

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 618.36

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ВОРСИНЧАТОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТЫ****Низяева Н.В.**

*Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, e-mail: Niziaeva@gmail.com*

Настоящий обзор посвящен гистологическим критериям воспалительных заболеваний ворсинчатого дерева плаценты, особое внимание уделяется дискуссионным вопросам, в том числе этиологии хронических виллитов. Хронические виллиты могут быть как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Выделяют также хронический виллит неустановленной этиологии (ВХНЭ), при котором инфекционный возбудитель не выявляется. Гистологические критерии виллитов основываются на наличии воспалительной инфильтрации в различных структурах плаценты: базальный, очаговый, мультиочаговый (мультифокальный), крупноочаговый, диффузный. Кроме того, важная роль в обзоре уделена морфологическим признакам виллитов, характерным для различных инфекционных заболеваний. Неблагоприятные исходы, такие как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, внутриутробная задержка развития плода, ишемическое поражение центральной нервной системы плода обычно наблюдаются при виллитах, особенно при крупноочаговом, диффузном вариантах. Кроме того, при ВХНЭ материнские Т-лимфоциты могут напрямую контактировать с фетальными антиген-презентирующими клетками, несущими антигены гистосовместимости II класса отцовского происхождения. Результатом этого процесса является иммунный ответ по типу реакции отторжения трансплантата, приводя к увеличению активации антиген-специфических Т-лимфоцитов как фетальных, так и антиген-специфических CD8+ позитивных клеток у матери, что при гистологическом исследовании плаценты выглядит как увеличение лимфо-макрофагальной инфильтрации стромы ворсин.

Ключевые слова: плацента, хронический виллит неустановленной этиологии, фетальная обструктивная васкулопатия

**HISTOLOGICAL CRITERIA OF THE INFLAMMATORY DISEASES
OF THE PLACENTAL VILLUS TREE****Niziaeva N.V.**

*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of healthcare
of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Niziaeva@gmail.com*

This review is devoted to the histological criteria for inflammatory diseases of the villous placenta tree, peculiar attention is paid to chronic villitis diagnosed on the basis of inflammatory infiltration of the villi stroma by macrophages, lymphocytes and plasmocytes, as well as chronic villitis of unknown etiology (microorganisms are not detected). There several types of villitis: basal, focal, multifocal (multifocal), patchy, diffuse variants. In addition, an important role in the review is given to the morphological features of villitis, characterized by various infectious diseases. Adverse outcomes such as antenatal fetal death, preterm labour, intrauterine growth fetus retardation, ischemic lesions of the fetus central nervous system are usually associated by patchy and diffuse villitis variants. Moreover, the chronic villitis of unknown etiology is due to different causes, including autoimmune diseases of the mother. Maternal T-lymphocytes can directly contact to fetal antigen-presenting cells. The result of this process is the immune response similar to graft rejection reaction, which leads to an increase in activation of antigen-specific T-lymphocytes of both fetal and antigen-specific CD8 + positive cells in the mother, that in the histological study of the placenta it looks like an increase in lympho-macrophage infiltration of the villi stroma.

Keywords: placenta, chronic villitis unknown etiology, obliterative fetal vasculopathy

Хронический виллит (ВХ) диагностируется по наличию смешанной лимфоидной инфильтрации стромы промежуточных и терминальных ворсин (могут присутствовать гистиоциты, плазмциты), а также иногда вовлекаются стволы ворсины и хориальная пластинка, в то время как при острых виллитах присутствует преимущественно инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ). ВХ диагностируются от 5 до 10% от общего числа плацент [1, 2]. Хотя среди хрониче-

ских виллитов в США и странах Западной Европы инфекционная природа выявлена приблизительно в 1–4/1000 случаев [3], но только в небольшом проценте наблюдений удаётся выявить инфекционный агент. В большинстве наблюдений возбудитель не обнаруживается, и для обозначения указанного состояния применяется термин «идиопатический хронический виллит» или «виллит неизвестной этиологии» (ВХНЭ) (англ. villitis of unknown etiology – VUE), который включает все случаи хрониче-

ческого виллита с неидентифицированной флорой (согласно Амстердамской классификации, 2104 (the Amsterdam Placenta Working Group) [1]. ВХ может быть как инфекционной, так и неинфекционной этиологии, и связан с аутоиммунными заболеваниями, проявляющейся инфильтрацией лимфоцитов матери стромы ворсин [4–6]. Морфологическая картина этих состояний во многом сходна, и вызывает затруднения при диагностике из-за недостатка выявления микроорганизмов в плаценте, при отсутствии признаков инфекции у матери и плода.

