

КЛЕТОЧНЫЕ ОСТРОВКИ 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 гистологическое изучение препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, плаценты при ранней (развившейся до 34 недель гестации, n=17) и поздней (развившейся после 34 недель гестации, n=69) преэклампсии и рассчитаны показатели диагностической значимости выявления клеточных островков вневорсинкового трофобласта в ее ткани. Установлено, что развитие ранней преэклампсии сопровождается увеличением в ткани плаценты количества клеточных островков, содержащих крупные клетки, и островков, состоящих из более чем 50 клеток трофобласта, что свидетельствует о нарушениях процессов трофобластической инвазии. Для поздней преэклампсии характерно увеличение числа всех видов изученных клеточных островков. Выявленные различия в характере и выраженности клеточных островков вневорсинкового трофобласта отражают, видимо, особенности патогенеза ранней и поздней преэклампсии, что следует учитывать при гистологическом изучении препаратов плаценты.

Ключевые слова: плацента, преэклампсия, вневорсинковый трофобласт, клеточные островки.

CELL ISLANDS 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 the histological study of preparations of placental tissue at early (beginning before 34 weeks of gestation, n=17) and late (beginning after 34 weeks of gestation, n=69) preeclampsia which had been stained with hematoxylin and eosin. We calculated parameters of the diagnostic significance of detection the cell islands of extravillous trophoblast at placental tissue. It was established that the development of early preeclampsia accompanied by an increase at the placental tissue the number of cell islands, which contain large cells, and islands containing more than 50 extravillous trophoblastic cells. This indicates of violations of the processes of trophoblastic invasion. Late preeclampsia was characterized by the increase in the number of cell islands of all studied species. The differences in the type and intensity of the cell islands of extravillous trophoblast reflect the peculiarities of the pathogenesis of early and late preeclampsia. This should be considered at the histological study of the placenta.

Keywords: placenta, preeclampsia, extravillous trophoblast, cell islands.

В качестве основной причины развития преэклампсии рассматривается торможение второй волны трофобластической инвазии, приводящей к нарушениям перестройки спиральных артерий и недостаточному поступлению крови к ткани плаценты, лежащему в основе маточно-плацентарной гипоксии и нарушений роста плода [5, 16]. Отражением недостаточной инвазии трофобласта считается выявление так называемых клеточных островков вневорсинкового трофобласта в ткани плаценты [6]. В этой связи актуальной задачей является определение особенностей строения клеточных островков и их роли в развитии повреждений плаценты в зависимости от вида преэклампсии.

Цель работы: определение диагностической значимости выявления клеточных островков в плаценте при ранней и поздней преэклампсии.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен комплексный морфологический анализ 109 последов. Первую группу составили последы от 17 пациенток, течение беременности у которых осложнилось развитием ранней (до 34 недель беременности) преэклампсии. Вторую группу – последы от 69 беременных с поздней (после 34 недель беременности) преэклампсией. Контрольные группы (ранней и поздней) составили соответственно 6 и 17 пациенток с физиологическим течением беременности. Критериями включения служили одноплодная беременность и наличие преэклампсии. Критериями исключения были многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология, а также пороки развития плода.

Макроскопическое изучение последов и взятие кусочков для гистологического исследования проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [2, 7]. Фрагменты ткани плаценты фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Оценивали зрелость ворсинкового дерева, а также наличие клеточных островков вневорсинкового трофобласта в ткани плаценты. В поле зрения при малом увеличении (4x10) определяли общее количество клеточных островков, количество островков, содержащих более 50 клеток, а также количество островков с наличием крупных и вакуолизированных клеток.

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

При изучении гистологических препаратов плацент контрольных групп отмечалось соответствие степени созревания ворсинчатого дерева срокам гестации. В ряде наблюдений ранней и поздней преэклампсии имелись признаки нарушения созревания ворсинчатого дерева в виде опережения или отставания созревания ворсин.

Клеточные островки в ткани плаценты определялись во всех наблюдениях группы раннего контроля. При этом половина островков содержала более 50 клеток, 16,7 % – крупные клетки и в 66,7 % островков наблюдались признаки вакуолизации цитоплазмы (табл. 1). У беременных, страдающих ранней преэклампсией, клеточные островки отмечались в 94,1 % наблюдений. В 88,2 % препаратов островки состояли из более чем 50 клеток, а также содержали крупные и вакуолизированные клетки. В результате показатели чувствительности их выявления составили 94,1 % и 88,2 %. Однако высокоспецифичным (83,3 %) признаком явились лишь клеточные островки, содержащие крупные клетки (табл. 1).

