

УДК 618.36-009.24-091

DOI 10.52246/1606-8157_2024_29_1_23

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

З. С. Хизриева^{1*},

Л. В. Кулида¹, доктор медицинских наук,

И. А. Панова¹, доктор медицинских наук,

А. В. Кудряшова¹, доктор биологических наук,

Н. И. Алипашаева¹

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

РЕЗЮМЕ Цель – выявить патоморфологические особенности плацент при раннем и позднем развитии тяжелой преэклампсии (ТПЭ).

Материал и методы. Проведено гистологическое исследование 72 плацент: 20 плацент от женщин с ранней ТПЭ (1-я группа), 22 плаценты от пациенток с поздней ТПЭ (2-я) и 30 плацент от женщин с неосложненным течением беременности (3-я группа – контроля). Образцы плацент после стандартной парафиновой проводки депарафинировались и окрашивались гематоксилином и эозином. Проведенное комплексное морфологическое исследование образцов плацент включало макроскопическое описание, органометрию, обзорную гистологию, которые проводились по стандартной методике.

Результаты и обсуждение. Морфологическое исследование материала при ранней и поздней ТПЭ показало, что плаценты были сопоставимы по форме и прикреплению пупочного канатика. Гипоплазия плаценты 3-й степени, как и краевое прикрепление пуповины, свидетельствующие о нарушении имплантации и плацентации, значительно чаще определялись при ранней тяжелой ПЭ. Такие расстройства кровообращения, как тромбоз межворсинчатого пространства, тромбоз краевого синуса, материнская мальперфузия и геморрагические инфаркты, также значительно чаще отмечались при ранней ТПЭ. Реализация и исход патоморфологических изменений в плаценте при ТПЭ определяется выраженностью компенсаторных процессов, которые отсутствовали при ранней ТПЭ, но значительно чаще выявлялись при позднем ее начале.

Заключение. Ведущее место в структуре патоморфологических изменений как при ранней, так и при поздней ТПЭ занимают расстройства маточно-плацентарного кровообращения, воспаление и нарушение дифференцировки ворсин.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, патоморфология, компенсаторные процессы, маточно-плацентарный кровоток.

* Ответственный за переписку (corresponding author): Zaira_Khizrieva@mail.ru

Несмотря на прогресс медицинских знаний, преэклампсия (ПЭ) по-прежнему является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений беременности и занимает ведущее место в структуре причин материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [8]. К распространенным осложнениям тяжелой ПЭ (ТПЭ) относят малово-

дие и антенатальную гибель плода [3, 4]. У трети пациенток отмечается задержка роста плода (ЗРП) и в 2 раза чаще диагностируются преждевременные роды. Последствие ТПЭ отражается на состоянии здоровья женщин и качестве последующей жизни. У пациенток, перенесших ТПЭ, повышен риск развития сердечно-сосуди-

стных, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний. Дети, развивавшиеся при беременности, осложненной ТПЭ, подвержены высокому риску развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии [3].

В настоящее время доказано наличие двух клинико-морфологических вариантов ПЭ: ранняя – развивается до 34-х недель и ассоциируется с более высокой частотой неонатальной заболеваемости и смертности и поздняя – формируется после 34-х недель гестации, ее распространенность составляет 75–80 % всех случаев ПЭ. Подобное деление ПЭ связано в первую очередь с различиями в неблагоприятных перинатальных исходах, частота и тяжесть которых преобладают при ранней ПЭ [8]. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день выделенные варианты ПЭ на основании сроков ее развития рассматриваются скорее как два разных состояния, а не как различные клинические формы одного и того же заболевания.

