

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17605921>

Мирзарахимова Севар Жахонгир кизи

Аннотация (на русском языке)

Данная работа посвящена анализу трёх тесно взаимосвязанных хронических воспалительных патологий плаценты: villitis of unknown etiology (ВУЭ), хроническому гистиоцитарному интервиллезиту (ХГИ) и массивному перивиллезному отложению фибрина (МПФД). Эти заболевания характеризуются выраженной инфильтрацией плацентарной ткани материнскими иммунокомпетентными клетками и структурным нарушением межворсинчатого пространства, где осуществляется газообмен между организмом матери и плода. Подобные воспалительные процессы играют ключевую роль в нарушении плацентарной перфузии, формировании фетоплацентарной недостаточности и развитии неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова

хроническое воспаление плаценты, villitis of unknown etiology, гистиоцитарный интервиллезит, перивиллезное отложение фибрина, иммунопатология.

Abstract (in English)

This study is devoted to the analysis of three closely related chronic inflammatory placental disorders: villitis of unknown etiology (VUE), chronic histiocytic intervillitis (CHI), and massive perivillous fibrin deposition (MPFD). These pathologies are characterized by marked infiltration of placental tissue with maternal immune cells and structural disruption of the intervillous space, where gas exchange between the mother and the fetus occurs. Such inflammatory reactions play a critical role in impaired placental perfusion, the development of fetoplacental insufficiency, and adverse perinatal outcomes.

Keywords

chronic placental inflammation, villitis of unknown etiology, histiocytic intervillitis, perivillous fibrin deposition, immunopathology.

Annotatsiya (o'zbek tilida, lotin yozuvi)

Ushbu ish platsentaning uchta o'zaro chambarchas bog'liq surunkali yallig'lanish kasalliklarini tahlil qilishga bag'ishlangan: noma'lum etiologiyali villit (VUE), surunkali gistiositar intervillozit (XGI) va masshtabli perivilloz fibrin to'planishi (MPFD). Ushbu patologiyalar ona immunokompetent hujayralarining platsenta to'qimasiga kirib borishi va intervilloz fazoning strukturaviy buzilishi bilan tavsiflanadi. Bunday yallig'lanish jarayonlari platsenta perfuziyasining buzilishida, fetoplatseantar yetishmovchilik va noxush perinatal oqibatlarining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar

platsentaning surunkali yallig'lanishi, noma'lum etiologiyali villit, gistiositar intervillozit, perivilloz fibrin to'planishi, immunopatologiya.

Введение

На современном этапе данные формы плацентарной патологии могут быть выявлены исключительно посредством гистоморфологического исследования плацентарных тканей после завершения беременности. Все три состояния имеют высокую склонность к рецидивированию при последующих беременностях, что подчёркивает их клиническую значимость в контексте репродуктивных потерь [1-4,6,8,10].

Виллит неизвестной этиологии (ВУЭ) представляет собой воспалительное поражение ворсинчатого хориона, при котором наблюдается деструктивная инфильтрация ворсин $CD8^+$ Т-лимфоцитами материнского происхождения, сопровождающаяся активацией плодных макрофагов (клеток Хофбауэра). Диагноз ВУЭ устанавливается исключительно после исключения инфекционной природы воспаления. Известно, что частота ВУЭ увеличивается с прогрессированием беременности, и в ряде случаев он может наблюдаться при физиологическом течении гестации. Однако тяжёлые ранние формы виллита коррелируют с развитием задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) и привычным невынашиванием беременности, что указывает на его патогенетическую роль в нарушении плацентарной перфузии и трофики [3-5,7,9].

Хронический гистиоцитарный интервиллезит (ХГИ) характеризуется интенсивной инфильтрацией межворсинчатого пространства $CD68^+$ гистиоцитами материнского происхождения. Патология ассоциируется с широким спектром неблагоприятных исходов, включая самопроизвольные выкидыши в первом триместре, выраженную фетоплацентарную недостаточность, тяжёлую задержку роста плода и антенатальную гибель на поздних сроках беременности. Следует отметить, что интервиллезное

накопление гистиоцитов может быть вторичным признаком инфекционного поражения, включая SARS-CoV-2-инфекцию, однако такие случаи, как правило, не имеют тенденции к рецидиву. Таким образом, диагноз ХГИ требует обязательного исключения инфекционной этиологии [11-14,17].

