

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА» ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В.
ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи

ВОРОНОВА Ольга Владимировна

**МОРФОГЕНЕЗ ОБЛИТЕРАЦИОННОЙ АНГИОПАТИИ В ОПОРНЫХ
ВОРСИНАХ ПЛАЦЕНТ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

3.3.2 – Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Михалева Людмила Михайловна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Физиологический васкуло- и ангиогенез плаценты.....	14
1.2 Плацента при преэклампсии.....	19
1.3 Облитерационная ангиопатия - один из основных субстратов преэклампсии.....	24
1.4 Преэклампсия. Клинические критерии диагностики.....	28
1.5 Связь преэклампсии с перинатальными исходами	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Характеристика материала.....	35
2.2 Морфологический метод исследования	38
2.3 Морфометрический метод исследования.....	40
2.4 Иммуногистохимическое исследование.....	41
2.5 Клинические методы исследования.....	42
2.6 Методы статистической обработки результатов исследований	43
ГЛАВА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТО- СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ	46
3.1 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при физиологической беременности	46
3.2 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при умеренной преэклампсии	56
3.3 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при тяжелой преэклампсии.....	69
3.4 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией	82

ГЛАВА 4. МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	98
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	121
5.1 Импульсная доплерометрия маточно-плацентарных и плодовых сосудов	121
5.2 Особенности метаболизма оксида азота при преэклампсии разной степени тяжести.....	125
5.3 Облитерационная ангиопатия и перинатальные гипоксические осложнения	126
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	158
ВЫВОДЫ.....	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы среди акушеров-гинекологов, эмбриологов, неонатологов и морфологов особое место занимает проблема преэклампсии (ПЭ). По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в течение последних десяти лет гипертензивные расстройства при беременности занимают 3 - 4 место в структуре материнской смертности [2,4,15,16,55,57]. Преэклампсия является ведущей патологией гестационного периода, которая сопровождается развитием полиорганной недостаточности, а изучение ее этиологии и патогенеза представляется актуальной темой для многих исследователей. Осложнениями преэклампсии различной степени тяжести являются: акушерские кровотечения, отслойка плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, HELLP-синдром, тяжелые нарушения мозгового кровообращения у женщин. Перенесенная преэклампсия и ее осложнения снижают качество жизни пациентки, что связано с высокой частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие этого патологического процесса в организме беременной женщины обуславливает высокую материнскую, перинатальную заболеваемость и смертность. Об этом свидетельствует современная статистика: доля преэклампсии в структуре осложнений беременности колеблется от 10,1 до 20%, составляя среди причин материнской летальности 21,3% [2, 83,147]. В развивающихся странах преэклампсия остается ведущей причиной (40-80%) материнской летальности [176,185,194,214].

Актуальной задачей для практикующего врача является профилактика тяжелых и осложненных форм преэклампсии беременных. Чрезвычайно важно диагностировать преэклампсию на ранних сроках беременности, когда комплекс лечебных мероприятий еще позволит прервать ее развитие или предупредить возникновение тяжелых форм и осложнений [74,80,84,85,86, 91].

Преэклампсия рассматривается как «болезнь адаптации» к беременности со всеми стадиями, присущими общему адаптационному синдрому. Индикаторами развивающегося неблагополучия в организме беременной женщины являются изменения в иммунной, нейрогуморальной и других системах, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса и состояние микроциркуляции [2,172,188] .

Концепцию развития преэклампсии можно сформулировать следующим образом: нарушение иммунологической адаптации в сочетании с генетическими факторами – торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий – нарушение равновесия в системе вазоконстрикторов и вазодилататоров с возникновением распространенного вазоспазма, влекущего за собой перестройку системной и органной гемодинамики, в том числе и маточно-плацентарно-плодового кровообращения – системное повреждение эндотелия [185,188]. В связи с вышесказанным, актуальным является изучение патоморфологических изменений сосудов опорных ворсин плаценты при различной степени тяжести преэклампсии.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многочисленные исследования как в нашей стране, так и за рубежом, на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения на патогенез преэклампсии, версии трактовок противоречивы. Во время физиологической беременности в организме женщины происходят сложные процессы, которые обеспечивают нормальное функционирование системы мать-плацента-плод. Важную роль при этом играет система кровообращения, особенностью которой является образование нового сосудистого бассейна - маточно-плацентарно-плодового кровотока, происходящее на протяжении физиологической беременности и при преэклампсии.[171, 172].

Согласно современным представлениям, дисбаланс ангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF – vascular endothelial growth factor), факторов, которые препятствуют ангиогенезу (растворимая ФМС-

подобная тирозинкиназа-1 (sFLT1 – soluble fms-like tyrosine kinase)) играет значимую роль в развитии преэклампсии [181,179,177,182,37,54]. Многие авторы считают морфологическим субстратом плацентарной патологии при преэклампсии - нарушение процессов апоптоза и клеточной пролиферации [13,31, 32,39]. Большинство исследователей полагают, что для развития преэклампсии существует генетическая предрасположенность, например, ген эндотелиальной оксид азота-синтазы, ген белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены протромбина FII [5,6,26]. В то же время недостаточно отражены в литературе структурные изменения в сосудах при преэклампсии, особенно это касается опорных ворсин и их крупных ответвлений. Также не разработаны морфологические критерии, которые позволили бы патоморфологам определять степень тяжести этого процесса, что в свою очередь направило бы клиницистов на определение адекватных лечебных мероприятий, ориентированных на борьбу с гипоксически-гемодинамическими расстройствами у новорожденных [7,8,19,20,162,166].

В плацентологии уже давно известно морфологическое понятие - «облитерационная ангиопатия» артериол опорных ворсин, которое впервые описано немецким патологоанатомом V.Becker, 1981 и широко используется в отечественной литературе [9,10,47,50,302]. Однако интерпретация резко выраженной гипертрофии мышечного слоя и резко суженного просвета артериол в составе опорных ворсин плаценты достаточно противоречива. V. Becker, например, связывал выявление облитерационной ангиопатии артериол с активным или пассивным курением матери во время беременности. Другие авторы считали ее проявлением ангиоспазма с последующим изменением эндотелиального покрова, и чаще всего наблюдали облитерационную ангиопатию при преэклампсии [178,174,77,11,12]. Так, постепенное сужение просвета, вплоть до полной его облитерации в артериолах опорных ворсин является отражением серьезных нарушений плацентарно-пуповинно-плодового кровотока. Несмотря на регистрацию этого феномена при разных клинических описаниях плаценты

морфогенез облитерационного процесса в этих артериолах достоверно не известен. Существуют предположения о влиянии оксида азота, скорее всего, по типу его недостаточности, так как он считается мощным вазодилататором пуповинных сосудов и артериол опорных ворсин [111,116,133,24,25].

Практически отсутствуют работы, в которых давались бы морфометрическая характеристика облитерационного процесса в артериолах и объяснялись нарушения регуляторных процессов, приводящих к формированию гипертрофии мышечной стенки и суженного просвета артериол [6,38,68,108,163,177].

Цель исследования

Целью исследования является проведение комплексного клинικο-морфологического анализа облитерационной ангиопатии опорных ворсин плаценты при преэклампсии различной степени тяжести.

Для достижения заявленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Провести сравнительное изучение морфометрических параметров опорных ворсин, артериол, венул плацент от женщин с преэклампсией различной степени тяжести.
2. Выявить экспрессию e-NOS, VEGF-A и CD34 в сосудах опорных ворсин с помощью иммуногистохимического метода.
3. Сопоставить морфометрические и иммуногистохимические параметры артериол опорных ворсин с функциональной оценкой кровотока в пуповинных артериях и аорте плода с помощью доплерометрии в антенатальном периоде.
4. Выявить детали морфогенеза облитерационной ангиопатии опорных ворсин.

5. Разработать способ прогнозирования группы риска ишемических осложнений у новорожденных и установить их взаимосвязь с облитерационной ангиопатией.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнительное параллельное изучение изменений сосудов ворсинчатого хориона при разной степени тяжести преэклампсии с помощью комплексного исследования, включая патоморфологическую, иммуногистохимическую диагностику, инструментальные (доплерометрия), биохимические (определение продукции оксида азота) методы исследования.

Впервые выделены стадии процесса и разработаны диагностические критерии преэклампсии различной степени тяжести с учетом выраженности облитерационной ангиопатии.

Впервые дана комплексная количественная характеристика кровеносных сосудов, ворсин, соединительнотканых структур плацент при физиологически и осложненно протекающей беременности.

Впервые представлены морфологические и морфометрические показатели, позволяющие интерпретировать состояние матери и новорожденного.

Впервые определены нормативы морфометрических показателей, характеризующих форму артериол опорных и промежуточных ворсин – коэффициентов элонгации и облитерации.

Впервые разработаны морфологические критерии преэклампсии различной степени тяжести по изменениям сосудистой системы плаценты и сопоставлены результаты патоморфологического и ретроспективного ультразвукового исследования строения сосудистой системы плаценты на различных уровнях при физиологически и осложненно протекающей беременности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Практическая значимость работы заключается в возможности проводить более точную диагностику преэклампсии различной степени тяжести на основе морфологических изменений в сосудистой системе плаценты. Полученные данные клинико-морфологических сопоставлений могут быть использованы для диагностики преэклампсии различной степени тяжести, гипоксических состояний новорожденных, позволят прогнозировать состояние матери и ребенка, проводить адекватные лечебные мероприятия, в патологической анатомии более точно формулировать патогистологический диагноз.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных цели и задач проведено клинико-морфологическое исследование, объектом которого явились плаценты от женщин с наличием/отсутствием преэклампсии различной степени тяжести и времени манифестации. Исследование выполнено на высоком профессиональном уровне с использованием современного оборудования, комбинации различных методов. В процессе работы использованы следующие методы: ретроспективный анализ медицинской документации, биохимические, макроскопические, микроскопические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические, статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Важным фактором, определяющим тяжесть клинических проявлений при преэклампсии, является повреждение сосудистого русла ворсин плаценты на всех уровнях ветвления. Облитерационная ангиопатия опорных ворсин влияет на степень капилляризации терминальных ворсин, снижение количества синцитио-капиллярных мембран в зависимости от тяжести преэклампсии. Облитерационная ангиопатия опорных ворсин может являться одним из критериев определения степени тяжести преэклампсии.

2. Морфометрические показатели сосудисто-стромального компонента плаценты имеют тенденцию к снижению, что прямо пропорционально изменению экспрессии иммуногистохимических маркеров (VEGF, e-NOS) по мере нарастания тяжести преэклампсии. В плацентах происходит последовательное концентрическое сосудистое ремоделирование артериол опорных ворсин с облитерацией просвета, снижением геометрической плотности капилляров терминальных ворсин.

3. Прогрессирование плодовой васкулопатии при преэклампсии характеризуется развитием облитерационной ангиопатии в артериолах опорных ворсин, что приводит к неэффективности применяемых лекарственных препаратов и отсутствию реакции на лечение. Профилактика сосудистых повреждений в плаценте позволит предупредить ишемически-гипоксические нарушения у новорожденного.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре судебной медицины, кафедре акушерства и гинекологии №1, № 3, факультета последипломного образования ФГБУ ВО РостГМУ Минздрава России. Результаты работы внедрены в деятельность Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» и используются в учебном процессе для проведения практических занятий со студентами и ординаторами, при постдипломной подготовке специалистов; в научно-исследовательской работе, согласно плану НИР, выполняемых совместно с кафедрой акушерства и гинекологии.

Результаты диссертационного исследования при поддержке отдела охраны здоровья женщин и детей Министерства здравоохранения Ростовской области централизованно внедрены в работу медицинских организаций Ростовской

области, а также в практическую работу врачей акушеров-гинекологов Клиники профессора Буштыревой.

Степень достоверности работы

Результаты получены на достаточном объеме изучаемого материала с использованием современных макроскопических, микроскопических, морфометрических, гистохимических, иммуногистохимических и статистических методов исследования. Использовано сертифицированное оборудование и современные методы статистической обработки полученных данных. Выводы диссертационной работы имеют теоретическое и практическое обоснование, соответствуют целям и задачам проведенного исследования.

