

Предпосылки И Актуальность Изучения Морфологических Изменений В Плаценте В Критический Период 20-24 Недели

Хикматова Нигина Иззатуллаевна¹, Саноев Бахтиёр Абдурасулович²

Резюме: Статья о структуре плаценты человека на 20-24 недели беременности подчеркивает важность ее особенностей в связи с дифференциацией ворсин хориона. Преобразование ворсин, уменьшение барьера между материнским и плодным кровотоком, а также нарушения морфологии плаценты при недоношенной беременности были основными темами обсуждения. Итальянские исследователи обнаружили, что плацента у беременных женщин в возрасте 20-24 лет отягощалась гиперплазией, стромальным компонентом и другими патологическими изменениями, что может привести к различным нарушениям у плода. Кроме того, исследование ученых из Государственного университета Уэйна Мичиган в США обсуждает связь ангиогенного индекса плазмы матери с смертью плода >24 недели, предлагая его использование для прогнозирования таких случаев. Эта метрика имела значительный положительный коэффициент для прогнозирования смерти плода, а также связывалась с различными неблагоприятными исходами у плода. Статья также описывает аномалии плаценты, связанные с мертворождением и устанавливает важность идентификации детей с задержкой роста плода (SGA), что связано со снижением перинатальной смертности. Тем не менее, она также обсуждает ограничения существующих тестов и методов для идентификации детей с SGA, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия; задержка роста плода (SGA), поздняя преэклампсия; микроРНК; плацента; второй триместр; морфология плацент; патология плаценты, ворсины хориона, синцитиокапиллярные мембраны.

Актуальность. Структура плаценты человека на разных сроках беременности имеет свои особенности в связи с постепенной дифференцировкой ворсин хориона. В процессе преобразования ворсин барьер между материнским и плодным кровотоком уменьшается вследствие истончения синцитиотрофобласта, снижения количества клеток цитотрофобласта и диаметра ворсин. Кроме того, капилляры плода приближаются к поверхности ворсин, при этом уменьшается расстояние диффузии, что особенно необходимо во время родов. При недоношенной беременности наблюдаются различные нарушения дифференцировки ворсин хориона, отсутствуют терминальные дифференцированные ворсины и, как следствие, резко уменьшается количество синцитиокапиллярных мембран. «Эффективность плаценты» в большей степени связана с ранним ангиогенезом, так, как только снижение плацентарного кровотока, преобладание аваскуляризированных терминальных ворсин резко снижает компенсаторные возможности и способствует прерыванию беременности. Но, безусловно, плацента имеет значительный функциональный резерв, что продемонстрировано разнообразием морфологических изменений в разных сроках гестации и при различной экстрагенитальной патологии. Более поздние нарушения морфологии плаценты, микроинфаркты, отек, отложение фибриноида, некроз отдельных ворсин не приводят к фатальным последствиям (Зенкина В.Г. и др. 2017).

^{1,2} Бухарский государственный медицинский институт



Итальянские ученые Saha S., Biswas S (2014) отмечают, что плацента, рожденная на сроке 20-22 недели беременности, отягощенной различной экстрагенитальной патологией (гипертензия, сахарный диабет, гепатит), характеризуется преобладанием гиперплазированных ворсин, доминированием стромального компонента, сужением основных сосудов в стволовых ворсинах за счет гиперплазии стенок, дефицитом промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин, уменьшением удельного веса сосудов, а, следовательно, гипоплазией капилляров и синцитиокапиллярных мембран. В некоторых случаях ворсины имеют неровные контуры, кистозную дегенерацию, повышенный фиброзный компонент, отложения фибрина в крупных сосудах и очаги аваскуляризированных ворсин. Все эти признаки характеризуют состояние мальперфузии, которая значительно нарушает основную функцию плаценты – трофическую, и приводит к различным нарушениям у плодов: экстремально низкая масса тела, гипоксия, постгипоксическая энцефалопатия и другие нарушения центральной нервной системы. Все перечисленные изменения обычно входят в клиническую практику акушеров под термином «плацентарная недостаточность», которая обычно определяется косвенными методами по морфометрии плода.

