

# Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии

А.И.Щеголев<sup>✉</sup>, У.Н.Туманова, В.М.Ляпин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>✉</sup>ashegolev@oparina4.ru

Преэклампсия считается одним из наиболее грозных заболеваний беременности, вызывающих серьезные осложнения у матери и плода. Развитие преэклампсии обусловлено нарушением процессов плацентации. Проведен анализ данных литературы, посвященных микроскопическим изменениям структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии. Показано, что при преэклампсии отмечаются нарушения строения и васкуляризации ворсин плаценты, что, несомненно, указывает на их роль в развитии и прогрессировании данного осложнения беременности. В наблюдениях ранней преэклампсии регистрируются более низкие значения протяженности, площади поверхности и объема ворсин, а также степени их васкуляризации. Имеющаяся в литературе неоднозначность морфометрических и стереометрических показателей ворсин обусловлена, скорее всего, исследованием плацент на разных сроках гестации и различной степенью тяжести преэклампсии. Важным звеном патогенеза преэклампсии и фактором нарушения развития ворсин является изменение уровней проангиогенных и про-ангиогенных факторов, главным образом сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов. Для полноценного анализа причин и особенностей развития преэклампсии необходимо проведение комплексного макроскопического и микроскопического исследования плаценты.

**Ключевые слова:** преэклампсия, плацента, ворсины, васкуляризация, ангиогенные факторы.

**Для цитирования:** Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии. Гинекология. 2018; 20 (4): 12–18. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.12-18

## Review

## Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the preeclampsia

A.I.Shchegolev<sup>✉</sup>, U.N.Tumanova, V.M.Lyapin

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

<sup>✉</sup>ashegolev@oparina4.ru

### Abstract

Preeclampsia is considered one of the most serious diseases of pregnancy and cause serious complications in the mother and fetus. The emergence and development of preeclampsia is due to the violation of placental processes. The literature data on microscopic changes in the structure and vascularization of placental villi in preeclampsia are analyzed. Violations of the structure and vascularization of villi placenta in preeclampsia are noted. This, undoubtedly, indicates their role in the development and progression of this complication of pregnancy. Lower values of the extent, surface area and volume of villi, as well as their degree of vascularization, are registered in observations of early preeclampsia. The ambiguity of the data of morphometric and stereo metric indices of villi, which are available in the literature, is most likely due to the investigation of placentas at various stages of gestation and with varying degrees of severity of preeclampsia. An important link in the pathogenesis of preeclampsia and a factor in violations of the villi development is a change in the levels of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors, mainly the vascular endothelial growth factor and its receptors. For a complete analysis of the causes and characteristics of preeclampsia is necessary to conduct a comprehensive macroscopic and microscopic examination of the placenta.

**Key words:** preeclampsia, placenta, villi, vascularization, angiogenic factors.

**For citation:** Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the preeclampsia. Gynecology. 2018; 20 (4): 12–18. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.12-18

Преэклампсия считается осложнением беременности, характеризующимся глубоким расстройством функций органов и проявляющимся повышением артериального давления, протеинурией [1].

Частота развития преэклампсии отличается в разных странах и зависит в первую очередь от используемых критериев ее диагностики [2]. В большинстве развитых стран частота ее выявления колеблется в пределах 3–5% от общего числа беременных [3, 4]. В развивающихся странах ее частота достигает почти 17% [5].

Имеются указания на зависимость ее развития от региона и времени года. В северных областях преэклампсия чаще выявляется в зимний период, у женщин Зимбабве заболеваемость возрастала в сезон дождей. В Финляндии у беременных, проживающих в северных регионах, риск развития преэклампсии в 2 раза выше по сравнению с жительницами южных районов [6]. Отмечается рост заболеваемости преэклампсией, что связывают с увеличением числа беременных, страдающих хронической артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением, а также возрастием доли курящих женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 100 тыс. случаев материнской смерти от преэклампсии, по данным Всемирной организации здравоохранения [7].

Основным звеном патогенеза преэклампсии, по мнению большинства исследователей, является нарушение плацентации с недостаточным преобразованием спиральных артерий матки, приводящее к снижению кровоснабжения и ишемии плаценты [8, 9]. Подобные изменения законо-

мерно отражаются на формировании ворсинкового дерева плаценты. В свою очередь, степень развития и соотношения компенсаторно-приспособительных и патологических процессов определяет выраженность заболевания и развитие дальнейших осложнений у женщины и плода, что определяет необходимость выяснения изменений ворсинкового дерева в наблюдениях преэклампсии.

Цель работы – анализ данных литературы о микроскопических изменениях структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии.

