

## СИНЦИТИАЛЬНЫЕ УЗЕЛКИ В ВОРСИНАХ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И.

*ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Проведено морфологическое изучение ткани плаценты при ранней (развившейся до 34 недель гестации, n=26) и поздней (развившейся после 34 недель гестации, n=84) преэклампсии и рассчитаны показатели диагностической значимости выявления синцитиальных узелков в терминальных ворсинах плаценты. Установлено, что у пациенток, страдающих ранней преэклампсией, отмечалось значимое преобладание (в 65,4% наблюдений) умеренного количества синцитиальных узелков в терминальных ворсинах плаценты по сравнению с группой раннего контроля (плаценты на сроке гестации до 34 недель). В большинстве (51,2%) наблюдений поздней преэклампсии определялось выраженное количество синцитиальных узелков в терминальных ворсинах плаценты. Выявленные различия в выраженности синцитиальных узелков при ранней и поздней преэклампсии, видимо, отражают особенности патогенеза заболевания.

Ключевые слова: плацента, преэклампсия, синцитиальные узелки.

## SYNCYTIAL KNOTS OF PLACENTAL VILLI AT PREECLAMPSIA

Lyapin V.M., Tumanova U.N., Shchegolev A.I.

*Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia,  
Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

It was carried out morphological study of placental tissue at early (beginning before 34 weeks of gestation, n=26) and late (beginning after 34 weeks of gestation, n=84) preeclampsia and calculated parameters of the diagnostic significance of detection of syncytial knots in the terminal villi of the placenta. It was found that patients who suffer the early preeclampsia, was a significant predominance of a moderate amount of syncytial knots in the terminal villi of the placenta (in 65.4% of cases) compared to a group of early control (placenta for up to 34 weeks of gestation). In most cases of the later preeclampsia (51,2%) determined a pronounced number of syncytial knots in the terminal villi of the placenta. Identified differences in the expression of syncytial knots at early-and late-onset preeclampsia, apparently, reflect the peculiarities of the disease pathogenesis.

Keywords: placenta, preeclampsia, syncytial knots.

Морфологическое исследование плаценты закономерно считается важным этапом при анализе причин развития осложнений беременности и родов [5]. В первую очередь, это касается наблюдений задержки роста и гибели плода, отслойки плаценты, преждевременных родов, преэклампсии [8]. В этой связи важным направлением исследований является выявление морфологических диагностических критериев плацентарной недостаточности вообще и поражений структур плаценты в частности.

Цель работы: определение диагностической значимости синцитиальных узелков в ворсинах плаценты при ранней и поздней преэклампсии.

### Материалы и методы исследования

В основу работы положен комплексный морфологический анализ 150 последов. Первую группу составили последы от 26 пациенток, течение беременности у которых осложнилось развитием ранней (до 34 недель беременности) преэклампсии. Вторую группу – последы от 84 беременных с поздней (после 34 недель беременности) преэклампсией.

Контрольные группы (ранней и поздней) составили соответственно 12 и 28 пациенток с физиологическим течением беременности и не имевших экстрагенитальной патологии. Критериями включения послужили одноплодная беременность, преэклампсия, соответствующая критериям МКБ-10, и согласие женщины на проведение исследования. Критериями исключения были многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология, а также генетические пороки развития плода.

Макроскопическое изучение последов и взятие кусочков для гистологического исследования проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [1; 2]. Фрагменты ткани плаценты фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Выраженность синцитиальных узелков оценивали по их количеству в терминальных ворсинах в поле зрения микроскопа (объектив x20). Они расценивались как слабо выраженные при выявлении их в 3 и менее ворсинах, умеренно выраженные – в 4-6 ворсинах и выраженные – в 7 и более терминальных ворсинах.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 8» путем расчета критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и точного критерия Фишера, а также показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности.

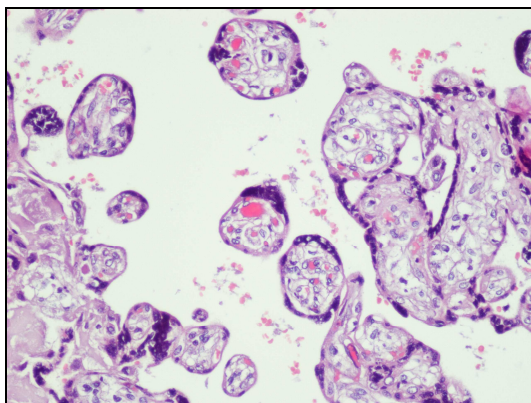
### **Результаты исследования и обсуждение**

При гистологическом изучении препаратов плацент контрольных групп наблюдалось соответствие степени созревания ворсинчатого дерева срокам гестации. В то же время в 23,1% наблюдений ранней преэклампсии отмечались нарушения созревания ворсинчатого дерева: в 7,7% имелись признаки опережения и в 15,4% - отставания созревания. При поздней преэклампсии опережение и отставание созревания ворсин наблюдалось в 3,6% и в 10,7% соответственно. Кроме того, в 62% наблюдений ранней и поздней преэклампсии отмечалось преобладание признаков разветвленного ангиогенеза в ворсинах хориона.

