

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 618.36

И. Мухаммад¹, М. М. Тусупбекова¹, Т. Н. Быкова², Е. К. Камышанский¹, О. А. Костылева¹,
С. Н. Журавлев¹, Д. Л. Косицын¹, Е. А. Котов¹

МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЛОДА

¹Медицинский университет Караганды (Караганда, Республика Казахстан);

²Областная клиническая больница Управления здравоохранения (Караганда, Республика Казахстан)

В представленном литературном обзоре проанализированы источники, посвященные распространенности, характеру и тяжести гистопатологических повреждений плаценты при преэклампсии и хроническом гипоксическом повреждении плода.

Маточно-плацентарная гипоксия может связывать многие эффекты плацентарной дисфункции с неблагоприятными воздействиями на мать и плод, которые возникают при многих осложнениях беременности. Беременность, скомпрометированная материнским воздействием гипоксии, является не только основным фактором риска для задержки роста плода, но и способствует изменениям в плаценте, что может привести к неблагоприятным последствиям для физиологии матери и потомства.

При анализе доступных литературных источников выявлены различия при описании поражений плаценты между исследованиями по гистопатологическим особенностям плаценты при гипоксическом повреждении плода и преэклампсией с ранним и поздним началом. В большинстве исследований по патологии плаценты и преэклампсии основное внимание уделяется наличию или отсутствию повреждений плаценты в целом, но не исследуется связь между конкретными плацентарными поражениями при преэклампсии и степенью гипоксического повреждения плода. Более подробное исследование морфологических паттернов плаценты при преэклампсии с гипоксическим повреждением плода может предоставить дополнительную информацию о механизмах преэклампсии и критериях постнатальной оценки гипоксического повреждения плода.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, антенатальная гипоксия плода, плацентарная недостаточность, рост плаценты, незрелость ворсин хориона

Морфологические аспекты этиологии и патогенеза преэклампсии как гипертензивного расстройства беременности. Преэклампсия – одно из серьезных гипертензивных расстройств беременности, характеризующееся высокой степенью неоднородности как по клиническим признакам, так и по тяжести заболевания и его исходам, в том числе и для плода. В исследованиях A. Hansen установлено, что младенцы, родившиеся от матерей с преэклампсией, имеют значительно более высокие шансы на развитие бронхлегочно-легочной дисплазии [28]. Преэклампсия также может являться предрасполагающим фактором к развитию сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте. Дети, родившиеся от беременных с преэклампсией, продемонстрировали среднее давление в легочной артерии примерно на 30% больше по сравнению с детьми, рожденных матерями без преэклампсии [34]. Таким образом, преэклампсия оставляет постоянный дефект в системной и легочной циркуляции крови потомства, что при стрессе может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям в зрелом возрасте.

Традиционно считается, что в основе большинства случаев преэклампсии лежит дисфункция плаценты [61], но при этом боль-

шое количество плацент от беременностей с преэклампсией не имеет явных макроскопических и гистологических признаков патологических структурных изменений [49, 52].

Эмпирические данные также свидетельствуют о том, что плацента играет важнейшую роль в генезе преэклампсии, так как преэклампсия возникает только при наличии плаценты и почти всегда быстро проходит после родов.

Точная этиология преэклампсии не установлена, возможно, она будет получена из модели, состоящей из двух взаимосвязанных стадий: аномальной плацентации и воспалительного ответа матери [25, 56]. Предполагается, что в основе данного патологического процесса лежат отклонения от нормального процесса ремоделирования сосудистой сети матки во время беременности. Нормальные спиральные артериолы эндометрия представляют собой толстостенные мышечные артериолы с небольшими просветами, снабжающими эндометрий материнской кровью. Эти артериолы являются первичной мишенью для интерстициальных и эндovasкулярных фетальных клеток вневорсинчатого трофобласта в первом триместре. Вневорсинчатый трофобласт, натуральные киллеры и макрофаги, разрушают

гладкую мускулатуру и эластичную ткань стенки спиральной артериолы и создают расширенные сосудистые каналы, которые транспортируют материнскую кровь в межворсинчатое пространство развивающейся плаценты [8].

На ранних стадиях этого процесса в первом триместре процесс фильтрации вневорсинчатого трофобласта спиральными артериолами настолько выражен, что временно закупоривает просветы дистальных сосудов, минимизируя поток материнской крови развивающейся плаценты и уменьшая окислительное повреждение в этой критической точке эмбриологического развития [33, 50].

В конце первого триместра вторая волна инвазии вневорсинчатого трофобласта продолжает ремоделирование сегментов эндометрия спиральных артериол и распространяется на внутреннюю треть сегментов миометрия сосудов в зоне соединения [10, 51]. Ремоделирование спиральных артериол не является полностью равномерным, так как наиболее завершенным оно становится в центре плацентарного русла [53, 54].

Диаметр просвета ремоделированных сосудов в 5-10 раз больше, чем у немоделированных [7, 50], а их стенка состоит из фибриноидного материала. Общий эффект процесса ремоделирования заключается в создании сосудистого дерева с высокой емкостью и низким сопротивлением, обеспечивающим течение в межворсинчатом пространстве материнской крови, индифферентное к вазоактивным раздражителям. Дефектная глубокая трансформация сегментов миометрия спиральных артериол в зоне соединения может привести к нарушению преплацентарной перфузии [8].

