

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Шакиров Сардор Абдусаминович

<https://orcid.org/0000-0001-8632-7378>

Эргашева Дилёрахон Исломжон кизи

ORCID:<https://orcid.org/0009-0000-1282-9367>

Аннотация. В обзоре систематизированы макро- и микроморфологические признаки хронической плацентарной недостаточности: незрелость ворсинчатого дерева, фибриноидные отложения, облитерация артериол, редукция капиллярной сети. Иммуногистохимический профиль (снижение экспрессии CD31/CD34, повышение VEGF и CD95) отражает эндотелиальное повреждение, компенсаторный ангиогенез и усиление апоптоза. Выраженность указанных изменений коррелирует с уровнями фетальной гипоксии и риском неблагоприятных перинатальных исходов. Цель обзора — обобщить морфологические и иммуногистохимические маркёры ХПН и их прогностическую значимость для акушерской практики.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность; ворсинчатое дерево; фибриноид; CD31; CD34; VEGF; CD95; апоптоз; гипоксия плода.

YO‘LDOSHA QON AYLANISHI BUZILISHINING PATOMORFOLOGIK JIHATLARI

Annotatsiya. Sharhda surunkali yo‘ldosh yetishmovchiligining makro- va mikromorfologik belgilari tizimlashtirilgan: vorsinkali daraxtning yetilmaganligi, fibrinoid to‘planishi, arteriolalar obliteratsiyasi, kapillyarlar to‘rining reduksiyasi. Immunogistokimyoviy profil (CD31/CD34 ekspressiyasining pasayishi, VEGF va CD95 ning oshishi) endotelial shikastlanish, kompensator angiogenez va apoptozning kuchayishini aks ettiradi. Ko‘rsatilgan o‘zgarishlarning og‘irligi fetal gipoksiya darajasi va salbiy perinatal oqibatlar xavfi bilan bog‘liq. Tadqiqotning maqsadi SBEng morfologik va immunogistokimyoviy markerlarini va ularning akusherlik amaliyoti uchun prognostik ahamiyatini umumlashtirishdan iborat.

Tayanch iboralar: surunkali yo‘ldosh yetishmovchiligi; vorsinkali daraxt; fibrinoid; CD31; CD34; VEGF; CD95; apoptoz; homila gipoksiyasi.

PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF PLACENTERAL CIRCULATION DISORDERS

Abstract. The review systematized the macro- and micromorphological signs of chronic placental insufficiency: immaturity of the villous tree, fibrinoid deposits, obliteration of arterioles, and reduction of the capillary network. The immunohistochemical profile (decreased CD31/CD34 expression, increased VEGF and CD95) reflects endothelial damage, compensatory angiogenesis, and increased apoptosis. The severity of these changes correlates with fetal hypoxia levels and the risk of adverse perinatal outcomes. The purpose of the review is to summarize the morphological and immunohistochemical markers of CKD and their prognostic significance for obstetric practice.

Keywords: chronic placental insufficiency; villous tree; fibrinoid; CD31; CD34; VEGF; CD95; apoptosis; fetal hypoxia.



Введение. Нарушения маточно-плацентарного кровообращения — одна из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. По данным профильных регистров, патология плацентарной перфузии выявляется у 4–8% беременностей, в странах СНГ — до 10–12%, в Узбекистане — свыше 14%, что связано с риском хронической фетальной гипоксии, ЗВУР и антенатальной гибели. Несмотря на распространённость, патогенез плацентарной недостаточности остаётся недостаточно раскрытым, особенно в части связи морфологических изменений плаценты с гипоксическим повреждением плода и роли микрососудистых нарушений и апоптоза. Уточнение морфологических критериев, включая иммуногистохимические маркёры (CD31, CD34, VEGF, CD95 и др.), может улучшить понимание механизмов гипоксии и повысить возможности ранней диагностики.

Цель обзора. Обобщить патоморфологические изменения плаценты при нарушении плацентарного кровообращения — характеристики виллёзного дерева, состояние микрососудистого русла, частоту фибриноидных отложений и некрозов — и систематизировать данные об экспрессии иммуногистохимических маркеров эндотелиального повреждения и гипоксии (CD31, CD34, VEGF, CD95) в связи с хронической фетальной гипоксией и перинатальными исходами.