При этом среднее количество клеточных островков в поле зрения препаратов плаценты, полученных от беременных, страдающих ранней преэклампсией, в 2 раза меньше по сравнению с показателями группы раннего контроля (табл. 2). Одновременно среднее количество островков, содержащих более 50 клеток или крупные клетки, превышало соответствующие контрольные показатели на 20,5 % и 41,0 % соответственно.

Таблица 1

Диагностическая значимость выявления клеточных островков в плаценте при ранней преэклампсии

Признак	Преэклампсия ранняя	Контроль ранний	Ч (%)	С (%)	ДЭ (%)
Клеточные островки	16 (94,1 %)	6 (100 %)	94,1	0	69,6
Клеточные островки, содержащие более 50 клеток	15 (88,2 %)	3 (50 %)	88,2	50,0	78,3
Клеточные островки с наличием крупных клеток	15 (88,2 %)	1 (16,7 %)	88,2	83,3	87,0
Клеточные островки с наличием вакуолизированных клеток	15 (88,2 %)*	4 (66,7 %)	88,2	33,0	73,9

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

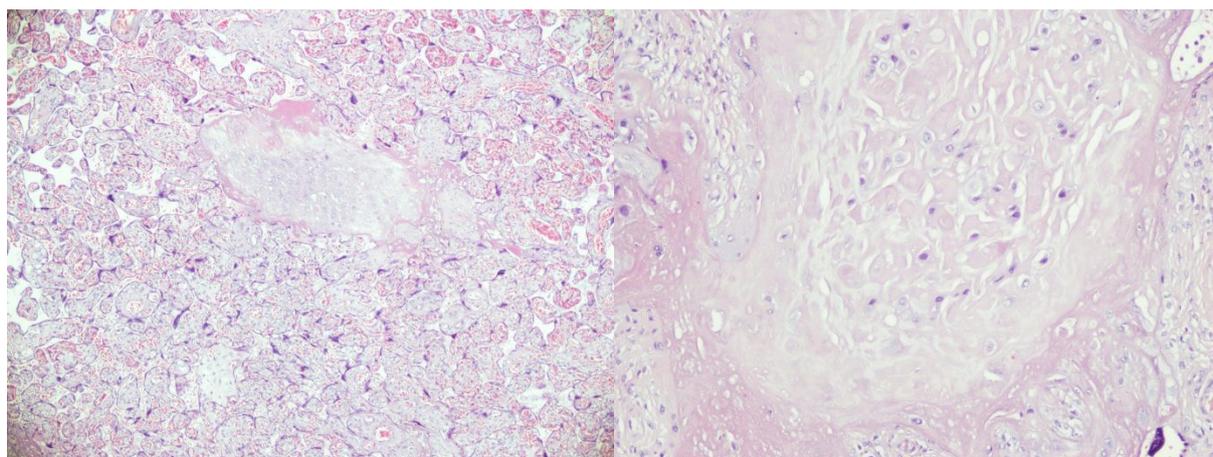
Таблица 2

Среднее количество клеточных островков в плаценте при ранней и поздней преэклампсии ($M \pm m$)

Признак	Контроль		Преэклампсия	
	ранний	поздний	ранняя	поздняя
Клеточные островки	6,17±1,88	0,65±0,12	2,94±0,53	1,86±0,19*
Клеточные островки, содержащие более 50 клеток	1,17±0,79	0,29±0,14	1,41±0,24	0,93±0,10*
Клеточные островки с наличием крупных клеток	1,0±0,51	0	1,41±0,32	0,72±0,07*
Клеточные островки с наличием вакуолизированных клеток	3,5±1,23	0,29±0,11	1,94±0,40	1,13±0,11*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем.

В группе позднего контроля клеточные островки в ткани плаценты выявлялись примерно у половины (52,9 %) пациенток (рис. 1а), клеточные островки с наличием вакуолизированных клеток имелись в 29,4 % наблюдений (рис. 1б) и отсутствовали островки с крупными клетками (табл. 3). При поздней преэклампсии частота выявления всех видов изученных клеточных островков (рис. 2а) была значимо больше по сравнению с группой позднего контроля (табл. 3). При этом более высокие значения показателей чувствительности и диагностической эффективности нами установлены для общего количества клеточных островков (91,3 % и 82,6 % соответственно) и островков с вакуолизированными клетками (88,4 % и 84,9 % соответственно). Наиболее высокоспецифичным показателем наличия поздней преэклампсии оказалось выявление клеточных островков, содержащих крупные клетки. Кроме того, средние значения количества всех видов клеточных островков в ткани плаценты при поздней преэклампсии превышали соответствующие показатели группы позднего контроля в 3–4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).



а

б

Рис. 1. Клеточные островки в ткани плаценты группы позднего контроля:

а – клеточный островок, б – клеточный островок, содержащий вакуолизированные клетки.

Окраска гематоксилином и эозином; а - ув. 40, б – ув. 100.

