

УДК 618.3-06:616-056.3-071(045)

Яворський П.В.

Особливості морфологічних змін плаценти при прееклампсії

КВНЗ «Житомирський медичний інститут» ЖОР, м. Житомир, Україна

Морфофункціональні зміни в плаценті при прееклампсії та ріст рівня експресії фактору трансформуючого росту проходять ряд закономірних етапів від становлення, напруження й зривом адаптивних механізмів з більш значно вираженими ознаками морфологічної незрілості паренхіматозно-стромальних елементів плаценти особливо в ділянці синцитіотрофобласту та спіральних судин.

Важкість перебігу прееклампсії має кореляційний зв'язок з станом морфофункціональних змін у плаценті та змінами співвідношенні про- та протизапальних інтерлейкінів при різних стадіях розвитку прееклампсії. Ступінь клінічного прояву прееклампсії корелює від недостатності інтерлейкінів-10 та із зростанням туморнекротичного фактора- α , стимуляції продукції макрофагозапального протеїну, який сприяє зміні співвідношень Th_1 / Th_2 які є антагоністами і тормозять розвиток один одного. Проте, субпопуляція індукції імунної відповіді в бік антисупресорної, прозапальної реанжировки місцевої імунної системи при розвитку прееклампсії очевидна.

Ключові слова: інтерлейкіни, ультраморфологічні зміни плаценти прееклампсія.

Робота є фрагментом НДР кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Діагностика, лікування та профілактика порушень репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп з подальшим прогнозуванням перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених» (№ державної реєстрації 0110U005217).

Вступ

Проблема прееклампсії у вагітних жінок залишається однією з найбільш складних і актуальних в акушерській практиці [1] і вимагає подальшого вивчення. Незважаючи на постійну увагу до проблеми гестозу в усьому світі, дотепер питання етіології і механізми розвитку патологічних процесів залишаються суперечливими, і жодна з існуючих теорій не може переконливо обґрунтувати причини цього ускладнення вагітності. В останні роки більше значення в розвитку гестозу надається порушенням імунної системи вагітної [2]. Актуальність ролі плаценти при патологічному перебігу вагітності, надзвичайно велика, особливо при розвитку різних гестаційних ускладнень [3], такі як прееклампсія [5].

Частота прееклампсії дотепер залишається високою і, саме тому, системне та комплексне вивчення як морфофункціональних змін плаценти і стан інтерлейкінів в розвитку малосимптомних та атипичних преекламптичних форм в акушерській практиці [4, 5] не можна переоцінити як фактор, який може суттєво впливати на зниження росту даного ускладнення.

Метою дослідження було вивчення та порівняння особливостей морфологічних змін плаценти при різних ступенях прееклампсії.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 109 вагітних з прееклампсією різного ступеня важкості. Використовувалися клінічні, лабораторні, ультразвукові, доплерометричні, імуногістохімічні, біофізичні методи дослідження. Морфологічний і морфометричний аналіз проводився в 93 біоптатах периферичних і центральних ділянок плаценти на світлооптичному й електронно-мікроскопічному рівні та стан прозапальних інтерлейкінів-2, туморнекротичного фактора- α та протизапального інтерлейкіну-10 у 32 вагітних з різним ступенем важкості. Забір плацент проводили зразу після пологів. Плаценти фіксували в рідині Буена. Парафінові зрізи фарбували гематоксилином по Маллорі. Кількісний склад інтерлейкінів визначали твердо-фазовим ензимо-зв'язаним імуносорбентним методом. Для визначення їх вмісту були використані тест системи "ELISA", DIACLON (Франція). Дослідження проводились за методиками виробника.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні було виявлено, що звична тріада Цангемейстра спостерігалася в 13% – при легкому ступені, 28,6% – при середньому ступені й 62,8% випадків – при важкій прееклампсії. Об'єднуючим симптомом при всіх ступенях прееклампсії була в тій чи іншій мірі гіпертензія, яка коливалася від 56% при легкому ступені важкості до 98% при важкому ступені важкості гестоза. В жінок з прееклампсією нами відмічено ріст рівня прозапальних інтерлейкінів.