Считается, что ВХ, вызванный инфекционным фактором, отличается от неинфекционного по ряду признаков:

1) более часто встречается при недоношенных сроках гестации;

2) более выраженные и обширные поражения ворсинчатого дерева, хориоамниона, пуповины, а также базальной и децидуальной пластинок;

3) при гистологическом исследовании присутствие фиброза ворсин стромы и микрокальцинатов;

4) в дифференциальной диагностике следует учитывать наличие инфекции матери или инфекции плода.

Возбудителями ВХ часто являются вирусы *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Varicella-zoster virus*, *Rubella virus*, *Poxviruses* (вирусы краснухи и оспы, в том числе связанные с вакцинацией), а также простейшие *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* (Болезнь Шагаси), спирохеты *Treponema pallidum* (сифилис), *Borrelia burgdorferi* (Болезнь Лайма).

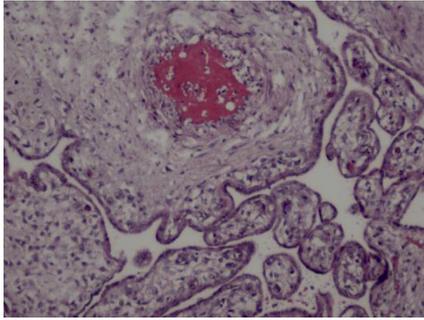
Хронический интервиллузит (интервиллит) (очаговое поражение части ворсин с наличием клеток воспалительного ряда в межворсинчатом пространстве), ассоциировано с вирусом кори, простейшими малярийным плазмодием, *Plasmodium spp.* (*malaria*), *Schistosoma mansoni* (шистосоматоз), грибами рода *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, хламидиозом *Chlamydia psittaci* (*пситтаккоз*), риккетсиями *Coxiella brunetti* (Ку-лихорадка), бактериями *Campylobacter fetus*, риккетсиями – *Francisella tularensis* (туляремия), *Brucella abortus* (бруцеллез), вирусом *Энштейна – Барр*. К врожденным инфекциям, вызывающих ВХ, ограниченные синцитиотрофобластом и межворсинчатым пространством без признаков виллита, относятся микозы (кокцидиоидомикоз, криптококкоз), вирусами (корь), простейшими (малярия, шистосоматоз), риккетсиозами (Q-лихорадка), хламидиозами (пситтаккоз) и (*Francisella tularensis*, *Brucella abortus*, *Campylobacter fetus*). Все эти инфекции, как полагают, рас-

пространяются на плаценту гематогенным путём. Наиболее часто встречаются на ранних сроках беременности в отсутствие защитных антител [6, 7].

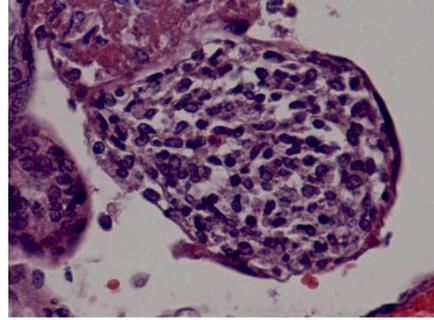
Хронический воспалительный клеточный ответ, обусловленный вирусами и простейшими, обычно выявляется как в строме ворсин, так и в межворсинчатом пространстве [3]. Наиболее распространённые инфекции TORCH (токсоплазмоз, гепатит В, вирус краснухи, цитомегаловирус и вирус простого герпеса), эти микроорганизмы, как и цитомегаловирус, могут вызывать диффузный виллит, с отёком, фиброзом и выраженной инфильтрацией плазмоцитами. Наименее распространенное поражение малярией связана с выраженным интервиллузитом, но строма ворсин плаценты при этом не вовлечена [1, 8, 9]. При некоторых инфекциях, таких как листериоз, в одной плаценте может быть сочетание гистологических признаков хориоамнионита, виллита, интервиллузита [10].

