Гришко Татьяна Витальевна [1], Ермола Юлианна Аркадьевна [2]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, к.м.н.
Эл. почта: grishkotanchik@mail.ru

Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение осложненной преэклампсией беременности

Аннотация. На сегодняшний день преэклампсия является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, стабильно занимающим 3-4 место в структуре материнской смертности в РФ. Несмотря на то, что данная патология имеет довольно широкий этиологический спектр, наиболее признанной её причиной является нарушение инвазии трофобласта в стенку матки. Настоящая статья рассматривает вопросы недостаточности цитотрофобластической инвазии как основополагающего фактора развития преэклампсии, особенности морфологических преобразований маточно-плацентарной области при данной патологии, а также функции металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9 в ходе имплантации и плацентации.
Ключевые слова: цитотрофобластическая инвазия, имплантация, преэклампсия, осложненная беременность.

Цитотрофобластическая инвазия представляет собой процесс целенаправленной миграции клеточных компонентов трофобласта по направлению от плаценты в эндометрий и миометрий, а также дальнейшую модификацию спиральных и радиальных артерий матки путем внедрения в их стенку цитотрофобласта. Благодаря этому происходит формирование расширенных сосудистых каналов, основной функцией которых является обеспечение эмбриона и плода достаточным для роста и развития объемом материнской крови. Следовательно, недостаточность реорганизации артерий матки ведет к установлению патологического варианта маточно-плацентарного кровообращения, от степени модификации которого будут зависеть осложнения беременности (главным из которых является преэклампсия), поражающие как организм матери, так и плода [1].

На данный момент этиология преэклампсии как тяжелой формы позднего токсикоза беременности окончательно не выяснена. Однако имеются данные о факторах, способствующих возникновению указанной патологии, к последним относятся: интрагравидарный промежуток 10 лет и более, возраст >35 лет, избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м^2), преэклампсия в анамнезе, многоплодная беременность, экстрагенитальные заболевания такие как хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек, системные заболевания, врожденная тромбофилия, заболевания сосудов, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром [2].

По отношению к маточно-плацентарной области вневорсинчатый цитотрофобласт можно разделить на 3 типа клеточных структур: интерстициальный трофобласт, располагающийся в строме и достигающий спиральных артерий со стороны адвентиции; многоядерные гигантские клетки, которые образуются в результате слияния клеток интерстициального цитоторофобласта на границе с миометрием; и эндоваскулярный цитотрофобласт, способный к имитации фенотипа эндотелиальной выстилки сосудов и участвующий в их ремоделировании со стороны просвета [3].

При преэклампсии снижается интенсивность инвазивного процесса, при этом клетки цитотрофобласта сохраняют способность к экспрессии адгезивных рецепторов, обеспечивающих начальные этапы внедрения в стенку матки и, в недостаточной мере, изменяют рецепторы инвазии и/или имитирующие эндотелиальный фенотип [4].

В зависимости от патогенетических механизмов развития преэклампсию разделяют на раннюю, возникающую до 34 недель и позднюю - после 34 недель. Материалом для морфологических исследований с целью выявления характерной патологической картины служат плаценты и биоптаты плацентарного ложа, полученные при оперативном родоразрешении. Макроскопически ранняя преэклампсия выражается в преобладании плацент небольших размеров с истонченными краями и тромбозом сосудов, множественными инфарктами; при поздней форме патологии отмечается выявление плаценты более высокой массы, правильной округлой или овальной формы. При обоих вариантах возможны различные виды прикрепления пуповины: центральное (70%), парацентральное (20%), краевое и оболочечное (10%) [5,6].