Так, виявлено, що прозапальні інтерлейкіни-II вже в I-й половині вагітності у жінок які складають групу ризику по розвитку гестозу становлять від $19,01 \pm 1,03$ пкг/мл і продовжують збільшуватися показники в другій половині вагітності до $76,36 \pm 3,77$ пкг/мл ($p < 0,05$), а також досить високий рівень туморнекротичного

фактора- α протягом усієї вагітності у вагітних в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності. При фізіологічному перебігу вагітності даний показник був менший $54,34 \pm 3,32$ пкг/мл. При розвитку прееклампсії він мав тенденцію до росту від $64,83 \pm 3,32$ пкг/мл при легкому перебігу до $128,81 \pm 14,64$ пкг/мл при важкому.

В той же час, відбувається зниження активності протизапальних інтерлейкінів протягом вагітності. Так показники інтерлейкінів-10 з $23,66 \pm 0,93$ пкг/мл при легкому перебігу знизився до $18,15 \pm 0,92$ пкг/мл при важкому перебігу прееклампсії в II половині вагітності, ($p < 0,05$), що свідчить про відповідну реакцію основних імунних механізмів системної запальної реакції.

Проводячи післяпологову скопію плаценти ми відмічаємо, що децидуальні перегородки між дольками потовщені, кровоносні судини поверхні плодової оболонки варикозно змінені, гіпертрофовани ворсинок близько 30% з деструктивними змінами трофобластичного епітелію. Більшість судин мікроворсинок складовані еритроцитами, мають ознаки внутрішньоклітинного набряку ендотеліоцитів і ультраструктурні ушкодження.

Таким чином, виявлені морфологічні зміни плаценти свідчать, про несприятливий перебіг та обмеження компенсаторних можливостей плаценти при прееклампсії, а не як ознаки внутрішньоклітинної регенерації. Стан міжворсинчатих проміжків характеризується значним розширенням в поєднанні з потовщеною базальною мембраною цитотрофобласта, розширенням капілярної сітки та навколосудинний набряк, розширення каналців ендоплазматичної сітки, а також підвищений зміст вільних рибосом. Поряд з ураженням паренхіматозно-стромальних елементів кровоносних капілярів виявлялись зміни в клітинах синцитіотрофобласту. В епітелію синцитіотрофобласту виявлені зміни свідчили про розвиток дистрофічних та некротичних змін. Особливістю ураження є констатація явищ апоптозу. В синцитіотрофобласті дистрофічно зміни спостерігались в цитоплазмі, ядрі та цитоплазматичній мембрані. Завдяки вираженому набряку в інтенстиціальному просторі. На поверхні цитоплазматичної мембрани зменшувалась кількість мікроворсинок.

В цитоплазмі клітин спостерігалось нерівномірне розташування органел. Мітохондрії утворювали так звані мітохондріальні комплекси, що направлено на компенсацію втрачаємих енергетичних ресурсів клітин. Зустрічались мітохондрії збільшених розмірів. Ядра клітин мали видовжену або округлу форму. Нуклеолема ущільнена, зигзагоподібна. Ядерний хроматин розташовувався у вигляді глибок з тенденцією до перинуклеарної локалізації.

Поряд з цим спостерігались клітини з вираженими апоптичними змінами. В таких клітинах контури ядра набувають неправильної форми, завдяки глибокій інвагінації ядерної мембрани. Остання потоншена гіперосмофільна. Агрегований ядерний хроматин у вигляді великих глибок розташовується вздовж внутрішньої поверхні нуклеолеми. Цитоплазма клітин гіперосмофільна, конденсована. Ендотеліальні клітини мали вигляд потоншених клітин з гомогенною цитоплазмою. Цитоплазматична мембрана набрякла, без

чітких контурів, вогнищево лізована. Часто відмічався набряк або дегідратація цитоплазматичного матриксу з змінами коливаний його електронної щільності. Змінювалась форма та об'єм клітини, а також десквамація фрагментованої цитоплазми у просвіт судини. Одночасно в цитоплазмі зростала чисельність лізосом, що вказувало на можливість розвитку аутолізу клітини.