Механизмы, с помощью которых дефектное ремоделирование глубоких спиральных артерий приводит к патологическим эффектам плаценты и плода, сложны и не до конца понятны. Как и в других системах органов, снижение кровотока, вторичное по отношению к уменьшению сосудистой емкости или окклюзии сосудов, приводит к гипоксическому повреждению, а моделирование дефектной спиральной артерии может вызвать очаговую закупорку артерий, которая вызывает инфаркт ворсин хориона [3]. Однако в дополнение к травме, связанной с гипоксией, в плацентарных тканях продемонстрировано окислительное повреждение [9], подобное гипоксическо-реперфузионному повреждению [51].

Вероятно, аномально высокая скорость турбулентного потока через немоделированные спиральные артериолы и активные формы

кислорода в межворсинчатом пространстве способствует повреждению ворсин хориона и приводит к окислительному повреждению [50].

Плохая плацентация приводит к выделению факторов, связанных с такими процессами, как окислительный стресс, антиангиогенез и aberrантное системное воспаление у матери, в материнское кровообращение, а затем вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию у матери, характеризующуюся усилением вазоконстрикции, гипертензии и других проявлений дисфункции органов [50].

Кроме того, появившиеся данные указывают на то, что у преэклампсии есть специфические генные сигнатуры: иммунное уклонение от атаки натуральных киллеров может усилить инвазию вневорсинчатого трофобласта, а воспаление, окислительный стресс и дисбаланс ангиогенных факторов способствуют прогрессированию заболевания [6, 15, 29, 30, 41, 43, 46, 48, 57, 58, 64]. Эта модель подчеркивает зависимость от стадии дихотомии, которая оказывает противоположное влияние, возможно, благодаря лучшей способности гибко адаптироваться к изменяющейся среде. Тем не менее, было бы интересно определить причины аномального вторжения вневорсинчатого трофобласта и модификации спиральной артерии. В различных исследованиях сообщалось об изменениях функции иммунных клеток в отношении степени инвазии вневорсинчатого трофобласта и повышенной восприимчивости к преэклампсии, подчеркивая роль натуральных киллеров как начального этапа патогенеза преэклампсии [37, 62, 72].

Важную роль в патогенезе преэклампсии занимает и материнский синдром, характеризующийся генерализованным системным воспалительным ответом, вовлекающим материнский эндотелий через продуцирование провоспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов [25]. В последних обзорных статьях описана основная роль антиангиогенных факторов в патогенезе преэклампсии [6, 29]. Материнская эндотелиальная дисфункция может вызвать материнское заболевание и впоследствии привести к клиническим проявлениям. Пониженная экспрессия HLA и усиленная иммунная атака могут активировать доминоподобный эффект слабой инвазии вневорсинчатого трофобласта и затем генерализованный системный воспалительный ответ.

Клинические и сонографические наблюдения у пациентов с преэклампсией позволяют предположить, что и плод может играть роль в материнских проявлениях этого осложнения

беременности [22, 23]. Ярким примером роли плода является ремиссия преэклампсии после смерти плода с ограничением роста у дискордантных близнецов или после коррекции отека плода при зеркальном синдроме, связанном с парвовирусной инфекцией. В последнем случае улучшение состояния плода и, по-видимому, последующее улучшение перфузии плаценты плода привело к разрешению преэклампсии без необходимости доставки плаценты.

Эндотелий плода непрерывен с таковым у ворсин хориона, и, возможно, в ответ на ишемию передача сигналов эндотелия в ворсинчатых капиллярах может привести к гиперэкспрессии плаценты и секреции избытка антиангиогенных факторов [26, 71].

Таким образом, преэклампсия представляет собой клинически и лабораторно определенное патологическое состояние, при котором различные этиологические процессы скрыты, остаются недостаточно исследованными и имеют многогранный генез развития.

Морфологические изменения в плацентах от беременностей с преэклампсией, ассоциированные с гипоксическим повреждением плода. Гипоксическое повреждение плода в перинатальном периоде имеет отсроченные последствия и проявляется повышенным уровнем заболеваемости и смертности новорожденных [71]. Информация о повреждении плаценты при преэклампсии может быть полезной для объяснения патологии неонатального периода и повлиять на выбор тактики лечения.

Можно предположить, что морфологические изменения в плацентах от беременностей с преэклампсией связаны с гипоксическим и ишемическим повреждением. В соответствии с этим предположением плацента при преэклампсии может быть небольшой массы со множественными инфарктами в толще паренхимы. D. Roberts выяснил, что грубые патологические изменения чаще всего встречаются при преэклампсии тяжелой степени с ранним началом [58].

Некоторые исследования сообщают о том, что существуют макроскопические различия между плацентами от беременностей с преэклампсией и плацентами с внутриутробной задержкой развития плода. В большом (n=6 410) макроскопическом исследовании с линейными измерениями плацент, выполненном в Финляндии в 1934-1944 гг., плаценты от беременностей с преэклампсией имели более «овальную» форму [36], то есть в данных плацентах была максимальной разница между

максимальным линейным размером и перпендикуляром к этому линейному измерению. G. Burton предположил, что такая форма плаценты связана с уменьшением эндovasкулярной инвазии [11]. В соответствии с гипотезой E. Kajantie, для плацент от беременностей с преэклампсией характерна большая высота плаценты [39].

Гистологические изменения в плаценте с преэклампсией и с задержкой внутриутробного развития плода также являются изменениями перфузии. Они могут быть обнаружены в терминах, но чаще при преждевременной преэклампсии, и включают ускоренное ветвление ворсинок, большие и многочисленные синцитиальные узлы и маленькие склеротические ворсинки. Предполагается, что большинство из этих результатов связаны с низким уровнем оксигенации и вторичны по отношению к снижению перфузии. Однако гипоксия может быть не основной особенностью аномального ремоделирования сосудов, а скорее генерацией активных форм кислорода. Синцитиальные узлы, например, могут индуцироваться *in vitro* либо гипоксией, либо окислительным стрессом.