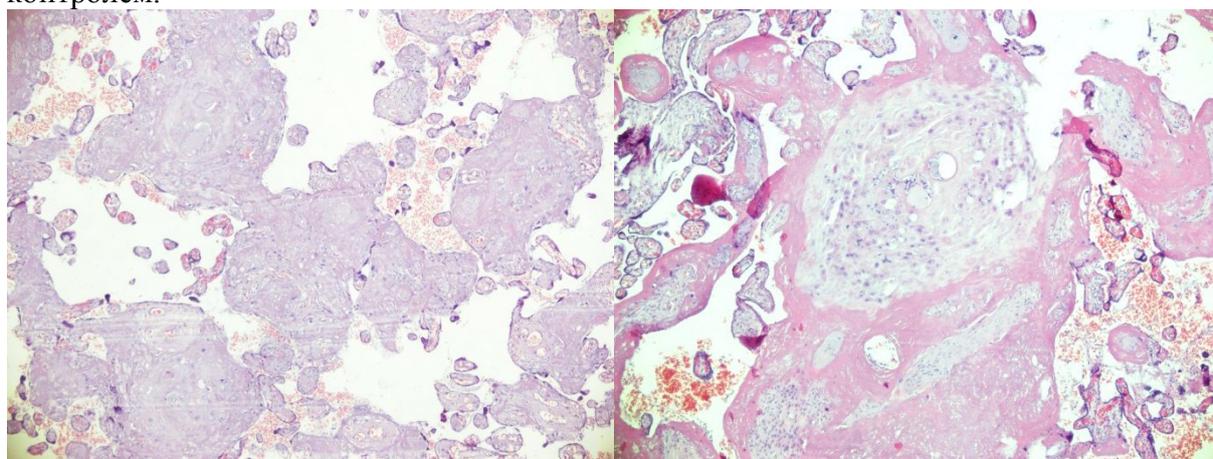
Таблица 3

Диагностическая значимость выявления клеточных островков в плаценте при поздней преэклампсии

Признак	Преэклампсия поздняя	Контроль поздний	Ч (%)	С (%)	ДЭ (%)
---------	-------------------------	---------------------	----------	----------	-----------

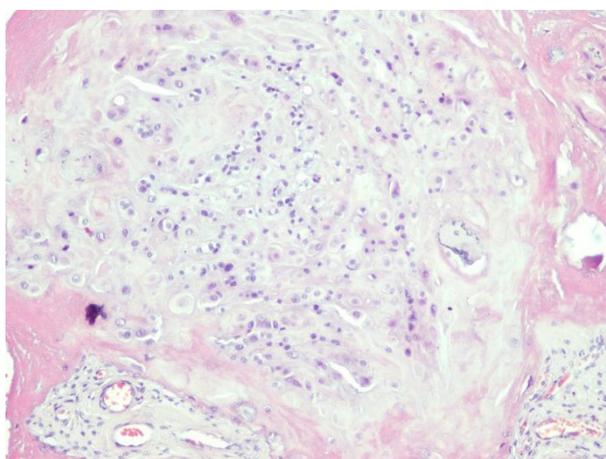
Клеточные островки	63 (91,3 %)**	9 (52,9 %)	91,3	47,1	82,6
Клеточные островки, содержащие более 50 клеток	49 (71,0 %)**	4 (23,5 %)	71,0	76,5	72,1
Клеточные островки с наличием крупных клеток	46 (66,7 %)**	0 (0 %)	66,7	100	73,3
Клеточные островки с наличием вакуолизированных клеток	61 (88,4 %)*	5 (29,4 %)	88,4	70,6	84,9

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



а

б



в

Рис. 2. Клеточные островки в ткани плаценты при поздней преэклампсии:

а – увеличение количества островков, б – островок, содержащий вакуолизированные клетки, в – островок с наличием крупных клеток.

Окраска гематоксилином и эозином; а – ув. 40, б, в – ув. 100

В результате сравнительного анализа препаратов плаценты при поздней и ранней преэклампсии нами установлено отсутствие статистически значимых различий по частоте

выявления различных видов клеточных островков и соответственно отсутствие высокоспецифичных показателей (табл. 4). При этом средние значения количества всех видов изученных видов островков вневорсинкового трофобласта при поздней преэклампсии были меньше на 34–49 % аналогичных показателей группы ранней преэклампсии (табл. 2).

Следовательно, развитие ранней преэклампсии сопровождается увеличением в ткани плаценты количества клеточных островков, содержащих крупные и более 50 клеток трофобласта. Для поздней преэклампсии характерно увеличение числа всех видов изученных клеточных островков, что следует учитывать при гистологическом анализе препаратов плаценты.