До капілярів з дистрофічно зміненими ендотеліоцитами щільно прилягали активовані макрофаги. Поряд з ураженням паренхіматозно-стромальних елементів кровоносних капілярів виявлялись зміни в клітинах синцитіотрофобласту. Таким чином, проведено дослідження показало, що у жінок з прееклампсією вагітності середнього ступеня важкості спостерігається не тільки порушення реологічних властивостей крові та пошкодження паренхіматозно-стромальних їх елементів судин мікроциркуляторного русла, а також ураження структурних елементів синцитіотрофобласту.

Дані зміни свідчать про тенденцію локальної активації регенераторних процесів в бік заміщення нормальної плацентарної тканини сполучною в результаті ішемічного ушкодження. У вагітних з прееклампсією при легкому ступені від 39,2% до 72,6% при важкому ступені зростає чисельність деструктивно змінених ворсинок. При ультраструктурному дослідженні виявлено каріопікноз, каріорексис цито- і симпластотрофобласта та дисконкомплексацию базальної мембрани трофобластичного епітелію. У стромі ворсин (відповідно стадіям прееклампсії) прогресивно наростає чисельність лімфоцитів і макрофагоподібних клітин, а кількість елементів фібробластичного ряду знижується. Описані структурні зміни мали тенденцію до збільшення залежно від ступеня прееклампсії.

Структурна реорганізація ворсин хоріона при прееклампсії легкого ступеня частіше виявляється на периферії. При виражених гемодинамічних порушеннях, гіперкоагуляції зміни в плаценті носять тотальний характер з ознаками декомпенсації її функції. Кореляція при біофізичних методах дослідження й гістологічної будови плаценти дозволяють припустити, що в не залежності від первинного механізму запуску патологічного процесу, поліпшення маточно-плацентарного кровотоку в першу чергу залежить від реологічних властивостей крові та стану ворсин хоріона та очевидно корелюють із станом інтерлейкінів.

На відміну від прееклампсії середнього ступеню важкості при прееклампсії важкого ступеню в значній кількості епітеліальних клітин спостерігались ознаки апоптозу у вигляді зморщування клітинної мембрани, скорочення клітини, наявності лізосомальних та ядерних фрагментацій. З'явилась значна кількість цитоплазматичних виростів, апоптичних тілець. На фоні структурних змін відмічались порушення реологічних властивостей крові з подальшим розвитком мікроматромбоутворення. Поряд з цим в судинах мікроциркуляторного русла спостерігались дрібні вогнища реендотелізації. Новоутворені клітини в ділянках реендотелізації характеризувались помірною осміофільною, наявністю цитоплазматичних відростків, збільшених мітохондрій та скучення лізосом. Ядро містило

електроннощільну нуклеоплазму, великозернистий хроматин, агрегований в глибки. Він розташований ексцентрично у внутрішнього шару ядерної мембрани. Краї ядер нерівні, перинуклеарний простір місцями розширений. Ядерця мали електроннощільний вигляд, компактну або розпушену структуру. Клітинна мембрана ендотеліоцитоподібних клітин мала мікроворсинки та неглибокі інвагінації. Ендоплазматичний ретикулум представлений короткими малочисельними трубочками. Пластинчатий комплекс містив як дрібні везикули так і розширені цистерни, розташовані в різних ділянках цитоплазми.

Таким чином, проведене дослідження показало, що у фетоплацентарному комплексі жінок з преєклампсією важкого ступеню відмічається глибоке ураження структурних елементів як судин гемомікроциркуляторного русла з порушенням реологічних властивостей крові так і синцитіотрофобласту. Загальним для них був процес у вигляді апоптозу. Однак початок апоптозного процесу у проведених дослідженнях мав деякі відмінності в залежності від структури фетоплацентарного комплексу. У синцитіотрофобласті на ділянках поряд з ядрами, що мали ознаки апоптозу, спостерігалось зникнення мікроворсинок, ущільнення цитоплазми та появою осміофільних мембранних структур. Ендотеліоцити, ядра яких мали ознаки початкового апоптозу, втрачали міжклітинні контакти і відокремлювались від неуражених клітин. В подальшому апоптозний процес набував однакових ознак для всіх клітинних популяцій.