Приступая к характеристике структурных нарушений плаценты, следует указать, что для нормальной плацентации характерно внедрение цитотрофобласта в стенку матки. В результате такой инвазии клетки цитотрофобласта отмечаются как среди гладкомышечных клеток, так и среди эндотелиоцитов спиральных артерий матки, что запускает процессы ремоделирования ветвей маточных артерий в специфические маточно-плацентарные сосуды, характеризующиеся большой емкостью и низкой резистентностью. Цитотрофобласты при этом приобретают фенотип эндотелиальных клеток, включая поверхностные молекулы адгезии эндотелиоцитов [10], а сосуды приобретают способность обеспечивать оптимальное поступление кислорода и питательных веществ от матери к плаценте и развивающемуся плоду [11].

В основе развития преэклампсии лежит ингибирование второй волны трофобластической инвазии, в результате чего отмечается неполная инвазия цитотрофобласта в ткань матки, когда клетки цитотрофобласта располагаются

Таблица 1. Морфометрические характеристики ворсин плаценты при преэклампсии (M±m)			
Показатель	Преэклампсия	Контроль	Автор
Удельная площадь сечения ворсин на препарате, % от площади поля зрения	55,51±4,15	55,97±2,43	[14]
Удельная площадь синцитиотрофобласта ворсин, % от общей площади ворсин	13,22±3,34*	21,88±2,57	
Удельная площадь ядер синцитиотрофобласта ворсин, % от общей площади ворсин	7,89±2,56	11,06±1,90	
Удельная площадь цитоплазмы синцитиотрофобласта ворсин, % от общей площади ворсин	5,33±1,34*	10,83±1,00	[15]
Объем периферических ворсин, см <sup>3</sup>	179±17	219±19	
Поверхность ворсин, м <sup>2</sup>	9,38±0,18	11,1±0,67	
Длина ворсин, км	45,3±3,58	60,6±6,75	
Площадь сечения ворсин, мкм <sup>2</sup>	4190±774	3870±436	[16]
Периметр сечения ворсин, мкм	214±20	194±15	
Объем створчатых ворсин, см <sup>3</sup>	30±4	37±5	
Объем промежуточных ворсин, см <sup>3</sup>	44±7	44±5	
Объем терминальных ворсин, см <sup>3</sup>	143±17*	166±12	
Площадь поверхности створчатых ворсин, м <sup>2</sup>	0,4±0,0	0,5±0,1	
Площадь поверхности промежуточных ворсин, м <sup>2</sup>	1,4±0,2	1,6±0,1	
Площадь поверхности терминальных ворсин, м <sup>2</sup>	3,7±0,4	4,4±0,3	
Общая протяженность промежуточных ворсин, км	6,0±0,9	6,1±0,7	
Общая протяженность терминальных ворсин, км	32,8±3,9	34,5±3,5	
Диаметр промежуточных ворсин, мкм	126,5±3,5	116,7±3,7	[17]
Диаметр терминальных ворсин, мкм	57,4±1,5	59,6±1,4	
Удельная доля ворсин M±SD, %	58,5±8,7	50,7±11,2	[18]
Удельная доля межворсинкового пространства – медиана (min–max), %	34,2 (24,9–45,6)	43,8 (31,1–57,4)	
Удельная площадь сечения ворсин, %	65 <sup>g</sup>	52	[19]
Удельная площадь просвета сосудов в створчатых ворсинах, %	8 <sup>g</sup>	17	
Удельная площадь стенки сосудов в створчатых ворсинах, %	92 <sup>g</sup>	78	
Объем створчатых ворсин, см <sup>3</sup>	14±16	27±32	[20]
Объем промежуточных ворсин, см <sup>3</sup>	6±7*	15±16	
Объем терминальных ворсин, см <sup>3</sup>	117±52*	179±45	
Площадь поверхности створчатых ворсин, м <sup>2</sup>	0,2±0,2*	0,2±0,2	
Площадь поверхности промежуточных ворсин, м <sup>2</sup>	0,2±0,3	0,3±0,3	
Площадь поверхности терминальных ворсин, м <sup>2</sup>	9±4	12±2	
Общая протяженность створчатых ворсин, км	0,8±0,7	0,9±1,0	
Общая протяженность промежуточных ворсин, км	1,0±2,0	1,2±1,3	
Общая протяженность терминальных ворсин, км	44±21*	55±15	[21]
Объем межворсинкового пространства M±SD, см <sup>3</sup>	272±95	267±75	
Количество ворсин M±SD	188,5±16,9 <sup>g</sup>	128,8±9,2	
Площадь ворсин M±SD	4018,7±25,7 <sup>g</sup>	3028±34,7	
Периметр ворсин M±SD	267,5±12,1 <sup>g</sup>	187,1±7,9	
Диаметр ворсин M±SD	127,625±7,5 <sup>g</sup>	107,6±3,1	
Объем ворсин, мм <sup>3</sup>	4,4±0,2*	8,0±0,4	