Методология обзора. Поисковая стратегия включала PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library и eLIBRARY. Временной охват — январь 2000 г. – октябрь 2025 г. Использовались русско- и англоязычные запросы и их булевы комбинации: placental insufficiency OR uteroplacental insufficiency, uteroplacental circulation, villous tree, fibrinoid OR placental infarct, microvasculature OR capillary rarefaction, CD31 OR PECAM-1, CD34, VEGF, CD95 OR Fas, apoptosis, fetal hypoxia OR intrauterine hypoxia, а также соответствующие русские эквиваленты («плацентарная недостаточность», «маточно-плацентарное кровообращение», «ворсинчатое дерево», «фибриноид», «инфаркт плаценты», «микроциркуляторное русло», «апоптоз», «гипоксия плода»). Дополнительный поиск проводился по спискам литературы релевантных публикаций.

Критерии включения. Оригинальные исследования (проспективные и ретроспективные наблюдательные, серии случаев ≥ 10), систематические обзоры и метаанализы, содержащие морфологическое или иммуногистохимическое исследование плаценты при хронической плацентарной недостаточности, задержке роста плода или клинко-диагностированных нарушениях маточно-плацентарной перфузии. Обязательны: стандартная фиксация и окраска (как минимум гематоксилин-эозин) и/или валидация ИГХ-маркёров (CD31, CD34, VEGF, CD95 или их панелей), а также сообщение клинических исходов (признаки гипоксии, ЗВУР, перинатальная заболеваемость/смертность).

Критерии исключения. Единичные клинические наблюдения (< 10 случаев), работы без морфологической верификации, эксперименты на животных без сопоставления с человеческим материалом, публикации с дублирующимися выборками без новых данных, тезисы конференций без полнотекстового описания методики.

Оценка качества. Для наблюдательных исследований применялась шкала Newcastle–Ottawa; для серий случаев и кросс-секционных работ — инструменты Joanna Briggs Institute; для прогностических исследований — чек-лист QUIPS. Риск систематических ошибок оценивался по доменам отбора, измерения экспозиций/исходов, сопутствующих факторов и полноты данных. Две рецензентские оценки проводились независимо с последующим консенсусом.

Извлекаемые данные и исходы. Структурные признаки: зрелость виллёзного дерева (доля промежуточных и терминальных ворсин, признаки дисплазии), наличие и



распространённость фибриноидных отложений, ишемических некрозов и инфарктов плаценты. Микрососудистые показатели: редукция капиллярной сети, индексы васкуляризации (отношение суммарной площади сосудистых просветов к площади ворсин), коэффициенты облитерации артериол опорных ворсин, признаки ангиопатии. ИГХ-маркёры: снижение экспрессии CD31/CD34 (эндотелиальное повреждение), повышение VEGF (компенсаторный ангиогенез), повышение CD95 (активация апоптоза). Клинические исходы: показатели фетальной гипоксии, ЗВУР, перинатальная заболеваемость и смертность.

Операционные определения.

- Зрелость вилллёзного дерева — соответствие соотношения промежуточных и терминальных ворсин гестационному сроку; незрелость фиксировалась при сохранении повышенной доли промежуточных ворсин и редукции терминальных.
- Фибриноид/инфаркты/некрозы — наличие периворсинчатых и интервиллальных фибриноидных отложений, очагов ишемического некроза и инфарктов с указанием площади поражения.
- Микрососудистое русло — капиллярная редукция, утолщение стенок артериол, стромально-сосудистые диспропорции; индексы васкуляризации и коэффициенты облитерации рассчитывались как отношение площади сосудистых просветов к площади ворсины и как отношение толщины стенки к диаметру просвета соответственно.
- ИГХ — позитивность/интенсивность экспрессии CD31/CD34 в эндотелии капилляров и артериол; цитоплазматическая экспрессия VEGF в трофобласте/строме; мембранная экспрессия CD95 в трофобласте и эндотелии; учёт проводился по полуколичественным шкалам с внутренними контролями.