Отже, узагальнюючи наші дослідження ультраструктурних змін ендотеліоцитів судин мікроциркуляторного русла фетоплацентарного комплексу при вагітності з фізіологічним перебігом виявлено, що ендотеліальні клітини повністю зберігають свою структуру і відповідно функцію.

При преєклампсії у вагітних комплекс морфологічних змін в плаценті характеризують значні зміни структурно-функціональної активності ендотеліоцитів, порушення структури клітин з розвитком початкового етапу апоптозу. Як показали проведені дослідження в епітелії синцитіотрофобласту відбувається активація перекисного окиснення ліпідів, на що вказує наявність в цитоплазмі синцитіотрофобластів мембрани осміофільних структур.

Змінюються міжклітинні контакти, поява ознак імунного запалення, зменшення кількості фібриноїду підтверджує зростання судинної проникливості та розвиток запальної реакції. Поряд з цим відбуваються ішемічні та дегенеративно-дистрофічні зміни в клітинах синцитіотрофобласту. Порушення реологічних властивостей крові та пошкодження паренхіматозно-стромальних елементів судин мікроциркуляторного русла, призводять до фібриноїдного некрозу судинної стінки ворсинок в наслідок лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації, виникає вазоспазм, набряк і тромбування. Глибоко уражуються структурні елементи синцитіотрофобласту. Розвивається фіброз ворсин хоріона. На фоні морфологічних змін плаценти рівень інтерлейкіни-10 у вагітних з преєклампсією легкого ступеня не суттєво відрізняється від такого ж у вагітних з фізіологічним

перебігом в I половину вагітності ($p > 0,05$). При тяжкій преєклампсії рівень інтерлейкіни-10 зменшується вдвічі та склав $(11,25 \pm 0,54 \text{ пкг/мл})$ – при важкій преєклампсії ($r = -0,48$, $p < 0,05$). Акцент на зсув пулів інтерлейкінів в бік запальної реакції свідчить, що при преєклампсії порушення капілярного русла являється несприятливим фоном для перебігу вагітності. Ріст інтерлейкінів-2 при важкому перебігу преєклампсії в 1,89 рази перевищує показники при легкому ступені перебігу ($p < 0,05$). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем інтерлейкінів-2 та частотою розвитку преєклампсії ($r = 0,71$, $p < 0,05$).

Рівень туморнекротичного фактора- α має тенденцію до росту тільки на ранніх стадіях розвитку преєклампсії, тобто при легкому та середньому прояві перебігу ($p < 0,05$), а при тяжкому перебігу преєклампсії відбувається різке зниження що очевидно свідчить про зрив певної ланки клітинного імунітету. Показник інтенсивності експресії антигену туморнекротичного фактора- α складав 3 бали, показник розповсюдженості процесу досягав $75,6 \pm 6,7\%$.

Виявлені зміни корелювали із змінами ендометрію. В ендометрії спостерігалась вогнищево-дифузна локалізація антигену туморнекротичного фактора- α . Розповсюдженість процесу становила 15–40%, середній показник рівня розповсюдженості сягав $27,5 \pm 4,2\%$ (рис. 1).

Поряд з цим експресія антигену фактору некрозу клітин виявлялась і в ендотеліальних клітинах мікроциркуляторного русла. За інтенсивністю забарвлення складало 1 бал. Процес носив вогнищевий характер і був в межах 10%. Найбільш висока інтенсивність реєструвалась в епітелії залоз, в клітинах макрофагально-лімфоцитарного ряду, децидуальних клітинах, а також в покривному матковому епітелії.

При преєклампсії відмічається зростання прозапального цитокіну (туморнекротичного фактора) як за рівнем інтенсивності так і за рівнем розповсюдженості (рис. 2). Під впливом туморнекротичного фактора- α зростає не лише активність запального процесу, але і процеси тромбофілії. Реалізація цього ефекту проявляється розвитком сладж-феномену та мікротромбоутворенням, що сприяє розвитку незворотніх змін в фетоплацентарному комплексі і викликає гіпоксію плоду. Зростання рівня експресії фактору трансформуючого росту свідчить про незрілість паренхіматозно-стромальних елементів плаценти та плацентарного ложа.