Патологические данные, которые позволяют патоморфологам заподозрить ВХ инфекционной этиологии, следующие: инфекция, обусловленная цитомегаловирусом, обычно сопровождается небольшим фиброзированием ворсин плаценты с отложением микрокальцинатов [11]. В противовес этому, при инфицировании вирусом *Zika* (передающегося различными путями: гематогенным, половым, а также трансплацентарно, являющейся причиной врожденных пороков развития центральной нервной системы, прежде всего микроцефалии у плода, и имеющего нередко стертую клиническую картину [12], ворсины плаценты крупные с гиперклеточной стромой, повышенным количеством клеток Гофбауэра, однако некрозы и дистрофические нарушения в ворсинчатом дереве отсутствуют [12]. Наряду с этим для вируса *Zika* на поздних сроках гестации характерны хориоамниониты, фундизиты с вовлечением пупочных сосудов, децидуиты (воспаление децидуальной оболочки) [12]. При инфицировании вирусом *Zika* хориоамниониты могут быть связаны также и с коинфекцией, включающей стрептококки группы В, *E. coli*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, и другую вагинальную флору, попадающей в плодные оболочки гематогенным путём [12].

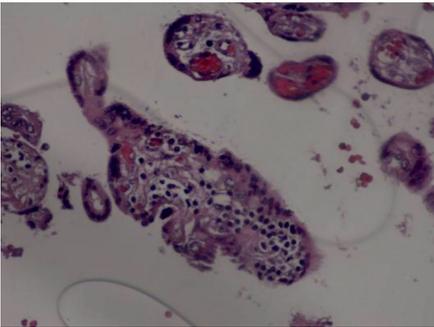
Гистологические изменения в виде ВХ также характерны для вируса гриппа, в том числе высокопатогенного штамма гриппа *A/H1N1* [13]. В случаях, осложненных врожденным гепатитом, гипопропротеинемия нередко может приводить к развитию выраженного отёка ворсин, за счёт чего плацента будет увеличена.