Апробация работы

Основные положения диссертации неоднократно представлены на конференциях различного уровня и заседаниях общества патологоанатомов Ростовской области:

- Научно-практическая конференция «Проблемы репродуктивного здоровья женщин», (Ростов-на-Дону, 2008);
- Научно-практическая конференция «Здоровый образ жизни - основа репродуктивного благополучия», (Ростов-на-Дону, 2008);
- V съезд Российского общества патологоанатомов 1-4 июня (Челябинск, 2017);
- VI Съезд Российского общества патологоанатомов (Новосибирск, 2022);
- XVI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2022);
- 34th European Congress of Pathology (Basel, 2022);

- Межлабораторная конференция НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского" (Москва, 8 февраля 2023).

Личный вклад автора

Все результаты исследований, представленные в диссертационной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии на всех этапах проведенного исследования, включая планирование и выполнение исследований, аналитическую обработку данных, научное обоснование и обобщение полученных результатов, а также их оформление и публикацию.

Публикации по теме работы

Результаты исследования изложены в 17 печатных работах, 6 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях ВАК, где должны быть размещены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, а также 2 работы в зарубежных научных изданиях (Scopus). Получен патент на изобретение № 2440576 от 20.01.2012 г. (заявка № 2010145713 от 09.11.2010 г.): Способ прогнозирования синдрома ишемически-гипоксического повреждения ЦНС у новорожденных. Получен патент на изобретение №2782114. Способ определения типа сосудистого ремоделирования артерий опорных ворсин плаценты при преэклампсии. Воронова О.В., Михалева Л.М. Заявка № 2022108328, приоритет изобретения от 28 марта 2022 г., зарегистрировано 21 октября 2022 г., срок действия патента истекает 28 марта 2042 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, изложения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, содержащего 302

источника, в том числе – 133 зарубежных. Работа изложена на 196 страницах печатного текста, содержит 21 таблицу, 75 рисунков и 1 схему.

Диссертация соответствует паспорту специальности: **3.3.2** –
Патологическая анатомия в пп. 2, 3, 4.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Физиологический васкуло- и ангиогенез плаценты

Развитие плацентарного кровообращения начинается с 12–14-х суток после оплодотворения. Данному процессу предшествует череда делений эмбриона с формированием бластоцисты и последующей инвазией ее наружной оболочки, трофобласта (ТБ), в стенку матки за счет протеолитической активности [75, 232]. Вневорсинчатый трофобласт (ВВТФБ) разрушает ветви спиральных маточных артерий, инвазируя и «закупоривая» их. Эндovasкулярный трофобласт, экспрессирующий CD 56 (NK-клетки), запускает ремоделирование спиральных артерий. Суть его заключается в создании полноценной емкостной сосудистой сети с низким сопротивлением [89, 174, 302]. Последующее замещение всех слоев стенки фибриноидом обеспечивает автономную работу маточно-плацентарного кровотока, свободную от материнских вазопрессорных агентов, повышающих сопротивление в сосудистом русле плаценты [89,90, 132]. Полноценная инвазия, а соответственно, и полноценное ремоделирование сосудистой стенки в эндометриальных и миометриальных сегментах маточных артерий, является ключом для полноценного развития маточно-плацентарного кровообращения [174, 302]. В последующем формируются лакуны, заполненные материнской кровью. В эти пространства ТБ "пускает корни" в виде ворсин, сменяя гистиотрофный тип питания на гематотрофный [75, 209, 232]. Эмбриологически ткани плаценты развиваются из тканей плода, тем не менее, материнская ткань эндометрия также является структурным компонентом данного органа. Таким образом, плацента представляет собой связующее звено между матерью и плодом. Процесс созревания ворсин заканчивается образованием третичных зрелых ворсин с полноценными синцитио-капиллярными мембранами, осуществляющими обмен веществ между матерью и плодом [75,136,181].

Процесс ремоделирования сосудов и подготовка к беременности начинаются до сосудисто-клеточных взаимодействий с цитотрофобластом. В лютеиновую фазу менструального цикла начинается дезорганизация гладкомышечного компонента сосудов, потеря эластичности, дилатация их просвета, развитие отека стромы с пролиферацией и дифференцировкой. Эти процессы ведут к децидуализации стромы эндометрия, тем самым, достигается снижение сопротивления в сосудах. Инициация изменений стенки спиральных артерий осуществляется под действием микроокружения. Вокруг сосудов имеются децидуальные НК-клетки и макрофаги, взаимодействующие со стенкой и регулирующие гомеостаз децидуальных клеток. Их количество увеличивается в фазу секреции в связи с повышением сосудистой проницаемости, все нарастая к поздней секреции. Микроокружение подготавливает спиральные артерии к инвазии ВВТФБ [172,185,259,262].

ВВТФБ, берущий свое начало от концов якорных ворсин, распространяется в виде цитотрофобластических клеточных колонн (ЦТБКК) в сторону децидуальной оболочки. Они представляют собой округлые светлые клетки, заполненные гликогеном, с крупными центрально расположенными ядрами. ЦТБКК не покрыты синцитиотрофобластом, вместо этого они имеют плотные контакты и экспрессируют молекулы клеточной адгезии (L-селектин, ламинин, E-кадгерин), не позволяющие проникать патогенам, а так же поддерживающие структуру клеточных колонн [132]. По мере созревания ЦТБКК инвазируют в децидуальные клетки, а якорные ворсины замещаются фибриноидом. Инвазирующие клетки устремляются в просветы спиральных артерий, образуя «заглушки» из ТФБ – эндovasкулярный трофобласт. При ИГХ-исследовании клетки эндovasкулярного трофобласта экспрессируют маркеры НК-клеток, играющие роль в последующем апоптозе эндovasкулярного трофобласта [23, 82,137].

Оболочки зародыша представлены трофобластом – это наружная оболочка зародыша, и состоит она из: синцитиотрофобласта (СТБ) - синцитий из множества

клеток, образующих многоядерную массу, непосредственно контактирует со стенкой матки, и цитотрофобласта (ЦТБ) - внутренний слой, сохраняющий клеточное строение. Ранние этапы развития зародыша происходят в условиях пониженного содержания кислорода в сравнении с материнскими тканями. По мере развития беременности межворсинчатое напряжение кислорода увеличивается [194]. В СТБ образуются пустые лакуны, впоследствии сливающиеся с синусоидами эндометрия, заполняясь кровью матери - гематотрофный период развития. Плацентарный лабиринт представляет собой открытые окончания спиральных артерий эндометрия. По мере роста плода увеличивается необходимость в питательных веществах и лакун для удовлетворения потребностей не хватает. Как следствие, СТБ начинает строить в области *decidua basalis* ворсины разного порядка в три этапа. Первым этапом формируются первичные ворсины, состоящие из ЦТБ и окружающего его СТБ. Далее в основании ворсины появляется мезодерма, и формируются вторичные (эпителиомезенхимальные) ворсины. С этого момента трофобласт превращается в хорион [117,172,222,232]. Развитие третичных ворсин характеризуется появлением кровеносных сосудов зародыша в виде артериол и венул. Наружная поверхность ворсин омывается материнской кровью, обеспечивая газообмен. Морфогенез плаценты завершается в конце I триместра физиологически протекающей беременности. Таким образом, структурами, на которые приходится основная нагрузка при обмене между тканями матери и плода, являются ворсины хориона, представляющие своеобразный гистогематический барьер [75,77,277].

Милованов А.П. с соавт. (2011) подразделяют плацентацию на 3 этапа. Первый этап (4–5-я неделя): появляется разделение на гладкий хорион и ворсинчатый хорион, входящий в состав ранней плаценты, начало васкулогенеза (формирование кровеносных сосудов *de novo*) из мезодермальных клеток-предшественников и формирования первых форменных элементов крови — эритробластов (ядерные эритроциты) [75]. Дифференцировка мезенхимальных клеток стромы происходит по 3 направлениям: в примитивные плацентарные

макрофаги, клетки предшественники гемангиобластов и перициты. Начинают образовываться тяжи из ангиобластов, с последующим формированием в них просветов. Таким образом, происходит строительство примитивной сосудистой сети капилляров [136,249,291,298].

Второй этап (6-я и 7-я неделя) – непосредственное развитие тканей собственно плаценты, запуск процессов ангиогенеза [75]. Примитивные сосудоподобные структуры трансформируются в зрелую сеть сосудов путем ангиогенеза. Ангиогенез – это процесс развития новых сосудов из существующих, а также их ремоделирование. Он может быть «ветвящимся» – ветвление сосудов и «неветвящимся» – удлинение сосудов. Формирующееся фетоплацентарное сосудистое русло (ФПСР) должно постоянно адаптироваться к потребностям растущего эмбриона/плода [136,202, 228].

Усиление кровотока в ФПСР достигается комбинацией функциональных и анатомических изменений сосудов. Примерами этих процессов могут быть увеличение диаметра сосуда, уменьшение длины сосуда, повышение перфузионного давления и т.д. Один из эффективных методов улучшения кровоснабжения – это формирование параллельных, а не последовательно расположенных сосудов. Преимущество параллельных схем доказывается уравнением Пуазейля, согласно которому сопротивление потоку прямо пропорционально длине сосуда и обратно пропорционально квадрату площади поперечного сечения сосуда [136,194,277].

Третий этап (8-, 9-я и 10-я неделя). С момента становления эффективного ФПСР, становится возможным активный органогенез, процессы которого удовлетворяются поступлением материнской крови с напряжением кислорода около 60 мм вод. ст. Капилляры приближаются к эпителиальным выстилкам ворсин – формируются синцитио-капиллярные мембраны, обеспечивающие эффективную диффузию веществ в системе «мать – плацента – эмбрион – плод» [75,203,222].

Зона соединения плаценты со стенкой матки называется плацентарным ложем (ПЛ), и играет ключевую роль в кровоснабжении плода. Размеры ПЛ, а соответственно количество спиральных артерий, сообщающихся с межворсинчатым пространством, определяет приток материнской крови. В центре ПЛ сосредоточено наибольшее число сосудов, в направлении периферии оно уменьшается, как и количество ВВТФБ [186,246].

Выделяют 3 класса материнских артерий: извилистые воронкообразные спиральные артерии (*tortuos funnel-shaped*) – крупные, визуализируются макроскопически во время проведения кесарева сечения; базальные артерии (*basal arteries*) – мелкие ветви радиальных или спиральных артерий, различимые только под микроскопом. Оканчиваются в *decidua basalis*, но не открываются в межворсинчатое пространство; спиральные артерии вне ПЛ – не участвуют в кровоснабжении плаценты, оканчиваются в *decidua parietalis (vera)* [186].

Плацента при физиологической беременности в срок имеет дисковидную форму, средний диаметр 15–20 см, толщину в центре 2,5 см и массу около 500 г [171].

В норме пуповина имеет две артерии и одну вену. Макроскопически нормальная пуповина белая с увеличивающейся непрозрачностью по мере развития беременности. Длина и диаметр пуповины возрастают по мере роста плода, увеличения размеров пупочных сосудов и количества вартонова студня. Скручивание пуповины отмечается с 8-й недели беременности, в среднем 2 витка на 10 см. Предполагается, что это связано с активностью плода. Нормальный диапазон навивки составляет 1-3 витка на 10 см. В некоторых случаях паутина амниона привязывает пуповину к поверхности диска. На разрезе обычно присутствуют три сосуда (две артерии и одна вена) [174,230]. В 1% случаев может иметься единственная пупочная артерия. Пупочные артерии анастомозируют и снова разделяются в области места прикрепления пуповины к хорионической пластинке (анастомоз Гиртля). Плодные оболочки состоят из трех слоев различного происхождения. Макроскопически они светло-коричневые с

полупрозрачным амнионом и более толстым хорионом, децидуальная оболочка бархатисто-розовая. Амнион легко отделяется от хориона, желеобразной консистенции. Хорионическая пластинка имеет овальную форму, состоит из коричневатой-белой ткани, покрывающей ворсинчатую паренхиму на плодной стороне плаценты [213,214,223,229]. Пластинка хориона в первом и втором триместре беременности тонкая, белая и прозрачная с едва различимыми сосудами пластинки хориона. На протяжении всей беременности пластинка утолщается за счет коллагеновой соединительной ткани, становится более плотной, особенно вокруг крупных сосудов вблизи прикрепления пуповины. Покрывающий пластинку сверху амнион непрерывен с перепончатым амнионом и покрытием пуповины. Амнион в нормальных условиях полупрозрачный. Накопление фибрина под пластинкой хориона является частым признаком при доношенном сроке и проявляется в виде коричнево-белых бляшек [89,214,223,230].