Влияние латеральности плаценты на 20-24 неделе гестации на доплеровские показатели маточных артерий, рост плода и преэклампсию оценивают авторы Dagklis T, Tsakiridis I. (2022). Исследование одноплодных беременностей в возрасте от 20 до $<>$ лет+0 и 23+6 гестационные недели, приведшие к живорождению, для которых регистрировались плацентарный участок (задняя, передняя, дневная, предплечья, правая боковая или левосторонняя) и двусторонние измерения индекса пульсации маточных артерий (ПИ). Влияние расположения плаценты на средние z-показатели веса потомства при рождении (МТ) и ПИ оценивали с помощью t-критерия или ANOVA и post-hoc тестов, в зависимости от обстоятельств. Затем измерения пульсации маточных артерий беременных и преэклампсией были сгруппированы в три категории (нормальное среднее ПИ; односторонне увеличенное ПИ с нормальным средним значением; повышенное среднее ПИ), и далее рассчитаны отношение шансов (ОШ) одностороннего увеличения или увеличения среднего ПИ по сравнению с нормальным средним ПИ для ПЭ, МТ <10-го центиля и МТ <5-го центиля. Затем с помощью логистической регрессии оценивали независимую ассоциацию расположения плаценты, категории UtA PI (нормальное среднее, одностороннее увеличение с нормальным средним значением, увеличение среднего PI) и z-критерия UtA PI с ПЭ, МТ <10-й центилем и МТ <5-м центилем. В анализ включено 5506 беременностей. Латеральная плацента ассоциировалась с более высоким средним z-показателем PI ($p = 0001,003$) и более низким BW ($p = 4,3$), чем нелатеральная плацента. По сравнению с нормальным средним ПИ ИМА, односторонне повышенный ПИ с нормальным средним значением ассоциировался с повышенным риском развития ПЭ (ОШ 95,1, 9% ДИ 9,7-10,1), МТ <7-й центиля (ОШ 95,1, 3% ДИ 2,4-5,1) и МТ <8-го центиля (ОШ 95,1, 1% ДИ 2,9-10,5). Аналогичным образом, увеличение среднего значения ПИ УТА также ассоциировалось с повышенным риском развития ТЭЛА, МТ <9-го и МТ <1-го центиля (ОШ 95,4, 8% ДИ 17,3-4,4; ОШ 95,3, 5% ДИ 5,7–7,0; ОШ 95,5, 1% ДИ 9,6- $<>$, $<>$ соответственно). При оценке независимой ассоциации расположения плаценты и ПИ UtA с ТЭЛА и низким МТ значимым прогностическим фактором остается только средний ПИ UtA. Авторы констатируют: Латеральная плацента ассоциирована с более высоким средним значением UtA PI и более низким МТ. Односторонне повышенный ПИ ИМА по-прежнему несет в себе больший риск ТЭЛА и низкого МТ, чем двусторонний нормальный ПИ, однако этот эффект, по-видимому, в конечном итоге опосредован средней z-оценкой ПИ UtA, которая в этих случаях относительно повышена.

Прогнозирование гибели плода с помощью простого анализа крови матери на сроке 20-24 недели: роль ангиогенного индекса-1 рассматривают ученые кафедры акушерства и гинекологии, Государственного университета Уэйна Мичиган США Chaiworapongsa T, Romero R.(2017). 4006 женщин с одноплодной беременностью, зарегистрированной на 6–22 неделе гестации, в когортное исследование биомаркеров беременности. Плаценты всех случаев гибели плода были гистологически исследованы патологоанатомами. Было зарегистрировано 11