В той же час різке зниження показників інтерлейкінів-10 показників з $23,66 \pm 0,93 \text{ пкг/мл}$ при легкому перебігу до $17,91 \pm 0,43 \text{ пкг/мл}$ відбувається лише у випадках з преєклампсією важкого ступеня, свідчить про його супресорну активність у хворих з преєклампсією легкого та середнього ступеня ($p < 0,05$), та свідчить про зрив функціонування гуморальної, супресорної ланки імунної системи який на ранніх етапах розвитку преєклампсії забезпечує захист плода від руйнівного впливу імунної системи самої матері від дії прозапальних інтерлейкінів, запобігає зриву компенсаторних імунних механізмів і в результаті стримує розвиток преєклампсії: чим вищий показник інтерлейкінів-10 в ранні терміни

вагітності то перебіг її фізіологічний, і навпаки чим він нижчий тим частота розвитку прееклампсії зростає. При прееклампсії недостатність інтерлейкінів-10 в поєднанні з

зростанням туморнекротичного фактора- α , стимулює в бік антисупресорної, прозапальної реанжировки місцевої імунної системи.

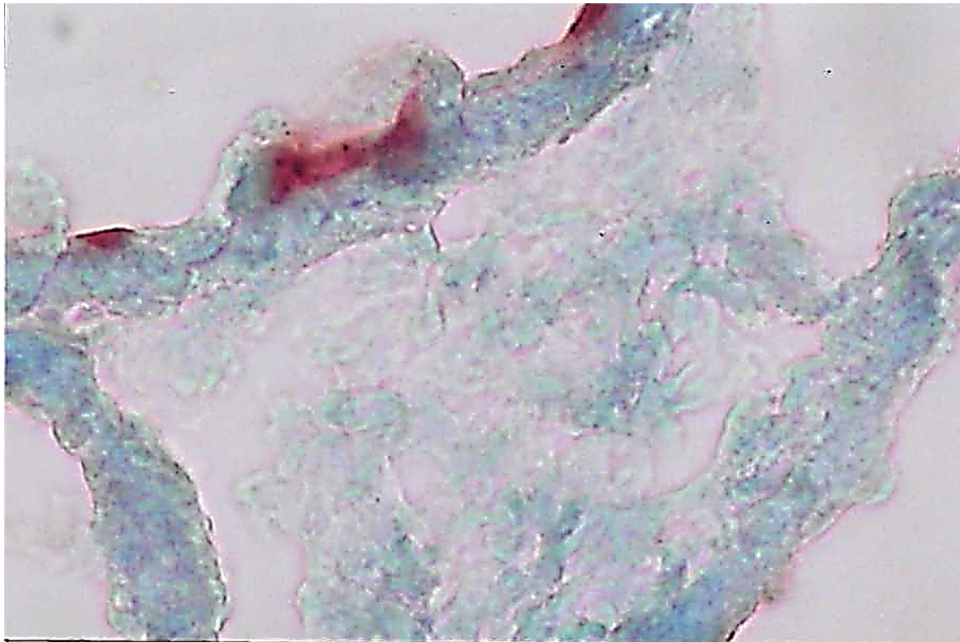


Рис. 1. Фрагмент ворсин хоріону з вогнищевою експресією антигену TNF- α в епітелії синцитіотрофобласта (1–2 бали) у жінки З., іст. № 3668 з прееклампсією легкого ступеню. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод для виявлення експресії антигену TNF- α . X – 400