Примечание. Здесь и в табл. 2. SD – стандартное отклонение, \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем, <sup>g</sup> $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

только в поверхностных слоях децидуальной оболочки и не изменяют свой фенотип [12]. Вследствие этого спиральные артерии не подвергаются ремоделированию, а остаются узкими и высокорезистентными [10, 13]. Несомненно, что развивающиеся нарушения маточно-плацентарного и внутриплацентарного кровотока закономерно приводят к нарушениям развития и функционирования плаценты.

Наиболее отчетливые и достоверные данные о структурных изменениях плаценты получены в результате морфометрических и стереометрических исследований ее компонентов (табл. 1) [14–21]. Так, согласно данным S.Daуна и соавт. [14], удельная площадь сечения ворсин на гистологических препаратах плаценты преэклампсии (55,51±4,15) практически не отличалась от показателей контрольной группы (55,97±2,43). При этом средние значения удельной площади ядер и цитоплазмы цитотрофобласта от общей

площади ворсины в наблюдениях преэклампсии на 28,7 и 50,8% были меньше соответствующих показателей контрольной группы.

В 2004 г. T.Mayhew и соавт. [15] было показано, что развитие преэклампсии сопровождается снижением объема периферических ворсин на 18,3%. В дальнейшем M.Egbo и соавт. [16] установили, что в наибольшей степени по сравнению с контрольными значениями был уменьшен объем створчатых ворсин (на 18,9%), в меньшей степени – терминальных ворсин (на 14,4%), а значения объема промежуточных ворсин не отличались от показателей контрольной группы. Согласно же исследованию A.Odibo и соавт. (2011 г.), в наибольшей степени был снижен объем промежуточных ворсин (на 60,0%), несколько меньше – створчатых ворсин (на 48,2%) и еще меньше – терминальных ворсин (на 34,6%).

Таблица 2. Морфометрические характеристики васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии (M±m)			
Показатель	Преэклампсия	Контроль	Автор
Площадь сечения капилляров ворсин, мкм <sup>2</sup>	278±34	283±20	[15]
Периметр сечения капилляров ворсин, мкм	47,5±3,95	46,5±2,51	
Объем капилляров периферических ворсин, см <sup>3</sup>	46,9±3,53	65,5±8,71	
Поверхность капилляров ворсин, м <sup>2</sup>	8,22±0,81	10,8±1,40	
Длина капилляров ворсин, км	172±87	233±33	[16]
Объем капилляров в промежуточных ворсинах, см <sup>3</sup>	8,8±1,1	9,0±1,2	
Объем капилляров в терминальных ворсинах, см <sup>3</sup>	38±5	36±5	
Общая протяженность капилляров промежуточных ворсин, км	35,0±4,8	30,9±4,2	
Общая протяженность капилляров терминальных ворсин, км	110,7±15,4	113,3±13,2	
Диаметр капилляров промежуточных ворсин, мкм	16,1±0,7	16,3±0,7	[19]
Диаметр капилляров терминальных ворсин, мкм	14,83±0,5	14,1±0,5	
Объем сосудов стволовых ворсин, см <sup>3</sup>	1,1±0,2*	0,4±0,6	
Объем сосудов промежуточных ворсин, см <sup>3</sup>	0,5±0,6	0,9±1,2	
Объем капилляров терминальных ворсин, см <sup>3</sup>	11±7	15±7	
Общая протяженность сосудов стволовых ворсин, км	3±3	6±17	
Общая протяженность сосудов промежуточных ворсин, км	7±12	6±9	[20]
Общая протяженность капилляров терминальных ворсин, км	249±152*	307±126	
Количество капилляров в ворсинах, M±SD	665,8±28,1 <sup>†</sup>	509,2±16,6	
Площадь капилляров ворсин M±SD	155,8±13,6 <sup>†</sup>	132,6±15,1	
Периметр капилляров ворсин M±SD	34,9±3,7 <sup>†</sup>	35,1±3,8	
Диаметр капилляров ворсин M±SD	16,8±1,9 <sup>†</sup>	16,2±1,7	
Индекс капилляризации M±SD, %	15,7±0,8 <sup>†</sup>	13,1±2,1	

Помимо изменений объемов ворсинкового дерева в литературе имеются данные и о значениях общей протяженности, площади поверхности и диаметрах различных видов ворсин при преэклампсии (см. табл. 1). По данным T.Maughew и соавт. [15], общая протяженность ворсин плаценты при преэклампсии составляет 45,3 км, что на 25,2% меньше значений нормальных плацент. Обращает на себя внимание, что в большей степени выражено снижение протяженности терминальных ворсин: от 4,9 [16] до 20,0% [19].