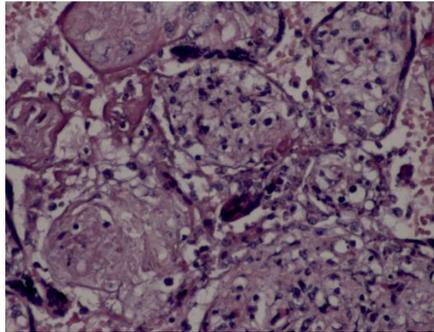
А



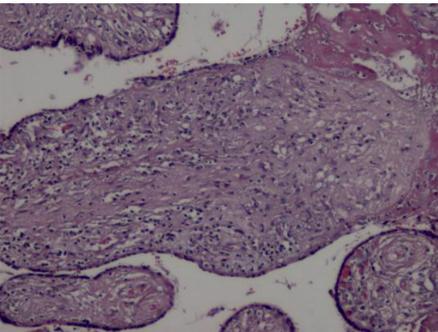
Б



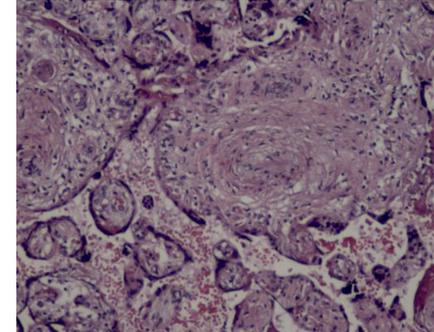
В



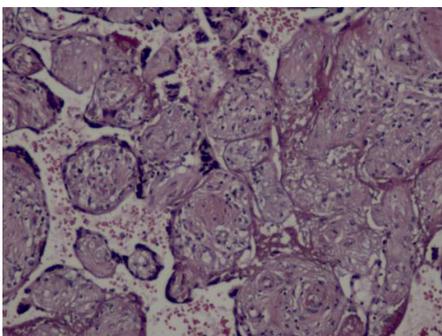
Г



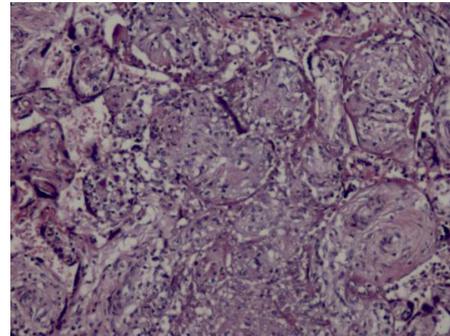
Д



Е



Ж



З

*Воспалительные изменения ворсинчатого дерева плаценты (окраска гем-эозин)
 А-Г – Хронический виллит неустановленной этиологии (инфильтрация стромы лимфоцитами, макрофагами, единичными плазмочитами с примесью ПЯЛ), А – x200, Б – x400, В – x200, Г – x200.
 Д-З – Обструктивная фетальная васкулопатия (облитерация просвета сосудов, присутствие бессосудистых ворсин; отмечается также периворсинчатое отложение фибриноида, склеивание ворсин, формирование афункциональных зон), Д-З – x200*

Обнаружение в строме ворсин плазмочитов часто свидетельствует о цитомегаловирусной инфекции. Важными гистологическими данными при цитомегаловирусной инфекции являются обнаружение в строме ворсин плазмочитов, а также нарушение васкуляризации ворсин, появление бессосудистых ворсин, окклюзия просвета сосудов ворсин, отложение в строме ворсин гемосидерина. При сифилисе имеет место умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация в сочетании с фиброзом стромы ворсин плаценты. Врожденный сифилис также нередко ассоциируется с патологической незрелостью плаценты, значительным отставанием её от сроков гестации, но отёчные ворсины единичны, преобладает выраженная диффузная гистиоцитарная инфильтрация с примесью лимфоцитов [1, 11], фиброз стромы ворсин и очаги периваскулитов стволочных ворсин могут помочь в диагнозе. Почти всегда патогномонично присутствие в пуповине вытянутых полос, обусловленных некрозом и воспалением, особенно при вовлечении стенки пупочной вены и с распространением на вартонов студень (некротический перифлебит). Как правило, только в этом месте, спирохеты могут быть выявлены посредством специальной окраски.

При врожденном токсоплазмозе (*Toxoplasma gondii*) плацента увеличена в размере, ворсины незрелые, но не отёчные [1], инфильтрация ворсинчатого дерева плаценты имеет тенденцию к очаговой локализации и часто ассоциируется с некротическими изменениями ворсин или инфильтрацией многоядерными гигантскими клетками гистиоцитарного происхождения, нередко выявляется диффузный хронический децидуит. Определяющим в диагностике плацентарного токсоплазмоза является обнаружение инкапсулированных псевдокист в вартоновом студне, псевдокисты визуализируются при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином. Неблагоприятные исходы, такие как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, водянка плода, преждевременные роды, внутриутробная задержка развития плода, нарушение формирования внутренних органов, особенно центральной нервной системы, обычно наблюдаются при виллитах, обусловленных инфекционным агентом.

Наряду с этим периферический фунизит с микроабсцессами часто связан с поражением грибами рода *Candida*. Однако грибы редко вызывают гранулематозное воспаление. Для выявления гранулем необходимы специальные окраски (по Steiner, Dieterle или Warthin-Starry), для дифференциального диагноза имеет значение анализ данных истории болезни.

ВХНЭ не имеет характерной клинической картины и не ассоциирован с какими-то конкретными заболеваниями, однако пациентки с наличием аутоиммунных заболеваний, повышенной массой тела, при использовании донорской яйцеклетки, привычным выкидышем, а также внутриутробной задержкой развития плода, ВХНЭ выявляется достоверно чаще [14]. ВХНЭ может быть ассоциирован с хроническим децидуитом, лимфоплазмочитоидным децидуитом и эозинофильным Т-клеточным фетальным васкулитом, однако каждое из них может быть независимым [3].