Таким образом, стандартное гистологическое исследование покраской гематоксилином и эозином не позволяет дифференцировать патологические находки в плацентах при преэклампсии от патологических находок в плацентах при гипоксическом повреждении без преэклампсии. Тем не менее, качественная оценка сосудов ворсин хориона привела к заключению, что преэклампсия связана с повышенным ветвлением ворсин, способствующим увеличению площади поверхности для обмена [40]. Это можно было бы также предполагать и теоретически – как адаптивный ответ на снижение поступления кислорода. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что гипоксия, вызванная снижением поступления кислорода, усиливает морфогенез ветвления [44].

Качественная оценка повреждений плаценты при преэклампсии была дополнена и расширена количественными морфометрическими оценками с использованием стереологических методов. Однако результаты не подтвердили повышенного ветвления ворсин хориона при преэклампсии. В обзоре доступной литературы было сделано заключение, что объем терминальных ворсин плаценты и площадь поверхности капилляров терминальных ворсин были похожи при преэклампсии без сопутствующих гипоксических повреждений на результаты при нормальной беременности. Т.

Mayhew установил, что результаты морфометрической оценки патологии плаценты при преэклампсии с гипоксическим повреждением плода были очень похожи на результаты морфометрии с гипоксическим повреждением плода без преэклампсии [69]. В обоих случаях объем терминальных ворсин, площадь поверхности терминальных ворсин и площадь поверхности капилляров терминальных ворсин были уменьшены по сравнению с нормальной беременностью.

В большинстве органов взаимосвязь между плотностью васкуляризации, оксигенацией тканей и ростом капилляров прямая: низкая степень локальной васкуляризации приводит к недостаточному транспорту кислорода в ткань. В результате тканевая гипоксия стимулирует рост капилляров и таким образом улучшает плотность капилляров и оксигенацию местных тканей. С другой стороны, оптимальная капилляризация при прочих нормальных условиях гарантирует высокую оксигенацию тканей, что в свою очередь блокирует дальнейший ангиогенез.

Однако в плацентарной ткани оксигенация ворсинок находится в обратной зависимости от численной плотности капилляров плода, поскольку вместо того, чтобы доставлять кислород в окружающие ткани, последний извлекает его из ворсинок [63].

Следовательно, низкая плотность плодных капилляров из-за уменьшения экстракции кислорода в крови плода приводит к увеличению внутриплацентарного уровня кислорода [13, 19], что в итоге может ухудшить изначально недостаточную васкуляризацию [21].

При прочих постоянных условиях высокая плотность капилляров ведет к высокой экстракции кислорода в крови плода, снижению интраплацентарной напряженности кислорода [13, 19] и тем самым стимулирует рост уже достаточно развитой капиллярной сети [13].

В исследовании S. Daayana сообщается о различиях морфометрической оценки плацент с преэклампсией и задержкой внутриутробного развития плода [19]. Синцитиотрофобласт был уменьшен при преэклампсии без задержки внутриутробного развития плода по сравнению с общей площадью ворсинок с внутриутробной задержкой развития плода (сопровождающейся или не сопровождающейся преэклампсией). Тем не менее, даже в этом исследовании при сравнении среднего значения эти группы кажутся более похожими друг на друга, чем похожими на контрольную группу (контрольная группа $22 \pm 3\%$, преэклампсия

$13 \pm 3\%$, преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода $14 \pm 3\%$, задержка внутриутробного развития плода 16 ± 4).

При оценке различных исследований и ревью следует помнить, что вывод о том, что данные морфометрической оценки не подтверждают ранее существовавшую концепцию увеличения синцитиальной площади поверхности вследствие увеличения ветвления ворсин хориона, может оказаться ошибочным. Такое искажение результатов возможно вследствие того, что в ряде исследований женщины с тяжелой и легкой преэклампсией и преэклампсией с ранним и поздним началом были объединены без учета того, что результаты в этих двух группах весьма различны.

Это продемонстрировано в исследовании M. Egbors, в котором были изучены плаценты от 20 женщин с преэклампсией с ранним или поздним началом и с наличием преэклампсии или без нее. В данном исследовании плаценты от преэклампсии без задержки внутриутробного развития были мало отличимы от плацент при нормальной беременности [21]. При преэклампсии с гипоксическим повреждением плода объем ворсинок и площадь поверхности терминальных ворсин хориона была уменьшена по сравнению с плацентами при нормальной беременности, но не отличались от плацент при гипоксическом повреждении без преэклампсии. В другой публикации тот же автор разделил плаценты на плаценты от беременностей с преэклампсией с ранним началом (≥ 34 недели) и поздним началом [20]. Он обнаружил, что плаценты от беременностей с задержкой внутриутробного развития плода, независимо от того, были ли они осложнены преэклампсией или нет, сильно различались: объем терминальных ворсин хориона и площадь поверхности терминальных ворсин хориона были уменьшены в плацентах с ранним наступлением преэклампсии без задержки внутриутробного развития плода по сравнению с плацентами от беременностей с поздним началом преэклампсии.

Таким образом, результаты исследований, использующих метод количественного определения морфологических признаков плацент с преэклампсией с ранним и поздним началом, влияющих на обмен питательными веществами и газом, должны использоваться с ограничениями, обусловленными небольшим количеством выборок, недостаточно четким определением и дифференцировкой групп.