Характерной чертой ранней преэклампсии является поверхностное расположение вневорсинчатого трофобласта на уровне d. basalis ткани эндометрия. Признаки ремоделирования радиальных и спиральных артерий практически отсутствуют. Морфологически в утолщенных стенках артерий наблюдается сохранная мышечная оболочка и эластический каркас, просвет сосудов узкий, в отдалении видны инвазивные клетки, которые представлены, в большей мере, интерстициальным цитотрофобластом, образующим отдельные плотно расположенные скопления. Иммуномаркер цитокератин-8 распределен в клетках в виде мелких гранул перинуклеарной области, плотного венчика не образует. Многоядерные клетки имеются в достаточно большом количестве, но большинство из них иммунонегативны. Признаков инвазии эндоваскулярного цитотрофобласта не обнаруживается. В очень редких случаях возможна инвазия в миометрий с передвижением клеточных элементов вдоль межмышечных пространств и выстраиванием их в виде пунктирной линии [5,6,7].

Внедрение цитотрофобласта и в эндометрии, и в миометрии наблюдается при позднем варианте развития преэклампсии. Происходит полная модификация 30% спиральных артерий, их стенка становится ригидной и истонченной, просвет - широким, выстилка внутренней поверхности представлена крупными эндотелиоподобными клетками. Остальные 70% сосудов склерозированы, имеют недостаточно широкий просвет. Преобразование радиальных артерий характеризуется начальной стадией проникновения в эндотелиальный слой эндоваскулярного цитотрофобласта. Однако, полного замещения внутренней выстилки артерий не выявлено, клетки интерстициального цитотрофобласта проникают неглубоко со стороны tunica adventitia сосудов [7].

Важную роль в определении степени инвазивной способности клеток играет иммуногистохимическое исследование плацентарного ложа с целью выявления цитокератина – 8 как маркера инвазии, а также маркера гладкомышечных клеток – SMA. В случае ранней преэклампсии отмечается снижение цитокератин+ клеток в эндометрии, в то время как в миометрии они вообще отсутствуют. При поздней преэклампсии количество цитокератин+ клеток в эндометрии снижено незначительно, в отличие от предыдущей группы наблюдается инвазия в миометрий. Гладкомышечный актин (SMA) выступает маркером гладкомышечных клеток сосудов матки, его максимальная экспрессия обнаруживается при ранней преэклампсии, поздняя форма характеризуется умеренным количеством SMA+

клеток, при нормальном течении инвазии данный маркер отсутствует. Также возможна оценка промежуточного филамента клеток мезенхимального происхождения, функцией которого является обеспечение прочности и устойчивости клеток к механическому стрессу. Для этого проводится обнаружение в периваскулярной зоне фибробластических позитивно окрашенных Vimentin+ клеток, количество которых зависит от степени перестройки артерий: максимальное количество клеток в материалах с ранней преэкламсией, минимальное – при нормальной, достаточной реорганизации сосудов [8, 9].

В клиническом плане ранняя преэклампсия является более тяжелым вариантом, чем поздняя из-за ассоциации первой с синдромом задержки развития плода, патологическим плодово-маточным кровотоком и высоким риском интранатальной гибели плода, преждевременных родов [9].

В процессе морфологической и функциональной перестройки маточно-плацентарной области далеко не последнюю роль играют ферменты, продуцируемые инвазивными клетками и разрушающие компоненты внеклеточного матрикса. К их числу следует отнести несколько типов металлопротеиназ: коллагеназы, которые преимущественнодействуют на фибриллярный коллаген I , II, III - интерстициальная коллагеназа (ММР-1), нейтрофильная коллагеназа (ММР-8)**;** желатиназы, деградирующие преимущественно денатурированный коллаген (желатин) и нативный коллаген IV типа; они включают 2 варианта коллагеназ IV типа - ММР-2 и ММР-9. Стромелизины, имеющие широкий спектр влияния на протеогликановый внутренний протеин, фибронектин, эластин, ламинин, они включают стромелизин -3 (ММР-11), матрилизин (ММР-7) [10, 11].