Установлено, что женщины, страдающие рецидивирующим ХГИ, а также члены их семей нередко имеют предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, что позволяет предположить аллоиммунный характер патогенеза данного синдрома. Это послужило основанием для разработки и клинического применения иммуносупрессивных подходов в профилактике рецидивов ХГИ, включая использование глюкокортикостероидов, антиагрегантов и иммуномодулирующих препаратов [15,16,18,19].

Массивное перивиллезное отложение фибрина (МПФД) диагностируется при занятии фибрином более 25% межворсинчатого пространства плаценты. Данное состояние сопровождается грубым нарушением фетоплацентарного кровотока, что клинически проявляется задержкой роста плода и высоким риском поздней внутриутробной гибели. Хотя МПФД не является воспалительным процессом в строгом смысле, оно часто сочетается с ВУЭ и ХГИ, образуя комплексные воспалительно-дистрофические поражения плаценты [20-22,24-25].

В представляемом обзоре систематизированы актуальные данные о распространённости, диагностических критериях, патоморфологических характеристиках и иммунопатогенезе указанных состояний. Особое внимание уделено возможностям ранней диагностики и профилактики рецидивов при хронических воспалительных плацентарных синдромах, поскольку именно эти формы патологии вносят значительный вклад в структуру рецидивирующих неблагоприятных исходов беременности — от привычного невынашивания до антенатальной гибели плода [23,27].

Выкидыш, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода и мертворождение представляют собой сложные полиэтиологические состояния, оказывающие значительное влияние не только на здоровье женщины, но и на психоэмоциональное состояние семьи и экономические показатели системы здравоохранения [1-3,25,26]. На национальном и международном уровнях реализуются многочисленные программы, направленные на снижение частоты данных осложнений беременности [4,5,14,28,29]. Несмотря на значительные достижения в области перинатальной медицины, почти половина случаев антенатальной гибели плода остаётся этиологически неустановленной [6,17]. Однако около одной трети подобных случаев связывают с патологическими изменениями

плаценты, выявляемыми при гистоморфологическом исследовании [7,8,10,16,17].

К числу наиболее значимых патологий, ассоциированных с неблагоприятными исходами беременности, относятся три хронических плацентарных синдрома: villitis of unknown etiology (ВУЭ), хронический гистиоцитарный интервиллезит (ХГИ) и массивное перивиллезное отложение фибрина (МПФД). Эти состояния принципиально отличаются от других хронических воспалительных поражений плаценты — таких как хронический децидуит или хронический хориоамнионит — благодаря своей тесной ассоциации с привычным невынашиванием беременности, задержкой роста плода и внутриутробной гибелью [8].

Особый клинический интерес данные формы патологии представляют именно из-за их склонности к рецидивированию, что значительно повышает их значение для акушерской практики, несмотря на сравнительно низкую распространённость. Согласно литературным данным, villitis of unknown etiology выявляется в 5–15% исследованных плацент, хронический гистиоцитарный интервиллезит — примерно в 0,2%, а массивное перивиллезное отложение фибрина — в 0,5% случаев [9–11,26].

Патогенетические механизмы этих заболеваний до настоящего времени изучены недостаточно полно, а надёжные биомаркеры и терапевтические стратегии, позволяющие прогнозировать или предотвращать рецидив в последующих беременностях, ещё не разработаны [12,13,27–30].

На рисунке 1 Типичные морфологические характеристики плаценты при villitis of unknown etiology (ВУЭ), хроническом гистиоцитарном интервиллезите (ХГИ) и массивном перивиллезном отложении фибрина (МПФД).

(А) Гистологический срез плаценты, окрашенный гематоксилином и эозином, демонстрирует нормальную структуру плаценты на сроке 35 недель гестации. Отмечаются неизменённые ворсинки хориона (указаны стрелками) и физиологическое наличие материнских эритроцитов в межворсинчатом пространстве (обведены овалом).