В ряде случаев начало преэклампсии сопровождается результатами патологического

ультразвукового доплеровского исследования маточной артерии, показывающего уменьшение перфузии матки. К сожалению, этот пример неспецифичен и поэтому не является диагностически полезным, если используется без сопоставления с другими данными. У женщин, проживающих на большой высоте, среди которых частота преэклампсии повышена в 2-4 раза [17], имеются факторы нарушения прецеллярной перфузии, сходные с преэклампсией [24, 45]. Гипертензия и протеинурия могут быть вызваны уменьшением маточного кровотока у беременных приматов и других млекопитающих [27, 42]. Это позволяет предположить, что плацентарная гипоксия и/или ишемия могут предшествовать развитию преэклампсии.

Однако доказательства того, что плацентарная ишемия вызывает преэклампсию, остаются косвенными, и некоторые наблюдения ставят эту гипотезу под сомнение. Например, модели на животных, основанные на гипоперфузии матки, не способны индуцировать некоторые полиорганные признаки преэклампсии, включая судороги и HELLP-синдром. В большинстве случаев преэклампсии нет никаких признаков ограничения роста или непереносимости плода, ожидаемых последствий плацентарной ишемии. И наоборот, случаи ограничения роста плода, в которых плацентарная недостаточность является правилом, часто происходят без преэклампсии. Следовательно, открытая плацентарная ишемия может не быть ни универсальной, ни специфической для преэклампсии, но вместо этого может быть важным вторичным явлением, наблюдаемым в тяжелых случаях.

Наиболее важной гистопатологической корреляцией при преэклампсии является поверхностная инвазия и нарушенное ремоделирование спиральных артерий матери, приводящее к снижению перфузии матки и плаценты. Снижение перфузии в плаценте при преэклампсии связано с воспалительными процессами, окислительным стрессом и инфарктами [55, 60]. Экспериментальная гипоксия коррелирует с особенностями преэклампсии, вызывая гибель клеток трофобласта, высвобождение провоспалительных цитокинов и окислительный стресс [4, 31, 32]. Предполагаемое влияние пониженной оксигенации на пациентов с преэклампсией остается неясным.

Таким образом, проанализированные научные источники о распространенности, характере и тяжести гистопатологических повреждений плаценты при преэклампсии противоречивы. Отсутствие согласованности между

исследователями может быть следствием различий в конструкции их исследований: ретроспективные исследования обычно сопровождаются некоторой предвзятостью при формировании выборки, а исследования, проводящиеся без «ослепления», чувствительны к смещению результатов. Также до появления консенсусных соглашений и общепринятых классификаций патологии плаценты многие из оригинальных исследований демонстрировали тенденцию к отсутствию или изменению критериев определения гистологических особенностей плаценты, что делает их оценку субъективной и затрудняет сопоставление результатов.

Плацентарные морфологические признаки хронического гипоксического повреждения. Гистологические данные могут указывать на повреждение плаценты в результате снижения содержания кислорода, которое происходит внезапно (остро) или проявляется хронически – как реакция плода/плаценты/адаптация к гипоксии, развивающаяся относительно быстро или в течение более длительных периодов.

Созревание плаценты является наиболее дифференцированной и важной характеристикой, которую необходимо оценить при диагностике хронической гипоксии, но также оно является и наиболее трудно оцениваемой и наименее воспроизводимой функцией плаценты даже опытными плацентарными патологами [5]. Невозможно оценить созревание плаценты без знания гестационного возраста, но, даже если гестационный возраст известен, различия в моделях созревания очень велики. По мере увеличения гестационного срока беременности терминальные ворсинки и синцитиальные узлы становятся многочисленными, ворсинчатые цитотрофобласты и клетки Гофбауэра становятся менее заметными, уменьшается количество сосудов и становится более плотным внеклеточный матрикс ворсин хориона, однако данные признаки не являются специфическими.

Нормальная плацента имеет гетерогенное созревание, потому что оксигенированные центры семядолей менее зрелые (более крупные ворсинки хориона с меньшим количеством синцитиальных узлов), чем их периферические части, где менее оксигенированная кровь возвращается к матке [16]. Ускоренное гетерогенное созревание является чувствительным признаком неправильной перфузии матки [68].

Однородное созревание плаценты всегда ненормально, плаценты являются либо незрелыми, либо акселерированными.

Внеклеточный матрикс ворсинок хориона может быть уменьшен, а ворсинчатые ядра, таким образом, столь же бледны, как и межворсинчатое пространство. Такие находки следует отличать от отека ворсинки, где, кроме того, присутствует расщепленный артефакт между оболочкой трофобласта и ядром ворсинки, по крайней мере, в части гистологических срезов. Увеличенный внеклеточный матрикс ворсин хориона, вырабатываемый в избытке фибробластами ворсинок в ответ на внутривенную гипоксию, связанную с межклеточной гипероксемией [2, 14, 18, 47, 65, 66, 67], проявляется как интенсивная эозинофилия ядер ворсин. Такие ворсинки легко определяются во втором триместре, но не обнаруживаются в большом количестве в третьем триместре, за исключением хронической гипоксии, ингибирующей слияние и дифференцировку трофобласта и стимулирующей пролиферацию, как при преэклампсии [1, 70].

Изменения, обусловленные хроническим гипоксическим повреждением, могут быть первичными из-за внутреннего дефекта плаценты или вторичными по отношению к межворсинчатой гипоксемии. Модели не следует путать с клиническим термином плацентарная недостаточность, который указывает на осложнение беременности, при котором плацента не может переносить достаточное количество кислорода и/или питательных веществ к растущему плоду и обычно подразумевает наличие задержки внутриутробного развития плода [12].