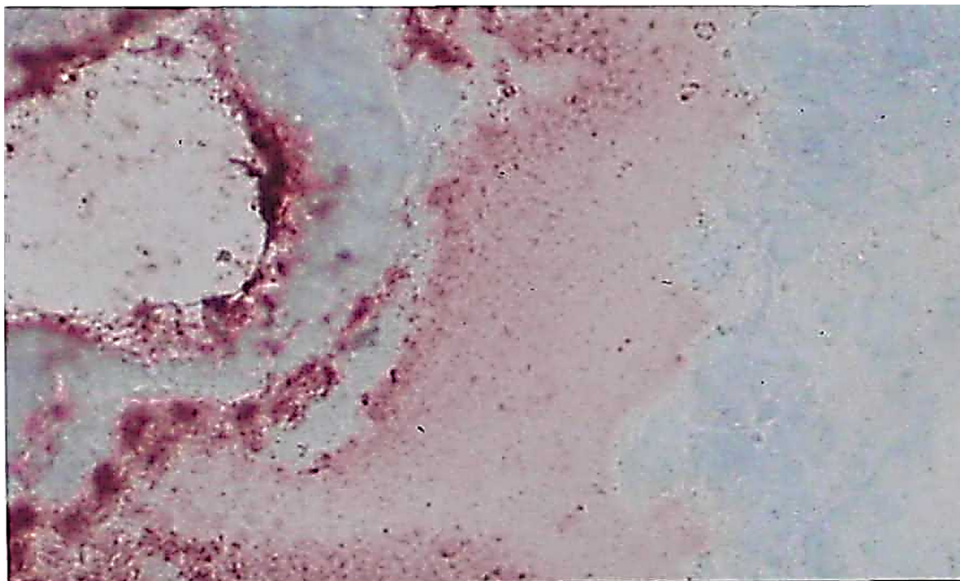


Рис. 2. Фрагмент ендометрію з вираженою експресією антигену TNF- α (3 бали) жінки В., іст. № 1348 з прееклампсією важкого ступеню. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод для виявлення експресії антигену TNF- α . X – 200.

Зростання рівня експресії фактору трансформуючого росту підтверджує незрілість паренхіматозно-стромальних елементів плаценти особливо в ділянці синцитіотрофобласту та спіральних судин. Останні мають незрілу структуру, в яких переважають гладком'язові клітини.

Такі судини здатні до скорочення і викликають погіршення кровопостачання плаценти, що призводить до дисфункції ендотелію, плацентарної ішемії, та розвитку інфарктів. Порушення гемодинаміки плацентарного кровотоку викликає плацентарну гіпертензію та підвищений опір децидуальних артеріальних судин.

Висновки

Гісто-ультраструктурний аналіз змін в плаценті та дисфункціональні зміни стану клітинного та гуморального ланок імунітету, показав корелятивний зв'язок між важкістю преєклампсії й характером структурно-функціонального перетворення клітинних і тканинних елементів плаценти при преєклампсії.

Перспективи подальших досліджень

Постійне оновлення наукових знань вітчизняних та зарубіжних науковців в питаннях ультрамікроскопічних змін плаценти при ускладненому перебігу вагітності з розвитком інноваційних підходів діагностики з урахуванням євроінтеграційних процесів в сучасних умовах потребує подальших регулярних досліджень, що стане основою для розуміння розвитку тканинних патологічних процесів.

Література

1. *Майсина А.И.,* Кулида Л.В., Смирнова Е.В. Патоморфологические особенности плаценты при средней тяжести и тяжелой преэклампсии // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 3.
2. *Сидорова И.С.,* Никитина Н.А. 2014. Преэклампсия в центре внимания врача-практики. *Акушерство и гинекология* 6: 4–9.
3. *Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M.* 2011. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. *Vasc. Health Risk Manag.* 7:467–474.
4. *Аганов И.А.,* Садчиков Д.В., Пригородов М.В. 2011. Патогенез гестоза. *Саратовский научно-медицинский журнал* 7; 4: 813–816.
5. *Яворський П.* Морфологічні та імуногістохімічні особливості лейоміоми матки на тлі ожиріння // *Вісник Національного медичного університету.* – № 2 (Т. 16). – С. 342–346.

Дата надходження рукопису до редакції: 01.10.2019 р.

Особенности морфологических изменений плаценты при преэклампсии

ответа в сторону антисупресорной, провоспалительной реанжировки местной иммунной системы при развитии преэклампсии очевидна.