1.2 Плацента при преэклампсии

Ключевыми звеньями патогенеза преэклампсии считается нарушение инвазии ВВТФБ и, как следствие, нарушение ремоделирования спиральных артерий матки, вследствие чего возникает системная воспалительная реакция со стороны материнского организма [64,71,211].

Все вышеописанные процессы представляют собой физиологическое развитие беременности, далее мы опишем патологические варианты развития событий. Как говорилось ранее, в патогенезе ПЭ выделяют две последовательно связанные поворотные точки. Начнем с инвазии вневорсинчатого трофобласта. Формирование внутрисосудистых «заглушек» из эндovasкулярного трофобласта может быть неполным или вовсе отсутствовать. В последнем случае мы наблюдаем ранее начало маточно-плацентарного кровообращения, гипероксигенацию с развитием окислительного стресса, подобного гипоксически-реперфузионному. Известно, что высокие концентрации кислорода не

свойственны для физиологической беременности на ее ранних этапах, т.к. они ингибируют пролиферацию трофобласта и развитие оболочек. Помимо этого, избыточное поступление материнской крови приводит к разрыву якорных ворсин, отслойке оболочек плода с развитием выкидыша [64,132,159,174,302]. При поверхностной инвазии происходит частичное или неполное формирование «пробок» в устьях спиральных артерий. Вторым этапом в развитии ПЭ является нарушение модификации стенок спиральных артерий. В связи с поверхностной инвазией ВВТФБ, полноценного ремоделирования эндометриальных и миометриальных сегментов маточных артерий не происходит. Поскольку не происходит замещения всех слоев артериальной стенки фибриноидом, такие сосуды подвержены вазоактивным раздражителям со стороны материнского организма. Материнская кровь, поступающая в избыточном количестве, увеличивает межворсинчатое пространство и затрудняет процесс инвазии трофобласта. Разрывы якорных ворсин так же имеют место [19,161,168]. Таким образом, поверхностная инвазия препятствует становлению полноценного маточно-плацентарного кровообращения. Сосудистая сеть подвержена вазопрессорным влияниям с повышением периферического сопротивления в сосудистом русле плаценты. Исходом является развитие в плаценте гипоксически-ишемических и обструктивных повреждений в виде острого атероза, тромбоза, инфарктов [157,170,172,203]. Данные процессы стимулируют отклик материнского организма в виде системной воспалительной реакции и выброса в кровь провоспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов [108,173,260]. Ишемизированная плацента является источником провоспалительных, антиангиогенных факторов, факторов окислительного стресса, повреждающих эндотелий сосудов. Среди антиангиогенных факторов выделен sFlt-1 (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа). При увеличении его содержания в крови, происходит связывание с факторами ангиогенеза VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PlGF (фактор роста плаценты). VEGF – это белок, вызывающий расширение сосудов, активацию синтеза NO. PlGF

представляет собой фактор роста, выделяемый клетками ТБ. Его роль заключается в вытеснении VEGF из рецептора VEGF-1 для последующего связывания с VEGF-2-рецептором, обладающим большей активностью [43]. Связывание sFlt-1 с ангиогенными факторами не позволяет им взаимодействовать с соответствующими рецепторами, в результате чего стимуляция ангиогенеза снижается, а сохранность целостной структуры эндотелия нарушается, увеличивается ее проницаемость. Этим процессом в эпителии клубочков нефрона можно объяснить протеинурию при ПЭ [89,134,182,221].

Развитие плаценты и ее сосудистой сети регулируется факторами роста, взаимодействующими с тканями через рецепторы, а также с микроокружением тканей. Так, содержание кислорода в тканях регулирует продукцию про- и антиангиогенных факторов. По структуре эти соединения, имеют белковую природу и продуцируются плацентой. Их визуализация с помощью иммуногистохимического исследования используется при диагностике ПЭ. Проангиогенные молекулы представлены фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарным фактором роста (PlGF) и их рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), антиангиогенные - sFlt-1. Одним из механизмов развития ПЭ считается нарушение экспрессии факторов ангиогенеза и развитие их дисбаланса [182].

В условиях физиологического течения беременности процесс ангиогенеза инициируется путем связывания молекулы VEGF с рецептором VEGFR-2 и активации пролиферации и роста эндотелиоцитов путем разветвленного ангиогенеза. Также VEGF вызывает расширение сосудов, активацию синтеза NO. Концентрация VEGF на начальных этапах физиологической беременности, протекающих в условиях относительной гипоксии, увеличивается. По мере нарастания напряжения кислорода в циркулирующем кровотоке, его уровни снижаются. При гипоксических состояниях повышается синтез VEGF и его экспрессия в тканях хориона, а взаимодействие с его рецепторами ведет к усилению процесса капилляризации промежуточных ворсин [127,221].

PlGF регулирует дифференцировку NK-клеток матки, играющих ключевую роль в процессах инвазии трофобласта в децидульные клетки [10]. Концентрация данного фактора при физиологической беременности начинает увеличиваться с 11- 12 недель до 30 недели, а затем идет на спад. Так, PlGF стимулирует неразветвленный ангиогенез и формирование терминальных ворсин. При ПЭ наблюдается снижение уровней PlGF в сыворотке крови и моче с повышением уровня sFLT-1. В тканях плаценты при ПЭ данные по экспрессии PlGF противоречивы, отмечается увеличение или отсутствие изменений экспрессии [122,163]. Считается, что VEGF и другие ангиогенные факторы, вырабатываемые плацентой, участвуют в материнском воспалительном ответе и активации материнских эндотелиальных клеток [170].

Оксид азота (NO) участвует в регуляции множества физиологических функций, так, на эндотелиоциты он действует как антагонист вазоконстрикторов и оказывает сосудорасширяющее средство, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию эндотелия.

NO синтезируется с участием фермента NOS, существующего в трех изоформах. В контексте изучения сосудистой сети плаценты, нас интересует третья изоформа - эндотелиальная NOS (eNOS), экспрессируемая в сосудистом русле плаценты: в эндотелии пупочных артерий и вены, в хорионических артериях и венах, в слое СТБ [244,258]. Активность ее наиболее выражена в плацентах раннего срока гестации - наблюдается четкое окрашивание ЦТБ, в то время как в доношенных плацентах экспрессия в ЦТБ отсутствует и наблюдается только в СТБ и всех кровеносных сосудах. Таким образом, экспрессия гена eNOS в плаценте человека возрастает с увеличением срока беременности, поскольку в растущей плаценте человека наблюдается усиление потребности в биосинтезе NO [250,271].

В изучении ПЭ Brosens I. с соавторами (2019г.) придают большое значение морфологическому исследованию материнской части сосудов в области плацентарного ложа. В 1958 году Dixon и Robertson определили зону соединения

плаценты и маточной стенки термином «placental bed», которая ранее обозначалась немецкими авторами как «Niemandland» - дословно переводимая как «никому не принадлежащая земля». Приток материнской крови также зависит от глубины модификации сосудов. Так, при ПЭ размеры ПЛ меньше по сравнению с физиологическим состоянием, а глубина модификации стенок спиральных артерий не достигает миометриальных сегментов. В связи с этим, снижено маточно-плацентарное кровообращение и высока вероятность обструктивных поражений сосудов с развитием инфарктов [185,186, 246, 282].

Резюмируя вышеизложенную информацию, причиной развития ПЭ является плацента, запуская каскад реакций с последующим ответом материнского организма. В пользу данного факта свидетельствует разрешение ПЭ после удаления плаценты [188,262].

Структурные особенности ворсин при ранней преэклампсии (до 34 недель) в литературе характеризуется напряженностью компенсаторно - приспособительных реакций: сочетание гипоплазии ворсин с признаками преждевременного созревания, преобладание разветвленного ангиогенеза, увеличение синцитиально-капиллярных мембран и клеточных островков, снижение площади поперечного сечения ворсин хориона, множественные синцитиальные узелки, формирование микрокист в септах. Явления облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах появляются при ПЭ умеренной степени и прогрессируют по мере утяжеления процесса [75,90,157,224, 280].

Интересное наблюдение выявлено Zhang P. с соавторами (2018г.), в котором три разновидности сосудистых изменений при имплантации ВВТФБ и ремоделировании спиральных артерий, наблюдаемые при физиологическом течении на ранних сроках беременности, имеют место при ПЭ. И так, децидуальная васкулопатия включает острый атероз (acute atherosclerosis) - скопление нагруженных липидами макрофагов в стенке или просвете артерий, экспрессирующих CD68+, CK-Pan+ (панцитокератин), CD 56+. Данный процесс

автор относит к аналогу атеросклероза. Фибриноидный медиа-некроз (fibrinoid medial necrosis) – отложение подобной фибрину бесклеточной эозинофильной массы, состоящей из иммунных комплексов, компонентов системы комплемента. Интрамуральная артериальная гипертрофия (mural arterial hypertrophy) – утолщение артериальной стенки с инфильтрацией рассеянными макрофагами, подобная артериальной гипертензии. Эти изменения, вероятно, являющиеся стадиями одного процесса, в норме отсутствуют при исследовании плаценты, но наблюдаются при преэклампсии. В норме эндovasкулярный трофобласт подвергается процессу апоптоза под действием НК-клеток. Персистенция ВВТФБ на поздних сроках беременности является вероятной причиной ПЭ [23,82,302].

Макроскопические описания плацент при ПЭ не имеют каких-либо патогномоничных признаков. Как и при других заболеваниях в составе больших акушерских симптомов, плацента характеризуется более «овальной формой и большой высотой, чаще наблюдается эксцентричное прикрепление пуповины - краевое или оболочечное, наличие патологической гипо- или гиперизвитости пуповины. Пуповина может изменить цвет из-за длительного воздействия мекония, воспаления или мацерации после гибели плода. Также могут наблюдаться признаки воспалительных изменений ткани плаценты, обструктивные поражения в виде инфарктов ворсинчатой ткани, отложения фибрина. Эти процессы, а также меконий и кровоизлияния в ткань плаценты могут приводить к помутнению плодных оболочек. При ранней преэклампсии макроскопические изменения выражены сильнее, чем при поздней. Плаценты при поздней ПЭ макроскопически могут быть сходны с таковыми при физиологическом течении беременности [58,188,196,198,200].

1.3 Облитерационная ангиопатия - один из основных субстратов преэклампсии

Выше описаны причины и патогенез ПЭ, итогом этих процессов является нарушение маточно-плацентарного кровообращения, которые мы рассмотрим

подробнее. Недостаточность кровообращения обозначается термином мальперфузия. Различают материнскую и плодную мальперфузию, которые подразделяются на полную и неполную, раннюю и позднюю. Материнская мальперфузия представляет собой расстройство материнского кровотока и вызывает нарушения роста плаценты и морфологии дистальных отделов ворсин хориона. Это диффузный процесс. Плодная мальперфузия (фето-плацентарная недостаточность, ФПН) – это затрудненный кровоток в пуповине плода и связан он с изменениями в сосудах хориона. В отличие от материнской мальперфузии, данное состояние носит ограниченный характер, приводя к фокальным или очаговым изменениям [5,110,264,295].

ФПН тесно связана с хронической или частичной перемежающейся окклюзией сосудов

пуповины. Экстрагенитальная патология матери является фактором риска для данного состояния. К факторам риска относят сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, аномалии сердца плода, полицитемию, тромбофилию и т.д. Все эти состояния характеризуются триадой Вирхова, предрасполагая к тромбозу: нарушение целостности эндотелия сосудистой стенки, нарушение тока крови, нарушение состава крови, ведущие к гиперкоагуляции. Таким образом, в патогенезе ФПН основная роль принадлежит затруднению оттока крови через сосуды пуповины. Нарушенный отток повышает внутриплацентарное венозное давление и вызывает циркуляторный застой. Повышенное давление приводит к структурным изменениям в крупных плацентарных венах, а далее к потере кровеносных сосудов в наиболее плохо перфузируемых дистальных терминальных ворсинах. Предполагается, что этот феномен частично связан, с тем, что диаметр просвета мышечных сосудов больше, чем у капилляров. Таким образом, прогрессирование до полностью бессосудистых ворсин требует облитерации больших площадей поперечного сечения сосудов. Сначала происходит внутрисосудистый кариорексис, за которым следует потеря целостности эндотелия и выход эритроцитов в периллюминальное

пространство. На более поздних этапах происходит врастание фибробластов в просвет сосуда, что приводит к прогрессирующей облитерации просвета. Финальной точкой данного процесса является облитерация опорных ворсин [8,184,263,264].