Тип созревания плаценты и сосуды ворсин являются двумя ключевыми признаками, используемыми при классификации плацентарных хронически-гипоксических паттернов.

Паттерны хронических, гипоксических признаков повреждения плаценты, гистологически, гомогенного созревания плаценты (то есть ворсинки хориона являются отечными и одинакового размера от поля к полю); увеличение ворсинчатой сосудистой системы, включая практически все случаи диффузного хорангиоза; уменьшение внеклеточного матрикса ворсин хориона и цитотрофобластов ворсинок; увеличенные клетки Гофбауэра; и увеличение неапоптотических синцитиальных узлов [66].

Из-за расширения межворсинчатого пространства плацента выглядит более зрелой, за исключением очаговых увеличенных синцитиальных узлов, что, однако, не является постоянной особенностью. Часто наблюдаются плацентомегалия в более позднем гестационном возрасте. Кластеры многоядерных

гигантских клеток и избыточное количество вневорсинчатого трофобласта встречаются реже, чем в других паттернах диффузного гипоксического повреждения плаценты [66], наиболее вероятно из-за ассоциации с глубокой инвазией трофобласта в миометрий. Данное явление имеет место при материнской анемии [35]. Эта картина имеет лучший прогноз, чем у других типов хронических гипоксических повреждений, вероятно, из-за гипоксического предварительного кондиционирования и устойчивости к ишемии – реперфузионному повреждению во время родов.

Характерными признаками являются гетерогенная плацентарная гиперфункция с очаговоповышенной ворсинчатой сосудистостью, плотностью ворсинных цитотрофобластов, клетками Хофбауэра и неапоптотическим синцитиальными узлами, а также уменьшенным внеклеточным матриксом ворсинок хориона.

Данный паттерн часто ассоциируется с другими плацентарными признаками неправильного маточно-плацентарного поражения матки, связанного с мелкой трофобластической инвазией, такой как скопление экстравиллезных трофобластов в плацентарных мембранах, децидуальные кластеры многоядерных трофобластов и миометриальные волокна базальной пластинки.

Чрезмерное количество экстравиллезных трофобластов следует отличать от массивного перивиллезного отложения фибрина/инфаркта, ассоциированного с нарушением неврологического развития плода, антенатальной гибелью и мертворождением [35]. Патогенез массивного перивиллезного отложения фибрина различен, но он может вызывать гипоксию плода за счет уменьшения значительного количества функциональной плацентарной паренхимы.

Некоторые авторы рассматривают представленные выше поражения вневорсинчатого трофобласта, наряду с децидуальной артериолопатией, как дополнительные критерии для этого типа хронической плацентарной гипоксии в гистологически пограничных случаях [66].

Чувствительность повреждения плаценты из-за диффузного хронического гипоксического повреждения плаценты составляет менее 50% для основных клинических состояний, которые, как известно, связаны с гипоксией матки, и в большинстве случаев преэклампсия, гипертензия, вызванная беременностью, сахарный диабет, аномальные доплеровские результаты (отсутствие или обратный ток диастолического оттока пупочной артерии) и за-

держка внутриутробного развития плода были обнаружены у пациентов без диффузной плацентарной гипоксической картины.

С другой стороны, высокая (>90%) специфичность хронических гипоксических паттернов повреждения плаценты означает, что при наличии этих гистологических паттернов очень вероятны клинические проявления хронической гипоксии, следовательно, положительная идентификация одного из шаблонов имеет большое значение в практической деятельности.

Таким образом, патология плаценты играет важную роль в оценке гипоксического повреждения плода. При преэклампсии наиболее важными являются повреждения плаценты, связанные с мальперфузией материнских сосудов. Выявлены различия при описании поражений плаценты между исследованиями по гистопатологическим особенностям плаценты при гипоксическом повреждении плода и преэклампсией с ранним и поздним началом. В большинстве исследований по патологии плаценты и преэклампсии основное внимание уделяется наличию или отсутствию повреждений плаценты в целом, но не исследуется связь между конкретными плацентарными поражениями при преэклампсии и степенью гипоксического повреждения плода. Более подробное исследование морфологических паттернов плаценты при преэклампсии с гипоксическим повреждением плода может предоставить дополнительную информацию о механизмах преэклампсии и критериях для постнатальной оценки гипоксического повреждения плода.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Anteby E. Y. Human placental Hofbauer cells express sprout proteins: a possible modulating mechanism of villous branching /E. Y. Anteby, S. Natanson-Yaron, C. Greenfield //Placenta. – 2005. – №26. – P. 476-483.
- 2 Arnholdt H. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies /H. Arnholdt, F. Meisel, K. Fandrey //Virchows Arch. – 1991. – №60. – P. 365-372.
- 3 Benirschke K. Pathology of the human placenta /K. Benirschke, P. Kaufmann, R. Baergen. – NY: Springer, 2006. – P. 380-451.
- 4 Benyo D. F. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia /D. F. Benyo, A. Smarason, C. W. Redman //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – №86. – P. 2505-2512.
- 5 Benyo D. F. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the hu-

man placenta /D. F. Benyo, T. M. Miles, K. P. Conrad //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – №82. – P. 1582-1588.

- 6 Bouças A. P. Role of innate immunity in preeclampsia: A systematic review /A. P. Bouças, B. M. de Souza, A. C. Bauer //Reprod. Sci. – 2017. – №24. – P. 1362-1370.