В клинической практике ранняя ПЭ рассматривается как прогрессирующий процесс. Первая стадия характеризуется нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий и поверхностной инвазией цитотрофобласта, что приводит к развитию плацентарной ишемии. Во вторую стадию происходит выработка факторов, вызывающих развитие эндотелиальной дисфункции, следствием которой становится синтез ишемизированной плацентой ангиогенных факторов, усиливающих вазоконстрикцию. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и развитию клинических симптомов заболевания в виде гипертензии, отеков и протеинурии. Течение ранней ПЭ более тяжелое и коррелирует с последующим развитием полиорганной недостаточности [1, 9]. Патогенез поздней ПЭ тесно связан с метаболическими нарушениями у женщин, ожирением, сахарным диабетом, липидной дисфункцией, воспалением, индуцирующим эндотелиальную дисфункцию [10, 14].

Плацента играет критическую роль в патофизиологии ПЭ. Плацентарный трофобласт участвует в ремоделировании спиральных артерий и дифференцировке трофобласта ворсин.

В доступной литературе в достаточно полном объеме представлены данные о патоморфоло-

гических особенностях плацент при ПЭ [1, 5, 12]. Структурные изменения в плаценте в зависимости от сроков начала данного осложнения беременности остаются неизученными, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования – выявить патоморфологические особенности плацент при раннем и позднем развитии ТПЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ФГБУ «НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Предметом исследования были 72 плаценты от родоразрешенных женщин с одноплодной, самопроизвольно наступившей беременностью, осложнившейся развитием ТПЭ. Критериями не включения являлись другие гипертензивные расстройства во время беременности, многоплодная и наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий беременность, наличие врожденных пороков развития у плода. Средний срок родоразрешения в 1-й группе составил $31,4 \pm 0,4$ недель, во 2-й – $35,9 \pm 0,4$ недель, в группе контроля – $38,4 \pm 0,5$ недель.

Проведено гистологическое исследование 72 плацент: 20 плацент от женщин с ранней ТПЭ (1-я группа), 22 плаценты от пациенток с поздней ТПЭ (2-я) и 30 плацент от женщин с неосложненным течением беременности (3-я группа – контроля).

Образцы плаценты фиксировали в течение 24 часов в 10 %-ном растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (pH = 7,4). После фиксации производилось обезвоживание, уплотнение и заливка материала в парафин. Полученные парафиновые срезы толщиной 5 мм депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином.

Комплексное морфологическое исследование образцов плацент включало макроскопическое описание, органометрию, обзорную гистологию, которые проводились по стандартной методике [7]. Использованы математический метод – статистический анализ, проведенный в пакете «StatisticaStatSoft, ver.13», а также методы клинической эпидемиологии с применением системы «OpenEpi». Ряды данных проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Ко-

личественное описание величин с нормальным распределением проводили с помощью арифметической величины и ошибки средней арифметической ($M \pm m$). При отличии распределения от нормального определяли количественные значения медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Достоверность различий между показателями оценивалась с использованием критериев Стьюдента и χ^2 . Уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом исследовании плацент у пациенток контрольной группы установлено соответствие органомерических параметров и структуры ворсинчатого хориона сроку гестации. Определялись умеренно выраженные адаптационно-компенсаторные процессы в виде гиперплазии капилляров терминальных ворсин и синцитиальных узелков. Отмечались инволютивно-дистрофические изменения в виде умеренных отложений фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин.

При сравнительном гистологическом исследовании плацент при ранней (1-я группа) и поздней ТПЭ (2-я группа) выявлены следующие патоморфологические особенности. Плаценты пациенток 1-й и 2-й групп были сопоставимы по форме и типу прикрепления пуповины. Как при ранней, так и при поздней ТПЭ преобладали плаценты округлой и овальной формы с центральным и парацентральным прикреплением пуповины (табл.). Краевое прикрепление пупочного канатика в 4,5 раза чаще определялось при ранней ПЭ по сравнению с поздней и в группе контроля ($p = 0,02$ в обоих случаях). Пуповина в плацентах пациенток исследуемых групп была неравномерно извита с умеренно выраженным варикозным расширением пуповинной вены в витках. По наличию ложных узлов пуповины значимых различий в плацентах при ранней и поздней ПЭ не выявлено ($p > 0,05$).