Гипертрофия стенок артериол опорных ворсин, обозначаемая термином облитерационная ангиопатия (фиброзно-мышечный склероз), одно из проявлений плодной мальперфузии. Она представляет собой поражение крупных сосудов опорных ворсин. Суть процесса заключается в постепенном утолщении мышечного слоя сосудов с сужением просвета вплоть до полной облитерации. Нередко данный процесс заканчивается формированием кальцинатов в сосудах ворсин. Диагностическим критерием является увеличение толщины стенки на 30 и более процентов от диаметра сосуда. Чаще это наблюдается при сочетании эклампсии и сахарного диабета у беременной. Облитерационная ангиопатия опорных ворсин приводит к склерозированию следующих генераций ворсин с развитием виллузита и васкулопатией. Длительное нарушение кровотока всегда сопровождается нарушением дифференцировки ворсин. Так, ранняя материнская мальперфузия ведет к развитию гипоплазии дистальных отделов ворсин. При микроскопическом исследовании ворсины на продольных срезах тонкие и малоразветвленные, мелкие на поперечных срезах. При поздней материнской мальперфузии наблюдается ускоренная дифференцировка ворсин. Процесс обусловлен снижением скорости кровотока при увеличении объема крови, по сравнению с нормальной перфузией. Морфологически наблюдаются группы агглютинированных ворсин, увеличение синцитиальных узлов, сужение межворсинчатого пространства и увеличение фибриноида [79,157,283,290].

До Амстердамской классификации облитерационную ангиопатию опорных ворсин называли фиброзно-мышечным склерозом. Первое совещание, проведенное в Амстердаме в 2015 г. (Amsterdam Placenta Working Group), завершилось одноименной Амстердамской классификацией, которая четко определила четыре основных типа повреждения плаценты. Результатом второй

встречи, состоявшейся в Дублине в 2018 г., стало издание комплексного учебника, более подробно описывающего весь спектр плацентарной патологии. В Амстердамской классификации выделяют четыре типа поражения крупных сосудов. Тромбоз просветов и облитерация опорных сосудов, чаще встречающиеся при сегментарной картине ФПН, а также интрамуральное отложение фибрина и венозная эктазия (просвет более чем в 4 раза больше, чем у ближайшего соседнего сосуда), характерные для общей картины ФПН [90,165,168,263,291].

Аналогичный процесс в сосудах мышечного типа у плода при изучении артерий опорных ворсин наблюдал Fox H. (1967 г.) в своем исследовании 682 плацент, 36 из которых были мертворожденными. Он выявил три типа поражения: облитерирующий эндартериит, фиброзно-мышечный склероз и тромбоз. Эти поражения были распространены у пациентов с сахарным диабетом (23%) и артериальной гипертензией (около 30%). На основании сравнения материала живых и мертвых младенцев он утверждал, что «склероз» стенок сосудов является посмертным изменением. Theuring F. (1968 г.) при исследовании плаценты мертворожденных также считал, что подобные сосудистые изменения имеют посмертный характер [174,180,186,195,212,220,273].

Облитерация опорных ворсин изолированно не является диагностическим признаком ФПН и наблюдается в областях с ускоренным созреванием ворсин, а также может быть связана с ЗРП или отсутствием конечно-диастолического кровотока в доплеровских исследованиях. Тем не менее, этот процесс является неотъемлемой частью фето-плацентарной недостаточности при разнообразных формах акушерской патологии, в особенности при ПЭ. Гипертрофия мышечной оболочки и облитерация просвета артериол прогрессируют в зависимости от длительности и степени тяжести преэклампсии [210,160, 211,213,215,231,269, 279].

1.4 Преэклампсия. Клинические критерии диагностики

Согласно клиническим рекомендациям 2021 года, под преэклампсией (ПЭ) понимается осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности САД (систолическое артериальное давление) ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД (диастолическое артериальное давление) ≥ 90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности. Критериями протеинурии считают потерю белка $\geq 0,3$ г/сутки или $> 0,3$ г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов [2, 252, 280]. Международным обществом по изучению гипертензии при беременности (ISSHP) дается определение ПЭ как впервые возникшей гипертензии с САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. в сочетании с одним или несколькими признаками: протеинурия, другая дисфункция материнских органов (поражения печени, почек, нервной системы, гематологические нарушения и т.д.) [176, 208, 281].

Эпидемиологически среди гипертензивных заболеваний беременных женщин ПЭ составляет весомую часть. Так, в Российской Федерации (РФ) за 2018 год в структуре заболеваемости беременных женщин (в % к числу закончивших беременность) умеренная ПЭ составила 1,96% и 0,39% при тяжелой ПЭ. При этом в Ростовской области данные показатели составили 1,33% и 0,14%, соответственно. За 2018 год среди заболеваемости ПЭ на 1000 родов в РФ умеренная ПЭ составила 27,4%, на долю тяжелой ПЭ пришлось 8,4%. В Ростовской области были получены значения 14,4% и 6,0% при умеренной и тяжелой ПЭ соответственно [121].

ПЭ включена в состав «Больших акушерских синдромов» (Great Obstetrical Syndromes). Кроме преэклампсии в данный синдром входят задержка роста плода, спонтанный аборт, преждевременные роды с и без разрыва плодных оболочек. Патогенетически все эти синдромы связаны с нарушением ремоделирования миометриальных сегментов спиральных артерий и развитием плацентарной

недостаточности [139,185,186]. Так, в исследованиях с определением в крови маркеров сосудисто-эндотелиальной дисфункции, децидуализации стромальных клеток и плацентарного ангиогенеза была выявлена однонаправленность изменений при ПЭ и плацентарной недостаточности, что говорит в пользу общего патогенеза данных состояний [109,225,237,250]. ПЭ входит в состав гипертензивных расстройств беременных наряду с хронической и гестационной гипертензией [3,144,150,157].

Клинические проявления со стороны матери связаны с реакцией организма на эндотелиальную дисфункцию в виде дисбаланса регуляции вазоконстрикторных и дилатационных механизмов. Триада симптомов включает артериальную гипертензию, протеинурию, явные и/или скрытые отеки. Помимо вышеперечисленных симптомов, ПЭ может протекать с признаками полиорганной недостаточности (почечной, печеночной, нервной и т.д.) [41,62,86,93,133,150,165].

В зависимости от дебюта возникновения до или после 34 недель, ПЭ подразделяют на раннюю и позднюю, соответственно. Предполагается, что ранняя ПЭ связана с плацентарными причинами, а поздняя – со старением плаценты, материнской предрасположенностью к патологии системы и метаболическим заболеваниям [190,195,243,266]. Российское общество акушеров-гинекологов с целью прогнозирования и выбора тактики ведения беременной жизни, выделяет умеренную и тяжелую степень ПЭ. Критерием для тяжелой степени является беременность САД ≥ 160 мм рт. ст. и ДАД ≥ 110 мм рт. ст. Тяжелое течение увеличивает риск развития эклампсии [2,10,130]. В рекомендациях американского колледжа акушеров и гинекологов и ISSHP подразделение по степени тяжести не используется, т.к. все случаи ПЭ являются потенциально опасными [210,216,224,260].

Среди факторов риск развития ПЭ выделяют возраст матери, акушерский анамнез, интервал между беременностями, ожирение. Так, возраст матери ≥ 35 годам характеризуется увеличением риска ПЭ до 3 раз, риск для поздней ПЭ

возрастает на 4% ежегодно старше 32 лет. Наличие в акушерском анамнезе родов без ПЭ снижет риски ее развития [2,226,251]. Возможно, это связано с предполагаемой «памятью» децидуальных НК-клеток о предыдущей беременности и более эффективным ремоделированием сосудов по имеющейся «памяти» [23,82,261].

Короткие (менее 12 месяцев) и длинные интервалы между беременностями связаны с повышенным риском ПЭ. Имеются исследования, связывающие двойное повышение риска ПЭ с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Экстракорпоральное оплодотворение с применением донорской яйцеклетки так же увеличивает риск ПЭ. Потомство женщин с ПЭ имеет в 3-4 раза больше шансов на развитие заболевания, в отличие от отсутствия ПЭ в семейном анамнезе. Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) повышает риск ПЭ в 2-4 раза. Оптимальный интервал между беременностями от 12 до 72 месяцев [2,260].

1.5 Связь преэклампсии с перинатальными исходами

Современная педиатрия связывает индивидуальную восприимчивость к хроническим заболеваниям во взрослой жизни с событиями внутриутробной фазы развития. Биология процесса объясняется наибольшей пластичностью систем органов в период, когда клетки-предшественники интенсивно пролиферируют и дифференцируются. Воздействия этого периода оказывают эпигенетические изменения, изучаемые наукой эпигенетикой, и активируют процессы пренатального импринтинга. Эпигенетика является разделом генетики и изучает изменения (в данном случае они называются эпигенетическими изменениями), регулирующие активность генов без изменения первичной структуры ДНК. Механизм процесса включает метилирование ДНК, модификацию гистонов, биогенез и действие некодирующих РНК. Как результат, эти воздействия перманентно влияют на их структуру и функциональные возможности, активность ферментативных и эндокринных систем. На сегодняшний день

принято считать, что имеется тесная связь между эпигенетическими влияниями и закладкой основы для ряда заболеваний, которые проявляются в будущем в детском или взрослом возрасте в результате действия неблагоприятных факторов среды [31,171,273,241].

Регуляция экспрессии генов происходит как во время процессов пролиферации и дифференцировки, так и в уже дифференцированных тканях. Наиболее изученным эпигенетическим механизмом в плаценте является метилирование ДНК, представляющее ковалентное присоединение метильной группы к цитозину. Метилирование в дифференцировке трофобласта рассматривается как один из регуляторных процессов. Некодирующая РНК – это молекула РНК, которая не транслируется в белок. Классы не кодирующих РНК включают: транспортные РНК (тРНК) и рибосомные РНК (рРНК), малые РНК, такие как микроРНК, и длинные РНК. МикроРНК участвуют в регуляции иммуносупрессивного, противовоспалительного ответа, в регуляции ответа на ишемию/гипоксию. Модификация гистоновых белков происходит посредством ферментов, включает посттрансляционные модификации, такие как метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование. Регуляция экспрессии генов осуществляется путем модулирования степени уплотнения хроматина. Исследования в области роли модификации гистонов в плацентации человека скудны и относятся в основном к исследованиям на мышах. Таким образом, эпигенетические изменения направлены на адаптацию организма к изменяющимся условиям его существования, оставляя своеобразные молекулярные метки. Они вовлечены, как в физиологические, так и в патологические реакции плаценты и закладывают основу здоровья в будущем [31,171,242].

Нарушение плацентарного кровообращения при ПЭ может провоцировать преждевременные роды. Недоношенные младенцы подвержены высокому риску неонатальной смертности и заболеваемости. Сумма оценочных баллов по шкале Апгар среди таких новорожденных низкая и имеется потребность в

госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН). Патологический процесс может затрагивать все органы и системы с развитием некротизирующего энтероколита, ретинопатии недоношенных, бронхолегочной дисплазии. Наиболее чувствительной к гипоксии является нервная ткань, в связи с ее интенсивным развитием на протяжении всей беременности и в последующие периоды детства. Среди поражений наиболее часто выявляются внутрижелудочковые кровоизлияния и отставание в нервно-психическом развитии. Помимо непосредственного воздействия на сосудистую систему развивающейся ЦНС (центральной нервной системы) плода, гипоксия вызывает ряд вторичных эффектов на цереброваскулярное, нейрональное и глиальное развитие. Они связаны с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и с возможным нарушением анаболических процессов в нервной и других тканях плода [31, 243, 279, 293, 294]. Возможно, имеется связь с повышенным уровнем sFlt-1 в амниотической жидкости у женщин с ПЭ. Исследование на крысиных моделях внутриамниотических инъекций sFlt-1 нарушало легочный ангиогенез и увеличивало частоту бронхолегочной дисплазии, в то время как введение моноклонального антитела против sFlt-1 увеличивало количество альвеол и плотность легочных сосудов у недоношенных детенышей в моделях крыс с ПЭ. Поскольку амниотические жидкости контактируют со слизистыми оболочками, эпидемиологические и животные исследования предполагают, что sFlt-1 влияет на ангиогенез плода на слизистых оболочках [240,261,262]. Развитие острого атероза в спиральных артериях, не подвергающихся полноценному ремоделированию, по мнению Brosens I. с соавторами (2019 г.), имеет последствия не только для новорожденного, но и в будущем во взрослом возрасте. Среди последствий выделяют развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожирения, сахарного диабета [40,41,186].

