

УДК 618.3+[616-018:618.56]
DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6850

© А. В. Аксьонова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ В ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ЇЇ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ

ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ В ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ЇЇ ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ. У статті представлено результати вивчення гістохімічних особливостей плацент при вагітності, ускладненій преєклампсією (ПЕ) різного ступеня тяжкості, з акцентом на виявлення атерозу і прогнозування можливих серцево-судинних ризиків у майбутньому. Проведено гістохімічне дослідження плацент жінок, вагітність яких ускладнилась ПЕ. Відповідно, I групу склали плаценти від 12 жінок з легкою ПЕ; II групу – 9 плацент від жінок із середнім та важким ступенями ПЕ; III групу (контроль) склали 15 плацент від жінок без акушерської і соматичної патології без клініки ПЕ, розроджених у термін через природні пологові шляхи. У плаценті жінок переважно з середнім та важким перебігом ПЕ виявлені явища атерозу різного ступеня вираженості, що корелюють із показниками ліпідного профілю в сироватці крові, визначених у II триместрі вагітності, та вказують на глибокі порушення ліпідного метаболізму у даної категорії пацієнток. Атероз спіральних артерій та децидуальної оболонки плаценти є одним із предикторів можливого розвитку метаболічних порушень та серцево-судинної патології у майбутньому серед жінок, вагітність яких ускладнюється розвитком ПЕ.

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ. В статье представлены результаты изучения гистохимических особенностей в плацентах при беременности, осложненной преэклампсией (ПЭ) различной степени тяжести, с акцентом на изучение атероза и прогнозирования возможных сердечно-сосудистых рисков в будущем. Проведено гистохимическое исследование плацент у женщин, беременность которых осложнилась ПЭ. Соответственно, I группу составили плаценты от 12 женщин с легкой ПЭ; II группу – 9 плацент от женщин со средним и тяжелым степенями ПЭ; III группу (контроль) составили 15 плацент от женщин без акушерской и соматической патологии без клиники ПЭ, родоразрешенных в срок через естественные родовые пути. В плаценте женщины преимущественно со средним и тяжелым течением ПЭ обнаружены явления атероза различной степени выраженности, что коррелируют с показателями липидного профиля в сыворотке крови, определенных во II триместре беременности, и указывают на глубокие нарушения липидного метаболизма в данной категории пациенток. Атероз спиральных артерий плаценты и децидуальной оболочки является одним из предикторов возможного развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии в будущем среди женщин, беременность которых осложняется развитием ПЭ.

HISTOCHEMICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN THE PREDICTION OF PRE-ECLAMPSIA AND ITS LONG-TERM EFFECTS. The objective of the work was to study the histochemical features of the placenta in pregnancy complicated by preeclampsia varying severity with an emphasis on the study of atherosclerosis and prediction of the potential cardiovascular risks in the future. Histochemical study of the placenta of women whose pregnancy was complicated by preeclampsia (PE). Accordingly, the first group consisted of placentas from 12 women with mild PE; group II – 9 placentas from women with moderate and severe PE; III group (control) consisted of 15 placentas from women without obstetric and somatic pathology and signs of PE with vaginal deliveries on time. In the placenta of women mainly from the moderate and severe PE we identified the phenomenon of atherosclerosis of the different degrees of severity which correlate with indicators of the lipid profile in blood serum investigated in II trimester of pregnancy, and indicate about the deep disturbances of lipid metabolism in this category of patients. Atherosclerosis in the spiral arteries of the placenta and decidual shell is one of the predictors of the possible development of metabolic disorders and cardiovascular disease in the future among women which pregnancy is complicated by the development of PE.

Ключові слова: преєклампсія, плацента, гістохімія, спіральні артерії, атероз.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, гистохимия, спиральные артерии, атероз.

Key words: preeclampsia, placenta, histochemistry, spiral arteries, atherosclerosis.

ВСТУП. Преєклампсія (ПЕ) є найбільш важким ускладненням вагітності, пологів та післяпологового періоду, з недостатньо вивченим патогенезом і відсутністю достовірних методів прогнозування [1, 2]. В Україні ПЕ виявляється в 12–17 % випадків при вагітності і займає 2-3-тє місце в структурі материнської та 2-ге місце в структурі перинатальної смертності [3, 4]. ПЕ є комплексним материнським синдромом, що характеризується множинними ураженнями, які включають протеїнурію, тромбоцитопенію, ниркову недостатність, порушення функції печінки, набряк легень і головного мозку або візуальні симптоми, але найбільш характерним є розвиток артеріальної гіпертензії (систоличний артеріальний

тиск ≥ 140 /діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 мм рт. ст.) після двадцятого тижня гестації (Американський коледж акушерів та гінекологів, 2013) [5]. Важливо зазначити, що своєчасне розродження ліквідує клінічні прояви ПЕ, однак дана категорія жінок одночасно зазнає підвищеного ризику розвитку серцево-судинної патології протягом багатьох років після пологів [6].