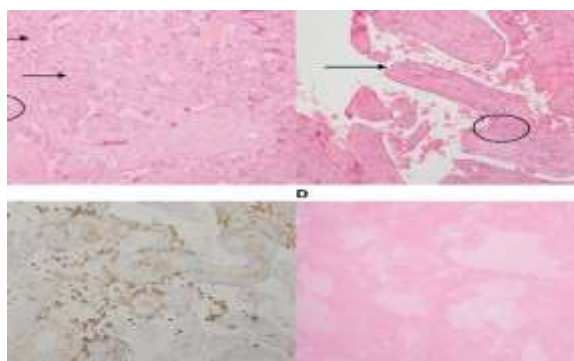
(В) Гистологическая картина при villitis of unknown etiology (ВУЭ): выраженная инфильтрация стромы ворсин материнскими Т-лимфоцитами, агглютинация ворсинок (обведена овалом), очаговое разрушение трофобластического покрова (указано стрелкой).

(С) Хронический гистиоцитарный интервиллезит (ХГИ).

Иммуногистохимическое исследование выявляет интенсивное скопление CD68⁺ материнских гистиоцитов (коричневого цвета) в межворсинчатом пространстве, что свидетельствует о выраженной воспалительной реакции.

(D) Массивное перивиллезное отложение фибрина (МПФД), при котором более 95% межворсинчатого пространства облитерировано фибрином. Наблюдается выраженная агглютинация ворсинок, дистрофические изменения и потеря ядерной целостности трофобластического слоя.

Микрофотографии представлены при увеличениях: (A, B) – $\times 10$, (C) – $\times 2$, (D) – $\times 4$.



Микрофотографии представлены при увеличениях: (A, B) – $\times 10$, (C) – $\times 2$, (D) – $\times 4$.

Три хронических плацентарных патологии, рассматриваемые в данном исследовании, находятся в тесной связи с рецидивирующими неблагоприятными перинатальными исходами, однако остаются недостаточно изученными и представляют значительные трудности для эффективного лечения. Нарастающий объём данных, подтверждающих аллоиммунную природу механизмов отторжения плода, а также углубляющееся понимание клинических последствий этих нарушений создают предпосылки для более активного внедрения иммуносупрессивных терапевтических подходов. Тем не менее, использование подобных методов требует осторожности до полного выяснения патогенеза данных синдромов, поскольку гестационная иммуномодуляция сама по себе делает организм беременной женщины уязвимым к инфекционным агентам, включая SARS-CoV-2 [31-33]. В связи с этим системная иммуносупрессия во время беременности должна рассматриваться только после тщательного анализа рисков и потенциальных последствий.

Учитывая редкость и клиническую тяжесть данных патологических состояний, возникает необходимость в международной научной кооперации и применении современных междисциплинарных методик, направленных на изучение механизмов, посредством которых хронический гистиоцитарный

интервиллезит (ХГИ), виллит неизвестной этиологии (ВУЭ) и массивное перивиллезное отложение фибрина (МПФД) приводят к неблагоприятным исходам беременности, а также разработку стратегий их профилактики. Создание проспективного регистра пациенток с диагностированными хроническими воспалительными заболеваниями плаценты позволит выявить их влияние на течение и исход последующих беременностей [28-30].

В рамках достижения данной цели инициировано формирование многоцентровой исследовательской сети, объединяющей клиницистов и учёных, занимающихся проблемами хронических воспалительных плацентарных синдромов.

Недавние данные о возможной ассоциации этих заболеваний с инфекцией SARS-CoV-2 придали новое значение ранее недооценённым формам плацентарной патологии, вызвав повышенный интерес акушерского и научного сообщества. Это открывает перспективы для устранения существующих пробелов в знаниях и проведения масштабных проспективных исследований, направленных на уточнение патогенетических механизмов, развитие диагностических критериев и формирование доказательной базы для оптимизации профилактических и терапевтических подходов.