- 7 Brosens I. A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies //J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. – 1964. – №71. – P. 222-230.

- 8 Brosens I. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation /I. R. Brosens, L. Pijnenborg, R. Romero //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – №204. – P. 193-201.

- 9 Burton G. J. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function //J. Anat. – 2009. – №215. – P. 27-35.

- 10 Burton G. J. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy /G. J. Burton, A. W. Woods, E. Jauniaux //Placenta. – 2009. – №30. – P. 473-482.

- 11 Burton G. J. The influence of the intrauterine environment on human placental development /G. J. Burton, E. Jauniaux, D. S. Charnock-Jones //International Journal of Developmental Biology. – 2010. – №54. – P. 303-312.

- 12 Cetin I. Clinical causes and aspects of placental insufficiency /I. Cetin, E. Tarico. – Cambridge: University Press, 2011. – 123 p.

- 13 Charnock-Jones D. S. Aspects of Human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation /D. S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T. M. Mayhew //Placenta. – 2004. – №25. – P. 103-113.

- 14 Chen C. P. Placental extracellular matrix: gene expression, deposition by placental fibroblasts and the effect of oxygen /C. P. Chen, J. D. Aplin //Placenta. – 2003. – №24. – P. 316-325.

- 15 Cheng S. B. Preeclampsia and health risks later in life: An immunological link /S. B. Cheng, S. Sharma //Semin. Immunopathol. – 2016. – №38. – P. 699-708.

- 16 Chernyavsky I. L. A mathematical model of intravenous blood flow in the human placenta /I. L. Chernyavsky, O. E. Jensen, L. Leach //Placenta. – 2010. – №31. – P. 44-52.

- 17 Cnattingius S. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study /S. Cnattingius, M. Reilly, Y. Pawitan //Am. J. Med. Genet. A. – 2004. – №130. – P. 365-371.

- 18 Corrêa R. R. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of hypertensive syndromes in pregnancy /R. R. Corrêa, D. B. Gilio, C. L. Cavellani //Arch. Gynecol. Obstet. – 2008. – №277. – P. 201-206.
- 19 Daayana S. An image analysis technique for the investigation of variations in placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction /S. Daayana, P. Baker, I. Crocker //Journal of the Society for Gynecologic Investigation. – 2004. – №11. – P. 545-552.
- 20 Egbor M. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction /M. Egbor, T. Ansari, N. Morris //BJOG. – 2006. – №113. – P. 580-589.
- 21 Egbor M. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? /T. Ansari, N. Morris, C. J. Green //Placenta. – 2006. – №27. – P. 727-734.
- 22 Espinoza J. High fetal plasma adenosine concentration: a role for the fetus in preeclampsia? /A. F. Espinoza, G. G. Power //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – №205. – P. 24-27.
- 23 Espinoza J. Pre-eclampsia: a maternal manifestation of a fetal adaptive response? //Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2011. – №38. – P. 367-370.
- 24 Esplin M. S. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia /M. S. Esplin, M. B. Fausett, A. //N. Engl. J. Med. – 2001. – №344. – P. 867-872.
- 25 Fisher S. J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? //American. Journal. of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – №213. – P. 115-122.
- 26 George E. M. Regulation of sFlt-1 and VEGF secretion by adenosine under hypoxic conditions in rat placental villous explants /E. M. George, K. Cockrell, T. H. Adair //Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – №299. – P. 1629-1633.
- 27 Granger J. P. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia /J. P. Granger, B. B. LaMarca, K. Cockrell //Methods. Mol. Med. – 2006. – №122. – P. 383-392.
- 28 Hansen A. R. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia /A. R. Hansen, C. M. Barnes, J. Folkman //J. Pediatr. – 2010. – №156. – P. 532-536.
- 29 Harmon A. C. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia /A. C. Harmon, D. C. Cornelius, L. M. Amaral //Clin. Sci. (Lond). – 2016. – №130. – P. 409-419.
- 30 Hashemi V. Natural killer T cells in preeclampsia: An updated review /V. Hashemi, S. Dolati, A. Hosseini //Biomed. Pharmacother. – 2017. – №95. – P. 412-418.
- 31 Hung T. H. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia /T. H. Hung, J. N. Skepper, D. S. Charnock-Jones //Circ. Res. – 2002. – №90. – P. 1274-1281.
- 32 Hung T. H. Secretion of tumor necrosis factor- β from human placental tissues induced by hypoxiareoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia /T. H. Hung, D. S. Charnock-Jones, J. N. Skepper //Am. J. Pathol. – 2004. – №164. – P. 1049-1061.
- 33 Jauniaux E. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus – a review /E. Jauniaux, B. Gulbis, G. J. Burton //Placenta. – 2003. – №24. – P. 86-93.
- 34 Jayet P. Y. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia /P. Y. Jayet, S. F. Rimoldi, T. Stuber //Circulation. – 2010. – №122. – P. 488-494.
- 35 Kadyrov M. Pre-eclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast /M. Kadyrov, C. Schmitz, S. Black //Placenta. – 2003. – №24. – P. 540-548.
- 36 Kajantie E. In preeclampsia, the placenta grows slowly along its minor axis /E. Kajantie, K. L. Thornburg, J. G. Eriksson //International Journal of Developmental Biology. – 2010. – №54. – P. 469-473.
- 37 Kennedy P. R. Activating KIR2DS4 Is Expressed by Uterine NK Cells and Contributes to Successful Pregnancy /P. R. Kennedy, O. Chazara, L. Gardner //J. Immunol. – 2016. – №197. – P. 4292-4300.
- 38 Khong T. Y. Observer reliability in assessing placental maturity by histology /T. Y. Khong, A. Staples, R. W. Bendon //J. Clin. Pathol. – 1995. – №48. – P. 420-423.
- 39 Kingdom J. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth /J. Kingdom, B. Huppertz, G. Seaward //European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology. – 2000. – №92. – P. 35-43.
- 40 Kingdom J. C. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia /J. C. Kingdom, P. Kaufmann //Placenta. – 1997. – 18. – P. 613-621.
- 41 Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of