Наиболее важным показателем морфофункционального состояния ворсин является, на наш взгляд, площадь их поверхности. Наблюдения плацент при преэклампсии характеризуются более низкими значениями данного показателя (в терминальных ворсинах на 15,9–25,5% и в промежуточных ворсинах на 12,5–33,3% [19]), что свидетельствует об уменьшении поверхности обмена между ворсинами и материнской кровью периворсинкового пространства.

С другой стороны, выраженность обменных процессов между кровью плода и матери отражает состояние сосудов ворсин плаценты (табл. 2). По данным T.Maughew и соавт. [15], развитие преэклампсии характеризуется снижением протяженности, объема и площади поверхности капилляров периферических ворсин на 26,2, 28,4 и 23,9% соответственно по сравнению с показателями контрольной группы. Более низкие значения объемов сосудистого русла фигурируют и в исследовании A.Odibo и соавт. [19]: на 44,4% меньше в промежуточных ворсинах и на 26,7% – в терминальных ворсинах. При этом объем сосудов в стволовых ворсинах плацент при преэклампсии превышал нормальные значения в 2,75 раза ( $p<0,05$ ). По данным же M.Egbo и соавт. [16], в наблюдениях преэклампсии протяженность капилляров промежуточных ворсин превышала на 13,3% значения контрольной группы, а протяженность капилляров терминальных ворсин была ниже контрольного уровня на 2,3%. Объем же капилляров промежуточных ворсин, наоборот, был на 2,24% ниже, а объем капилляров терминальных ворсин – на 5,6% выше контрольных показателей.

Более того, в исследовании R.Mukherjee [20] было установлено значимое увеличение числа (на 30,8%) и площади сечения капилляров (на 17,4%) в ворсинах плаценты при

преэклампсии по сравнению с показателями контрольной группы. При этом рассчитанный авторами индекс васкуляризации ворсин на 19,8% превышал контрольный уровень ( $p<0,001$ ).

Следовательно, имеющиеся данные литературы свидетельствуют о большей степени о нарушениях развития и роста ворсин плаценты при преэклампсии. При нормальном развитии плаценты созревание ворсин характеризуется увеличением объема их капилляров при относительном уменьшении общего объема ворсин и диаметра капилляров [22]. В наблюдениях же преэклампсии отмечается уменьшение объема и площади поверхности всех компонентов ворсинкового дерева: терминальных, промежуточных и стволовых ворсин. Одновременно с этим также снижаются значения общей протяженности и общего объема капиллярного русла периферических ворсин.

Подобные изменения обусловлены неполным преобразованием спиральных артерий, вызывающим недостаточное поступление материнской крови к плаценте и, соответственно, снижение перфузии межворсинкового пространства. Однако нарушения кровотока отмечаются не только по спиральным артериям, но и в сосудах стволовых ворсин. Как мы уже указывали, J.Ducray и соавт. [18] выявили уменьшение просвета и увеличение толщины мышечной стенки артерий стволовых ворсин в наблюдениях преэклампсии по сравнению с нормотензивными беременными.

То есть для преэклампсии характерно развитие маточно-плацентарной гипоксии из-за недостаточного поступления кислородсодержащей крови в межворсинковое пространство. К этому следует также добавить и нарушения процессов обмена и перфузии кислорода в сосуды плода вследствие уменьшения поверхности обмена как самих терминальных и промежуточных ворсин, так и их капилляров. Поэтому для наблюдений преэклампсии характерно наличие как одного вида гипоксии, так и их комбинации, что отражается на разнообразии морфологических изменений плаценты, включая выраженность синцитио-капиллярных мембран, синцитиальных узлов, хорионических кист [23–26]. Подобные изменения ткани плаценты рассматриваются в качестве компенсаторно-приспособительных процессов, развивающихся в условиях гипоксии [27], и,

---

несомненно, приводящих к изменениям размеров ворсин плаценты.

Помимо гипоксического фактора важным звеном патогенеза преэклампсии считается нарушение процессов ангиогенеза, в том числе обусловленных изменениями экспрессии проангиогенных и противангиогенных факторов [28]. Действительно, кислород является ведущей молекулой, обеспечивающей оксигенацию плаценты и регулирующей продукцию ангиогенного фактора роста, процессы фетоплацентарного ангиогенеза и дифференциацию ворсинок [29].