Таким образом, комплексный анализ хронических воспалительных заболеваний плаценты подчёркивает необходимость их более детального изучения, совершенствования критериев диагностики и разработки персонализированных подходов к ведению беременностей высокого риска, основанных на иммунологической и морфологической характеристике плацентарной ткани.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Heazell AE, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: Economic and Psychosocial Consequences. *Lancet* (2016) 387(10018):604–16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00836-3
2. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbrant M, Bourne T. The Psychological Impact of Early Pregnancy Loss. *Hum Reprod Update* (2018) 24(6):731–49. doi: 10.1093/humupd/dmy025
3. Petrou S, Yiu HH, Kwon J. Economic Consequences of Preterm Birth: A Systematic Review of the Recent Literature (2009-2017). *Arch Dis Child* (2019) 104(5):456–65. doi: 10.1136/archdischild-2018-315778

4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: Recall to Action in High-Income Countries. *Lancet* (2016) 387(10019):691–702. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X
5. NHS England. Saving Babies' Lives Version Two: A Care Bundle for Reducing Perinatal Mortality (2019). Available at: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/Saving-Babies-Lives-Care-Bundle-Version-TwoUpdated-Final-Version.pdf>.
6. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Levine S, Sebire NJ. Stillbirth and Intrauterine Fetal Death: Factors Affecting Determination of Cause of Death at Autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2016) 48(5):566–73. doi: 10.1002/uog.16016
7. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and Intrauterine Fetal Death: Role of Routine Histopathological Placental Findings to Determine Cause of Death. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2016) 48(5):579–84. doi: 10.1002/uog.16019
8. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Kim JS. Chronic Inflammation of the Placenta: Definition, Classification, Pathogenesis, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol* (2015) 213(4 Suppl):S53–69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041
9. Simula NK, Terry J, Kent NE, Robertson J, Purkiss S, Bloomenthal D, et al. Chronic Intervillositis of Unknown Etiology (CIUE): Prevalence, Patterns and Reproductive Outcomes at a Tertiary Referral Institution. *Placenta* (2020) 100:60–5. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.032
10. Chen A, Roberts DJ. Placental Pathologic Lesions With a Significant Recurrence Risk - What Not to Miss! *APMIS* (2018) 126(7):589–601. doi: 10.1111/apm.12796
11. Brady CA, Williams C, Sharps MC, Shelleh A, Batra G, Heazell AEP, et al. Chronic Histiocytic Intervillositis: A Breakdown in Immune Tolerance Comparable to Allograft Rejection? *Am J Reprod Immunol* (2020) 85(3):e13373. doi: 10.1111/aji.13373
12. Bos M, Harris-Mostert E, van der Meeren LE, Baelde JJ, Williams DJ, Nikkels PGJ, et al. Clinical Outcomes in Chronic Intervillositis of Unknown Etiology. *Placenta* (2020) 91:19–23. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.001
13. Heller DS. CD68 Immunostaining in the Evaluation of Chronic Histiocytic Intervillositis. *Arch Pathol Lab Med* (2012) 136(6):657–9. doi: 10.5858/arpa.2011-0328-OA
14. Redline RW. Extending the Spectrum of Massive Perivillous Fibrin Deposition (Maternal Floor Infarction). *Pediatr Dev Pathol* (2021) 24(1):10–1. doi: 10.1177/1093526620964353