Схожість ПЕ із серцево-судинними захворюваннями, зокрема з атеросклерозом, зумовили існування гіпотези, що ці стани мають загальну схильність (генетична, середовищні чинники ризику), деяку схожість патогенетичних моментів, що проявляється порушеннями ліпідного обміну, залученням клітин імунної системи в

патологічний процес з розвитком оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції, наявністю подібних типових уражень, і тому являють собою лише різні прояви однієї і тієї ж основної патології. Це підтверджується даними праці Biswajit Das et al. (2013), які зазначили, що характеристика матково-плацентарних пошкоджень у випадку розвитку ПЕ є подібною до атеросклеротичних уражень, оскільки при обох станах виявляються ділянки некротичних змін у стінках судин з акумуляцією ліпідних пінистих клітин, що є критерієм наявності окиснених ЛПНЩ [7]. Описані дані наштовхнули на проведення досліджень з вивчення гістохімічних особливостей в структурі плацентарної тканини жінок, вагітність яких ускладнилась розвитком ПЕ різного ступеня тяжкості.

У сучасних наукових джерелах досить повно представлена інформація щодо структурної перебудови плаценти при даній патології з визначенням механізмів розвитку гострих і хронічних розладів матково-плацентарного кровообігу, деталізованим різним варіантам порушень дозрівання ворсинчатого хоріона, виявленням особливостей запальних і дистрофічних змін у плаценті з характеристикою процесів адаптації і компенсації. Однак на сьогодні важливим та не достатньо вивченим вважається аспект ролі атерозу в патогенезі ПЕ. За даними Joо-Yeop Kim (2015), атероз (Аз) – прояв унікальних судинних змін, що спостерігаються в 20–40 % випадків при ПЕ в нетрансформованих спіральних артеріях плаценти та характеризується субендотеліальним ліпідним заповненням пінистих клітин, фібриноїдним некрозом артеріальної стінки, периваскулярною інфільтрацією лімфоцитами [8, 9–14] і гістологічною схожістю описаних процесів з ранніми стадіями атеросклерозу коронарних і інших великих артерій [8]. Описані зміни досить рідко зустрічаються при нормальній вагітності [8, 15], однак значно частіше при укладненні вагітності, таких, як ПЕ, затримка росту плода, антенатальна загибель плода, спонтанні передчасні пологи внаслідок передчасного розриву плодових оболонок [8]. Дані зарубіжних досліджень вказують, що Аз частіше спостерігається в спіральних артеріях decidua (parietalis чи basalis) плаценти, ніж в децидуальних та міометральних сегментах плацентарної площадки. Глибина Аз пов'язана з тяжкістю ПЕ. Як свідчать проведені дослідження, наявність Аз у сегментах міометрія пов'язана з важкою її формою і більш раннім початком ПЕ, порівняно з нормальним перебігом вагітності [16, 17].

Недостатність фізіологічного ремоделювання спіральних артерій є однією з причин розвитку ПЕ, а саме ці судини схильні до розвитку Аз. Таким чином, на сьогодні недостатньо даних щодо значення Аз у плаценті в жінок з ПЕ та майбутніх серцево-судинних ризиків, що є питанням безсумнівного наукового інтересу.

Метою нашого дослідження стало вивчення гістохімічних особливостей плацент при вагітності, ускладненій ПЕ різного ступеня тяжкості, з акцентом на виявлення атерозу і прогнозування можливих серцево-судинних ризиків у майбутньому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Відповідно до поставленої мети дослідження, вивчались гістохімічні особливості плацент від жінок, вагітність яких ускладнилась розвитком ПЕ різного ступеня тяжкості. Першу групу склали плаценти від 12 жінок, вагітність яких ускладнилась

легкою ПЕ. До другої групи увійшли 9 плацент від жінок із середнім та важким ступенями ПЕ. Групу контролю склали 15 плацент від жінок без акушерської і соматичної патології, з нормальним перебігом вагітності без клініки ПЕ, розроджених у термін через природні пологові шляхи.