Хронический гистиоцитарный интервиллит (массивный хронический интервиллит) – редкое воспалительное идиопатическое заболевание, характеризующееся мноморфными материнским гистиоцитарными инфильтратами в межворсинчатом пространстве с наличием CD68+ макрофагов, часто в сочетании с межворсинчатым отложением плодного фибриноида, кроме того, нередко имеют место инфаркты материнской части плаценты. Поражение стромы ворсинчатого дерева нередко отсутствует [14–18]. Хронический гистиоцитарный интервиллит может быть причиной потери беременности, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития и антенатальной гибели плода [16–18]. Это состояние имеет самый высокий риск повторных осложнений, что удаётся проследить в анамнезе на протяжении 10 беременностей и более. Некоторые авторы считают, что данная категория пациентов отвечает на аспирин, гепарин и иммуносупрессивную терапию [16–18].

Несмотря на это, патогенез ВХНЭ остаётся неясным. Существуют две теории ВХНЭ. Одна из предложенных гипотез связывает ВХНЭ с нераспознанным инфекционным агентом, в ткани плаценты без проникновения в кровь плода. Подтверждением этого явилось обнаружение вирусоподобных частиц, выявляемых посредством электронной микроскопии [16–18]. Согласно другой теории ВХНЭ является результатом проникновения материнских лимфоцитов через гемо-плацентарный барьер: лимфоциты, проникая через барьер синцитиотрофобласта, инфильтрируют строму ворсин. Однако данные изменения отмечены и в ворсинах плаценты при врожденных пороках развития плода [19, 20]. ВХ в данном случае является дискуссионным вопросом, что в ряде наблюдений можно объяснить тератогенным действием вирусов на плод, и формирование порока за счёт влияния вируса, с другой стороны, реакцией организма матери на плод с пороком развития и с генетическими нарушениями. Реакции материнского организ-

ма по типу отторжения трансплантата при акушерской патологии, была подтверждена обнаружением CD8+ Т-лимфоцитов матери [4, 5, 16] в строме ворсин плаценты [17]. Известно, что материнские Т-лимфоциты могут напрямую контактировать с фетальными антиген-презентирующими клетками, несущими антигены гистосовместимости II класса отцовского происхождения. Результатом этого процесса является иммунный ответ по типу реакции отторжения трансплантата, что приводит к увеличению активации антиген-специфических Т-лимфоцитов как фетальных, так и антиген-специфических CD8+ позитивных клеток у матери [16, 21], активации антиген-специфического ответа. Этот процесс также может усиливать инфекция урогенитального тракта, увеличение концентрации цитокинов, локальное воспаление. Механизм нарушения иммунологической толерантности описан также при увеличении провоспалительных хемокинов CXCL и их рецепторов CXCR, связанных с системным материнским воспалительным ответом [4, 5]. Важным патогенетическим звеном является вероятность цитокинового повреждения синцитиотрофобласта, что может благоприятствовать дополнительному проникновению инфекции [22]. Вероятно, этому также могут способствовать десИАлирование синцитиотрофобласта [2, 21, 22], в том числе нельзя исключить воздействие сиалидаз микроорганизмов.

Аntenатальные сопоставления с ВХНЭ включают повышенный уровень уровня α -фетопротеина в сыворотке материнской крови, отягощенный акушерский анамнез по предыдущим беременностям, включая случаи невынашивания беременности, внутриутробную задержку развития плода, а также внутриутробную гибель плода [16].

Гистологические критерии хронических виллитов основываются на наличии воспалительной инфильтрации в различных структурах плаценты [3].

- Базальный – инфильтрация базальной пластинки клетками воспалительного ряда (наличие децидуита) и небольшой части ворсин (крупные стволые ворсины), прилегающие к базальной пластинке.

- Очаговый (фокальный) – поражение < 10 ворсин в поле зрения и/или в 2–3 полях зрения.

- Мультиочаговый (мультифокальный) – поражение > 10 ворсин в поле зрения и/или < в 3 полях зрения.

- Крупноочаговый – поражение > 10 ворсин в поле зрения и/или < 5% от всего объема ворсинчатого дерева.

- Диффузный – поражение > 10 ворсин в поле зрения и/или > 5% от всего объема ворсинчатого дерева.

Фокальный и мультифокальный ВХ относят к низкой степени активности воспалительного процесса. Крупноочаговый и диффузный ВХ – к высокой активности воспалительного процесса.