15. Bos M, Nikkels PGJ, Cohen D, Schoones JW, Bloemenkamp KWM, Bruijn JA, et al. Towards Standardized Criteria for Diagnosing Chronic Intervillositis of Unknown Etiology: A Systematic Review. *Placenta* (2018) 61:80–8. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.012
16. Ongaro D, Terry J. Reproducibility of Grading in Chronic Intervillositis of Unknown Etiology. *Pediatr Dev Pathol* (2020) 23(3):210–4. doi: 10.1177/1093526619882522
17. Nowak C, Joubert M, Jossic F, Masseau A, Hamidou M, Philippe HJ, et al. Perinatal Prognosis of Pregnancies Complicated by Placental Chronic Villitis or Intervillositis of Unknown Etiology and Combined Lesions: About a Series of 178 Cases. *Placenta* (2016) 44:104–8. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.017
18. Iskender C, Zergeroglu S, Kaymak O, Celen S, Danisman N. Villitis of Unknown Aetiology: Clinical Implications in Preterm Population. *J Obstet Gynaecol* (2016) 36(2):192–5. doi: 10.3109/01443615.2015.1036410
19. Kovo M, Ganer Herman H, Gold E, Bar J, Schreiber L. Villitis of Unknown Etiology - Prevalence and Clinical Associations. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2016) 29(19):3110–4. doi: 10.3109/14767058.2015.1114090
20. Devisme L, Chauviere C, Franquet-Ansart H, Chudzinski A, Stichelbout M, Houfflin-Debargue V, et al. Perinatal Outcome of Placental Massive Perivillous Fibrin Deposition: A Case-Control Study. *Prenat Diagn* (2017) 37(4):323–8. doi: 10.1002/pd.5013
21. Freedman AA, Miller GE, Ernst LM. Chronic Villitis: Refining the Risk Ratio of Recurrence Using a Large Placental Pathology Sample. *Placenta* (2021) 112:135–40. doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.298
22. Mattuizzi A, Sauvestre F, Andre G, Poingt M, Camberlein C, Carles D, et al. Adverse Perinatal Outcomes of Chronic Intervillositis of Unknown Etiology: An Observational Retrospective Study of 122 Cases. *Sci Rep* (2020) 10(1):12611. doi: 10.1038/s41598-020-69191-9
23. Parant O, Capdet J, Kessler S, Aziza J, Berrebi A. Chronic Intervillositis of Unknown Etiology (CIUE): Relation Between Placental Lesions and Perinatal Outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2009) 143(1):9–13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.06.012
24. Forger F, Villiger PM. Immunological Adaptations in Pregnancy That Modulate Rheumatoid Arthritis Disease Activity. *Nat Rev Rheumatol* (2020) 16(2):113–22. doi: 10.1038/s41584-019-0351-2
25. Aghaeepour N, Ganio EA, McIlwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S, et al. An Immune Clock of Human Pregnancy. *Sci Immunol* (2017) 2(15):1–11. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946

26. Gregori S, Amodio G, Quattrone F, Panina-Bordignon P. HLA-G Orchestrates the Early Interaction of Human Trophoblasts With the Maternal Niche. *Front Immunol* (2015) 6:128. doi: 10.3389/fimmu.2015.00128
27. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune Cells in Term and Preterm Labor. *Cell Mol Immunol* (2014) 11(6):571–81. doi: 10.1038/cmi.2014.46
28. Traeder J, Jonigk D, Feist H, Brocker V, Langer F, Kreipe H, et al. Pathological Characteristics of a Series of Rare Chronic Histiocytic Intervillositis of the Placenta. *Placenta* (2010) 31(12):1116–9. doi: 10.1016/j.placenta.2010.09.012
29. Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and Clinical Significance of Placental Histological Lesions in an Unselected Population at or Near Term. *Virchows Arch* (2011) 459(6):565–72. doi: 10.1007/s00428-011-1157-z
30. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S, et al. The Frequency and Type of Placental Histologic Lesions in Term Pregnancies With Normal Outcome. *J Perinat Med* (2018) 46(6):613–30. doi: 10.1515/jpm-2018-0055
31. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic Histiocytic Intervillositis of Unknown Etiology: Clinical Features in a Consecutive Series of 69 Cases. *Placenta* (2011) 32(2):140–5. doi: 10.1016/j.placenta.2010.11.021
32. Homatter C, Stichelbout M, Devisme L, Chudzinski A, Debarge V, Garabedian C, et al. Is Chronic Histiocytic Intervillositis a Severe Placental Disease? A case-control study *Placenta* (2020) 91:31–6. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.020
33. Revaux A, Mekinian A, Nicaise P, Bucourt M, Cornelis F, Lachassinne E, et al. Antiphospholipid Syndrome and Other Autoimmune Diseases Associated With Chronic Intervillositis. *Arch Gynecol Obstet* (2015) 291(6):1229–36. doi: 10.1007/s00404-014-3536-6