случаев смерти плода и 829 случаев контрольной группы с имеющимися образцами для анализа между 24–28 неделями беременности. Три случая смерти плода произошли до 28 недель беременности и восемь на 28 неделе беременности или позже. Тем частота поражения плаценты, согласующаяся с недостаточной перфузией сосудов матери составила 33,3% (1/3) среди тех, у кого была смерть плода до 28 недель и 87,5% (7 из 8) тех, у кого это осложнение было в возрасте 28 лет или позже недель беременности. Значение ангиогенного индекса плазмы матери-1 было ниже 10Й центиля у 63,6% (7 из 11) пациентов в группе гибели плода и в 11,1% (92 из 829) контрольной группы. Значение ангиогенного индекса-1 было <2,5Й центиля в 54,5% (6/11) случаев гибели плода и в 3,7% (31 из 829) контрольной группы. Ангиогенный индекс-1 значение <2.5Й Центиль имел наибольший положительный коэффициент правдоподобия для прогнозирования гибели плода >24 недели (14,6; 95% ДИ, 7,7–27,7) и относительный риск 29,1 (95% ДИ, 8,8–97,1), за которым следует sEng >97,5Йcentile и PIGF/sEng <2.5Й, оба с положительным отношением правдоподобия 13,7 (95% ДИ 7,3–25,8) и относительный риск 27,4 (95% ДИ 8,2–91,2). Среди женщин без гибели плода, у которых ангиогенный индекс плазмы – 1 коэффициент концентрации был ниже 2,5Й центиль, 61% (19/31) развилась преэклампсия или родился новорожденный СГА; Когда 10 Й центиля использовали в качестве отсечки, 37% (34/92) У женщин наблюдались эти неблагоприятные исходы.

Heazell AE, Hayes DJ, (2019) плацентарные аномалии отмечаются у 11–65% мертворождений. Идентификация FGR в утробе матери затруднена. Малый для гестационного возраста задержки роста плода (SGA), оцениваемый после рождения, является наиболее часто используемым суррогатным показателем для этого исхода. Степень задержки роста плода связана с вероятностью FGR; Считается, что 30% детей с массой тела при рождении <10-м центилем являются FGR, в то время как 70% детей с массой тела при рождении <3-м центилем считаются фактором задержки роста плода. Важно отметить, что SGA является наиболее значимым фактором антенатального риска для мертворожденного ребенка. Правильная идентификация детей с фактором задержки роста плода связана со снижением перинатальной смертности. Тем не менее, используемые в настоящее время тесты, такие как измерение высоты дна симфиза, имеют низкую чувствительность и специфичность для выявления детей с фактором задержки роста плода.

Strøm-Roum EM, et al. (2013) авторы провели популяционное исследование, изучая возраст отца, вес плаценты и соотношение плаценты и массы тела при рождении включили всех одноплодных родов после 22 недель гестации в Медицинский регистр родов Норвегии (n = 590 835) за период с 1999 по 2009 год. Сравнили среднюю массу плаценты и соотношение плаценты и массы тела при рождении между возрастными группами отцов. Связь возраста отца с массой плаценты оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа, а также были сделаны поправки на возраст матери, массу тела при рождении, паритет, пол потомства, гестационный возраст при рождении, курение матери, преэклампсию, сахарный диабет матери и беременность после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При беременности с отцами в возрасте 20-24 лет средняя плацентарная масса составила 656,2 г [стандартное отклонение (SD) 142,8], тогда как при беременности с отцами в возрасте 67 лет и старше она составила 8,160 г (SD 0,50) (P <0,001). Средняя масса потомства при рождении при беременности с отцами в возрасте 20-24 лет составила 3465,0 г (SD 583,8), а при отце в возрасте 3498 лет и старше – 9,621 г (SD 8,50) (P <0,001). Соотношение плаценты и массы тела при рождении в соответствующих возрастных группах отцов составило 0,191 (стандартное отклонение 0,039) и 0,196 (стандартное отклонение 0,044) (<0,001). При многофакторном линейном регрессионном анализе плаценты в беременностях от мужчины 50 лет и старше весили на 13,99 г [95% доверительный интервал (ДИ) 10,88-17,10] больше, чем при беременности с отцом 20-24 лет (P <0,001) после поправки на возраст матери, массу тела при рождении, паритет, пол потомства, гестационный возраст при рождении, курение матери, преэклампсия, сахарный диабет у матери и беременность после АРТ.