Плаценты от женщин 1-й и 2-й групп сопоставимы по частоте встречаемости гипоплазии 1-й и 2-й степени. Тяжелая гипоплазия плаценты (3-й степени) как результат нарушения имплантации и плацентации [2] в 2,5 раза чаще диагностировалась у женщин с ранней ПЭ по сравнению с таковой у пациенток с поздней ПЭ и в группе контроля. Дополнительным подтверж-

дением нарушения плацентации при ранней ПЭ явилось наличие в 80 % случаев на плодовой поверхности плацент белесоватого ободка шириной до 2 см и протяженностью на $\frac{1}{2}$ длины окружности плаценты.

Из патоморфологических изменений в плацентах при поздней и ранней тяжелой ПЭ ведущее место занимали нарушения маточно-плацентарного кровообращения. В плацентах при ранней ПЭ значимо чаще, чем при поздней, диагностировались материнская мальперфузия, хронические геморрагические инфаркты центральных отделов плаценты и тромбоз межворсинчатого пространства. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения в ишемизированной плаценте сопровождалось уменьшением объема межворсинчатого пространства за счет формирования очагов материнской мальперфузии в виде агглютинации терминальных и промежуточных ворсин. Мальперфузия в сочетании с облитерационной ангиопатией стволых ворсин составила структурную основу нарушений материнского и фетального кровотока, плацентарной недостаточности (ПН) с развитием синдрома задержки роста плода. Ведущим патогенетическим звеном описанных выше нарушений материнской гемоциркуляции явилась ишемия (гипоперфузия) плаценты, обусловленная неполноценным ремоделированием спиральных артерий.

Прогрессирующая ишемия межворсинчатого пространства, связанная с уменьшением объема маточно-плацентарного кровотока, вызывает локальные повреждения эндотелия сосудов с последующим развитием стеноза артерий, дилатации вен стволых ворсин, хориальной пластинки и пуповины [2, 6, 9]. При ПЭ расстройства материнской гемоциркуляции сочетались с нарушениями фетального кровообращения в виде дилатации, полнокровия вен стволых ворсин на фоне облитерационной ангиопатии артерий данного отдела ворсинчатого хориона. Следует подчеркнуть, что стеноз артерий и дилатация вен стволых ворсин в плацентах при ранней ПЭ определялись в 3 раза чаще, чем при поздней ПЭ, и явились одним из звеньев патогенеза плацентарной гипертензии и задержки роста плода.

В 1-й и 2-й группах расстройства маточно-плацентарного кровообращения сочетались с

Таблица. Органометрические и патоморфологические параметры плаценты при ранней и поздней тяжелой преэклампсии

Признак	Группы пациенток, абс./%		
	1-я (n = 20)	2-я (n = 22)	контроль (n = 30)
Соответствие органометрических параметров плаценты сроку гестации	2 (10 %)	10 (45,6 %) *	28 (93,4 %)*, &
Гипоплазия плаценты			
1-й степени	3 (15 %)	2 (9,1 %)	2 (6,6 %)
2-й степени	2 (10 %)	4 (18,1 %)*	0*
3-й степени	13 (65 %)	6 (27,2 %)*	0*, &
Форма плаценты			
округлая и овальная	15 (75 %)	20 (90,9 %)	30 (100 %)*
неправильная	5 (25 %)	2 (9,1 %)	0*, &
Прикрепление пуповины			1
парацентральное	9 (45 %)	6 (27,2 %)	5 (50 %)
краевое	9 (45 %)	2 (9,1 %)*	4 (13,3 %)*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 (10 %)	8 (36,3 %)	1 (3,3 %)*
Материнская мальперфузия	12 (60 %)	6 (27,2 %)*	1 (3,3 %)*, &
Тромбоз краевого синуса	9 (45 %)	2 (9,1 %)*	1 (3,3 %)*
Тромбоз межворсинчатого пространства	9 (45 %)	2 (9,1 %)*	0*, &
Сужение артерий стволовых ворсин	11 (55 %)	4 (18,1 %)*	4 (13,3 %)*
Дилатация вен стволовых ворсин	13 (65 %)	5 (22,7 %)*	4 (13,3 %)*
Базальный децидуит	17 (85 %)	4 (18,1 %)*	1 (3,3 %)*
Виллузит промежуточных и терминальных ворсин	13 (65 %)	5 (22,7 %)*	2 (3,3 %)*
Поствоспалительная гиповаскуляризация			
промежуточных ворсин	15 (75 %)	10 (45,4 %)	1 (3,3 %)*, &
терминальных ворсин	15 (68,1 %)	10 (45,4 %)	1 (3,3 %)*, &
Повышение уровня фибриногена в безводный период			
умеренное	3 (15 %)	5 (22,7 %)*	17 (56,6 %)*
значительное	12 (60 %)	6 (27,2 %)	1 (3,3 %)*, &
Гиперплазия терминальных ворсин	2 (10 %)	10 (45,4 %)*	1 (3,3 %)*
Гиперплазия капилляров терминальных ворсин	2 (10 %)	13 (59 %)*	3 (9,1 %)*
Гиперплазия синцитиальных узелков	3 (15 %)	13 (59,1 %)*	3 (9,1 %)
Гиперплазия грудино-ключично-сосцевидной мышцы	1 (5 %)	7 (31,8 %)*	1 (3,3 %)*