Примечательно, что синцитиальные узелки выявлялись во всех исследованных нами плацентах, но степень их выраженности отличалась. Так, у пациенток, страдающих ранней преэклампсией (рис. 1), отмечалось значимое преобладание (в 65,4% наблюдений) умеренного количества синцитиальных почек в терминальных ворсинах по сравнению с группой раннего контроля ( $p < 0,05$ ), где преобладали выраженные изменения (в 66,7% наблюдений) (табл. 1).

В случаях поздней преэклампсии, наоборот, в большинстве (51,2%) наблюдений определялось выраженное количество синцитиальных узелков (табл. 2). Однако эти показатели не имели значимых различий с группой позднего контроля ( $p > 0,05$ ). В последней

отмечалось статистически значимое преобладание (в 78,6% наблюдений) умеренно выраженных изменений по сравнению с группой поздней преэклампсии ( $p < 0,05$ ).



*Рис. 1. Синцитиальный узелок в терминальной ворсине плаценты при ранней преэклампсии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200*

**Таблица 1**

Диагностическая значимость выраженности синцитиальных узелков в терминальных ворсинах плаценты при ранней преэклампсии

Выраженность синцитиальных узелков	Преэклампсия ранняя	Контроль ранний	Ч	С	ДТ
Слабо выраженные	2 (7,7%)	1 (8,3%)	7,7	91,7	34,2
Умеренно выраженные	17 (65,4%) *	3 (25,0%)	65,4	75	68,4
Выраженные	7 (26,9%) *	8 (66,7%)	26,9	33,3	28,9

Примечания. Ч – чувствительность, С – специфичность, ДТ – диагностическая точность, \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

В наблюдениях ранней преэклампсии показатели чувствительности варьировали от 7,7 до 65,4% (табл. 1). Наиболее высокие значения установлены для умеренного количества синцитиальных почек в терминальных ворсинах плаценты. Показатели специфичности колебались от 33,3 до 91,7%, наибольшие значения по сравнению с контрольной группой имели слабо выраженные изменения. В группе поздней преэклампсии чувствительность признаков варьировала от 8,3 до 51,2% (наиболее значимым явилось выраженное количество синцитиальных почек), а специфичность от 21,4 до 100% (табл. 2). При этом показатели диагностической точности имели наибольшие значения для умеренного количества синцитиальных почек в ворсинах плаценты при ранней преэклампсии и для выраженных изменений в группе поздней преэклампсии.

**Таблица 2**

Диагностическая значимость выраженности синцитиальных узелков в терминальных ворсинах плаценты при поздней преэклампсии

Выраженность синцитиальных узелков	Преэклампсия поздняя	Контроль поздний	Ч	С	ДТ
Слабо выраженные	7 (8,3%)	0 (0%)	8,3	100	31,2
Умеренно выраженные	34 (40,5%) *	22 (78,6%)	40,5	21,4	35,7
Выраженные	43 (51,2%)	6 (21,4%)	51,2	78,6	58,0

Примечания. Ч – чувствительность, С – специфичность, ДТ – диагностическая точность, \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

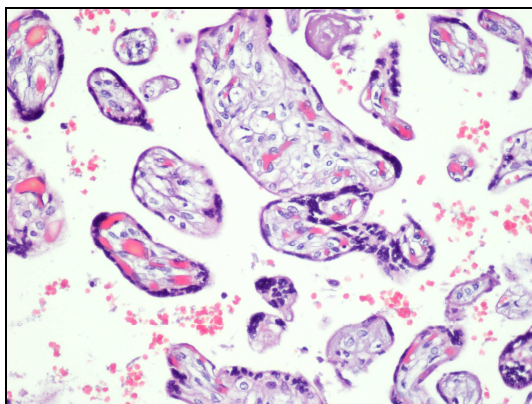
В результате сравнительного анализа препаратов плаценты при поздней и ранней преэклампсии отмечались статистически значимые различия по умеренному и выраженному количеству синцитиальных почек в терминальных ворсинах ( $p < 0,05$ ). При этом выраженные изменения характеризовались наибольшими значениями показателей чувствительности (51,2) и диагностической точности (56,4).