Цель исследования

Целью данного исследования является изучение особенностей структуры плаценты человека на разных сроках беременности и связанных с этих изменений в плаценте при недостаточной перфузии сосудов матери, а также возможности использования ангиогенного индекса-1 в качестве прогностического биомаркера для прогнозирования риска гибели плода и фактора задержки роста плода.

Цель исследования авторами используемой литературы:

1. Описаны особенности структуры плаценты на разных сроках беременности и при различной экстрагенитальной патологии, включая гиперплазированные ворсины, аваскуляризированные ворсины, а также сужение основных сосудов и гипоплазию капилляров.
2. Проведен анализ 4006 женщин с беременностью, включая 11 случаев смерти плода и 829 случаев контрольной группы, а также изучены плацентарные аномалии в 11-65% мертворождений.
3. Исследована связь между низким значением ангиогенного индекса-1 и риском гибели плода среди женщин на различных сроках беременности, а также связь между фактором задержки роста плода (SGA) и перинатальной смертностью. В рамках исследования установлено, что низкое значение ангиогенного индекса-1 у матери связано с повышенным риском гибели плода, особенно после 24 недель беременности. Также отмечено, что фактор задержки роста плода является значимым антенатальным риском для мертворожденного ребенка, и правильная идентификация детей с этим фактором связана со снижением перинатальной смертности. Полученные результаты позволяют предположить о потенциальной ценности ангиогенного индекса-1 в клинической практике для прогнозирования риска гибели плода и фактора задержки роста плода, а также для дальнейшего изучения возможных методов предотвращения этого неблагоприятного исхода для матери и плода.

Материалы и методы исследования

Данный обзор содержит информацию, собранную отечественными и зарубежными авторами, о формировании и структуре плаценты в условиях нормальной и осложненной беременности, а также при беременности после ЭКО. Также в нем затрагиваются вопросы функциональной диагностики состояния плацентарного комплекса *in vivo*. При написании статьи было использовано 50 источников литературы, опубликованных в международных базах цитирования, таких как Pubmed и Scopus, а также материалы, опубликованные в РИНЦ, фундаментальные исследования, монографии, авторефераты диссертаций.

Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации

Плацента человека гемохориального типа обеспечивает ряд функций (газообменная, транспортная, метаболическая, защитная, гормональная), необходимых для полноценного развития плода. Основные факторы плацентарной недостаточности, патофизиологический механизм, можно широко разделить на нарушения кровотока и обменную способность по синцитиокапиллярным мембранам ворсин плаценты плода. Проанализировали структуру ворсин хориона различного типа, межворсинчатого пространства и синцитиокапиллярных мембран, соотношение стромального и сосудистого компонента. В процессе дифференцировки ворсин барьер между материнским и плодным кровотоком уменьшается вследствие истончения синцитиотрофобласта, снижения количества клеток цитотрофобласта и диаметра ворсин. При недоношенной беременности наблюдаются различные нарушения дифференцировки ворсин хориона, отсутствуют терминальные дифференцированные ворсины и, как следствие, резко уменьшается количество синцитиокапиллярных мембран. «Эффективность плаценты» в большей степени связана с ранним ангиогенезом, поскольку только снижение плацентарного кровотока, преобладание аваскуляризированных терминальных ворсин резко снижает компенсаторные возможности и способствует прерыванию беременности. Плацента имеет



значительный функциональный резерв, что продемонстрировано разнообразием морфологических изменений в разных сроках гестации. Более поздние нарушения морфологии плаценты, микроинфаркты, отек, отложение фибриноида, некроз отдельных ворсин не приводят к фатальным последствиям.

