мембран в терминальных ворсинах плаценты. Развитие ранней преэклампсии характеризуется увеличением доли плацент с малым количеством синцитио-капиллярных мембран в ворсинах по сравнению с группой раннего контроля. Для поздней преэклампсии по сравнению с соответствующей группой контроля характерно статистически значимое увеличение доли плацент с малым количеством мембран в ворсинах за счет уменьшения наблюдений с умеренным количеством синцитио-капиллярных мембран.

Ключевые слова: плацента, преэклампсия, синцитио-капиллярная мембрана, терминальная ворсина

VASCULOSYNCYTIAL MEMBRANE IN PLACENTAL VILLI AT EARLY AND LATE 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 severity indices and calculated the diagnostic significance of the parameters of detection vasculosyncytial membranes in the terminal villi of the placenta at early (beginning before 34 weeks of gestation, n=26) and late (beginning after 34 weeks of gestation, n=84) of preeclampsia. It is established that the increase of gestational age at physiological pregnancy is accompanied by an increase of the vasculosyncytial membranes number in the terminal villi of the placenta. Emergence of early preeclampsia is characterized by increasing the proportion of placentas with a small number of vasculosyncytial membranes in the villi compared to early control group. By compared to the corresponding control group, late preeclampsia is characterized by a statistically significant increase in the proportion of placentas with a small number of membranes in the villi by reducing observations with a moderate amount of vasculosyncytial membranes.

Keywords: placenta, preeclampsia, vasculosyncytial membrane, terminal villi

Ведущим фактором патогенеза преэклампсии считается торможение второй волны трофобластической инвазии, в результате чего формируются неполноценное прикрепление плаценты и неадекватная трофобластическая инвазия в спиральные артерии матки [18]. Развивающиеся нарушения лежат в основе недостаточного поступления материнской крови к ткани плаценты, определяющего прогрессирующую маточно-плацентарную гипоксию и нарушения роста плода [5, 19]. Усугубляющими факторами в патогенезе преэклампсии считаются дисбаланс проангиогенных и противангиогенных факторов и соответственно нарушения формирования ворсинчатого дерева [3, 4, 11, 14]. Важным моментом, определяющим развитие плацентарной гипоксии, является состояние синцитио-капиллярных мембран (СКМ) – основного места обмена между кровью матери и плода [9].

Цель работы: определение диагностической значимости выявления СКМ в терминальных ворсинах 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 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 выраженность СКМ в терминальных ворсинах плаценты. Выраженность СКМ определяли по их количеству в терминальных ворсинках в поле зрения микроскопа при увеличении 200. При выявлении мембран в трех и менее ворсинках расценивалось как малое их количество (слабовыраженный признак), при наличии их в 4–6 ворсинах – умеренное количество (умеренно выраженный признак) и при выявлении в 7 и более терминальных ворсинах – большое количество (выраженный признак).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 8» путем расчета критерия Хи-квадрат, 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% случаев.

Необходимо отметить, что СКМ выявлялись во всех исследованных нами плацентах, однако степень их выраженности отличалась в изученных группах (рис. 1). В большинстве (66,7%) наблюдений группы раннего контроля отмечалось умеренное количество синцитио-капиллярных мембран в терминальных ворсинах (рис. 1 а) (табл. 1). При этом имелись плаценты с большим и малым их количеством. У беременных, страдающих ранней преэклампсией, также преобладало умеренное количество СКМ в терминальных ворсинах плацент (рис. 1б), вследствие чего их значения не имели значимых различий от группы раннего контроля ($p>0,05$). Тем не менее чувствительность и диагностическая точность выявления умеренного количества СКМ в ворсинах плаценты составили соответственно 65,4% и 55,3% (табл. 1). Более высокие значения специфичности (по 83,3%) наблюдались для выраженного и слабовыраженного признака СКМ.

Таблица 1

Диагностическая значимость выявления синцитио-капиллярных мембран (СКМ) различной степени выраженности в терминальных ворсинах плаценты при ранней преэклампсии

СКМ	Преэклампсия ранняя	Контроль ранний	Ч (%)	С (%)	ДТ (%)
Слабо	6 (23,1%)	2 (16,7%)	23,1	83,3	42,1
Умеренно	17 (65,4%)	8 (66,7%)	65,4	33,3	55,3
Выраженные	3 (11,5%)	2 (16,7%)	11,5	83,3	34,2