- preeclampsia //J. Leukoc. Biol. – 2013. – №94. – P. 247-257.
- 42 Makris A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 /A. Makris, C. Thornton, J. Thompson // Kidney Int. – 2007. – №71. – P. 997-984.
- 43 Mary S. Placental proteomics provides insights into pathophysiology of pre-eclampsia and predicts possible markers in plasma /S. Mary, M. J. Kulkarni, D. Malakar //J. Proteome. Res. – 2017. – №16. – P. 1050-1060.
- 44 Mayhew T. M. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies //Journal of Anatomy. – 2009. – №215. – P. 77-90.
- 45 McGinnis R. FINNPEC Consortium; GOPEC Consortium. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia /R. McGinnis, V. Steinhorsdottir, N. O. Williams //Nat. Genet. – 2017. – №49. – P.1255-1260.
- 46 Miko E. Immunoactivation in preeclampsia: Vdelta2+ and regulatory T cells during the inflammatory stage of disease /E. Miko, L. Szereday, A. Barakonyi //J. Reprod. Immunol. – 2009. – №80. – P. 100-108.
- 47 Mutema G. Numerical criteria for the diagnosis of placental chorangiosis using CD34 immunostaining /G. Mutema, J. Stanek // Trophoblast. Res. – 1999. – №13. – P. 443-452.
- 48 Myatt L. Oxidative stress in the placenta /L. Myatt, X. Cui //Histochem. Cell. Biol. – 2004. – №122. – P. 369-382.
- 49 Ogge G. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia /G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero //J. Perinat. Med. – 2011. – №39. – P. 641-652.
- 50 Parks W. T. Manifestations of hypoxia in the second and third trimester placenta //Birth Defects. Res. – 2017. – №109. – P. 1345-1357.
- 51 Parks W. T. Placental hypoxia: the lesions of maternal malperfusion //Semin. Perinatol. – 2015. – №39. – P. 9-19.
- 52 Pathak S. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term /S. Pathak, C. C. Lees, G. Hackett //Virchows Arch. – 2011. – №45. – P. 565-572.
- 53 Pijnenborg R. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy /R. Pijnenborg, J. M. Bland, W. B. Robertson //Placenta. – 1981. – №2. – P. 303-316.
- 54 Pijnenborg R. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy /R. J. Pijnenborg, M. Bland, W. B. Robertson //Placenta. – 1983. – №4. – P. 397-413.
- 55 Redman C. W. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia /C. W. Redman, I. L. Sargent //Placenta. – 2000. – №21. – P. 597-602.
- 56 Redman C. W. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity /C. W. Redman, A. C. Staff // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – №213. – P. 9-11.
- 57 Reynolds C. M. Early life nutrition and energy balance disorders in offspring in later life / C. M. Reynolds, C. Gray, M. Li //Nutrients. – 2015. – №7. – P. 8090-8111.
- 58 Roberts D. J. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction /D. J. Roberts, M. D. Post //Journal of Clinical Pathology. – 2008. – №61. – P. 1254-1260.
- 59 Robertson S. A. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy /S. A. Robertson, A. S. Care, L. M. Moldenhauer //J. Clin. Invest. – 2018. – №128. – P. 4224-4235.
- 60 Sargent I. L. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia /I. L. Sargent, S. J. Germain, G. P. Sacks //Am. J. Pathol. – 2000. – №26. – P. 21-23.
- 61 Schneider H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia // Dev. Period. Med. – 2017. – №21. – P. 309-316.
- 62 Sharkey A. M. Tissue-Specific Education of Decidual NK Cells /A. M. Sharkey, S. Xiong, P. R. Kennedy //J. Immunol. – 2015. – №195. – P. 3026-3032.
- 63 Sibley C. P. Pathogenesis of intrauterine growth restriction (IUGR)-conclusions derived from a European Union Biomed 2 Concerted Action Project «Importance of Oxygen Supply in Intrauterine Growth Restricted Pregnancies» - A Workshop Report /C. P. Sibley, G. Pardi, I. Cetin //Placenta. – 2002. – №16. – P. 75-79.
- 64 Singh H. J. Pre-eclampsia: Is it all in the placenta? //Malays J. Med. Sci. – 2009. – №16. – P. 7-15.
- 65 Stanek J. Nitrotyrosine immunostaining correlates with increased extracellular matrix: evidence of postplacental hypoxia /J. Stanek, A. L.W. Eis, L. Myatt //Placenta. – 2001. – №22. – P. 56-62.
- 66 Stanek J. Utility of diagnosing various histological patterns of diffuse chronic hypoxic placental injury //Pediatr. Dev. Pathol. – 2012. – №15. – P. 13-23.
- 67 Stanek J. Membrane microscopic chorionic pseudocysts are associated with increased amount of placental extravillous trophoblasts // Pathology. – 2010. – №42. – P. 125-130.

68 Thornburg K. L. Review: the placenta is a programming agent for cardiovascular disease /K. L. Thornburg, P. F. O'Tierney, S. Louey //Placenta. – 2010. – №31. – P. 54-59.

