

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЛАЦЕНТЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

<sup>1</sup>Курбанов Б.Б., <sup>1</sup>Курбанов Д.Д., <sup>1</sup>Жалолов Р.К., <sup>1</sup>Курбанова М.Т., <sup>2</sup>Магруппов Б.А.

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт,

<sup>2</sup>Ташкентский институт усовершенствования врачей.

### ✓ Резюме,

Несмотря на многочисленные исследования в акушерстве, посвященные проблеме гипертонических состояний, многие вопросы этиологии и патогенеза остаются противоречивыми. В основе развития является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта. В данной статье приводятся современные данные об изменениях в плаценте у беременных с различными степенями гипертонических состояний.

**Ключевые слова:** Преэклампсия, плацента, трофобласт.

## ГИПЕРТЕНЗИВ ҲОЛАТЛАР БИЛАН ХАСТА ҲОМИЛАДОРЛАРДА ЙЎЛДОШНИНГ ПАТОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ

<sup>1</sup>Курбанов Б.Б., <sup>1</sup>Курбанов Д.Д., <sup>1</sup>Жалолов Р.К., <sup>1</sup>Курбанова М.Т., <sup>2</sup>Магруппов Б.А.

<sup>1</sup>Тошкент Педиатрия тиббиёт институти, <sup>2</sup>Тошкент врачлар малакасини ошириш институти.

### ✓ Резюме,

Гипертензив ҳолатлар муамоси бўйича акушерликда ўтказилган кўплаб изланишларга қарамай, касаллик этиология ва патогенезининг кўп масалалари мунозарали бўлиб қолмоқда. Касаллик асоратларининг ривожланиши имплантация ва йўлдошдаги жараёнларнинг патологик ўзгаришларига асосланади, бунда цитотрофобласт ҳужайраларининг миграцияси бузилади. Ушбу мақолада турли даражадаги гипертензив ҳолатлар билан хаста ҳомиладор аёлларда йўлдошда бўладиган ўзгаришлар ҳақида замонавий маълумотлар келтирилган.

**Калит сўзлар:** Преэклампсия, плацента, трофобласт.

## FEATURES OF PATHOLOGIC CHANGES IN THE PLACENTA IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSION

<sup>1</sup>Kurbanov B.B., <sup>1</sup>Kurbanov D.D., <sup>1</sup>Jalolov R.K., <sup>1</sup>Kurbanova M.T., <sup>2</sup>Magrupov B.A.,

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute. 223, Bagishamal street, Tashkent, 100140. Uzbekistan.

Website: <http://tashpmi.uz>

<sup>2</sup>Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, 100007 Uzbekistan Tashkent,

Parkent 51 <https://t.me/tashiuv>.

### ✓ Resume,

Despite of numerous studies in obstetrics on the problem of hypertensive conditions, many issues of etiology and pathogenesis remain controversial. The development is based on a pathological change in the processes of implantation and placental, the first manifestation of which is a violation of the migration of cytotrophoblast cells. This article provides current data on changes in the placenta in pregnant women with various degrees of hypertensive conditions.

**Key words:** Preeclampsia, placenta, trophoblast.

### Актуальность

К настоящему времени результаты большинства исследователей сводятся к тому, что основой развития преэклампсии является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начальном периоде беременности, что впоследствии и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов. [1, 4, 6]. При нормальном течении беременности эндотелий, внутренний эластичный слой и мышечные пластинки участка спиральных артерий, питающих плаценту, вытесняются трофобластом и фибриносодержащим аморфным матриксом. Происходящие таким образом изменения обуславливают понижение давления в сосудистом русле и создание дополнительного притока

крови, обеспечивающей потребности плода и плаценты. [5, 9]. Преэклампсия ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Впоследствии неадекватная плацента может спровоцировать проникновение в организм матери одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, обуславливая тем самым дисфункцию многих систем организма. [2, 7, 11].