Примечание: * – достоверность различий с аналогичным показателем 1-й группы, $p < 0,05$;

& – то же с показателем 2-й группы, $p < 0,05$.

воспалительными изменениями в структурах ворсинчатого хориона – 65 и 22,7 % случаев соответственно. При этом диагностировался хронический виллузит промежуточных и терминальных ворсин с круглоклеточной воспалительной инфильтрацией в строме ворсин. Аналогичные компоненты воспалительной реакции определялись в базальной пластинке и париетальном компоненте плодных оболочек. Воспалительные изменения в базальной пла-

стинке при ранней ПЭ сочетались с увеличением удельной площади фибриноида и развитием в нем очагов некроза. Финалом воспалительных изменений в плаценте явилась поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин (у 15 % – при ранней ПЭ, у 10 % – при поздней ПЭ, $p > 0,05$).

В 24,7% случаев в плацентах при тяжелой ПЭ выявлены нарушения созревания ворсинчатого хориона: при ранней ПЭ у 6,8 % пациенток

диагностировались признаки опережения, у 17,9 % – отставание созревания ворсин. При поздней ПЭ опережение и отставание созревания ворсин определялись в 2,8 и 7,8 % случаев соответственно.

Характерным признаком плацент при поздней тяжелой ПЭ явилась выраженная гиперплазия синцитиальных узелков (в 59,1 % наблюдений по сравнению с 9,1 % – в контроле и в 15 % – при ранней ПЭ). Синцитиальные узелки являются наиболее частым компенсаторным признаком при снижении маточно-плацентарного кровотока [6, 9, 11]. Весомую роль в развитии компенсаторных процессов играют гиперплазия капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран, составляющих структурную основу обменных процессов между материнским и плодовым организмами [12]. Описанные выше особенности структурной перестройки терминальных ворсин следует трактовать как компенсаторные в условиях маточно-плацентарной гипоксии [11]. Структурной основой недоразвития компенсаторных процессов в плацентах при ранней ПЭ явилась поствоспалительная гиповаскуляризация ворсин и нарушение дифференцировки терминальных и промежуточных ворсин по типу отставания их созревания. Из адаптационных процессов в плацентах пациенток исследуемых групп определялось полнокровие промежуточных и терминальных ворсин.

Результатом патоморфологических изменений в плаценте является ПН. Хроническая компенсированная ПН в единичных случаях наблюдалась

как при ранней, так и при поздней тяжелой ПЭ. Субкомпенсированная, как и декомпенсированная ПН значительно чаще диагностировалась при ранней ПЭ. Повышение частоты суб- и декомпенсированных форм хронической ПН при раннем начале ПЭ связано с недоразвитием и уменьшением компенсаторного резерва плаценты при острых и хронических расстройствах материнско-плодового кровообращения и при их сочетании с дефектами дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона как одного из этиологических факторов недостаточной компенсации трофической функции плаценты, клинически проявляющийся в виде ПН и задержки развития плаценты [5, 6, 13].