Среди проангиогенных факторов следует упомянуть сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий митогенным эффектом по отношению к эндотелиальным клеткам. Именно благодаря связыванию VEGF с его рецептором 2-го типа (VEGFR-2), происходит активация процессов ангиогенеза в физиологических условиях путем усиления пролиферации и роста эндотелиальных клеток [30]. В первой половине физиологически развивающейся беременности, т.е. в условиях относительной гипоксии плаценты, повышенная экспрессия VEGF способствует процессам ангиогенеза, в том числе разветвленного ангиогенеза. Во 2-й половине беременности, характеризующейся повышением напряжения кислорода в циркулирующей крови, отмечается снижение уровня VEGF и, наоборот, повышение секреции плацентарного фактора роста (PlGF) [31]. В результате преобладают процессы неразветвленного ангиогенеза и происходит формирование терминальных ворсин [32].

В сыворотке же крови беременных, страдающих преэклампсией, были установлены более низкие концентрации VEGF и PlGF по сравнению с нормотензивными женщинами на тех же сроках беременности [33]. В исследовании R.Tripathi и соавт. [34] выявлено снижение уровня как растворимого VEGFR-2 в плазме крови, так и мембранного VEGFR-2 в структурах ворсин плаценты у беременных с преэклампсией. Нами при иммуногистохимическом исследовании ткани плацент, полученных от женщин с преэклампсией, установлено повышение экспрессии VEGF и VEGFR-1 при одновременном снижении экспрессии VEGFR-2 [35].

Кроме того, у беременных с клиническими проявлениями преэклампсии и за неделю до их появления отмечались более высокие концентрации растворимых форм эндотелина (sEng) и рецептора-1 VEGF (sVEGFR-1 или sFlt-1). Согласно данным S.Maunard и соавт. [36], в ткани плацент, полученных от беременных с преэклампсией, определяется увеличение содержания матричных РНК sFlt-1. Последний же фактор (sVEGFR-1) является выраженным антагонистом VEGF и PlGF, благодаря блокированию их взаимодействия с эндогенными рецепторами, что останавливает процессы ангиогенеза и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [37, 38]. Примечательно, что моделирование в эксперименте у беременных крыс гиперэкспрессии sFlt-1 имитировало клинические проявления преэклампсии [36].

Характеризуя значение ангиогенных факторов в патогенезе преэклампсии, следует указать на их роль и в развитии компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте. По нашему мнению, неоднозначность имеющихся литературных данных, в том числе представленных в табл. 1 и 2, о морфологических изменениях ворсин плаценты при преэклампсии может быть связана с различной степенью выраженности компенсаторных процессов. В этой связи наблюдения преэклампсии в отсутствие задержки роста плода, возможно, указывают на наличие процессов компенсации, а сочетание преэклампсии с признаками задержки роста плода отражает срыв компенсаторных процессов.

Суммируя сведения об изменениях структуры ворсин плаценты при преэклампсии, в том числе представленные в табл. 1 и 2, следует указать, что степень отклонения изученных параметров от значений контрольной группы отличается в различных исследованиях. Основной причиной подобных различий, видимо, является разнородность изученных плацент, обусловленная разными сроками гестации и видом преэклампсии.

Показатель	Ранняя преэклампсия	Контроль	Поздняя преэклампсия	Контроль
Объем межворсинкового пространства, см <sup>3</sup>	96,2±8*	144,5±12	96,2±8*	144,5±12
Объем створчатых ворсин, см <sup>3</sup>	20±3	32±5	38±7	41±6
Объем промежуточных ворсин, см <sup>3</sup>	34±8	47±6	53±9	42±7
Объем терминальных ворсин, см <sup>3</sup>	81±11*	152±24	193±17	175±14
Площадь поверхности створчатых ворсин, м <sup>2</sup>	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0	0,5±0,1
Площадь поверхности промежуточных ворсин, м <sup>2</sup>	1,0±0,2	1,5±0,2	1,8±0,2	1,6±0,2
Площадь поверхности терминальных ворсин, м <sup>2</sup>	2±0,3*	4±0,4	5±0,4	5±0,4
Протяженность промежуточных ворсин, км	3,5±0,9	5,2±1,1	7,8±1,3	6,7±0,8
Протяженность терминальных ворсин, км	19,4±3,7	30,3±4,1	42,4±4,1	37,0±5,0
Диаметр промежуточных ворсин, мкм	127±5	121±7	120±3	122±4
Диаметр терминальных ворсин, мкм	57±2	59±3	57±5	60±6
Объем капилляров промежуточных ворсин, см <sup>3</sup>	9±2	16±5	9±1	6±2
Объем капилляров терминальных ворсин, см <sup>3</sup>	17±4	30±4	36±3	26±7
Площадь поверхности капилляров промежуточных ворсин, м <sup>2</sup>	0,5±0,0	1,3±0,1	1,6±0,2	1,6±0,3
Площадь поверхности капилляров терминальных ворсин, м <sup>2</sup>	1,8±0,4	2,7±0,5	5,6±0,6	4,9±0,6
Диаметр капилляров промежуточных ворсин, мкм	17±1	16±1	16±1	16±1
Диаметр капилляров терминальных ворсин, мкм	14±1	14±1	15±1	14±1

\* $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим контролем.