Аномальная плацентация влечет за собой нарушения в экспрессии ряда про- антиангиогенных факторов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста плаценты (PlGF) и их рецепторов (растворимая форма рецепторов VEGF - sFlt1; растворимый эндоглин - sEng) возникающие дисбалансы ведут к дисфункции материнского эндотелия,

повышению синтеза свободных радикалов, снижению синтеза оксида азота и др. Вероятно, высокие уровни sEng, низкие уровни концентрации свободного PIGF и VEGF особенно часто ведут к клиническим проявлениям преэклампсии. Причем изменения титра sFlt1 и PIGF может отмечаться за несколько недель до развития клинических признаков преэклампсии, а их выраженность коррелирует с тяжестью преэклампсии. Некоторые исследователи полагают, что изменения соотношения sFlt1/PIGF является важным диагностическим критерием развития преэклампсии. [10].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме преэклампсии, многие вопросы этиологии и патогенеза данного осложнения беременности остаются противоречивыми. Ни одна из гипотез возникновения преэклампсии не дает ответа на все связанные с этим осложнением беременности вопросы. [8, 15].

В связи с этим продолжает оставаться актуальным вопрос поиска высокоинформативных, экономически приемлемых методов диагностики. Применение которых возможно в режиме скрининга. Широкое использование этих методов позволит начать своевременное лечение и тем самым предупредить развитие тяжелых осложнений, угрожающих жизни матери и ребенка.

Целью исследования - определить патологические изменения в плаценте у женщин с различными видами гипертонических осложнений.

### Материал и методы

Нами проведено исследование 81 беременных женщин в III триместре, из них 30 беременных с физиологическим течением гестационного периода и 51 беременных с гипертоническими состояниями. Возраст обследованных женщин находился в пределах от 21 до 41 года. Средний возраст женщин основной группы составил 29,13 ± 0,83, контрольной - 27,27 ± 0,70 лет.

У обследованных женщин изучены особенности соматического, гинекологического и акушерского статуса на момент обследования. Все женщины подвергались комплексному обследованию, включающее в себя клинико-лабораторные тесты: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование системы гемостаза.

Беременные в стационаре подвергались дополнительному обследованию, которое заключалось в проведении УЗИ (абдоминальный доступ), доплерометрию сосудов матки и плода, кардиотокографическое исследование (КТГ) плода, по показаниям КТ, МРТ и др.

Для морфологических исследований из различных участков плаценты брали по 6 кусочков размерами до 1 см<sup>3</sup>. Кусочки фиксировали в 12% нейтральном формалине или в жидкости Карнуа от 2-х до 24-х часов. Материал обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Для электронно-микроскопических исследований кусочки плаценты фиксировали в 1,25% растворе глutarового альдегида с дофиксацией в 1% растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH-7,3). После обезжизнения в спиртах и абсолютном ацетоне кусочки заливали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы, изготовленные на ультратоме LKB-V (Швеция), после контрастирования в уранилацетате и цитрате свинца, ис-

следовали в электронном микроскопе "Хитачи" 600Н (Япония).

### Результат и обсуждения

В соответствии с общепринятой последовательностью морфологических исследований мы сочли удобным привести вначале гистологические и ультрамикроскопические особенности плаценты при физиологической беременности. Микроскопические исследования кусочков, взятых из различных участков плаценты при физиологической беременности, показали достаточно широкую вариабельность структурных компонентов органа. Плодная часть плаценты в основном представлена многочисленными ворсинами различных размеров, разделенными узкими межворсинчатыми пространствами, в которых выявлялись форменные элементы материнской крови (рис. 1).

Ворсины крупного калибра отличались наличием сильно развитой соединительнотканной стромы, которая содержала крупные артериальные и венозные сосуды. Снаружи ворсины на всем протяжении покрыты хориальным эпителием. Лишь в единичных ворсинах выявлялись небольшие участки десквамации хориального эпителия.