Основным микроскопическим признаком синцитиального узелка является скопление ядер синцитиотрофобласта. Видимо, именно этим в основном и обусловлена неоднозначность существующих в отношении них терминологии и методики подсчета. В литературе фигурируют следующие названия: синцитиальные узелки, синцитиальные почки, синцитиальные полипы, частицы синцития, синцитиальные скопления, элементы клеточного синцитиотрофобласта, фрагменты трофобласта, агрегаты ядер синцитиотрофобласта, синцитиоподобные образования [7]. Часть этих терминов, видимо, является синонимами, а часть отражает различные структурные образования.

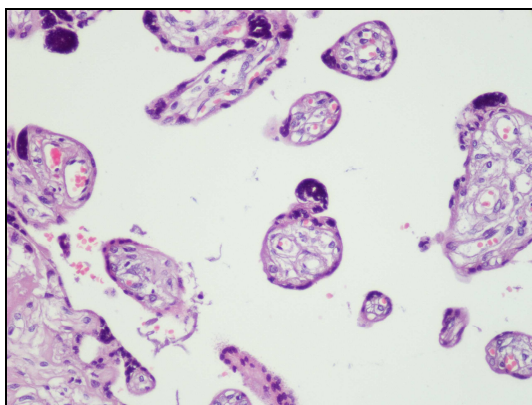
Так, за синцитиальные узелки могут быть приняты так называемые синцитиальные мостики, представляющие собой элементы трофобласта, соединяющие смежные ворсины (рис. 2). Для дифференцировки подобных состояний необходимо приготовление и просмотр серийных препаратов [10].

Следует также добавить, что еще в 1970 году J.D. Boyd и W.J. Hamilton [9] описали синцитиальные ростки, представляющие собой скопления ядер синцитиотрофобласта и сочетающиеся с пролиферацией ворсинчатого дерева и образованием новых ворсинок. Обычно такие ростки наблюдаются на ранних сроках беременности, хотя могут встречаться и в зрелой плаценте, особенно вблизи хориальной пластинки в участках гипоксии. При этом в ядрах преобладает эухроматин и визуализируются четкие ядрышки. Сами ростки располагаются обычно на ножке, отходящей от конца ворсины на ранних сроках гестации и от боковых поверхностей после 24 недель, вследствие чего их форма часто напоминает слезу (рис. 3). Ножка ростка представлена синцитиоплазмой и достигает в длину несколько

десятков микрон на ранних сроках беременности. Наличие ножки способствует отделению ростков от ворсинок и поступлению их в материнский кровоток и легкие беременной женщины [9]. К сожалению, функция таких ростков окончательно не выяснена.



*Рис. 2. Синцитиальный мостик между ворсинами плаценты при ранней преэклампсии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200*



*Рис. 3. Синцитиальный росток в ворсине плаценты при ранней преэклампсии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200*

Истинные синцитиальные узлы состоят из плотно упакованных ядер синцитиотрофобласта. Однако до настоящего времени нет четкого заключения об их количестве. По мнению К. Loukeris с соавт. [15], в синцитиальных узелках должно быть не менее 5 ядер синцитиотрофобласта.

Характерной особенностью этих ядер является преобладание крупных гранул гетерохроматина в отсутствии кариорексиса, что существенно затрудняет их анализ при световой микроскопии. При изучении в электронном микроскопе между ядрами отмечаются связки цитоплазматических филаментов, соединяющие их в узлы по типу кольцевых чешуек [13]. Клеточная мембрана, ограничивающая узелок, как правило, имеет обычное строение, хотя в ряде случаев в ней могут отсутствовать микроворсинки. Последнее, по мнению С.Л.Р.

Jones с соавт. [13], отражает особенности физического взаимодействия между соседними ворсинами при формировании межворсинчатых мостиков.

Выраженность синцитиальных узелков зависит от срока гестации, наибольшее их количество установлено при перенесенной беременности. При этом их количество не зависит от возраста беременной, числа родов в анамнезе и массы новорожденного. В то же время увеличение их числа считается признаком плацентарной ишемии и нарушений ее кровоснабжения [8]. Именно синцитиальные узелки явились наиболее частым (в 26,6% наблюдений) признаком изменений ворсин плаценты при снижении маточно-плацентарного кровотока [16; 18]. Больше их количество описано у беременных в районах высокогорья [14], в наблюдениях задержки роста плода [12] и преэклампсии [11]. При этом повышенное количество синцитиальных узелков встречалось значительно чаще при ранней преэклампсии по сравнению с поздней (78,4% наблюдений по сравнению с 51,6%,  $p=0,005$ ).