Действительно, в результате ранее проведенного анализа гистологических и иммуногистохимических препаратов плаценты нами установлено, что морфометрические показатели ворсин и их капилляров зависят от степени тяжести преэклампсии [39]. Так, средние размеры терминальных ворсин меньше нормальных показателей на 19,1 и 15,1% при умеренной и тяжелой преэклампсии соответственно. А средние значения площади поперечного сечения и периметра капилляров терминальных ворсин обратно пропорциональны тяжести преэклампсии. Так, площадь и периметр одного капилляра ворсины при умеренной преэклампсии меньше соответствующих нормальных показателей на 21,5 и 15,2% соответственно, а при тяжелой форме – на 30,1 и 22,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). Рассчитанные же показатели степени васкуляризации ворсин меньше значений контрольной группы на 15,2% при умеренной и 16,8% при тяжелой форме преэклампсии [39].

Кроме того, важное клиническое значение имеет подразделение преэклампсии на раннюю и позднюю форму. Считается, что ранняя преэклампсия, развивающаяся до 34-й недели гестации, является заболеванием плода, сочетающимся с плацентарной недостаточностью, снижением массы плаценты и плода, а также с различными осложнениями со стороны беременной и плода [40–42]. Поздняя преэклампсия, развивающаяся с 34-й недели гестации, относится к заболеваниям матери с вторичным поражением микрососудов и относительно благоприятными исходами для плода и беременной [41, 43].

В этой связи особый интерес представляют исследования, направленные на выяснение структурных особенностей плаценты при ранней и поздней преэклампсии. В частности, заслуживают внимание данные M.Egbo и соавт. [44] о стереометрических характеристиках ворсинкового дерева (табл. 3). Авторы установили, что ранняя преэклампсия по сравнению с поздней формой характеризуется меньшими значениями протяженности, объема и площади поверхности ворсинкового дерева. В то же время при ранней преэклампсии по сравнению с группой раннего контроля отмечается уменьшение объема створчатых, промежуточных и терминальных ворсин на 36,5, 27,7 и 46,7% соответственно. При поздней форме преэклампсии по сравнению с соответствующим контролем снижен только объем створчатых ворсин (на 7,3%), а объем промежуточных и терминальных ворсин, наоборот, повышен на 26,2 и 10,3% соответственно. Средние значения площади поверхности створчатых ворсин при ранней преэклампсии не отличались от своих конт-

рольных показателей, а при поздней форме были ниже их на 20%. Площадь же поверхности промежуточных и терминальных ворсин была больше или не отличалась в наблюдениях поздней преэклампсии (на 12,5 и 0% соответственно) и меньше в наблюдениях ранней преэклампсии (на 33,3 и 50,0% соответственно).

Наряду с этим средние значения объема капилляров промежуточных и терминальных ворсин в группе ранней преэклампсии были меньше показателей раннего контроля на 43,8 и 43,3% соответственно, а при поздней преэклампсии, наоборот, были больше на 50,0 и 38,5% соответственно. Площадь поверхности капилляров в промежуточных и терминальных ворсинах была снижена в наблюдениях ранней формы преэклампсии и не отличалась или была повышена при поздней преэклампсии (табл. 3) [44].

Проведенные нами морфометрические исследования гистологических препаратов подтвердили зависимость изменений структур плаценты от формы преэклампсии [45]. В частности, наблюдения ранней преэклампсии по сравнению с поздней формой характеризовались более низкими значениями площади поперечного сечения терминальных ворсин и их капилляров, а также показателями степени васкуляризации ворсин.

Следует также добавить, что в результате проведенного иммуногистохимического исследования в плацентах женщин, страдавших ранней преэклампсией, установлены более низкие значения экспрессии VEGF и VEGFR-2 [46]. Наиболее выраженное снижение VEGF наблюдалось в мезенхимальных клетках, а VEGFR-2 – в синцитиотрофобласте терминальных ворсин. В наблюдениях поздней преэклампсии показатели экспрессии VEGF в эндотелиальных клетках капилляров терминальных ворсин не отличались от значений контрольной группы, а в синцитиотрофобласте и мезенхимальных клетках терминальных ворсин даже несколько их превышали.