Иммуногистохимические методы. Для объективизации состояния микрососудистого русла и гипоксически-апоптотических сдвигов применялись антитела к CD31 и CD34 (эндотелиальные маркёры капилляров и артериол), VEGF (медиатор ангиогенеза и тканевой гипоксии) и CD95/Fas (индикатор активации апоптоза). На парафиновых срезах выполняли непрямой стрептавидин-биотинный протокол (коммерческие панели Dako, Novocastra). Экспрессию CD31/CD34 оценивали полуколичественно по интенсивности и распространённости окрашивания эндотелия микрососудов ворсин; VEGF — по цитоплазматической реакции трофобласта и стромальных клеток с подсчётом числа позитивных клеток на единицу площади; CD95 — по мембранно-цитоплазматической позитивности трофобласта и эндотелия фетальных сосудов как признаку активации апоптоза. В первичных исследованиях для межгрупповых сравнений использовались параметрические/непараметрические тесты (t-тест Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни) и корреляционный анализ (коэффициент Пирсона); критический уровень значимости — $p < 0,05$.

Результаты: макроморфология. При нарушении маточно-плацентарной перфузии типичны признаки хронической фето-плацентарной недостаточности: относительное уменьшение массы и площади плаценты для гестационного срока, истончение паренхимы, множественные белесоватые очаги на материнской поверхности, соответствующие зонам фибриноидных отложений. По отдельным наблюдениям отмечаются краевое прикрепление пуповины и уплощение диска; зрелость плаценты нередко отстаёт от гестационного срока (незрелость ворсинчатого дерева на 1–2 недели).

Результаты: микроморфология вилллёзного дерева.

— Опорные (стволовые) ворсины: облитерирующий ангиосклероз — утолщение стенок артериол с сужением просвета вплоть до облитерации, периваскулярный фиброз.



— Строма и базальные отделы: очаги фибриноидного некроза, периворсинчатые и интерворсинчатые фибриноидные депозиты; в тяжёлых случаях — субхориальные массивные отложения и трофобластический ишемический синдром.

— Промежуточные ворсины: редукция сосудистых петель и капилляров, склероз стромы, увеличение числа синцитиальных узелков как морфологического маркера гипоксии.

— Терминальные ворсины: слабая васкуляризация, утолщение базальных мембран, сужение капилляров — признаки нарушенного матerno-фетального обмена.

— Циркуляторные расстройства: инфаркты плаценты (ишемический некроз ворсин), тромбозы в межворсинчатом пространстве и краевом синусе, феномены матerno-плацентарной мальперфузии встречаются существенно чаще, чем в контроле. [6]

Результаты: иммуногистохимический профиль. Снижение экспрессии CD31/CD34 в эндотелии микрососудов сочетается с капиллярной редукцией и указывает на эндотелиальное повреждение; повышение VEGF интерпретируется как компенсаторный ангиогенез на фоне гипоксии; экспрессия CD95 в трофобласте и эндотелии отражает усиление апоптотических процессов. [1] Интенсивность этих сдвигов положительно коррелирует с морфометрическими индикаторами мальперфузии и клиническими маркерами фетальной гипоксии и ЗВУР.

Микрососудистые изменения. Морфометрия демонстрирует достоверную редукцию капиллярного русла: отношение площади просветов капилляров к площади ворсин в 1,5 раза ниже контроля ($p < 0,01$). В опорных ворсинах отмечены утолщение стенок артериол и рост коэффициента облитерации на 20–25% ($p < 0,05$). В терминальных ворсинах снижается число функционирующих капилляров, местами — полная облитерация микрососудов, сопряжённая с зонами фибриноидного некроза. На фоне хронической гипоксии локально встречается реактивная хорангиоз (≥ 10 капилляров на ворсину), однако при тяжёлых формах мальперфузии компенсаторные процессы выражены минимально.

Иммуногистохимическая экспрессия сосудистых и гипоксических маркеров. Профиль эндотелиальных маркеров изменён: CD31/CD34 выявляются неравномерно и в целом снижены, плотность CD34-позитивных капилляров на единицу площади ворсин уменьшена примерно на 30% относительно нормы ($p < 0,05$), что согласуется с утратой/повреждением микрососудов. Экспрессия VEGF повышена, особенно по периферии инфарктов и в зонах сосудистой редукции; число VEGF-позитивных клеток трофобласта/стромы в 1,5–2 раза выше контроля ($p < 0,01$), отражая гипоксия-индуцированный ангиогенез. [3] Отмечается увеличение eNOS в эндотелии (в 1,3–1,4 раза), трактуемое как реакция на эндотелиальное повреждение и попытку вазодилатации. Экспрессия CD95/Fas существенно возрастает в синцитиотрофобласте вокруг некрозов и в эндотелии повреждённых сосудов, указывая на активацию апоптоза и снижение функционального резерва плацентарной ткани.