В условиях мальперфузии нарастает напряженность компенсаторно-приспособительных реакций, посредством метаболической, гормональной и

морфологической адаптации органов повышается риск инсулинорезистентности, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Недостаточное питание и неблагоприятные условия для развития плода, обусловленные нарушениями ремоделирования спиральных артерий, сочетаются с высокими процентами низкой массы тела при рождении, недоношенности, неправильного предлежания плода, необходимостью в родоразрешении оперативным путем и увеличивают риск перинатальной смерти. Таким образом, развивающиеся в плаценте гипоксически-ишемические изменения могут оказывать отсроченное влияние в неонатальном периоде. Гипотеза Barker DJ. (2017 г.) предполагает, что недостаток питания в раннем возрасте, задержка роста и воздействие внутриутробной среды повышают восприимчивость к другим рискам сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, дети, рожденные женщинами с преэклампсией, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, легочной гипертензии в подростковом возрасте и позже [58,90,292,301].

В исследовании связи поражений плаценты с неонатальной энцефалопатией Vik T. с соавторами (2018 г.) обнаружили, что мальперфузия при неонатальной энцефалопатии встречалась у каждого пятого ребенка, по сравнению с группой сравнения. Аномалии плаценты, в том числе ФПН и тромботическая васкулопатия, наиболее частые факторы риска развития неонатальной энцефалопатии. Считается, что младенцы с неонатальной энцефалопатией подвержены повышенному риску церебрального паралича [264,293,294].

Для лучшего понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе неонатальных исходов, необходимо полноценное исследование всех этапов беременности, изучение интранатальных факторов, а также состояния новорожденного с проведением патоморфологической параллели с патологоанатомическим исследованием плаценты. Такое исследование требует тесного взаимодействия акушера-гинеколога, неонатолога и патологоанатома и

даст возможность выявить специфические поражения плаценты, влияющие на возникновение и исход лечения.

Таким образом, изучение сосудов опорных ворсин плаценты указывает нам новые направления в изучении патологии плода с прогнозом постнатальных исходов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика материала

С целью решения поставленных задач были изучены медицинские карты 110 беременных и истории родов женщин (основная группа), находившихся на стационарном лечении по поводу беременности, осложненной развитием преэклампсии. Группу сравнения представляли медицинские карты от 20 женщин, беременность которых протекала без осложнений. Объектом исследования послужили 130 плацент, полученных после родоразрешения женщин. Информированное добровольное согласие пациенток и их биологический материал собран в г. Ростове-на-Дону в родильном отделении МБУЗ «Городская больница №1», в родильном отделении МБУЗ «Областная больница №2», в ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро».

При анализе клинических данных использовались разработанные нами анкеты, в которых учитывались анамнез, особенности течения настоящей беременности, родов, состояние новорожденного в первые 7 суток, результаты дополнительных методов обследования: данные УЗИ, кардиотокографии плода, доплерометрии маточных сосудов, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода, концентрацию оксида азота в крови.

По степени тяжести преэклампсии все плаценты основной группы разделены на 3 подгруппы:

- 1 подгруппа (30 плацент от женщин с клиникой умеренной преэклампсии);
- 2 подгруппа (50 плацент от женщин с симптоматикой тяжелой преэклампсии),
- 3 подгруппа (30 плацент от женщин с симптоматикой тяжелой преэклампсии с различной экстрагенитальной патологией (артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит).

Критерии включения беременных во II группу:

1. Наличие клинических признаков преэклампсии;
2. Наличие доплерометрических, ультразвуковых признаков хронической фетоплацентарной недостаточности.

Критерии исключения беременных из исследования:

1. Наличие клинических или лабораторных признаков ВУИ;
2. Выявленные острые или обострения хронических инфекций у беременной.

Распределение беременных по возрасту представлено в таблице 2.1. Как видим, возраст женщин всех групп находился в пределах 16-40 лет. Большинство беременных имели возраст от 25 до 30 лет, что составляло 35,0% и 40,0% женщин в группе сравнения и клинической группе. По мнению некоторых исследований, возраст менее 17 и более 35 лет является дополнительным фактором риска развития преэклампсии. Тем не менее, по возрастному диапазону исследуемые группы беременных достоверно не различались.

Таблица 2.1 – Возраст беременных в группах (абс. ч., %)

группы исследуемых	16–20 лет		21–25 лет		26–30 лет		31–40 лет	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
группа сравнения (n=20)	3	15,0	6	30,0	7	35,0	4	20,0
основная группа (n=110)	16	14,5	31	28,2	44	40,0	19	17,3

По своему социальному статусу пациентки также достоверно не отличались между собой, большинство из них состояли в браке (85% и 90% , соответственно) и имели удовлетворительные условия жизни (80% и 92%, соответственно).

Представленные данные позволяют сделать вывод о сопоставимости исследуемых групп по возрастным характеристикам и социальному статусу.

При анализе клинических данных установлено, что наиболее частыми экстрагенитальными расстройствами в клинической группе были железодефицитная анемия (22%), заболевания сердечно-сосудистой (30%) и дыхательной систем (19%), что согласуется с данными литературы об их роли в патогенезе преэклампсии [3,8,12]. У 30 женщин преэклампсия развивалась на фоне артериальной гипертензии и хронического пиелонефрита.

Патоморфологическому исследованию подверглись 20 плацент от 20 беременных женщин в возрасте от 16 до 40 лет (средний возраст $27 \pm 1,2$ лет). У беременных при нормальном течении беременностей были рождены доношенные дети, в сроке 38-40 недель, массой от 3140гр до 3860гр, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. При органометрии чаще всего выявлялась плацента типичной овальной формы, в центре толщиной 2,5-3,0 см с постепенным равномерным истончением в краевых зонах до 1,5-1,0 см.

В 1 подгруппе основной группы патоморфологическому исследованию подверглись 30 плацент от 30 женщин, в возрасте от 16 до 40 лет (средний возраст $32 \pm 1,4$ лет) с клиникой умеренной преэклампсии. В результате были рождены дети на сроке 37-38 недель беременности, массой от 2560гр до 3140 гр, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Во 2 подгруппе основной группы патоморфологическому исследованию подверглись 50 плацент от 50 женщин в возрасте от 16 до 40 лет (средний возраст $36 \pm 1,3$ лет) с клиникой тяжелой преэклампсии. Результаты доплерометрических исследований подтверждали патологическое течение беременностей, отмечалось нарушение гемодинамики выраженной степени тяжести. Были рождены дети в сроке 37 недель, массой от 2480гр до 2950гр, с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов.

В 3 подгруппе основной группы патоморфологическому исследованию подверглись 30 плацент от 30 женщин, в возрасте от 16 до 40 лет (средний возраст

34±1,2лет) с клиникой тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией (артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит), воспалительные процессы в исследуемой подгруппе были исключены. Результаты доплерометрических исследований подтверждали патологическое течение беременностей, отмечались выраженные нарушения гемодинамики. В результате были рождены дети, в сроке 37-38 недель, массой от 2480гр до 3050гр, с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов.

2.2 Морфологический метод исследования

Плаценты подвергались макро- и микроскопическому изучению по следующим параметрам:

1. Масса и размеры плаценты;
2. Объем плаценты (измеренный путем погружения в мерный сосуд с водой);
3. Площадь материнской поверхности (наложение плаценты материнской поверхностью на миллиметровую бумагу по внешнему контуру определяли площадь материнской поверхности);
4. Плацентарно-плодовый коэффициент (отношением массы плаценты к массе новорожденного);
5. Афункциональные зоны плаценты;
6. Элементы базальной пластинки;
7. Элементы хориальной пластинки;
8. Состояние межворсинчатого пространства;
9. Оценка межворсинчатого фибриноида;
10. Оценка стромы ворсинчатого дерева;
11. Оценка состояния сосудистого русла всех ворсин;
12. Оценка эпителия ворсин;
13. Оценка вневорсинчатого трофобласта;

14. Оценка наличия и площади патологических изменений плацентарной ткани (зоны агглютинации фибриноидом групп ворсин, участки инфарктов, тромбоза, кальцификаты, воспалительная инфильтрация).

Взятие материала для патоморфологического исследования плаценты проводили из двух участков, через всю толщу плаценты – центральной и парацентральной зон. Биологический материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина не менее 24 часов. Далее осуществляли гистологическую проводку и заключение в парафин по классическому протоколу. Парафиновые блоки с образцами микротомировали. Полученные гистологические срезы на предметном стекле, толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином-эозином по общепринятой методике с последующим заключением под покрывное стекло.

В работе использованы дополнительные гистохимические окраски:

- по ван Гизону, для визуализации фиброзного каркаса ворсин,
- серебрение по Футу, для выявления эластических волокон,
- ШИК-реакция, для выявления ШИК-позитивного материала в структурах плаценты.

Микроскопию полученных гистологических препаратов осуществляли при 10, 20, 40, 100-кратном (иммерсионный) увеличении с помощью светового микроскопа «LEICA DM4000 B» LED.

Количественную оценку выраженности патологических процессов в плаценте проводили по стандартизированной схеме, предложенной А.П. Миловановым с соавт., (1988), включающей гистостереометрию путем сканирования всей толщины органа с учетом следующих гистологических показателей: ХП – удельная площадь точек, попавших на хориальную пластинку, в % к общему количеству учтенных точек; БП – точки в зоне базальной пластины (%); МВП – межворсинчатое пространство (%); ФМ – фибриноид межворсинчатый (%); СВ – строма всех ворсин (%); СКМ – синцитиокапиллярные мембраны – точки, упавшие на самые тонкие, сближенные мембраны

синцитиотрофобласта и эндотелиоцита подлежащего капилляра; ЭВ – эпителий (синцитио- и цитотрофобласт) всех ворсин (%); СП – синцитиальные узелки (%); ПЦТ – периферический цитотрофобласт в составе клеточных островков и септ (%); псевдоинфаркты – ворсины, замурованные фибриноидом (%); кальцификаты – в составе базальной пластины, межворсинчатого фибриноида, клеточных островков и септ; инфаркты.

Фето-плацентарная недостаточность оценивалась по следующим критериям: компенсированная (плод с нормальными росто-весовыми показателями и оценкой по Апгар), субкомпенсированная (незначительное отклонение росто-весовых показателей и показателей по шкале Апгар) и декомпенсированная (при антенатальной или интранатальной гибели плода).

При патоморфологическом исследовании плацент особое внимание уделяли макроскопической характеристике плаценты – массе и диаметру плацентарного диска, а также выраженности компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте. О проявлении данных реакций плаценты на тканевом уровне судили по количеству терминальных ворсин малого калибра, гиперплазии периферически расположенных капилляров (ангиоматоз), уменьшению толщины плацентарного барьера за счёт истончения синцития, образованию синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узелков. [76]

2.3 Морфометрический метод исследования

Для гистоморфометрических исследований была использована автоматизированная система гистологического анализа с использованием аппаратно-программного модуля «Leica Application Suite (LAS)» на базе микроскопа Leica DM4000 В LED с цифровой камерой Leica DFC490, предназначенная для измерения параметров тканевых и клеточных структур в автоматическом режиме.

Были исследованы следующие морфометрические показатели:

- площади ворсин всех типов (терминальных-St, промежуточных-Sп, опорных-So);
- площади просвета капилляров (Sкап), артериол (Sa), венул (Sв) и их количество;
- диаметры просветов венул (Dв) и артериол (Da);
- диаметры (Dat) и площади артериол (Sat), включая толщину их стенки.