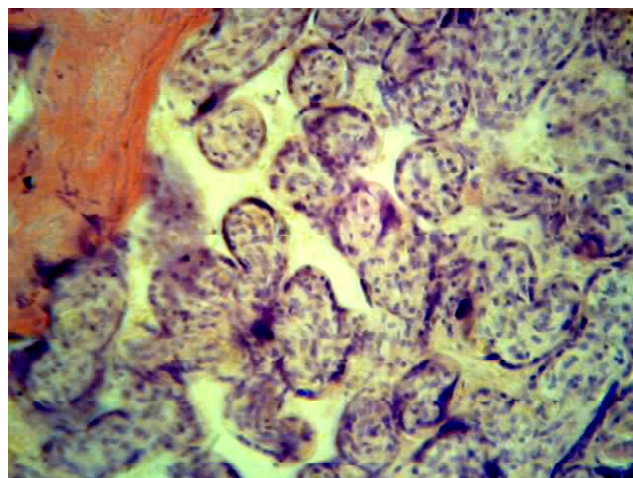


Рис. 1. Плодная часть плаценты контрольной группы. Многочисленные терминальные ворсины. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10, объектив 20 1,6

Хориальный эпителий в крупных ворсинах был представлен синцитиальным трофобластом. В трофобласте ядра располагались относительно равномерно на всем протяжении и практически никогда не образовали скопления - так называемые синцитиальные узлы или почки. Другой характерной особенностью хориального эпителия ворсин крупного калибра было отсутствие под синцитиотрофобластом слоя клеток Лангханса или цитотрофобласта.

Самую многочисленную группу составляли ворсины малого калибра или терминальные ворсины (ТВ), составляющие основную массу плодной части плаценты. Форма их на срезах плаценты варьировала в широких пределах. Наряду с ворсинами правильной округлой или овальной формы, выявлялись их косые срезы, имеющие вытянутую палочковидную форму. Размеры малых ворсин также колебались достаточно широко. Плотность расположения тер-

минальных ворсин в различных участках срезов плаценты была неодинаковой. В одних участках ворсины были отделены друг от друга узкими межворсинчатыми щелями, в других же - межворсинчатое пространство было широкое и иногда содержало умеренное количество форменных элементов материнской крови. Хориальный эпителий, покрывающий ворсин снаружи, в основном состоял из интенсивно базофильно окрашенного синцитиального трофобласта. Терминальные ворсины содержали кровеносные сосуды, которые в основном представлены широкими гемокапиллярами синусоидного типа. В зависимости от размеров каждая ворсина содержит от 2 до 6 сосудов, занимающих значительную площадь ворсин.

Большинство сосудов отличалось широким просветом, заполненным форменными элементами крови и тонкой стенкой, состоящей из эндотелиальных клеток и единичных перицитов. Сосуды преимущественно локализовались по периферии ворсин, непосредственно под хориальным эпителием, однако, нередко встречались сосуды, имеющие центральную или парацентральную локализацию в ворсинах.

Электронно-микроскопические исследования плаценты женщин данной группы подтвердили классические данные литературы о субмикроскопической организации плацентарного барьера. Терминальные ворсины (ТВ) снаружи покрыты синцитиальным трофобластом (СТБ), который характеризуется непрерывной цитоплазмой, содержащей множество ядер (рис. 2). Апикальная поверхность СТБ содержала многочисленные, расположенные без определенной ориентации микроворсинки и пиноцитозные углубления. Цитоплазма СТБ характеризовалась наличием множества вакуолей, имеющих различные размеры и формы (рис. 3). В просвете некоторых из них определялся умеренно электронно-плотный, хлопьевидный материал. В большинстве ТВ кровеносные капилляры располагались по периферии ворсин. Эндотелиоциты характеризовались узкой тонкой цитоплазмой, лежащей на базальной мембране капилляров. Последняя нередко вплотную примыкала к базальной мембране трофобласта, сливаясь с ней в единую мембрану.