По данным ряда клинических исследований [47, 48], у беременных с ранней преэклампсией определяются более высокие уровни циркулирующего PlGF по сравнению с наблюдениями поздней преэклампсии. В результате анализа плазмы крови беременных, страдающих ранней преэклампсией, выявлена также более высокая концентрация растворимой формы рецептора VEGF-1 (sVEGFR-1) по сравнению с нормотензивными беременными и женщинами, страдающими поздней преэклампсией [49]. Подобное увеличение плазменной концентрации sVEGFR-1 способствует снижению доступности циркулирующего VEGF к последующим развитием эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, согласно проведенному анализу данных литературы при преэклампсии отмечаются нарушения строения и васкуляризации ворсин плаценты, что, несомненно, указывает на их роль в развитии и прогрессировании данного осложнения беременности. В наблюдениях ранней преэклампсии регистрируются более низкие значения протяженности, площади поверхности и объема ворсин, а также степени их васкуляризации. Имеющаяся в литературе неоднозначность морфометрических и стереометрических показателей ворсин обусловлена, скорее всего, исследованием плацент на разных сроках гестации и различной степенью тяжести преэклампсии. Важным звеном патогенеза преэклампсии и фактором нарушения развития ворсин является изменение уровней проангиогенных и противангиогенных факторов роста, главным образом сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов. Для полноценного анализа причин и особенностей развития преэклампсии необходимо проведение комплексного макроскопического и микроскопического исследования плаценты.

#### Литература/References

1. Савельева ГМ, Ходжаева ЗС, Шалина РИ. Преэклампсия (прежнее название – гестоз), эклампсия. Акушерство: национальное руководство. Под ред. ГМ.Савельевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Saveleva GM, Hodzhaeva ZS, Shalina RI. Preeklampsiya (prezhnee nazvanie – gestoz), eklampsiya. Akusherstvo: nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. GM.Savelevoy i dr. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
2. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Aust New ZJ Obstet Gynecol* 2009; 49: 242–6.
3. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533–8.
4. Berg CJ, Mackay AP, Qin C, Callaghan WM. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1075–81.
5. Girouard J, Giguere Y, Moutquin J-M, Forest J-C. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. *Hypertension* 2007; 49: 1056–62.
6. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521–6.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367 (9516): 1066–74.
8. Myatt L. Role of placenta in pre-eclampsia. *Endocrine* 2002; 19: 103–11.
9. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G et al. Pre-eclampsia: An update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014; 65: 137–49.
10. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950–60.
11. Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 210–22.
12. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5: 47–65.
13. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152–64.
14. Daayana S, Baker P, Crocker I. An image analysis technique for the investigation of variations in placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 545–52.
15. Maybaw TM, Wijesekera J, Baker PN, Ong SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. *Placenta* 2004; 25: 829–33.
16. Eghor M, Ansari T, Morris N et al. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: How morphometrically different is the placenta? *Placenta* 2006; 27: 727–34.
17. Corr a RRM, Gilio DB, Cavellani CL et al. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of hypertensive syndromes in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 201–6.
18. Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 29–34.
19. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011; 32: 333–8.
20. Mukherjee R. Morphometric evaluation of preeclamptic placenta using light microscopic images. *Bio Med Res Int* 2014; 1: 293690. DOI: 10.1155/2014/293690
21. G ven D, Altunkaynak BZ, Altun G et al. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy. *Biotech Histochem* 2018; 93: 198–210.
22. Maybaw TM. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodelling of vascular endothelial cells. *Placenta* 2002; 23: 742–50.
23. Stanek J. Acute and chronic placental membrane hypoxic lesions. *Virchows Arch* 2009; 455: 315–22.
24. Лятин ВМ, Туманова УН, Щеголев АИ. Синцитиальные узелки в ворсинах плаценты при преэклампсии. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015; 4: 499. / Lyapin VM, Tumanova UN, Shchegolev AI. Sincitiialnye uzelki v vorsiinah placenty pri preeklampsii. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 499. [in Russian]
25. Лятин ВМ, Туманова УН, Щеголев АИ. Хорионические кисты в плаценте при преэклампсии. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015; 5: 163. / Lyapin VM, Tumanova UN, Shchegolev AI. Horiionicheskie kisty v placente pri preeklampsii. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 163. [in Russian]
26. Щеголев АИ. Современная морфологическая классификация поврежденной плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 16–23. / Shchegolev AI. Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdennoj placenty. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4: 16–23. [in Russian]
27. Милованов АП. Патология системы мать–плацента–плод. М.: Медицина, 1999. / Milovanov AP. Patologiya sistemy mat–placenta–plod. M.: Medicina, 1999. [in Russian]
28. Silasi M, Coben B, Karumanchi S, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37: 239–53.
29. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Maybaw TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25: 103–13.
30. Павлов КА, Дубова ЕА, Щеголев АИ. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. *Акушерство и гинекология*. 2011; 3: 11–6. / Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacentalnyy angiogenez pri normalnoj beremennosti: rol sosudistogo endotelialnogo faktora rosta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 3: 11–6. [in Russian]
31. Павлов КА, Дубова ЕА, Щеголев АИ. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 10–15. / Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacentalnyy angiogenez pri normalnoj beremennosti: rol placentalnogo faktora rosta i angiopoetinov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 10–15. [in Russian]
32. Kurz H, Wilting J, Sandau K, Christ B. Automated evaluation of angiogenic effects mediated by VEGF and PlGF homo- and heterodimers. *Microvasc Res* 1998; 55: 92–102.
33. Livingston JC, Chin R, Haddad B et al. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1554–7.
34. Tripathi R, Rath G, Ralhan R et al. Soluble and membranous vascular endothelial growth factor receptor-2 in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Yonsei Med J* 2009; 50: 656–66.
35. Дубова ЕА, Павлов КА, Лятин ВМ и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в ворсинах плаценты беременных с преэклампсией. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 12: 761–5. / Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, et al. Faktor rosta endotelija sosudov i ego receptory v vorsiinah placenty beremennyh s preeklampsiej. *Byul. eksperim. biologii i mediciny*. 2012; 12: 761–5. [in Russian]
36. Maynard SE, Min JY, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–58.