В каждом случае производили измерения в 10 опорных ворсинах при увеличении объектива $\times 10$, в 20 промежуточных ворсинах при увеличении объектива $\times 20$. Терминальные ворсины исследовали в каждом пятом поле зрения препарата при увеличении объектива $\times 40$.

Полученные морфометрические данные были использованы для вычисления:

- процентного соотношения площади просвета сосудов разных типов и площади ворсин;
- определения степени облитерации артериол по коэффициенту $K_0 = Sat/Sa$;
- коэффициентов элонгации (формы) просветов венул (КЭв) и артериол (КЭа), равных отношению большего диаметра к меньшему (Хесин Я.Е., 1967).

2.4 Иммуногистохимическое исследование

Для объективизации оценки сосудов опорных ворсин плаценты, в исследовании использованы следующие иммуногистохимические маркеры:

1. моноклональное антитело к CD34, (clone QBEnd/10) - для более четкого выявления капиллярного русла ворсин;
2. моноклональное антитело к VEGF-A (clone VG 1, разведение 1:100) фирмы Dako, для оценки распределения указанного фактора роста сосудов в плаценте;
3. моноклональное антитело к эндотелиальной Nitric Oxide Synthase: clone NOS-125 фирмы Leica, для изучения распределения в структурах плаценты eNOS.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на иммуностейнере Leica Bond-Max, Германия. Оценка иммуногистохимических реакций проводилась на микроскопе Leica DM4000 B LED.

Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивался полуколичественным способом в баллах: 0-отсутствие реакции, 1-слабая реакция, 2-умеренная реакция, 3-выраженная реакция маркер-позитивных клеток.

2.5 Клинические методы исследования

Помимо клеточной визуализации e-NOS использовали суммарное определение этого фактора в гомогенатах плацентарной ткани по методу Селькова. Забор материала для исследования системы плацентарных макрофагов проводили из двух участков плаценты: парацентральной зоны и отступя 8–10 см от края плаценты. Получение культур плацентарных макрофагов проводилось по методике С.А. Селькова и О.В. Павлова (2007) в ступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина ($d=1,077$). Определение продукции NO плацентарными макрофагами проводили по методу, описанному Ю.В. Шебзуховым и соавт., (1998). Клетки помещали в 96-луночный планшет по $1 \cdot 10^5$ клеток на лунку в 200 мкл среды RPMI-1640 с 15% ЭТС и антибиотиками. После 18 ч. инкубации при 37°C в атмосфере 5% CO₂ анализировали продукцию NO плацентарными макрофагами по накоплению в культуральной среде нитрит-ионов NO₂⁻. Результаты выражали в нмоль/ $2 \cdot 10^5$ клеток.

Допплерометрическая регистрация маточно-плацентарного кровотока у беременных исследуемых групп проводилась с использованием ультразвукового диагностического прибора «Aloka SD SSD 3500» (Япония) путем активирования функции цветного доплеровского картирования, что позволяло проводить визуализацию сосудов, располагающихся на различной глубине, с одновременной селективной регистрацией кривых скоростей кровотока и их проекций. Исследования производились до и после проводимого лечения, в сроки 30–37 недель беременности.

2.6 Методы статистической обработки результатов исследований

В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, поскольку распределение показателей отличалось от нормального. Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Основанием для использования критерия Манна-Уитни являлась независимость выборок. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости p менее 0,05. При расчете критерия Манна-Уитни анализировали U -статистику и величину z .

Модель для прогнозирования структурных изменений сосудов плаценты при преэклампсии была построена с применением метода множественной регрессии. Для оценки прогностической значимости показателей, входящих в модель, был предпринят многомерный пошаговый регрессионный анализ. На первом этапе для каждого фактора определяли стандартизированный коэффициент регрессии или β -коэффициент, определяющий меру влияния изменения только одного фактора на развитие структурного поражения сосудов. На следующем этапе для характеристики тесноты связей между совокупностью факторов, ведущих к формированию осложнения, определяли коэффициент множественной корреляции и множественный коэффициент детерминации. Если множественный коэффициент детерминации выразить в процентах (умножить на 100), то можно определить, какую долю причин, способствующих развитию осложнений, составляет изучаемая совокупность признаков. Надежность связи между факторами в системе оценивали с помощью F -критерия Фишера. Если экспериментальный F -критерий Фишера значимо превышал критическую величину, то надежность выбранной системы признаков считали статистически

достоверной. Вычисляемые коэффициенты отдельной детерминации отражали частное влияние каждого фактора на появление структурного поражения сосудов.

Изучение вероятностных оценок параметров множественной регрессии позволило найти пределы варьирования каждого фактора регрессионной модели, диагностически значимые для выявления риска развития структурных поражений сосудов. В данных интервалах для показателей, участвующих в модели, максимально раскрывалась их информационная ценность.

Далее были рассчитаны статистические показатели эффективности модели прогнозирования развития структурных поражений сосудов плаценты. При определении прогностической ценности выявления поражений сосудов рассчитывали чувствительность (Se) и специфичность (Sp) теста, отношение правдоподобия положительного результата теста (LR+), отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR-), прогностическую ценность положительного результата теста (PV+). Для расчета указанных показателей создавали матрицу, представленную в таблице 2.5.

Диагностическую чувствительность (Se) рассчитывали по формуле $Se=(a/(a+c))\times 100\%$. (1)

Диагностическую специфичность (Sp) определяли по формуле $Sp=(d/(d+b))\times 100\%$. (2)

Таблица 2.5 – Статистическая матрица для расчета диагностической эффективности и диагностической чувствительности прогнозирования структурной патологии сосудов по отдельным факторам

фактор	поражение	
	присутствует	отсутствует
выявлен	a	b
не выявлен	c	d

Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) рассчитывали по формуле: $LR+=(a/(a+c))/(b/(d+b))$ (3)

Для определения отношения правдоподобия отрицательного результата теста (LR-) использовали формулу: $LR-=(a/(a+c))/(d/(d+b))$. (4)

Прогностическая ценность положительного результата (PV+) или вероятность развития осложнения при наличии фактора определялась по формуле:

$$PV+=Se \times P / ((Se \times P) + (1-Se) \times (1-P)), \quad (5)$$

где P – распространенность.

Распространенность рассчитывали с использованием формулы: $P=((a+c)/(a+c+b+d)) \times 100\%$. (6)

Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (StatSoft, США).

ГЛАВА 3. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

3.1 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при физиологической беременности

После отделения плодных оболочек и пуповины средняя масса плацент составила $481,1 \pm 2,78$ г. Объем этих плацент составил $462,4 \pm 3,16$ мл³. Площадь материнской поверхности в среднем составила $246,2 \pm 2,17$ см². Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) в группе сравнения был равен $0,16 \pm 0,004$.

На разрезах плацентарного диска определяли наличие патологических очагов, которых в группе сравнения регистрировалось в небольшом количестве, в частности тромбоз межворсинчатого пространства (1 из 20 случаев), инфаркты (1 из 20 случаев).

Микроскопическое исследование срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, выявило типичное строение ворсинчатого дерева с опорными ворсинами, отходившими от хориальной пластинки с 3 уровнями ветвления, промежуточными ветвями и многочисленными терминальными ворсинами.

Гистологический анализ микропрепаратов подтвердил наличие опорных ворсин с артериолами и венулами достаточно широкого просвета. Они располагались в плотном коллагеновом футляре, мышечная оболочка различалась по толщине; в артериолах она насчитывала 3-5 слоев миоцитов, которые сразу переходили в плотные коллагеновые волокна, под синцитиотрофобластом, покрывающим внешнюю поверхность стромы опорных ворсин визуализировалась так называемая парасосудистая капиллярная сеть. В ее составе отдельные капилляры находились непосредственно под эпителием, но не образовывали синцитиокапиллярных мембран (рисунок 1).

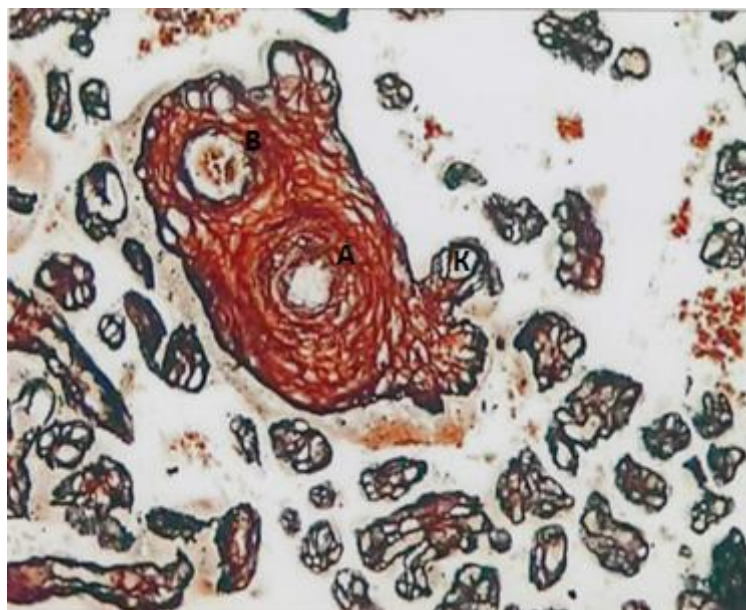


Рисунок 1 – Опорная ворсина 2 порядка, в ее составе артериола (А) с тонкой мышечной стенкой и венула (В), вокруг под эпителием визуализируется парасосудистое капиллярное русло (К). Серебрение по Футу, х200

Как выяснилось, в группе сравнения площадь опорных ворсин всех уровней составила $1,65 \pm 0,01 \text{ мм}^2$, в том числе площадь артериол (учитывался просвет сосудов, эндотелий, мышечная оболочка) в их составе - $0,024 \pm 0,001 \text{ мм}^2$, отдельно площадь их просвета $0,019 \pm 0,002 \text{ мм}^2$, а также аналогичный показатель венул $0,116 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ и площадь их просвета $0,10 \pm 0,03 \text{ мм}^2$. Дополнительно рассчитывали отношение площади просвета артериолы к общей площади опорной ворсины, который составил в группе сравнения $1,15 \pm 0,004$.

Таким образом, в плацентах группы сравнения суммарная площадь венул более чем в 5 раз превышала аналогичный показатель у артериол.

Неотъемлемым компонентом сосудистой системы ворсин, является капиллярное русло, которое появляется в промежуточных ворсинах и в максимальном объеме в терминальных ворсинах, особенно в специализированных их формах. При окраске гематоксилином и эозином капилляры определяются больше в центральной зоне ворсин, но многие из них располагались непосредственно под эпителием (рисунок 2).

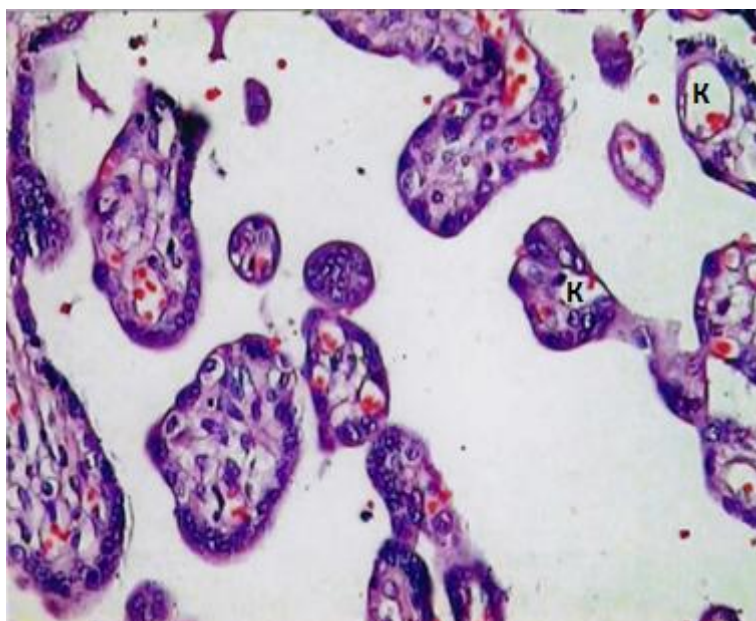


Рисунок 2 – Терминальные ворсины при физиологической беременности: промежуточные и терминальные ветви с низкой васкуляризацией, единичными капиллярами-синусоидами. Окраска гематоксилином и эозином, x200

Для доношенной плаценты характерно наличие так называемых СКМ, то есть капилляров-синусоидов, непосредственно прилегающих к истонченному синцитиотрофобласту. Подобные ворсины называются специализированными формами, поскольку СКМ – это самые тонкие участки плацентарного барьера. СКМ хорошо различимы на обычных микропрепаратах, но более демонстративно они определяются при серебрении по Футу (рисунок 3), так как в составе взрывающихся капилляров-синусоидов имеются ретикулиновые волокна.