Після розродження у всіх жінок відбирали ділянки плаценти, частина яких фіксувалась у 10 % нейтральному формаліні для подальшого проведення гістологічного дослідження за загальноприйнятим методом після підготовки парафінових зрізів та фарбування гематоксилін-еозином. З другої частини готували криостатні зрізи після фарбування азуром, суданом червоним та суданом чорним за методами Пірса [7]. Дослідження отриманих препаратів проводились з використанням світлового мікроскопа «Olympus» VX53 з комп'ютерною приставкою та можливостями мікрофотографування за допомогою цифрової фотокамери «Canon» з універсальною оптичною системою UIS2/UIS. Статистична обробка даних проводилась з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office Excel 2010 і StatSoft Statistica 6.1 [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В дослідження увійшли плаценти від пацієнток, вагітність яких ускладнилась розвитком ПЕ різного ступеня тяжкості. Дані жінки спостерігались з I триместру вагітності з визначенням атерогенних чинників у сироватці крові. Середній вік жінок I групи склав 31,03±0,67, в II групі – 28,24±0,68, в III групі – 30,04±0,54.

Жінки, вагітність яких завершилась розвитком ПЕ, не мали ожиріння, про що свідчить показник індексу маси тіла (BMI) у трьох досліджуваних групах: 24,43±0,14 – I групи, порівняно з групою контролю – 21,23±0,18 та 25,51±0,04 – у жінок II групи. Дані жінки мали підвищені рівні тригліцеридів в крові протягом II триместру вагітності: I група – 1,73±0,14, II група – 1,86±0,18 порівняно з III групою контролю – 1,51±0,06 та знижені показники ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ): I група – 0,79±0,19; II група – 0,64±0,04 порівняно з групою контролю – 1,19±0,12. Рівні загального холестерину в трьох досліджуваних групах залишались у межах фізіологічної норми. Проте співвідношення атерогенних та антиатерогенних фракцій ліпідів за показником коефіцієнта атерогенності (КА) вказували на значні ризики розвитку судинної патології у пацієнток після перенесеної ПЕ, особливо у випадку її важких форм – КА у I групі – 5,21±0,13 при 7,01±0,16 у II групі жінок порівняно з III групою контролю – 2,97±0,12 (p<0,05). 63 % жінок мали пізню маніфестацію ПЕ (≥37 тижнів вагітності), тоді як 37,2 % жінок – ранню (<37 тижнів).

Аналіз результатів гістохімічного дослідження плаценти показав, що у жінок з клінічною маніфестацією ПЕ в decidua basalis та особливо в судинах плаценти (спіральних артеріях) спостерігаються явища атерозу, що проявляються яскраво вираженою реакцією на судан червоний та чорний у вигляді окремо розташованих макрофагів з ліпідними вклученнями всередині стінки (рис. 1–3). Ураження є вогнищевими та не специфічно вражають весь діаметр спіральних артерій, розтягують та деформують їх стінку.

В нашому дослідженні описана картина зустрічалась в більшому випадку при важких формах ПЕ (II група) – у 76 % порівняно з групою жінок з легким її перебігом (I група) – 12 % і III групою контролю фізіологічного перебігу

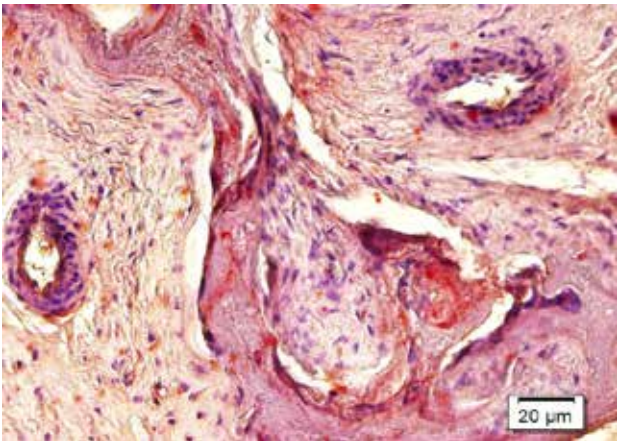


Рис. 1. Плацента на 31 тижні гестації при ПЕ середнього ступеня. Відзначені явища атерозу в decidua basalis та судинах плаценти різного ступеня вираженості. Окремі макрофаги із ліпідними включеннями всередині та позитивною реакцією на судан (забарвлення суданом червоним, $\times 20$).