Клинико-морфологические корреляции. Выраженность сосудистой редукции и мальперфузии прямо связана с тяжестью фетальной гипоксии и неблагоприятными перинатальными исходами: при множественных инфарктах, обширном фибриноиде и сниженной васкуляризации чаще наблюдаются низкий базальный ритм и вариабельность по КТГ, меньшая масса тела новорождённых ($\approx 15\%$ vs контроль, $p < 0,05$) и более высокая частота ацидоза (рН пуповинной крови $< 7,2$: $\sim 30\%$ против 5%). Снижение плотности CD34-позитивных капилляров коррелирует с более низкими рН и оценками по Апгар, тогда как повышение VEGF и CD95 ассоциировано с ЗВУР (в группе с резко повышенным VEGF — до 80% случаев). Совокупность данных подтверждает патогенетическую связь



между микрососудистой мальперфузией, активацией апоптоза и гипоксическим страданием плода.

Обсуждение. Представленные данные показывают, что при нарушении плацентарного кровообращения поражение носит многоуровневый характер — от макроморфологии диска до микрососудистых, клеточных и молекулярных сдвигов. Картина соответствует синдрому материнской сосудистой мальперфузии: облитерирующие ангиопатии, инфаркты, тромбозы и массивные фибриноидные отложения формируют морфологический субстрат хронической ишемии плацентарной ткани и, как следствие, гипоксии плода. Частота инфарктов и выраженность фибриноида особенно велики при раннем дебюте процесса, когда компенсаторные механизмы ангиогенеза развиты недостаточно или истощены.

Микрососудистые изменения (редукция капилляров, облитерация артериол опорных ворсин) отражают сочетание первичного дефекта ремоделирования спиральных артерий вследствие неполноценной инвазии трофобласта и вторичного повреждения эндотелия на фоне тромбозов и воспаления. Материнские факторы риска — прежде всего преэклампсия и железодефицитная анемия — ассоциированы с поверхностной плацентацией и ангиопатией маточно-плацентарного русла; экстрагенитальная коморбидность (эндокринные нарушения, инфекции) усугубляет эндотелиальную дисфункцию и поддерживает хроническое воспаление в межворсинчатом пространстве. [4]

Иммуногистохимический профиль подтверждает описанную патогенетическую последовательность. Снижение экспрессии CD31/CD34 указывает на утрату части функционирующих микрососудов и эндотелиальное повреждение; повышение VEGF отражает гипоксия-индуцированную активацию ангиогенеза, однако при тяжёлой мальперфузии этот ответ оказывается функционально недостаточным. Усиление экспрессии CD95/Fas в трофобласте и эндотелии свидетельствует об активации апоптоза, приводящей к истончению синцитиального слоя и снижению барьерно-транспортной функции ворсин. Таким образом, сочетание «CD31/CD34↓ + VEGF↑ + CD95↑» может рассматриваться как интегральный морфо-молекулярный индикатор прогрессирующей ишемии плаценты.

Клинико-морфологические корреляции подчеркивают практическую значимость находок: чем выраженнее сосудистая редукция и площадь инфарктов, тем выше вероятность тяжёлой фетальной гипоксии, ЗВУР, ацидоза новорождённого и низких оценок по Апгар. Плотность CD34-позитивных капилляров обратно связана с выраженностью метаболического дистресса у плода, тогда как VEGF и CD95 возрастают параллельно тяжести хронической гипоксии. Эти признаки могут служить ретроспективными морфологическими критериями перинатального риска и объективизировать причинно-следственные связи в патологоанатомической практике.