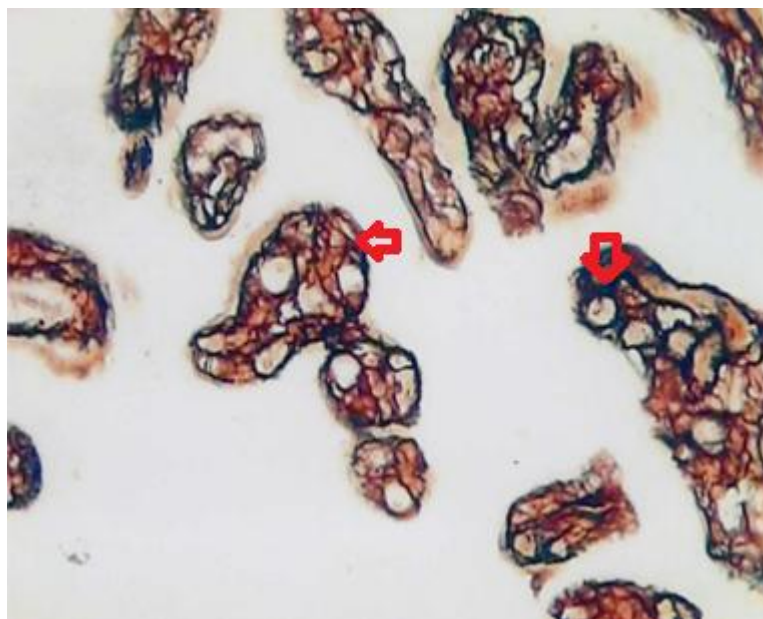


Рисунок 3 – Терминальные ворсины при физиологической беременности: ретикулярный каркас (→) промежуточных и терминальных ветвей с капиллярами-синусоидами, под истонченным синцитиотрофобластом СКМ. Серебрение по Футу, x200

Наличие СКМ служит объективным показателем доношенной беременности, потому как данные тонкие участки плацентарного барьера интенсивно формируются в течение последнего месяца беременности. При окраске реактивом Шиффа отчетливо визуализируется слабое накопление ШИК-положительных веществ в строме ворсин (рисунок 4).

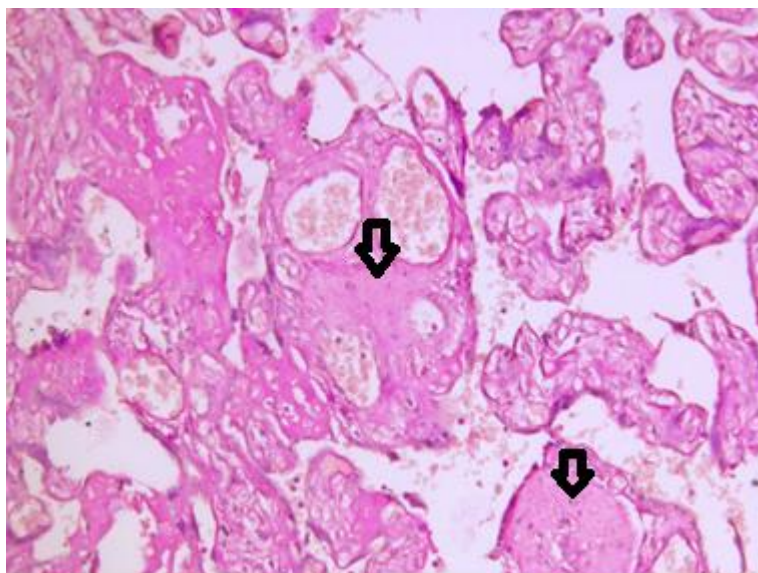


Рисунок 4 – Промежуточные и терминальные ворсины при физиологической беременности, слабое накопление ШИК-позитивного материала в строме ворсин (→). ШИК-реакция, x200

Важную дополнительную информацию в оценке сосудистого русла ворсинчатого дерева дают иммуногистохимические исследования (ИГХ), в частности, использование антител против CD34, выявляющего эндотелий артериол и венул и капиллярной сети промежуточных и терминальных ворсин (рисунок 5).

Особенно четко визуализируется парасосудистое капиллярное русло (периферические капилляры опорных ворсин) в опорных ворсинах и их протяженная система капилляров в терминальных ворсинах, в том числе, и в составе СКМ (рисунок 6).

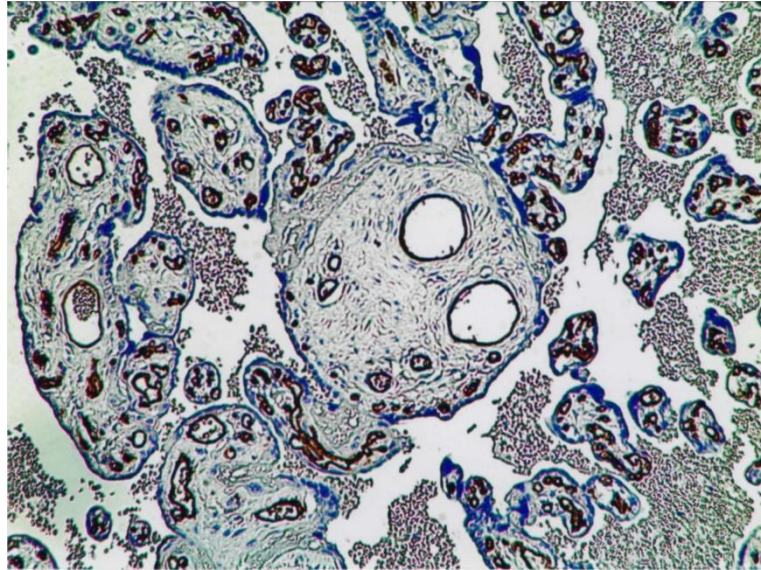


Рисунок 5 – Эндотелий сосудов опорных, промежуточных и терминальных ветвей ворсин плаценты при физиологической беременности, экспрессия CD34, x100

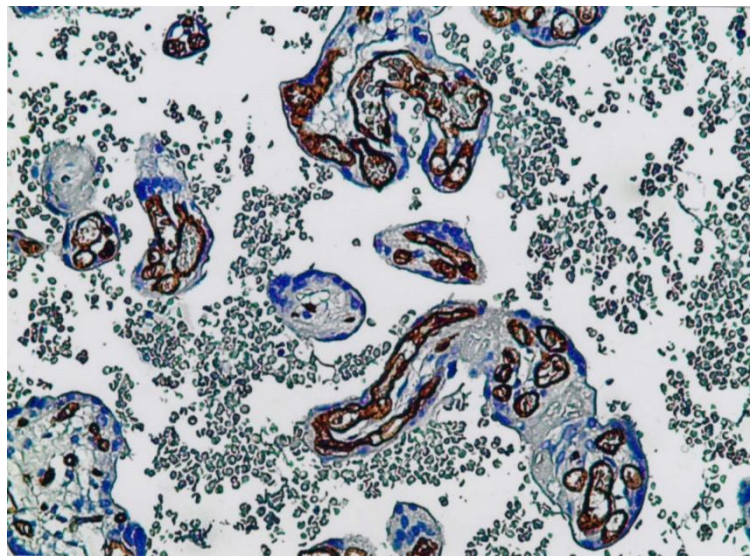


Рисунок 6 – Эндотелий сосудов ворсин с приближением расширенных капилляров к истонченному эпителию и формированием СКМ при физиологической беременности, экспрессия CD34, x50

Также большой интерес вызывает экспрессия VEGF-A – важного фактора роста, стимулирующего ангиогенез в ворсинчатом дереве плаценты. При ИГХ исследовании данного маркера выявлена его четкая иммуноэкспрессия в слое эндотелия артериол и венул опорных ворсин (рисунок 7).

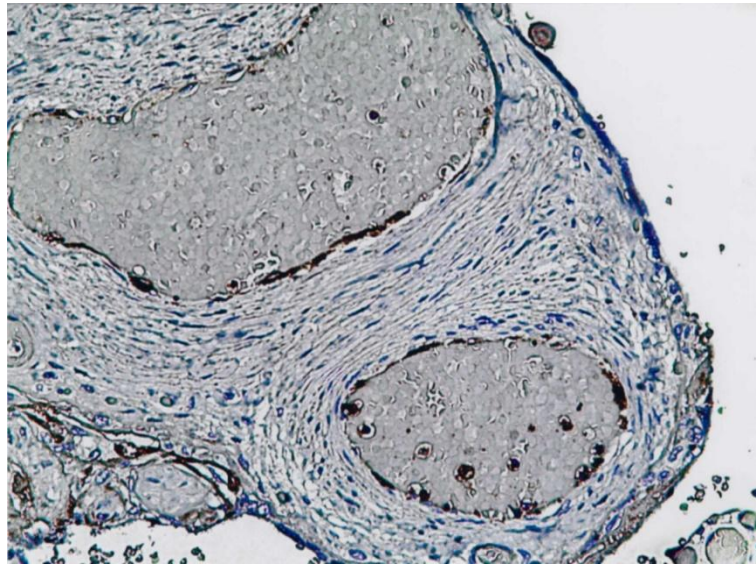


Рисунок 7 – Физиологическая беременность: экспрессия VEGF-A в эндотелии артериол и венул опорной ворсины 2 порядка, x200

Так, в опорных ворсинах 1 порядка иммуноэкспрессия VEGF-A, видна в тонком слое эндотелия, столь же демонстративна иммуноположительная реакция VEGF-A в эндотелии артериол и венул опорных ворсин 2-го и 3-го порядка. Вместе с тем не удалось отметить четкой визуализации этого фактора роста сосудов в синцитиотрофобласте и синцитиальных узелках, относящихся к инволютивным формам, то есть в тех из них, где видны конгломераты базофильных ядер. Негативная реакция четко определяется в эндотелиоцитах капиллярной сети (рисунок 8).

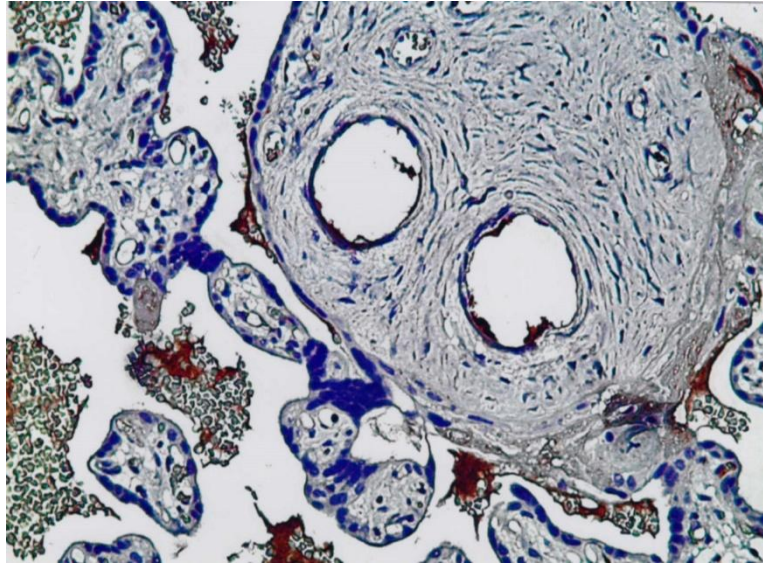


Рисунок 8 – Физиологическая беременность: экспрессия VEGF-A в эндотелии артериол и венул опорной ворсины 2 порядка, негативная реакция в инволютивных синцитиальных узелках, x200

Важным регуляторным фактором, определяющим тонус плацентарных сосудов, в том числе и опорных ворсин, является эндотелиальная NOS, которая обладает преимущественным вазодилатирующим эффектом. В доношенной плаценте иммуноэкспрессия e-NOS точно выявляется в синцитиотрофобласте, в свободных симпластах, синцитиальных узелках и отсутствует в инволютивных их вариантах (рисунок 9). В области щеточной каймы и цитоплазмы СТБ иммуноэкспрессия составила 3 балла.