69 Todros T. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction / T. Todros, A. Sciarrone, E. Piccoli //Obstet. Gynecol. – 1999. – №93. – P. 499-503.

70 Vinnars M. T. The number of CD68⁺ (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational

age /M. T. Vinnars, E. Rindsjö, S. Ghazi //Pediatr. Dev. Pathol. – 2010. – №13. – P. 300-304.

71 Vinnars M. T. Association between cerebral palsy and microscopically verified placental infarction in extremely preterm infants /B. Vollmer, J. Nasiell, N. Papadogiannakis //Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2015. – №94. – P. 976-982.

72 Xiong S. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation /S. Xiong, A. M. Sharkey, P. R. Kennedy //J. Clin. Invest. – 2013. – №123. – P. 4264-4272.

Поступила 14.09.2020 г.

I. Muhammad¹, M. M. Tussupbekova¹, T. N. Bykova², Y. K. Kamyshanskiy¹, O. A. Kostyleva¹, S. N. Zhuravlev¹, D. L. Kositsyn¹

MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA ASSOCIATED WITH PREECLAMPSIA AND CHRONIC HYPOXIC DAMAGE OF THE FETUS

Karaganda Medical University (Karaganda, Republic of Kazakhstan);

Karaganda Regional Clinical Hospital (Karaganda, Republic of Kazakhstan)

Literature sources devoted to the prevalence, nature and severity of histopathological damage to the placenta in preeclampsia and chronic hypoxic damage to the fetus were analyzed.

Uteroplacental hypoxia may link many of the effects of placental dysfunction to adverse effects on the mother and fetus that occur with many complications of pregnancy, such as preeclampsia. Pregnancy compromised by maternal exposure to hypoxia is not only a major risk factor for fetal growth retardation, but also contributes to adverse changes in the placenta, which can lead to adverse consequences for the physiology of the mother and offspring.

A literature review of the available studies revealed differences in the description of placental lesions between studies on the histopathological features of the placenta in hypoxic fetal injury and preeclampsia with early and late onset. Most studies on placental pathology and preeclampsia focus on the presence or absence of placental lesions in general, but do not investigate the relationship between specific placental lesions in preeclampsia and the degree of hypoxic damage to the fetus. A more detailed study of the morphological patterns of the placenta in preeclampsia with hypoxic damage to the fetus can provide additional information on the mechanisms of preeclampsia and criteria for postnatal assessment of hypoxic damage to the fetus.

Key words: preeclampsia, placenta, antenatal fetal hypoxia, placental insufficiency, placental growth, immaturity of chorionic villi

И. Мұхаммед¹, М. М. Түсіпбекова¹, Т. Н. Быкова², Е. К. Камышанский¹, О. А. Костылева¹, С. Н. Журавлев¹, Д. Л. Косицын¹, Е. А. Котов¹

ПРЕЦЕНТАНЫҢ ПРЕЦЛАМПСИЯМЕН ЖӘНЕ ҰРЫҚТЫҚ ҰРЫҚТЫҚ ГИПОКСИЯЛЫҚ ЗАМАСЫМЕН БІРЛЕСТІРІЛГЕН ПЛАЦЕНТАНЫҢ МАКРОСКОПИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МИКРОСКОПИЯЛЫҚ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

¹ Медициналық Қарағанды университеті (Қарағанды, Қазақстан Республикасы);

² Денсаулық сақтау басқармасының облыстық клиникалық ауруханасы (Қарағанды, Қазақстан Республикасы)

Преэклампсия және ұрықтың созылмалы гипоксиялық зақымдануы плацентаның гистопатологиялық зақымдануының таралуы, сипаты және ауырлығы туралы әдеби көздер талданды.

Жатыр-плацентарлы гипоксия преэклампсия сияқты жүктіліктің көптеген асқынуларында пайда болатын ана мен ұрыққа жағымсыз әсерлермен плацентарлы дисфункцияның көптеген эффекттермен байланыстыра алады. Гипоксияның аналық әсерінен бұзылған жүктілік ұрықтың өсуін кешіктірудің негізгі қауіп факторы ғана емес, сонымен қатар ана мен ұрпақ физиологиясы үшін жағымсыз салдарға әкелуі мүмкін плацентадағы жағымсыз өзгерістерге ықпал етеді, бұл.

Қол жетімді зерттеулерге әдеби шолу жүргізу барысында ұрықтың гипоксиялық зақымдануы мен ерте және кеш басталған преэклампсия кезіндегі плацентаның гистопатологиялық ерекшеліктері бойынша зерттеулердің арасындағы плацентаның зақымдануын сипаттауда айырмашылықтар анықталған.

Плацентаның патологиясы мен преэклампсия туралы көптеген зерттеулерде плацентаның зақымдануының болуы немесе болмауы басты назарда болады, бірақ преэклампсия мен ұрықтың гипоксиялық зақымдану дәрежесі кезіндегі нақты плацентарлы зақымданулардың арасындағы байланыс зерттелмеген. преэклампсия мен ұрықтың гипоксиялық зақымдану

Кезіндегі плацентаның морфологиялық паттерндердің егжей-тегжейлі зерттеуі преэклампсия механизмдері және ұрықтың гипоксиялық зақымдануын постнатальды бағалау критерийлері туралы қосымша ақпарат бере алады.

Кілт сөздер: преэклампсия, плацента, ұрықтың антенатальды гипоксиясы, плацентарлы жеткіліксіздік, плацентаның өсуі, хорион бүрлерінің жеткіліксіздігі