Яворский П.В.

КВУЗ «Житомирский медицинский институт» ЖОС,
г. Житомир

Ключевые слова: интерлейкины, ультраморфологические изменения плаценты преэклампсия.

Морфофункциональные изменения в плаценте при преэклампсии и рост уровня экспрессии фактора трансформирующего роста проходят ряд закономерных этапов от становления, напряжения и срыв адаптивных механизмов с значительно выраженными признаками морфологической незрелости паренхиматозно-стромальных элементов плаценты особенно в области синцитиотрофобласта и спиральных сосудов.

Тяжесть течения преэклампсии имеет корреляционную связь с состоянием морфофункциональных изменений в плаценте и изменениями соотношении про- и противовоспалительных интерлейкинов при различных стадиях развития преэклампсии.

Степень клинического проявления преэклампсии коррелирует от уровня недостаточности интерлейкинов-10 и с ростом туморнекротического фактора-α, стимуляции продукции макрофагазопального протеина, который способствует изменению соотношений Th1/Th2 которые являются антагонистами и тормозят развитие друг друга. Однако, субпопуляция индукции иммунного

Features of morphological changes of the placenta during preeclampsia

Yavorskyi P.V.
МННН «Zhytomyr Medical Institute»
of the Zhytomyr Regional Council, Zhytomyr

Morphofunctional changes in the placenta in case of preeclampsia and the increase in the expression level of the transforming growth factor have a series of regular stages from the formation, strain and disruption of adaptive mechanisms with more pronounced signs of morphological immaturity of the parenchymal and stromal elements of the placenta, especially in the area of syncytiotrophoblast and spiral vessels.

The severity of the preeclampsia course has a correlation relationship with the state of morphofunctional changes in the placenta and changes in the ratio of the pro- and anti-inflammatory interleukins at different stages of preeclampsia progression.

Thus, the study showed that in the fetoplacental complex of women with preeclampsia of severe degree there is a profound damage of structural elements as blood vessels of the hemomicrocirculatory bed with impaired rheological properties of blood and syncytiotrophoblast. Common to them was the process in the form of apoptosis. However, the onset of the apoptotic process in the studies had some differences depending on the structure of the fetoplacental complex. In the syncytiotrophoblast, the disappearance of microvilli, cytoplasmic compaction, and the appearance of osmiophilic membrane structures were observed in areas adjacent to nuclei with signs of apoptosis. Endothelial cells, whose nuclei had signs of initial apoptosis, lost intercellular contacts and were separated from unaffected cells. Subsequently, the apoptotic process acquired the same characteristics for all cell populations.

Therefore, generalizing our studies of ultrastructural changes of vascular endothelial cells of the microcirculatory bed of the fetoplacental complex during pregnancy with a physiological course, it is revealed that endothelial cells completely retain their structure and function accordingly.

At preeclampsia in pregnant women, the complex of morphological changes in the placenta is characterized by significant changes in the structural and functional activity of endothelial cells, cell structure disturbance with the development of the initial stage of apoptosis. Studies have shown that lipid peroxidation is activated in the epithelium of syncytiotrophoblast, as indicated by the presence of osmiophilic structures in the cytoplasm of syncytiotrophoblasts.

The degree of clinical manifestation of preeclampsia has a correlation relationship with IL-10 deficiency and with the increase in tumor necrosis factor- α , stimulation of macrophage-protein production that contributes to the change in the ratio of Th1 / Th2, which are antagonists and inhibit each other's development. However, the subpopulation of the immune response induction towards antipressor, proinflammatory reversal of the local immune system in preeclampsia is evident.

Key words: interleukins, ultramorphological placental changes, preeclampsia.

Відомості про автора

Яворський Павло Вацлавович – ORCID ID 0000-0002-5369-9164, доктор медичних наук, доцент, проректор з практичної роботи КВНЗ «Житомирський медичний інститут» Житомирської обласної ради; 10001, м. Житомир, вул. Вокзальна 10/104.

Примітка. У статтях збережено орфографію, пунктуацію та стилістику авторів.