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

В группе позднего контроля также преобладали (71,4% наблюдений) плаценты с умеренным количеством СКМ в терминальных ворсинах (рис. 1в), имелись (в 28,6% наблюдений) плаценты с большим количеством (рис. 1г) и отсутствовали плаценты с малым количеством СКМ (табл. 2). При поздней преэклампсии частота выявления умеренного количества СКМ в терминальных ворсинах (рис. 1д) была значимо меньше по сравнению с соответствующим контролем ($p<0,05$). В то же время 22,6% плацент, полученных от беременных, страдающих поздней преэклампсией, характеризовались малым количеством СКМ в ворсинах (рис. 1е). В результате наиболее высокие (44%) показатели чувствительности установлены нами умеренного количества СКМ, а специфичности – для слабовыраженного (100%) и выраженного (71,4%) признака. Значения диагностической точности выявления СКМ различной степени выраженности практически не отличались друг от друга, составляя от 40,2% до 42,9% (табл. 2).

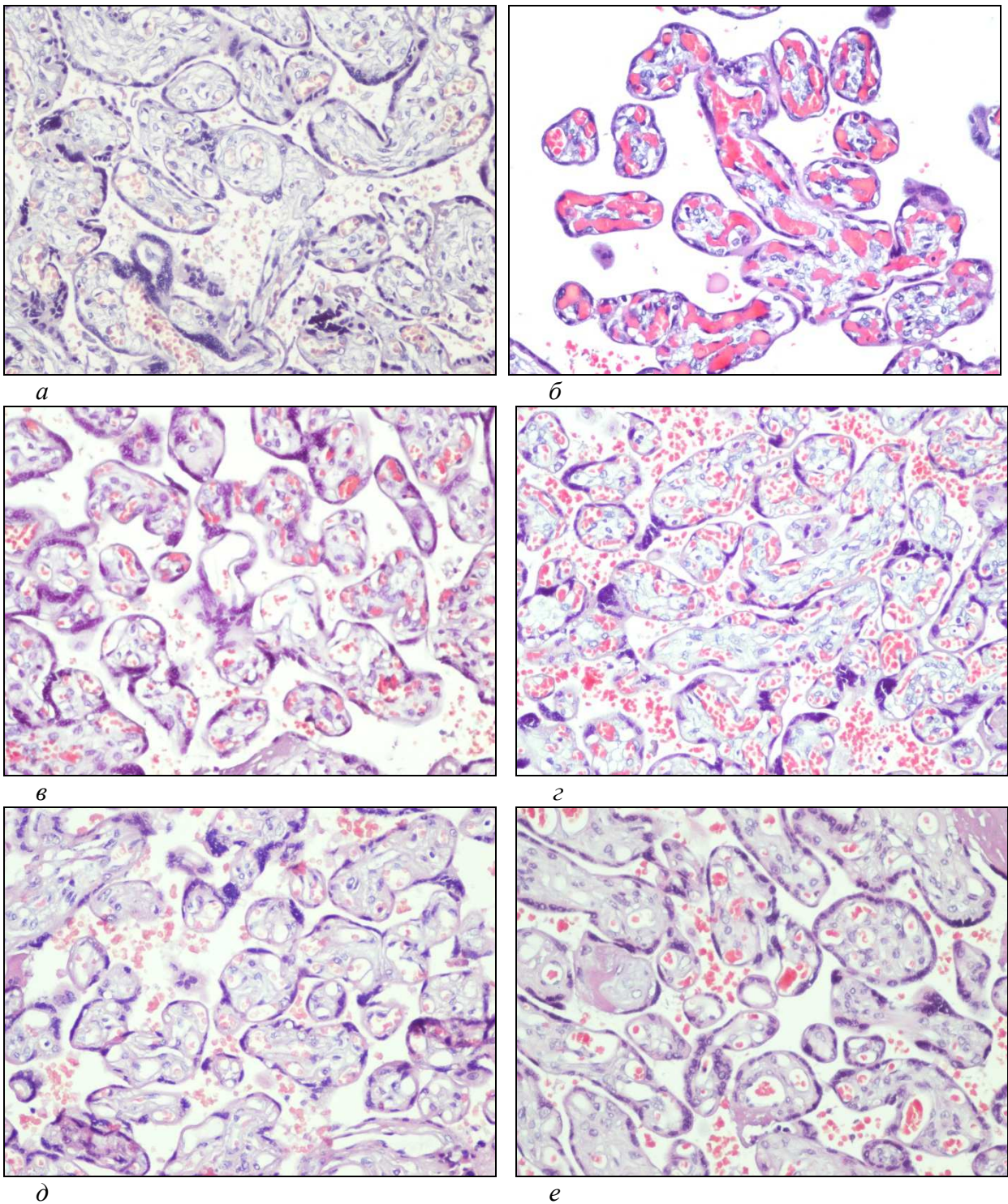


Рис. 1. Синцитио-капиллярные мембраны в ворсинах плаценты при физиологической беременности (а – ранний контроль, в, г – поздний контроль) и преэклампсии (б – ранняя, д, е – поздняя): а, б, в, д – умеренно выраженное, г – выраженное, е – малое количество. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