«Эффективность плаценты» в большей степени связана с ранним ангиогенезом, так, как только снижение плацентарного кровотока, преобладание аваскуляризованных терминальных ворсин резко снижает компенсаторные возможности и способствует прерыванию беременности. Итальянские ученые Saha S., Biswas S (2014) отмечают, что плацента, рожденная на сроке 20-22 недели беременности, отягощенной различной экстрагенитальной патологией (гипертензия, сахарный диабет, гепатит), характеризуется преобладанием гиперплазированных ворсин, доминированием стромального компонента, сужением основных сосудов в стволовых ворсинах за счет гиперплазии стенок, дефицитом промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин, уменьшением удельного веса сосудов, а, следовательно, гипоплазией капилляров и синцитиокапиллярных мембран и мальперфузии, которая значительно нарушает основную функцию плаценты – трофическую, и приводит к различным нарушениям у плодов: экстремально низкая масса тела, гипоксия, постгипоксическая энцефалопатия и другие нарушения центральной нервной системы. Затем измерения пульсации маточных артерий беременных и преэклампсией были сгруппированы в три категории (нормальное среднее ПИ; односторонне увеличенное ПИ с нормальным средним значением; повышенное среднее ПИ), и далее рассчитаны отношение шансов (ОШ) одностороннего увеличения или увеличения среднего ПИ по сравнению с нормальным средним ПИ для ПЭ, МТ <10-го центиля и МТ <5-го центиля.

В анализ включено 5506 беременностей. Латеральная плацента ассоциировалась с более высоким средним z-показателем PI ($p = 0001,003$) и более низким BW ($p = 4,3$), чем нелатеральная плацента.

При микроскопическом исследовании плаценты Л.И. Кондакова и соавторами обнаружено в основной группе отмечается в 50 % случаев диссо-

цированное созревание ворсин хориона, а в 50 % – преждевременное созревание, которое проявляется значительным преобладанием числа терминальных ворсин и появлением в 73 % случаев множественных синцитио-капиллярных почек. Выявлена неравномерная толщина синцитиотрофобласта с образованием в 73 % случаев синцитиокапил-

лярных мембран. Статистически значимо чаще встречаются инволютивно-дистрофические изменения плаценты (92 % случаев) в основной группе: кальцификаты – в 72 % случаев, тромбоз межворсинчатого пространства – в 59 %, единичные псевдоинфаркты – в 82 %, что является проявлениям старения плаценты. В основной группе статистически значимо в 72 % случаев встречаются расстройства кровообращения, в 94 % – отложение фибриноида: в межворсинчатом пространстве в виде тонких полосок расположены стрии Лангханса, окружающие ворсинки, а в области базальной децидуальной оболочки плаценты выражено отложение фибриноида Нитабуха. В заключении говорится: Морфологическое строение плацент женщин с поздними преждевременными родами характеризуется инволютивно-дистрофическими изменениями, а также наличием компенсаторно-приспособительных реакций. Данные морфологические изменения плаценты при поздних преждевременных родах позволят в дальнейшем оказать персонифицированную помощь женщинам при последующих беременностях для предотвращения преждевременных родов.

Выводы

Исследование показало, что латеральная плацента имеет ассоциацию с более высоким средним z-показателем индекса плодовой окружности (PI) и более низким весом плода (BW) по сравнению с нелатеральной плацентой. Это довольно интересно, так как расположение плаценты может оказывать влияние на развитие плода.



Теперь, что касается морфологических изменений плаценты у женщин с поздними преждевременными родами, здесь найдены довольно важные патологические признаки, свидетельствующие о структурных изменениях. Обнаружено диссоциированное созревание ворсин хориона и преждевременное созревание в 50% случаев. К тому же, выявлена неравномерная толщина синцитиотрофобласта и другие изменения, указывающие на старение плаценты.

Итальянские ученые Saha S. и Biswas S. (2014) провели исследование, в результате которого было обнаружено, что плацента, рожденная на сроке 20-22 недели беременности с различными экстрагенитальными патологиями, такими как гипертензия, сахарный диабет и гепатит, имеет определенные особенности. Эти особенности включают преобладание гиперплазированных ворсин, доминирование стромального компонента, сужение основных сосудов в стволовых ворсинах из-за гиперплазии стенок, недостаток промежуточных и терминальных ворсин, уменьшение удельного веса сосудов и гипоплазию капилляров и синцитиокапиллярных мембран. В некоторых случаях ворсины имеют неровные контуры, кистозную дегенерацию, повышенный фиброзный компонент, отложения фибрина в крупных сосудах и очаги аваскуляризированных ворсин. Все эти изменения свидетельствуют о состоянии мальперфузии, которая серьезно нарушает трофическую функцию плаценты и приводит к различным нарушениям у плода, таким как низкая масса тела, гипоксия, постгипоксическая энцефалопатия и другие проблемы с центральной нервной системой.