В строме ворсин могут присутствовать также многоядерные гигантские клетки (вариант гранулематозного воспаления) и примесь нейтрофилов (ВХ высокой степени активности). В отличие от базального хронического виллита, воспалительная инфильтрация при других формах характеризуется более выраженной инфильтрацией Т- и В-лимфоцитами (рисунок, А–Г).

Для диффузного ВХ характерно увеличение количества плодного фибриноида с периворсинчатым его расположением, а также межворсинчатая инфильтрация мононуклеарами (интервиллит), нередко сочетающееся наличием плазматических клеток в базальной пластике. Воспалительная инфильтрация обнаруживается преимущественно в промежуточных и терминальных ворсинах. Кроме того, для диффузного ВХНЭ характерна и воспалительная инфильтрация стромы крупных стволых ворсин с развитием периваскулита и васкулита сосудов стволых ворсин,

Патологические изменения плаценты, ассоциированные с повышенным риском при последующих беременностях [3]

Редкие	Частота осложнений
Хронический гистиоцитарный виллузит	75–90%
Массивное периворсинчатое отложение плодного фибриноида	40–60%
Более распространенные	
Виллит неустановленной этиологии	25–50%
Плацента accreta	25–30%
Тяжелая тотальная/частичная материнская мальперфузия (нарушение кровообращения)	10–25%
Самопроизвольные преждевременные роды с гистологически подтвержденным хориоамнионитом	10–25%

что в свою очередь часто приводит к окклюзии просвета сосудов и формированию бессосудистых ворсин (обуславливая развитие фетальной облитерирующей васкулопатии) (рисунок, Д-3), нередко с наличием тромбов в просвете сосудов (фетальная тромботическая васкулопатия) [3], может опосредовать развитие гипоксии, повреждение центральной нервной системы, а также приводя к задержке внутриутробного развития плода (таблица) [1, 3, 23].

Исходы хронического виллита

Базальный ВХ, в том числе низкой степени активности, часто протекают, бессимптомно, редко вызывая задержку развития плода и преждевременные роды. В то же время ВХ высокой степени активности, особенно диффузный ВХНЭ вариант часто ассоциированы с задержкой развития плода, являясь причиной антенатальной гибели плода, а также в 10–25% может быть рецидивирующим при последующих беременностях, являясь причиной невынашивания беременности. ВХНЭ в сочетании с фетальной облитерирующей васкулопатией, так и с фетальной тромботической васкулопатией может обусловить гипоксию плода и развитие ишемических повреждений головного мозга [23–25].

Список литературы

- Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. Pathology of the human placenta (Sixth ed.). – N.Y.: Springer, 2012. – 941 p.
- Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 11. – № 5. – P. 296–301. DOI: 10.1016/j.siny.2006.02.011.
- Redline R.W. Classification of placental lesions // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. (4 Suppl). S21-8. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056> (дата обращения: 15.02.2018).
- Kim M.J., Romero R., Kim C.J., Tarca A.L., Chhauy S., LaJeunesse C., Lee DC., Draghici S., Gotsch F., Kusanovic J.P., Hassan S.S., Kim J.S. Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the fetal-maternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – № 6. – P. 3919–3927. DOI: 10.4049/jimmunol.0803834.
- Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – № 4(Suppl.). S53-69. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.
- Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – № 8. – P.1008–1011.
- Ohyama M., Itani Y., Yamanaka M., Goto A., Kato K., Ijiri R., Tanaka Y. Re-evaluation of chorioamnionitis and funisitis with a special reference to subacute chorioamnionitis // *Hum Pathol.* – 2002. – Vol. 33. – № 2. – P.183–190.
- Sharma L., Shukla G. Placental Malaria: A New Insight into the Pathophysiology // *Front Med (Lausanne).* – 2017. – Vol. 4. – № 117. eCollection 2017. DOI: 10.3389/fmed.2017.00117.
- Omer S.A., Idress H.E., Adam I., Abdelrahim M., Noureldin A.N., Abdelrazig A.M., Elhassan M.O., Su-

laiman S.M. Placental malaria and its effect on pregnancy outcomes in Sudanese women from Blue Nile State // *Malar J.* – 2017. – Vol. 16. – № 1. e374. DOI: 10.1186/s12936-017-2028-0.