Таблица 4

Диагностическая значимость выявления клеточных островков в плаценте при поздней преэклампсии по сравнению с ранней преэклампсией

Признак	Преэклампсия поздняя	Преэклампсия ранняя	Ч (%)	С (%)	ДЭ (%)
Клеточные островки	63 (91,3 %)	16 (94,1 %)	91,3	5,9	74,4
Клеточные островки, содержащие более 50 клеток	49 (71,0 %)	15 (88,2 %)	71,0	11,8	59,3
Клеточные островки с наличием крупных клеток	46 (66,7 %)	15 (88,2 %)	66,7	11,8	55,8
Клеточные островки с наличием вакуолизированных клеток	61 (88,4 %)	15 (88,2 %)	88,4	11,8	73,3

Примечания. Ч – чувствительность, С – специфичность, ДТ – диагностическая эффективность.

Клеточные островки представляют собой скопления вневорсинковых трофобластических клеток округлой формы, в том числе соединенных с несколькими ворсинами. Сами клетки вневорсинчатого трофобласта могут иметь различную форму (от округлых до полигональных или веретенообразных), располагаясь изолированно или в виде групп. Наибольшее количество вневорсинкового трофобласта отмечается в конце второго и начале третьего триместра беременности, в дальнейшем оно может снижаться [10]. Именно поэтому отдельные авторы выделяют в особый вид клеточные островки, содержащие более 50 клеток [15].

Считается, что вневорсинковый трофобласт мигрирует из трофобластических клеточных колонн и внедряется в стенку (интерстициальный трофобласт), проникает в

децидуальную оболочку и спиральные артерии и дифференцируется в трофобластические гигантские клетки [8, 10].

Согласно данным литературы, увеличение вневорсинкового трофобласта сочетается с нарушениями плацентарного кровообращения. Так, количество вневорсинкового трофобласта повышено в 4 раза в ткани плаценты при локальной или диффузной ее гипоксии [13]. Более того, повышение количества вневорсинкового трофобласта рассматривается в качестве одного из диагностических критериев недостаточного маточно-плодного кровообращения [6, 11].

Установленное нами повышение количества клеточных островков в ткани плаценты при преэклампсии согласуется с данными R.W. Redline с соавт. [12], показавшими накопление незрелого и пролиферирующего вневорсинкового трофобласта в материнской части плаценты у пациенток с преэклампсией. Увеличение количества клеточных островков в плаценте при преэклампсии, видимо, и отражает нарушение процессов трофобластической миграции и инвазии. В свою очередь, накопление вневорсинкового трофобласта в ткани плаценты усугубляет развитие гипоксии путем некоординированной секреции проангиогенных и противоангиогенных факторов и соответственно нарушений формирования ворсинкового дерева [3, 4, 9].

Примечательно, что согласно проведенным нами исследованиям, при поздней преэклампсии существенно возрастает количество островков с вакуолизированными клетками. Подобные изменения, на наш взгляд, отражают процессы гипоксического повреждения клеток трофобласта и являются начальным этапом формирования хорионических кист. Увеличение числа последних в плодных оболочках и септах плаценты характерно для преэклампсии [1, 14].

Таким образом, у беременных, страдающих преэклампсией, установлено увеличение количества клеточных островков в ткани плаценты, что свидетельствует о нарушениях процессов трофобластической инвазии. Характер и выраженность изменений вневорсинкового трофобласта отражают, видимо, особенности патогенеза ранней и поздней преэклампсии, что следует учитывать при гистологическом изучении препаратов плаценты.

Список литературы

1. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Хорионические кисты в плаценте при преэклампсии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 163.
2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999. – 448с.

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. ред. Преэклампсия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
6. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 4. – С. 16-23.
7. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. – М., 2010. – 46 с.
8. AninS.R., VinceG., QuenbyS. Trophoblastinvasion// *Hum. Fertil.* – 2004. – V. 7. – P. 169-174.
9. Baergen R.N. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. New York: Springer; 2005.
10. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. New York: Springer-Verlag; 2006.
11. Redline RW, Boyd T, Campbell V, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2004. – V. 7. – P. 237-249.
12. Redline RW, Patterson P. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast // *Hum. Pathol.* – 1995. – V. 26. – P. 594-600.
13. Stanek J. Diagnosing placental membrane hypoxic lesions increases the sensitivity of placental examination // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2010. – V. 13. – P. 989-995.
14. Stanek J. Membrane microscopic chorionic pseudocysts are associated with increased amount of placental extravillous trophoblasts // *Pathology*. – 2010. – V. 42. – P. 125-130.
15. Stanek J. Chorionic disk extravillous trophoblasts in placental diagnosis // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2011. – V. 136. – P. 540-547.
16. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // *Annu. Rev. Pathol.* – 2010. – V. 5. – P. 173-192.