37. *Abmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. Circ Res* 2004; 95: 884–91.
38. *Abmad S, Hewett PW, Al-Ani B et al. Autocrine activity of soluble Flt-1 controls endothelial cell function and angiogenesis. Vasc Cell* 2011; 3: 15. DOI: 10.1186/2045-824X-3-15
39. Щеголев АИ, Дубова ЕА, Павлов КА и др. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012; 7: 104–7. / *Sbegolev AI, Dubova EA, Pavlov KA. i dr. Morfometricheskaya harakteristika terminalnyh vorsin placenty pri preeklampsii. Byul. eksperim. biologii i mediciny.* 2012; 7: 104–7. [in Russian]
40. *Ible BU, Long P, Oats J. Early onset preeclampsia: recognition of underlying renal disease. Br Med J* 1987; 294: 79–81.
41. *Obed SA, Aniteye P. Birth weight and ponderal index in preeclampsia: a comparative study. Ghana Medical J* 2006; 40: 8–13.
42. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 25–31. / *Hodzhaeva ZS, Sbmakov RG, Kogan EA. i dr. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti, placenta i placentarnaya plosbadka pri rannej i pozdnej preeklampsii. Akusberstvo i ginekologiya.* 2015; 4: 25–31. [in Russian]
43. *Dissanayake VH, Samarasinghe HD, Morgan L et al. Morbidity and mortality associated with preeclampsia at two tertiary care hospitals in Sri Lanka. J Obstet Gynecol Res* 2007; 33: 56–62.
44. *Egbor M, Ansari T, Morris N et al. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. BJOG* 2006; 113: 580–9.
45. Щеголев АИ, Ляпин ВМ, Туманова УН. и др. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. Арх. патологии. 2016; 1: 13–8. / *Sbegolev AI, Lyapin VM, Tumanova UN. i dr. Gistologicheskie izmeneniya placenty i vaskulyarizaciya ee vorsin pri rannej i pozdnej preeklampsii. Arb. patologii.* 2016; 1: 13–8. [in Russian]
46. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А. и др. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2014; 2: 35–40. / *Vodneva DN, Romanova VV, Dubova EA. i dr. Kliniko-morfologicheskie osobennosti rannej i pozdnej preeklampsii. Akusberstvo i ginekologiya.* 2014; 2: 35–40. [in Russian]
47. *Wikstrom AK, Larrson A, Eriksson UJ et al. Early postpartum changes in circulating pro- and anti-angiogenic factors in early-onset and late-onset preeclampsia. Acta Obstet Gynecol* 2008; 87: 146–153.
48. *Hernandez-Diaz S, Tob S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. BMJ* 2009; 338: 1–5.
49. *Crispi F, Lhurba E, Dominguez C et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 303–9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Щеголев Александр Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: ashegolev@oparina4.ru

**Туманова Ульяна Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

**Ляпин Вячеслав Михайлович** – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»