10. Vazquez-Boland J.A., Kryptou E., Scortti M. Listeria Placental Infection // *MBio.* – 2017. – Vol. 8. – № 3. pii: e00949-17. DOI: 10.1128/mBio.00949-17.

11. Greco M.A., Wieczorek R., Sachdev R., Kaplan C., Nuovo G.J., Demopoulos R.I. Phenotype of villous stromal cells in placentas with cytomegalovirus, syphilis, and nonspecific villitis // *Am J Pathol.* – 1992. – Vol. 141. – № 4. – P. 835–842.

12. Schwartz D.A. Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 295. – № 6. – P. 1361–1368. DOI: 10.1007/s00404-017-4361-5.

13. Meijer W.J., Wensing A.M., Bruinse H.W., Nikkels P.G. High rate of chronic villitis in placentas of pregnancies complicated by influenza A/H1N1 infection // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2014. – S.768380. DOI: 10.1155/2014/768380.

14. Redline R.W., Patterson P. Patterns of placental injury. Correlations with gestational age, placental weight, and clinical diagnoses. *Arch Pathol Lab Med.* – 1994. – Vol. 118. – № 7. – P. 698–701.

15. Jarmuzek P., Wielgos M., Bomba-Opon D. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus *Neuro Endocrinol Lett.* – 2015. – Vol. 36. – № 2. – P.101–105.

16. Labarrere C.A., Hardin J.W., Haas D.M., Kassab G.S. Chronic villitis of unknown etiology and massive chronic intervillitis have similar immune cell composition // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36. – № 6. – P. 681–686. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.03.008.

17. Mekinian A., Costedoat-Chalumeau N., Masseur A., Botta A., Chudzinski A., Theulin A., Emmanuelli V., Hachulla E., De Carolis S., Revaux A., Nicaise P., Cornelis F., Subtil D., Monstereuc F., Bucourt M., Chollet-Martin S., Carbillon L. Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study // *Autoimmunity.* – 2015. – Vol. 48. – № 1. – P. 40–45. DOI: 10.3109/08916934.2014.939267.

18. Redline R.W. Villitis of unknown etiology: non-infectious chronic villitis in the placenta // *Hum Pathol.* – 2007. – Vol.38. – № 10. – P.1439–1446. DOI: 10.1016/j.hum-path.2007.05.025.

19. Ernst L.M., Gawron L., Fritsch M.K. Pathologic examination of fetal and placental tissue obtained by dilation and evacuation // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 137. – № 3. – P. 26–37. DOI: 10.5858/arpa.2012-0090-RA.

20. Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Куликова Г.В., Наговицына М.Н., Кан Н.Е., Баев О.Р., Павлович С.В., Серов Р.А., Шёголев А.И., Полтавцева Р.А. Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2017. – Т. 72, № 1. – P. 76–83. DOI: 10.15690/vramn767.

21. Labarrere C.A., Faulk W.P. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal human pregnancies // *Am J. Reprod Immunol.* – 1995. – Vol. 33. – № 1. – P. 54–59.

22. Tsai S., Hardison N.E., James A.H., Motsinger-Reif A.A., Bischoff S.R., Thames B.H., Piedrahita J.A. Transcriptional profiling of human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia reveals dysregulation of sialic acid acetyltransferase and immune signalling pathways // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32. – № 2. – P. 175–182. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.11.014.

23. Sukhikh G.T., Ziganshina M.M., Nizyaeva N.V., Kulikova G.V., Volkova J.S., Yarotskaya E.L., Kan N.E., Shchyogolev A.I., Tyutyunnik V.L. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia // *Placenta.* – 2016. – Vol. 43. – P. 69–76. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.05.002.

24. Chang K.T., Keating S., Costa S., Machin G., Kingdom J., Shannon P. Third-trimester stillbirths: correlative neuropathology and placental pathology // *Pediatr Dev Pathol.* – 2011. – Vol. 14. – № 5. – P. 345–352. DOI: 10.2350/10-07-0882-OA.1.

25. Jacques S.M., Kupsky W.J., Giorgadze T., Qureshi F. Fetal central nervous system injury in third trimester stillbirth: a clinicopathologic study of 63 cases // *Pediatr Dev Pathol.* – 2012. – Vol. 15. – № 5. – P. 375–384. DOI: 10.2350/12-01-1137-OA.