Согласно современным представлениям, в основе образования синцитиальных узелков лежат процессы апоптоза синцитиотрофобласта, что доказывается данными иммуногистохимических исследований, электронной микроскопией, пробой TUNEL [17]. Вместе с тем данные процессы апоптоза могут быть вторичными по отношению к ишемическому воздействию.

Действительно, развитие преэклампсии обусловлено снижением маточно-плацентарного кровообращения, что закономерно приводит к изменениям уровней экспрессии проангиогенных и противангиогенных медиаторов, основным продуцентом которых является синцитиотрофобласт [3; 4]. В этой связи депортацию синцитиальных узелков, то есть отделение их от ворсинок и циркуляцию в сосудах матери, следует рассматривать в качестве своеобразного процесса гуморальной регуляции клеток. Косвенным отражением данных процессов может служить выявленное нами увеличение площади синцитиотрофобласта в терминальных ворсинах плаценты при преэклампсии [6].

Таким образом, синцитиальные узелки, наряду с ростками и мостиками, составляют гетерогенную группу образований синцитиотрофобласта, имеющих заметные скопления ядер. У беременных, страдающих преэклампсией, установлено увеличение количества синцитиальных узелков, выраженность которого отличалась при ранней и поздней преэклампсии, что, видимо, отражает особенности патогенеза заболевания.

### **Список литературы**

1. Низяева Н.В., Волкова Ю.С., Муллабаева С.М., Щеголев А.И. Методические основы изучения ткани плаценты и оптимизация режимов предподготовки материала // Акушерство

и гинекология. – 2014. - № 8. - С. 10-18.

2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. - М. : Медицина, 1999. - 448 с.
3. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 6. - С. 10-15.
4. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 3. - С. 11-16.
5. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Морфология плаценты. - М., 2010. - 46 с.
6. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М., Куликова Г.В., Шамаков Р.Г. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. - № 7. - С. 104-107.
7. Askelund K.J., Chamley L.W. Trophoblast deportation part I: Review of the evidence demonstrating trophoblast shedding and deportation during human pregnancy // Placenta. – 2011. V. 32. – P. 716-723.
8. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. - 5th ed. - New York : Springer, 2006.
9. Boyd J.D., Hamilton W.J. The Human Placenta. – Cambridge : W Heffer & Sons, 1970. - 365 p.
10. Burton G.J. Intervillous connections in the mature human placenta: instances of syncytial fusion or section artifacts? // J. Anat. – 1986. - V. 145. - P. 13-23.
11. Heazell A. The placenta and adverse pregnancy outcomes – opening the black box? // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2015. – 15 (Suppl 1). - P. A5.
12. Heazell A.E.P., Moll S.J., Jones C.J.P., Baker P.N., Crocker I.P. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species // Placenta. – 2007. - V. 21. – P. 33-40.
13. Jones C.J.P., Fox H. Syncytial knots and intervillous bridges in the human placenta: an ultrastructural study // J. Anat. 1977. – V. 124. - P. 275-286.
14. Khalid M.E.M., Ali M.E., Ali K.Z.M. Full term birth weight and placental morphology at high and low altitude // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1997. - V. 57. – P. 259-265.
15. Loukeris K., Sela R., Baergen R.N. Syncytial Knots as a Reflection of Placental Maturity: Reference Values for 20 to 40 Weeks' Gestational Age // Pediatric and Developmental Pathology. – 2010. – V. 13. – P. 305-309.

16. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Yeo L. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // J. Perinat. Med. 2011. – V. 39. – P. 641-652.
17. Pantham P., K.J. Askelund, L.W. Chamley Trophoblast deportation part II: A review of the maternal consequences of trophoblast deportation // Placenta. – 2011. – V. 32. - P. 724-731.
18. Redline R.W., Heller D., Keating S., Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation - A workshop report // Placenta. – 2005. - V. 26, Suppl. A. – P. 114-117.

**Рецензенты:**

Фатхутдинов Т.Х., д.м.н., зав. лабораторией регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, г. Москва;

Зубков В.В., д.м.н., зав. отделом неонатологии и педиатрии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, г. Москва.