Главную роль в разрушении компонентов базальной мембраны и матрикса играют коллагеназы ММР-2 и ММР-9. Они определяют ход имплантации и инвазивную способность трофобласта в эндометрии. Дискоординация по типу гипер- или гипофункции ММР-2 и -9 часто приводит к невынашиванию беременности и является важным звеном патогенеза преэклампсии. Обладательницы особого варианта набора генов, кодирующих данные типы металлопротеиназ, чаще страдают преэклампсией и переживают спонтанные аборты. Это связано с тем, что при недостаточной экспрессии ММР-2 и ММР-9 происходит неполноценная деградация межклеточного матрикса, которая препятствует продвижению инвазивных клеток по направлению к артериям матки и их дальнейшей реорганизации. Напротив, высокий уровень ММР-9 в цитотрофобласте сочетается со снижением вероятности асфиксии у новорожденного [11, 12].

Заключение

Недостаточность цитотрофобластической инвазии является морфологической основой тяжелого патологического состояния – преэклампсии. В результате неполноценной реорганизации сосудов стенки матки развивается дефицит маточно-плацентарного кровообращения и нарастающая ишемия плацентарной ткани, которая способствует выбросу цитотоксических факторов, вызывая поражения эндотелия микроциркуляторного русла органов – мишеней. Кроме того, в результате дисбаланса вазоактивных веществ и чрезмерного спазма сосудов происходит генерализация оксидативного стресса, что ведет к полиорганной недостаточности, а также дисфункции всех систем организма матери и плода.

Ссылки на источники

1. Кириченко, А.К. Морфогенез цитотрофобластической инвазии при маточной и трубной беременности: автореф. дис… д-р.мед.

наук:14.00.33 / Кириченко Андрей Константинович – Москва, 2005. – С. 28-45.
2. Пикаускайте, Д.О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика/ Д.О. Пикаускайте // Медицинская генетика. – 2006. - №7. – С. 9-20.
3. Милованов, А. П. Морфометрическая оценка плотности распределения и диаметр клеток вневорсинчатого трофобласта в течение условно неосложненной беременности / А. П. Милованов, И. М. Расстигина, Т. В. Фокина // Архив патологии. – 2013. – № 3. – С.18-21.
4. Стрижаков, А.Н. Декомпенсированная форма плацентарной недостаточности: Избранные лекции по акушерству и гинекологии. / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковская - Москва: Медицина, 1998 – С.115 – 128.
5. Шувалова, М.П. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности/ М.П. Шувалова, О.Г. Фролова, С.С. Ратушняк, Т.К. Гребенник, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. - 2014. - №8. – С. 81-87.
6. Расстригина, И.М. Морфогенез цитотрофобластической инвазии в течение неосложненной и осложненной преэклампсией беременности: дис.....канд. мед. наук:14.03.02 / Расстригина Ирина Михайловна. – Москва,2015. – С. 89-100.
7. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – №10. –С. 4-11.
8. Акатьева, А.С. Клинико-патогенетические особенности различных вариантов тяжелой преэклампсии: дис.....канд. мед. наук:14.01.01 / Акатьева Альбина Салаватовна. - Москва, 2015. – С. 82-87.
9. Воднева, Д.Н. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии / Д.Н.Воднева // Акушерство и гинекология. – 2014. - №2.– С. 35-40.
10. Милованов, А.П. Качественная оценка интенсивности экспрессии металлопротеиназ 2 и 9 типов в клетках интерстициальногоцитотрофобласта, многоядерных гигантских клетках и клетках эндоваскулярногоцитотрофобласта на отдельных сроках условно неосложненной беременности и при преэклампсии/ А.П.Милованов, И.М.Расстригина, Т.В. Фокина // Архив патологии. – 2013. - №3. – С.18-21.
11. Расстригина, И.М. Интенсивность иммуноэкспрессии 2 и 9 металлопротеиназ в инвазивном цитотрофобласте в отдельных сроках неосложненной беременности и при преэклампсии. / И.М. Расстригина // Архив патологии. – 2014. - №3. – С. 24-29.
12. Соболева, Г.М. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль / Г.М. Соболева, Г.Т.Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. - №1. – С.5-7.