ВЫВОДЫ

1. При ранней и поздней ТПЭ ведущее место в структуре патоморфологических изменений в плаценте занимают нарушения маточно-плацентарного кровообращения и их сочетание с воспалением и нарушением дифференцировки ворсин.
2. Расстройства кровообращения при ранней ТПЭ патогенетически связаны с неполноценной инвазией цитотрофобласта и развиваются на фоне несформированных адаптационно-компенсаторных процессов.
3. При поздней ТПЭ пролонгированное течение беременности обеспечивается компенсаторной перестройкой синцитиотрофобласта и капилляров терминальных ворсин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адизова С.Р., Ихтиярова Г.А. Морфологическая характеристика плаценты у женщины с преэклампсией. *Новый день в медицине*. 2020;2(30):26-30.
2. Воронова О.В., Милованов А.П., Михалева Л.М. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2022;11(3):30-44.
3. Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Гарибова П.Н., Павлова И.В. Материнские и перинатальные осложнения при тяжелой преэклампсии с ранним и поздним началом. *Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. XIV областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»*. Иваново; 2018:158-159.
4. Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Гарибова П.Н., Павлова И.В. Ранняя и поздняя тяжелая преэклампсия: факторы риска. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018;2:8-8b.
5. Кулида Л.В., Рокотянская Е.А., Панова И. А., Малышкина А.И., Проценко Е.В., Майсина А.И. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2020;4.
6. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мартынова Н.В., Овчинникова М.А., Добродицкая А.Д. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности

- сти и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;9:64-71.
7. Милованов А.П. Патология системы «мать – плацента – плод». Руководство для врачей. М.; 1999:448.
 8. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Конопляников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;6(4):25-30.
 9. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015;2:72-78
 10. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М., Белоусова В.С., Мартиросян Я.О. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(2.):55-61.
 11. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1496.
 12. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(3):193-201.
 13. Robson SC, Simpson H, Ball E, Lyall F, Bulmer JN. Punch biopsy of the human placental bed. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187:1349-1355.
 14. Villa PM, Martinen P, Gillberg J, et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study. *PLoS One.* 2017;12 (3):18-19.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PLACENTAS IN WOMEN WITH EARLY AND LATE SEVERE PREECLAMPSIA

Z. S. Khizriyeva, L. V. Kulida, I. A. Panova, A. V. Kudryashova, N. I. Alipashayeva

ABSTRACT *Objective* – to identify pathomorphological peculiarities of placentas in early and late development of severe preeclampsia (SPE).

Material and methods. 72 placentas were histologically examined: 20 placentas of women with early SPE (the 1st group), 22 placentas of women with late SPE (the 2nd group) and 30 placentas of women with uncomplicated course of pregnancy (the 3rd group – control group). Placenta samples after standard paraffin treatment were dewaxed and stained with hematoxylin and eosin. This performed complex morphological examination of placenta samples included macroscopic description, organometry, overview histology which were conducted according to the standard methodology.

Results and discussion. In morphological examination of the material in early and late SPE it was determined that placentas were comparable in shape and attachment of the umbilical cord. Placental hypoplasia of the 3rd degree and marginal attachment of the umbilical cord which testified to violation of implantation and placentation were significantly often defined in early severe preeclampsia. Such circulatory disorders as thrombosis of interstitial space, thrombosis of the marginal sinus, maternal malperfusion and hemorrhagic heart attacks were significantly revealed in early SPE also. The realization and outcome of pathomorphological alterations in placenta in SPE was determined by the severity of compensatory processes which were absent in early SPE but were significantly often revealed at its late start.

Conclusion. Disorders of uteroplacental circulation, inflammation and violation of the differentiation of villi occupied the leading place in the structure of pathomorphological alterations both in early and in late SPE.

Key words: preeclampsia, placenta, pathomorphology, compensatory processes, uteroplacental blood flow.