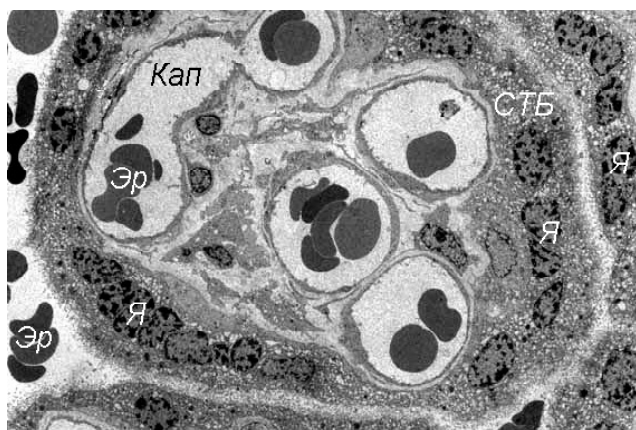


Рис. 2. Плацента контрольной группы. Терминальная ворсина. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). Увеличение 5000.

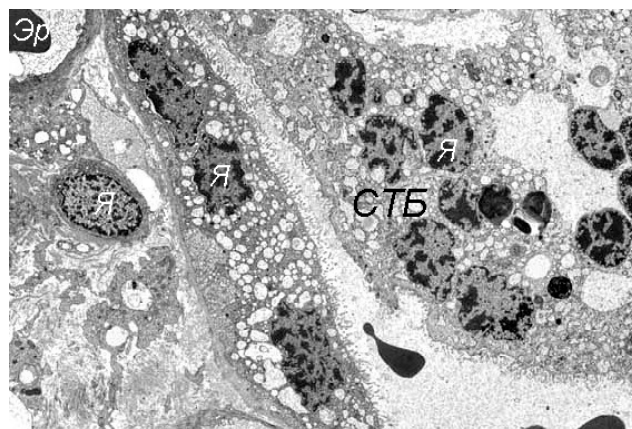


Рис. 3. Плацента контрольной группы. Межворсинчатое пространство между двумя терминальными ворсинами. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). Увеличение 7000.

Таким образом, у женщин с неосложненной беременностью основную массу плаценты составляют терминальные ворсины, где протекают обменные процессы между организмом матери и плода. Наряду с функционально-активными терминальными ворсинами в данной группе встречается незначительное число ворсин с признаками "физиологического старения" - фибриноидным некрозом, гемомикроциркуляторными нарушениями в результате склероза и тромбоза сосудов.

Деструктивные изменения наблюдаются и в децидуальных клетках, хотя они носят локальный характер и охватывают лишь небольшие участки децидуальной оболочки. Склеротические изменения сосудов в ворсинах крупного и среднего калибра в данной группе встречались редко.

Анализ структурных изменений плаценты при гипертонических состояниях показал, при легкой преэклампсии в материнской части плаценты обнаруживались инфильтрация стенок сосудов с периваскулярной инфильтрацией вокруг некоторых из них, а также скопления крупных деструктивно измененных децидуальных клеток с вакуолизированной цитоплазмой и пикнотически измененными ядрами, соединительнотканная строма отдельных терминальных и промежуточных ворсин богата кровеносными сосудами и множеством синцитиокапиллярных мембран (рис. 4), синцитиальный покров терминальных ворсин с неравномерным распределением ядер. Часто выявляются пролиферирующие синцитиальные узелки, а также значительные отложения фибриноидных масс с тотальным фибриноидным превращением некоторых ворсин. Строма стволовых ворсин умеренно инфильтрирована лимфогистiocитарными элементами, волокна стромы коллагенизированы (рис. 5). Отдельные ворсины подвержены фибриноидному некрозу с полным отсутствием синцитиотрофобласта. Слой его неравномерной толщины, имеются резко утонченные участки или оголения поверхности ворсин с ровными краями (рис. 6).