Таблица 2

Диагностическая значимость выявления синцитио-капиллярных мембран (СКМ) различной степени выраженности в терминальных ворсинах плаценты при поздней преэклампсии

СКМ	Преэклампсия поздняя	Контроль поздний	Ч (%)	С (%)	ДТ (%)
Слабо	19 (22,6%) *	0	22,6	100	42

Умеренно	37 (44,0%) *	20 (71,4%)	44	28,6	40,2
Выраженные	28 (33,3%)	8 (28,6%)	33,3	71,4	42,9

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

В результате сравнительного анализа препаратов плаценты при поздней и ранней преэклампсии нами установлены статистически значимые различия по частоте выявления большого количества СКМ в терминальных ворсинах ($p < 0,05$) и отсутствие значимых различий для малого и умеренного их количества ($p > 0,05$) (табл. 3). При этом более высокие значения показателя чувствительности (44,9%) установлены для умеренно выраженного признака, а показателей специфичности (88,5%) и диагностической точности (46,4%) — для выраженного признака СКМ (табл. 3).

Таблица 3

Диагностическая значимость выявления синцитио-капиллярных мембран (СКМ) различной степени выраженности в терминальных ворсинах плаценты при поздней преэклампсии по сравнению с ранней преэклампсией

СКМ	Преэклампсия поздняя	Преэклампсия ранняя	Ч (%)	С (%)	ДТ (%)
Слабо	19 (22,6%)	6 (23,1%)	22,6	76,9	35,5
Умеренно	37 (44,0%)	17 (65,4%)	44,0	34,6	41,8
Выраженные	28 (33,3%) *	3 (11,5%)	33,3	88,5	46,4

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

Следовательно, увеличение срока гестации при физиологической беременности сопровождается увеличением количества СКМ в терминальных ворсинах плаценты. Развитие ранней преэклампсии характеризуется увеличением доли плацент с малым количеством СКМ, т.е. уменьшением количества СКМ в терминальных ворсинах по сравнению с группой раннего контроля. Для поздней преэклампсии по сравнению с соответствующей группой контроля характерно статистически значимое увеличение доли плацент с малым количеством СКМ за счет уменьшения наблюдений с умеренным количеством СКМ, что также свидетельствует об уменьшении количества СКМ в терминальных ворсинах плаценты. Следует добавить, что согласно проведенными нами ранее исследованиям в наблюдениях преэклампсии одновременно с изменениями СКМ в терминальных ворсинах наблюдалось увеличение количества синцитиальных узелков [1] и общей площади синцитиотрофобласта [7].

Известно, что СКМ состоят из синцитиотрофобласта ворсин, эндотелиоцитов синусоидных капилляров и расположенной между ними базальной мембраны. Сам термин был предложен в 1950 г. S. Getzowa и A. Sadowsky [15]. Поскольку СКМ терминальных ворсинок являются единственным местом обмена между кровью матери и плода, то

основной ее функцией считается обеспечение необходимых условий для такого обмена в виде изменения площади поверхности и толщины самой мембраны [9, 14].

Действительно терминальные ворсинки представляют собой конечные разветвления ворсинчатого дерева. В нормальной зрелой плаценте терминальные ворсинки составляют порядка 40% от общего объема ворсинчатого дерева, 50% от суммарной площади поверхности и примерно 60% от площади поперечного сечения ворсин на препаратах [9]. При этом они характеризуются высокой степенью васкуляризации и минимальной толщиной барьерных структур между кровью матери и плода. Толщина СКМ по данным [12] варьирует от 0,5 мкм до 2,0 мкм, а по данным [17] составляет в среднем 3,7 мкм. Подобные характеристики терминальных ворсинок определяют их как наиболее адекватное место для обменных процессов путем диффузии, в частности кислорода, углекислого газа, воды.