Другое исследование авторов Dagklis T. и Tsakiridis I. (2022) оценивало влияние латеральности плаценты на 20-24 неделе гестации на показатели маточных артерий, рост плода и развитие преэклампсии. Исследование включало беременности в возрасте от 20 до 23+6 гестационных недель, которые закончились живорождением. Было зарегистрировано расположение плаценты и измерены показатели индекса пульсации маточных артерий. Результаты показали, что латеральная плацента связана с более высоким средним значением индекса пульсации и более низким весом при рождении по сравнению с нелатеральной плацентой. Одностороннее повышение индекса пульсации с нормальным средним значением также связано с увеличенным риском развития преэклампсии и низкой массы тела при рождении. Анализ также показал, что независимая ассоциация между расположением плаценты и показателями индекса пульсации маточных артерий остается только для среднего значения индекса пульсации. Авторы заключают, что латеральная плацента связана с повышенным значением индекса пульсации и низким весом при рождении, а одностороннее повышение индекса. Эффективность плаценты сильно зависит от раннего ангиогенеза, ибо снижение плацентарного кровотока или преобладание аваскуляризированных терминальных ворсин существенно уменьшает компенсаторные возможности и может привести к прерыванию беременности.

Наши данные указывают на потенциальную важность дальнейших исследований в этой области, а также могут привести к разработке персонализированных программ помощи женщинам при последующих беременностях для предотвращения преждевременных родов.

Список литературы

1. Benirschke, K., Kaufmann, P. (2000). Pathology of the human placenta. Springer Science & Business Media.
2. Khong, T. Y., & Mooney, E. E. (2015). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 139(5), 698-713.
3. Baergen, R. N. (2005). Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer Science & Business Media.
4. Salafia, C. M., & Vogel, C. A. (2019). Placental pathology as a tool towards precision medicine for pregnancy complications: opportunities and challenges. Placenta, 86, 12-16.



5. Redline, RW. (2008). Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta*, 29 Suppl A:S86-91.
6. Heerema-McKenney, A., & Pinar, H. (2015). *Handbook of placental pathology*. Springer.
7. Baergen, R. N. (2010). Blunted villi: a sampling error. *Pediatric and Developmental Pathology*, 13(6), 459-463.
8. Khong, T. Y. (2004). The pathology of placenta accreta, a worldwide problem. *Histopathology*, 44(6), 591-596.
9. Boyd, T. K., Redline, R. W. (2007). Chronic villitis of unknown etiology: A cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(5), 219.e1-219.e6.
10. Staff, A. C., Benton, S. J., von Dadelszen, P., et al. (2019). Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*, 74(1), 35-43.
11. Almasry S.M., Elfayomy A.K. Morphometric analysis of terminal villi and gross morphological changes in the placentae of term idiopathic intrauterine growth restriction. *Tissue Cell*. 2012. vol. 44. no. 4. P. 214-219. DOI: 10.1016/j.tice.2012.03.006.
12. Перепелица С.А., Голубев А.М., Смердова Е.Ф. Морфология плаценты при очень ранних преждевременных родах // *Детская медицина Северо-Запада*. 2018. Т. 7. № 1. С. 254-255.
13. Ташматова Н.М. Микроморфометрические показатели структурной организации плаценты // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=20918> (дата обращения: 25.10.2019).
14. Курочка М.П., Волокитина Е.И., Бабаева М.Л., Волдохина Э.М., Маркина В.В. Сравнительная характеристика преждевременных родов // *Акушерство и гинекология*. – 2019.
15. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г. и др. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2018