Сканирующая микроскопия определяет большие и мелкие дефекты покрова в виде отверстий, межвор-

синчатое пространство в ряде случаев свободно от содержимого, в других - заполнено излившейся кровью, содержит значительные отложения фибриноидных масс.

При тяжелой преэклампсии в децидуальной пластинке выявляются массивные отложения фибриноида и очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация, децидуальные клетки окружены пучками коллагеновых волокон, в просвете некоторых из них определяются тромбы, состоящие из эритроцитов и фибрина (рис. 7). В ряде створчатых ворсин выявляются мелкоочаговые периваскулярные инфильтраты, содержащие единичные плазматические клетки, часто они лишены синцитиального покрова.

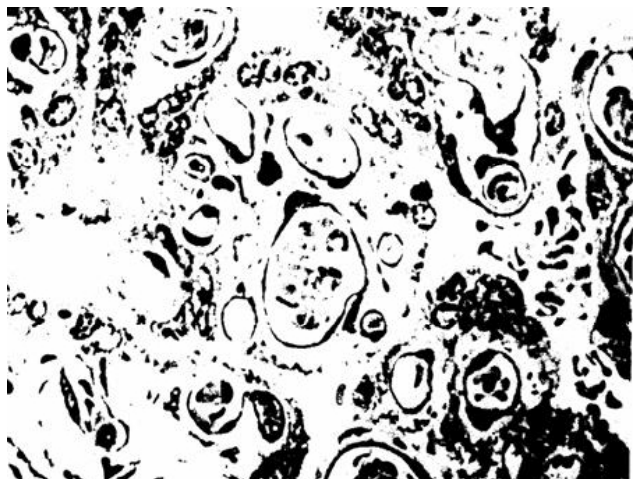


Рис. 4. Плацента при легкой преэклампсии. Множество кровеносных сосудов и синцитиокапиллярных мембран в строме терминальных и промежуточных ворсин. Синцитиальный покров с неравномерным распределением ядер. Полутонкий срез. Ув. 200

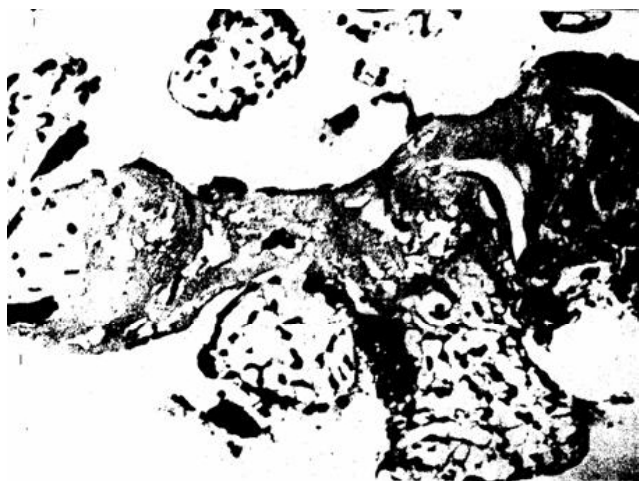


Рис. 5. Плацента при легкой преэклампсии. Множество синцитиальных узелков, массивные отложения фибриноида, тотальное фибриноидное превращение ворсин. Гематоксилин и эозин. Ув. 200



Рис. 6. Плацента при легкой преэклампсии. Фиброз стромы промежуточной ворсины, кровенаполнение сосудов. Истончение синцитиотрофобластов, участки оголения поверхности ворсин. Гематоксилин и эозин. Ув. 200



Рис. 7. Плацента при тяжелой преэклампсии. Сужение межворсинчатого пространства. Фибриноидное перерождение отдельных ворсин. Гематоксилин и эозин. Ув. 200

Таким образом, сравнительный анализ патоморфологических изменений в плаценте беременных с преэклампсиями выявил существенные изменения, как при легкой, так и при тяжелой форме, при этом характер отмеченных нарушений оказался более выраженным при тяжелой преэклампсии.