В результате морфологических исследований ткани плацент была установлена обратная связь между выраженностью СКМ и развитием гипоксии плода [13]. По данным [14] увеличение толщины СКМ приводило к развитию внутриутробной гипоксии плода. Увеличение же толщины СКМ и уменьшение их поверхности обмена не только сочеталось с гипоксией плода, но и приводило к развитию соответствующих осложнений.

В наблюдениях преэклампсии было также показано статистическое значимое увеличение толщины СКМ по сравнению с показателями нормальных плацент: $3,12 \pm 1,10$ мкм против $2,56 \pm 1,07$ мкм. Одновременно с этим отмечалось увеличение диаметра ($23,12 \pm 8,55$ мкм) и объемной плотности ($2,64 \pm 1,52$ мкм³) синцитиальных почеч по сравнению с соответствующими нормальными значениями ($18,29 \pm 5,91$ мкм) и объемной плотности ($1,65 \pm 0,83$ мкм³) [16]. На основании проведенных морфологических исследований K.D. Sankar с соавт. [16] сделали вывод, что увеличенная толщина СКМ отражает наличие гипоксии плода, а в сочетании с синцитиальными узелками 3-го типа – развитие преэклампсии. К сожалению, в данное исследование вошли лишь наблюдения поздней преэклампсии (средний срок гестации $36,3 \pm 3,5$ недели) и не учитывалась выраженность СКМ, отражающая площадь поверхности обмена.

В других исследованиях выраженность СКМ оценивалась, напротив, по доле имеющих их терминальных ворсин. Так, в плаценте пациенток с пролонгированной беременностью на фоне преэклампсии отмечалось уменьшение количества ворсин с СКМ [10]. Н. Ansari с соавт. [8] установили отсутствие СКМ в терминальных ворсинах плаценты у гипертензивных беременных, в то время как в плаценте нормотензивных беременных СКМ имелись в $12,65 \pm 1,81\%$ ворсин. По данным [13] у беременных, страдающих гипертензией, менее 5% ворсин имели СКМ.

В результате проведенного нами исследования также установлено снижение степени выраженности СКМ в терминальных ворсинах плаценты при преэклампсии. При этом выраженность изменений отличается при ранней и поздней преэклампсии, что, видимо, отражает особенности патогенеза заболевания. Это следует учитывать при гистологическом изучении препаратов плаценты.

Список литературы

1. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щёголев А.И. Синцитиальные узелки в ворсинах плаценты при преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. — № 4. — <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., Щёголев 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., Щёголев 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. Щёголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. М., — 2010. — 46 с.
7. Щёголев 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. Ansari H., Singh A., Zaidi M.T., Chandra N. Vasculosyncytial membrane in placental villi of normotensive and hypertensive pregnancies // J. Anat. Soc. India. — 2011. – V. 60. – P. 168–170.
9. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. New York: Springer-Verlag; 2006.
10. Dimitrovska N. Characteristics of the vasculosyncytial membranes in human chorioplacental villi // Jugoslavenska ginekologija i opstetricija. — 1978. – V. 18. – P. 279–284.
11. Egbor M., Ansari T., Morris N., Green C.J., Sibbons P.D. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction // BJOG. – 2006. – V. 113. – P. 580–589.

12. Feneley M.R., Burton G.J. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques // *Placenta*. – 1991. – V. 12. – P. 131–142.
13. Fox H. The incidence and significance of vasculosyncytial membranes in the human placenta // *J. Obstet. Gynaec. British Commonwealth*. – 1967. – V. 74. – P. 28–33.
14. Fox H., Sebire N.J. *Pathology of the placenta*. 3rd ed. Philadelphia, London: W. B. Saunders; 2007.
15. Getzowa S., Sadowsky A. On the structure of the human placenta with full-term and immature foetus, Living or dead // *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp.* – 1950. V. 57. – P. 388–396.
16. Sankar K.D., Bhanu P.S., Kiran S., Ramakrishna B.A., Shanthi V. Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study // *Anat. Cell. Biol.* – 2012. – V. 45. – P. 86–91.
17. Voigt S., Kaufmann P., Schweikhart G. Zur Abgrenzung normaler, artefizieller und pathologischer Strukturen in reifen menschlichen Plazentazotten. II. Morphometrische Untersuchungen zum Einfluss des Fixationsmodus // *Arch.Gynakol.* – 1978. — V. 226. – P. 347–362.
18. Walker J.J. Pre-eclampsia // *Lancet*. – 2000. – V. 356. – P. 1260–1265.
19. 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;

Баев О.Р., д.м.н., профессор, зав. родильным отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, г. Москва.