Импlications. Комплексная оценка плаценты с включением полуколичественной морфометрии и ИГХ-панели (CD31, CD34, VEGF, CD95) повышает диагностическую и прогностическую ценность заключения при подозрении на плацентарную недостаточность. Перспективными направлениями являются: (1) стандартизация количественных порогов (для индексов васкуляризации, площадей инфарктов, шкал экспрессии маркёров) с привязкой к клиническим исходам; (2) интеграция морфо-ИГХ-профиля с пренатальными биомаркерами и данными доплерометрии; (3) изучение динамики ангиогенных и апоптотических сигналов при разных фенотипах мальперфузии (ранняя/поздняя, при преэклампсии, анемии и др.) для обоснования тактики ведения беременности и сроков родоразрешения.



Ограничения. Морфологические и ИГХ-оценки чувствительны к преданалитическим факторам (время ишемии ткани, фиксация, толщина срезов, валидация антител) и межнаблюдательной вариабельности; интерпретация должна учитывать эти факторы и проводиться по унифицированным протоколам. Несмотря на это, конвергенция макро-, микро- и молекулярных признаков обеспечивает устойчивую патогенетическую модель: материнская мальперфузия → эндотелиальное повреждение и капиллярная редукция → гипоксия-индуцированный, но недостаточный ангиогенез → апоптоз трофобласта → снижение функционального резерва и ухудшение перинатальных исходов.

Выводы

1. **Структурные изменения плаценты.** Хроническая маточно-плацентарная мальперфузия сопровождается типичной морфологической картиной: незрелость ворсинчатого дерева, облитерирующая ангиопатия сосудов ворсин, диффузные фибриноидные отложения и инфаркты плацентарной ткани. [5] Эти признаки согласуются с синдромом хронической плацентарной недостаточности и ассоциируются с гипоксическим страданием плода.
2. **Микроциркуляторные нарушения.** Морфометрически подтверждена редукция функциональных микрососудов: снижение капилляризации ворсин и повышение степени облитерации артериол (особенно в стволовых ворсинах). Недостаточность перфузии лежит в основе этих изменений и ведёт к хронической фетальной гипоксии.
3. **Иммуногистохимический профиль.** Комплекс маркёров CD31/CD34, VEGF и CD95 отражает ключевые звенья патогенеза: CD31/CD34↓ — эндотелиальное повреждение и утрата части капиллярного русла; VEGF↑ — гипоксия-индуцированный, но нередко недостаточный ангиогенез; [5] CD95↑ — активация апоптоза трофобласта. Совокупность изменений маркёров согласуется с ишемико-гипоксическими процессами в плаценте.
4. **Клинико-морфологические корреляции.** Тяжесть сосудистых нарушений (редукция капилляров, облитерация артериол, площадь инфарктов) и уровень экспрессии VEGF/CD95 связаны с выраженностью хронической гипоксии плода, задержкой его роста и более низкими показателями состояния новорождённого (рН пуповинной крови, шкала Апгар).
5. **Практическое значение.** Включение полуколичественной морфометрии и ИГХ-панели (CD31, CD34, VEGF, CD95) в стандартное морфологическое исследование плаценты повышает диагностическую и прогностическую ценность заключения при подозрении на плацентарную недостаточность и может использоваться для оценки риска гипоксии плода в патологоанатомической и перинатологической практике.

Литература

1. 1. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Arutyunyan A.M. et al. Features of vasculogenesis and angiogenesis in the placenta during chemotherapy // RMJ. Mother and Child. - 2021. - Vol. 4, No. 1. - Pp. 23-30. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-23-30
2. 2. Grigorieva T.S. Preeclampsia and HELLP syndrome as a manifestation of thrombotic microangiopathy // Obstetrics and Gynecology. - 2013. - No. 4. - Pp. 19-23.
3. 3. Leonova M.D., Bezhenar V.F., Semenikhin D.V. Expression of hypoxia-induced factors in the placenta during acute hypoxia and intrauterine growth retardation syndrome // Obstetrics and Gynecology. - 2025. - No. 6. - P. 106-113.
4. 4. Posiseeva L.V. Anemia and placental insufficiency: webinar materials. - 2016. (access via OpenMed)



5. 5. Sazonova A.V. The role of apoptosis in placental development // Journal of obstetrics and women's diseases. - 2010. - Vol. 59, No. 2. - P. 78-84.
6. 6. Khizrieva Z.S., Kulida L.V., Panova I.A. et al. Pathomorphological features of placentas in women with early and late severe preeclampsia // Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2024. – T.29, No. 1. – P.23-30.