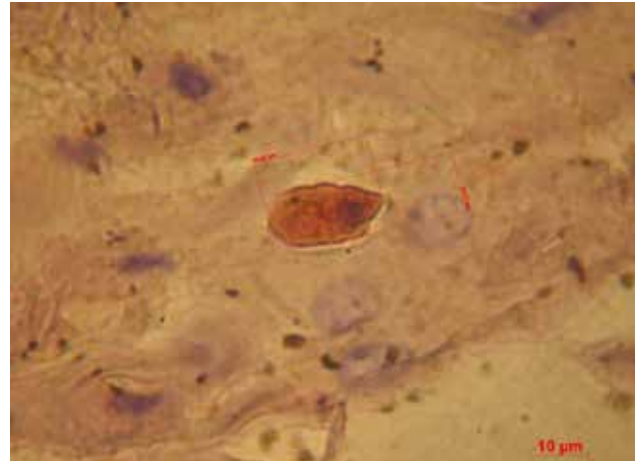


Рис. 2. Атероз у спіральних артеріях плаценти при ПЕ важкого ступеня на 35 гестаційному тижні. Багато ліпідних включень, що деформують артеріальну стінку. Позитивна реакція на судан (забарвлення суданом червоним, $\times 10$).

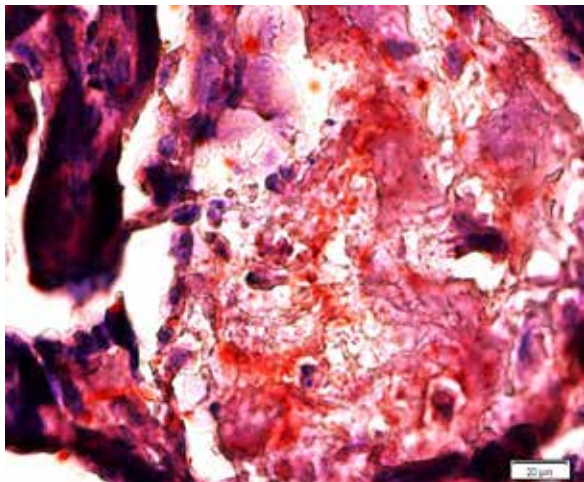


Рис. 3. Плацента при легкому перебігу ПЕ та доношній вагітності. Явища атерозу в decidua basalis плаценти з формуванням свіжого тромбу. Позитивна реакція на судан (забарвлення суданом червоним, $\times 20$).

вагітності без клінічної картини захворювання та характерних гістохімічних змін у тканинах плацент. Особлива увага також приділялась відсутності зазначених змін у ворсинках хоріона серед всіх екземплярів плацент трьох досліджуваних груп.

Знайдені гістохімічні особливості вказують та підтверджують дані щодо глибоких порушень ліпідного метаболізму у даної категорії жінок, що проявляється першими сигналами у вигляді дисліпідемії переважно за рахунок гіпертригліцеридемії в сироватці крові та підвищенням КА вже з другого триместру вагітності. Механізми та терміни розвитку даного процесу залишаються на сьогодні ще не достатньо вивченими. Однак, спираючись на зарубіжну наукову літературу, на сьогодні існують принаймні дві можливі гіпотези виникнення даного патологічного стану, що мають деяку схожість з першими стадіями розвитку атеросклеротичних процесів у стінці магістральних судин.

Перша з них полягає в тому, що процес атерозу, як і атеросклероз, ініціює механізми запалення в стінці судин, що посилюються під впливом атерогенної течії крові в нетрансформованих спіральних артеріях плаценти з інфільтрацією їх стінки ліпідними включеннями, поступовим розвитком оксидативного стресу, пошкодженням ендотелію із зменшеннями калібру судини, вазоконстрикцією (ендотеліальна-атерогенна дисфункція) та посиленням процесів тромбоутворення, що в подальшому може сприяти розвитку серцево-судинної патології. Друга гіпотеза полягає в тому, що атероз, який виникає за досить короткий період вагітності, спостерігається безпосередньо у жінок, що мають деяку генетичну схильність до його розвитку і разом з тим більшу схильність до розвитку атеросклерозу і пізніше ішемічної хвороби серця, особливо при наявності некорегованої дисліпідемії.

Таким чином, вважаємо за доцільне сфокусувати увагу практичних лікарів на даному патологічному процесі в стінках судин плаценти та децидуальної оболонки, що можна вважати одним із діагностичних та прогностичних критеріїв розвитку ПЕ, особливо при наявності її важких форм.