#### Выводы

Таким образом, состояние плода и исход беременности при гипертонических состояниях зависит как от степени структурных изменений в плаценте (нарушение ее созревания, инволюционно дистрофических и воспалительных изменений), так и от интенсивности развития в ней компенсаторных приспособлений, развитием синцитиальных узелков и синцитиокапиллярных мембран, а также объемом в межворсинчатом пространстве циркулирующей крови.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ahmedov F.K. et al. Cardiac and renal hemodynamics in pregnant women with pre-eclampsia against the background of obesity (in Russian) // International Journal of Applied and Basic Research. - 2013. - №. 11-2. - pp. 18-20.
2. Ikhtiyarova G.A., Negmatullaeva M.N., Tuksanova D.I. Modern aspects of correction of hemodynamic disorders in pregnant women with mild pre-eclampsia // Pediatrics (Uzbek). -2003. -Special issue. -pp. 97-99.
3. Macatzaria A.D., Bitsadze V.O. Thrombophilic conditions in obstetric practice. -Moscow, 2001. -p.543.
4. Makarov O.V., Volkova E.V., Dzhokhadze L.S. Prospects of Diagnostics and Forecasting of Preeclampsia. Rosvestnik obstetrician gynecological 2012;1: pp.35-42.
5. Osipova N.A., Makarov O.V., Poletaev A.B., Bogatyrev Yu.A. Clinical significance of autoantibodies in the pathogenesis of pre-eclampsia // Proceedings of the XII All-Russian Scientific Forum Mother and Child. Moscow 2011. - pp. 121-122.
6. Shifman E.M. Preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome. - Petrozvodsk, 2003. -p.56.
7. Biasutti F., Strebel J. Anticoagulation and antiaggregation during pregnancy //TherUmsch. -2003. -Vol.60, No. 1. -pp. 54-58.
8. Fallahian M., Nabaie F. Subclinical thovbocytopenia and pre-eclampsia//Int J Gynec Obstet. -2005. -Vol. 89< №1. -pp. 47-48.
9. Maynard S., Epstein F.H., Karumanchi S.A. Preeclampsia and angiogenic imbalance. Annu Rev Med 2008; 59: pp. 61-78.
10. Tanjung M., Siddik H., Hariman H. Coagulation and fibrinolysis in pre-eclampsia and neonates //ClinApplThrombHemost. - - 2006. - Vol. 11, №4. -pp. 467-473.
11. Kurbanov B. 138 The role of vascular endothelial growth factor as markers of hypertension induced pregnancy: Angiogenic // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. - 2016. - T. 6. - №. 3. - p. 248.
12. Kurbanov B. 77. The role of VEGF as prognostic marker of preeclampsia//Pregnancy Hypertension. - 2018. - T. 13. - P. S68.
13. Kurbanov B. - p. s68. 13. The effectiveness of sflt1 protein for the diagnosis and prediction of hypertensive states in pregnant women/ Journal of Hypertension: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e241. doi: 10.1097/01.hjh.0000573088.13152.fc
14. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. Vascular health and risk management 2011; 7: pp.467-474.
15. Myers J.E., Kenny L.C., McCowan L.M., Chan E.H., Dekker G.A., Poston L., Simpson N.A., North R.A. SCOPE consortium. Angiogenic combined with clinical risk to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. BJOG 2013; 120: 10: pp.1215-1223.
16. H. K. Riise, G. Sulo, G.S. Tell [et al.] // Incident Coronary Heart Disease After Preeclampsia: Role of Reduced Fetal Growth, Preterm Delivery and Parity /// J. Am. Heart Assoc. 2017;6 (2)
17. Hagmann H, Thadhani R, et al. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of pre-eclampsia. ClinChem 2012;58 (5): pp.837-845.
18. Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Angiogenic proteins as aid in the diagnosis of pre-eclampsia. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 2010; 70 (Suppl 242): pp.73-78.

Поступила 09.03. 2020