ВИСНОВОК. Атероз спіральних артерій плаценти та децидуальної оболонки різного ступеня вираженості є одним із предикторів можливого розвитку метаболічних порушень й атеросклерозу із супутньою кардіальною патологією у майбутньому серед жінок, вагітність яких ускладнюється розвитком ПЕ. Даній категорії жінок рекомендовано здійснення регулярних скринінгів серцево-судинної патології під контролем ліпідограми сироватки крові, дотримання профілактичних програм відносно здорового способу життя та медикаментозну корекцію гіперліпідемічних станів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Проведене дослідження дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієток з ПЕ, особливо при наявності важких її форм, оскільки такі жінки мають високі ризики метаболічної та кардіальної патології у майбутньому. Результати проведеного дослідження можуть сприяти

вдосконаленню організації прегравідарної підготовки до вагітності та знизити частоту атеросклерозу із супутньою

серцево-судинною та метаболічною патологією серед жінок, вагітність яких ускладнилась ПЕ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kaufmann P. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardations and preeclampsia / P. Kaufmann, S. Black, B. Huppertz // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol. 69. – P. 1–7.
2. Сичинава Л. Г. Ультразвуковое исследование в первом триместре беременности: современное состояние вопроса / Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 89–93.
3. Корниенко Г. А. Профилактика и лечение перинатальных осложнений у беременных с гипертонической болезнью и гестозом : автореф. дисс. на соис. уч. степ. канд. мед. наук / Г. А. Корниенко. – М., 2008.
4. Eleftheriades M. Fetal growth restriction and postnatal development / M. Eleftheriades, G. Creatsas, K. Nicolaidis // *Ann. NY Acad Sci.* – 2006. – Vol. 1092. – P. 319–330.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122 (5). – P. 1122–1131.
6. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / M. C. Brown, K. E. Best, M. S. Pearce [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 1–19.
7. Evaluation Of Serum Calcium And Lipid Profile In Women With Pre-Eclampsia, Eclampsia And Normal Pregnancy / Biswajit Das, Dr. Ayaz. K. Mallick, Mr. Sumeru Samanta, Dr. Arun Ghosh // *National Journal of Integrated Research in Medicine.* – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 85–91.
8. Joo-Yeon Kim. Acute Atherosclerosis of the Uterine Spiral Arteries: Clinicopathologic Implications / Joo-Yeon Kim, Yeon Mee Kim // *J. Pathol. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 49 (6). – P. 462–471.
9. Brosens I. Defective spiral artery remodeling. In: R. Pijnenborg, I. Brosens, R. Romero, editors. *Placental bed disorders* / I. Brosens, T. Y. Khong. – Cambridge : Cambridge University Press, 2010. – P. 11.
10. Staff A. C. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health / A. C. Staff, R. Dechend, R. Pijnenborg // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1026–1034. [PubMed]
11. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome / D. U. Stevens, S. Al-Nasiry, J. Bulten, M. E. Spaanderman // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34. – P. 805–809. [PubMed]
12. Staff A. C. Review: preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses / A. C. Staff, R. Dechend, C. W. Redman // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34 (Suppl). – P. 73–78. [PubMed]
13. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors / A. C. Staff, G. M. Johnsen, R. Dechend, C. W. Redman // *J. Reprod. Immunol.* – 2014. – P. 101–102; 120–126. [PubMed]
14. Staff A. C. IFPA Award in Placentology Lecture: preeclampsia, the decidual battleground and future maternal cardiovascular disease / A. C. Staff, C. W. Redman // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35 (Suppl). – P. 26–31. [PubMed]
15. Immunohistochemical detection of lipoprotein(a) in the wall of placental bed spiral arteries in normal and severe preeclamptic pregnancies / J. W. Meekins, R. Pijnenborg, M. Hanssens [et al.] // *Placenta.* – 1994. – Vol. 15. – P. 511–524. [PubMed]
16. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion / Y. M. Kim, P. Chaemsathong, R. Romero [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28. – P. 2001–2009. [PMC free article] [PubMed]
17. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercausse, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 193–201. [PMC free article] [PubMed]

Автор висловлює подяку завідувачу лабораторії біофізики ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» А. Ф. Карасю та провідному науковому співробітнику Г. А. Карась за допомогу в освоєнні морфофункціональних методів дослідження та підготовці препаратів плаценти для проведення наукового аналізу.

Отримано 01.08.16