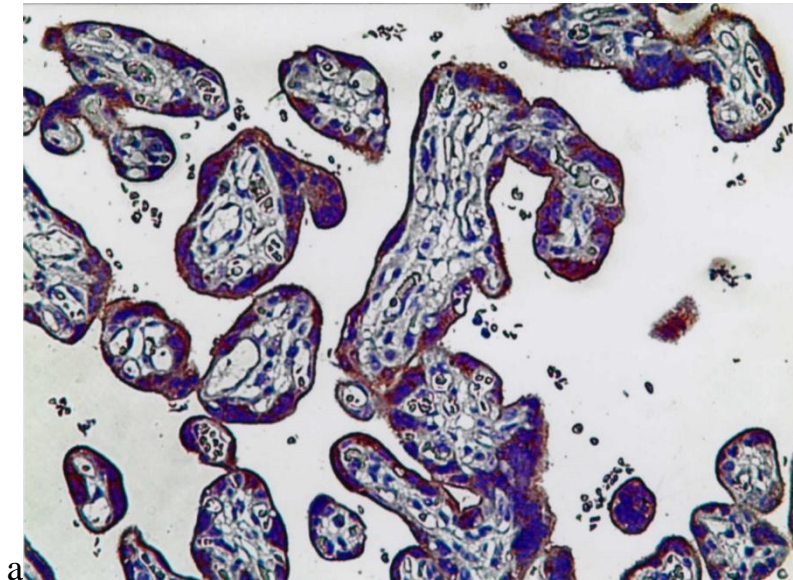


Рисунок 9 – Физиологическая беременность: экспрессия e-NOS в синцитиальных узелках и свободных симпластах, х200

В его производных (свободных симпластах) обнаружена столь же интенсивная иммуноэкспрессия этого фактора, а в синцитиальных узелках выявлена двоякая картина. В одних синцитиальных узелках с разделенными ядрами иммуноэкспрессия идентична, как и в синцитиотрофобласте, в других, где ядра в виде конгломерата подобной экспрессии не отмечается (рисунок 10). В опорных и промежуточных ворсинах иммуноэкспрессия e-NOS не столь выражена (2 балла), как в терминальных ветвях, слабо позитивная реакция (1 балл) выявлена только в зоне эндотелия сосудов опорных ворсин.

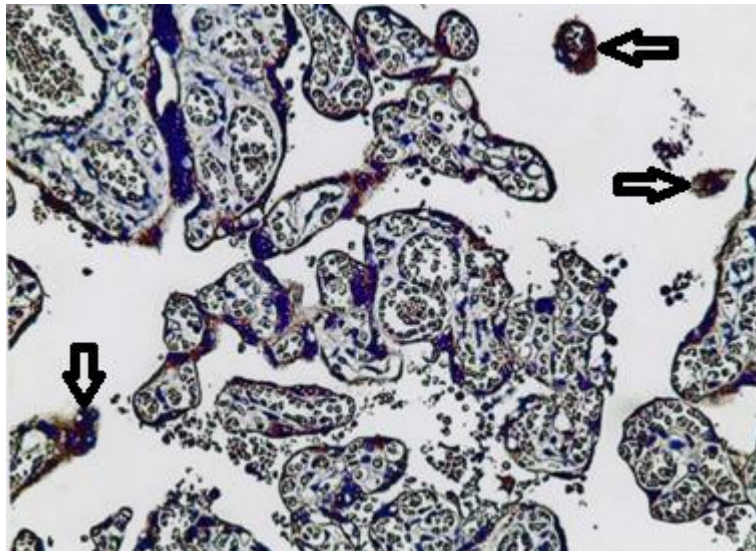


Рисунок 10 – Физиологическая беременность: экспрессия e-NOS в синцитиальных узелках и свободных симпластах (→) и негативная реакция в инволютивных синцитиальных почках, x200

В результате проведенного морфологического исследования установлены параметры основных структурных элементов плацент в группе сравнения при физиологической беременности, позволяющие характеризовать их морфофункциональное состояние. Основные морфометрические параметры гистологического строения исследуемых структур плацент соответствовали сроку гестации, при этом отсутствовали морфологические признаки облитерационной ангиопатии опорных ворсин. Выявленные локальные изменения в виде фиброза сосудистой стенки опорных ворсин, были расценены как проявление инволюции плаценты, характерной для физиологической беременности. Результаты экспрессии ИГХ-маркеров (CD34, VEGF-A, e-NOS) в этой группе показали адекватное распределение их в структурах плаценты, что подтверждалось морфологическими данными.

3.2 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при умеренной преэклампсии

При макроскопической оценке плацент 1 подгруппы обращали на себя внимание большие размеры плаценты, которые сохраняя овальную форму, были толще, чем в группе сравнения, включая и их краевые зоны, что подтвердилось и при определении массы плацент (562,9-585,2 гр), а также увеличением объема этого органа (510,8-543,7 мл), площади материнской поверхности (333,5-361,2 см³), ППК в среднем оказался равным 0,172.

Анализ микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, показал преобладание ворсин промежуточного типа с меньшим количеством терминальных ветвей (рисунок 11), то есть в 20 из 30 случаев был диагностирован вариант патологической незрелости, с преобладанием промежуточных ворсин. В остальных случаях в разных участках плаценты выявлялись различные картины ветвления ворсин, которые соответствовали варианту относительной незрелости - диссоциированному развитию котиледонов (в 10 из 30 случаев).

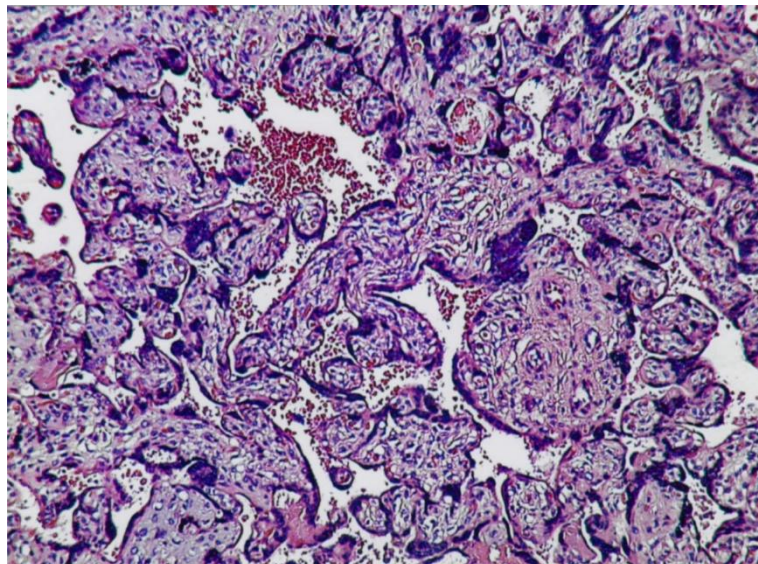


Рисунок 11 – Преобладание промежуточных дифференцированных ветвей при дефиците терминальных ворсин в плаценте при умеренной преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, x200

Макрометрическая оценка плацент показала, что в 1 подгруппе увеличился объем тромбоза в межворсинчатом пространстве (от 6,0 до 20,0%). В одном наблюдении выявлены острые “красные” инфаркты (1 случай из 30), и в 4 наблюдениях хронические “серые” инфаркты, а также кровоизлияния в базальную пластинку 5 из 30. Другие морфологические показатели, которые встречались при исследовании данной группы плацент, представлены в Таблице 4.2, межворсинчатый фибриноид был выявлен в 10 случаях, фиброз стромы ворсин в 6 случаях, кальцификаты – в 10.

Результаты гистохимических исследований показали, что при умеренной преэклампсии беременных при ШИК-реакции симпласт конечных ворсин окрашивался в бледно-розовый цвет. Симпласт отдельных ворсин давал более интенсивную реакцию с реактивом Шиффа, при этом позитивные вещества были собраны в гранулы и глыбки, что в исследуемых плацентах при умеренной преэклампсии наблюдалось в 22 случаях. При окраске срезов опорных, промежуточных и терминальных ворсин по ван Гизону и импрегнации серебром распределение коллагеновых и эластиновых волокон изменялось мере нарастания тяжести ПЭ при сопоставлении с физиологически протекающей беременностью.

Особое внимание было уделено строению опорных ворсин и содержащихся в них сосудов. На срезах по ходу этих ворсин прослеживался продольный ход артериол в достаточно плотном коллагеновом футляре (рисунок 12).

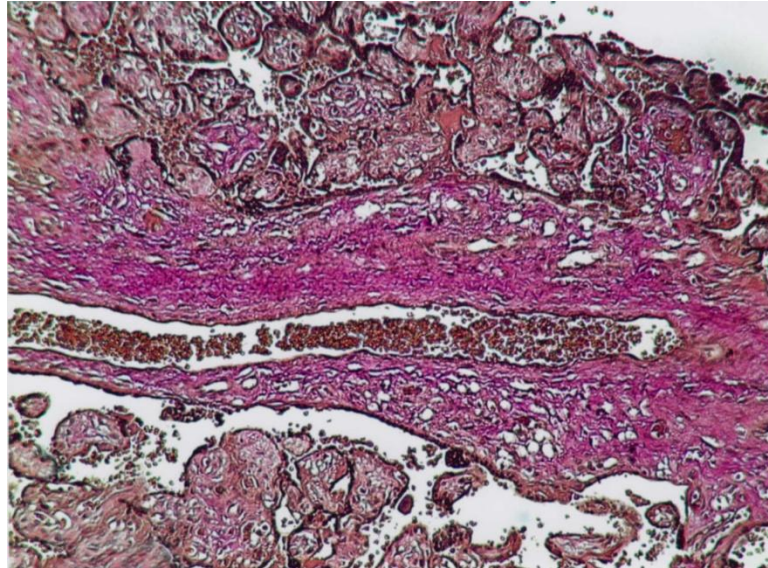


Рисунок 12 – В опорной ворсине 2 порядка продольный ход артериолы в плотном коллагеновом футляре в плаценте при умеренной преэклампсии, окраска по ван Гизону, x100.

На поперечных срезах опорных ворсин выявлена тенденция к утолщению мышечной оболочки артериол и патология эндотелия с тотальной его отслойкой, иногда в виде сетевидных структур в просвет артериол (рисунок 13).

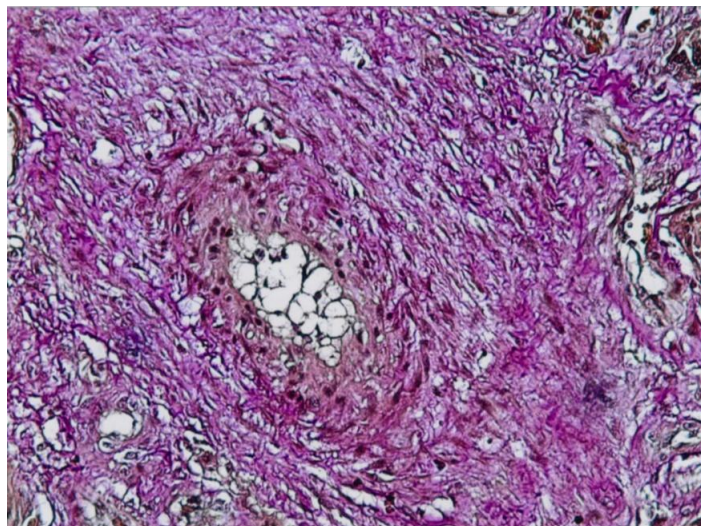


Рисунок 13 – Эндотелий, образующий сетевидные структуры внутри просвета сосуда в поперечном срезе артериолы опорной ворсины 2 порядка, вокруг плотная соединительная ткань в плаценте при умеренной преэклампсии, окраска по ван Гизону, x200

Кроме того, в опорных ворсинах 2 и 3 уровня часто регистрировался отек мышечной оболочки с образованием разнокалиберных “пустот” в составе миоцитов и ближайшей зоне коллагеновой стромы (рисунок 14), уплотнение которой более четко выявлено при серебрении по Футу, где помимо рыхло расположенных ретикулиновых волокон, окруженных миоцитами, также определялись волокна в большем количестве и в отдалении от артериол и венул (рисунок 15).

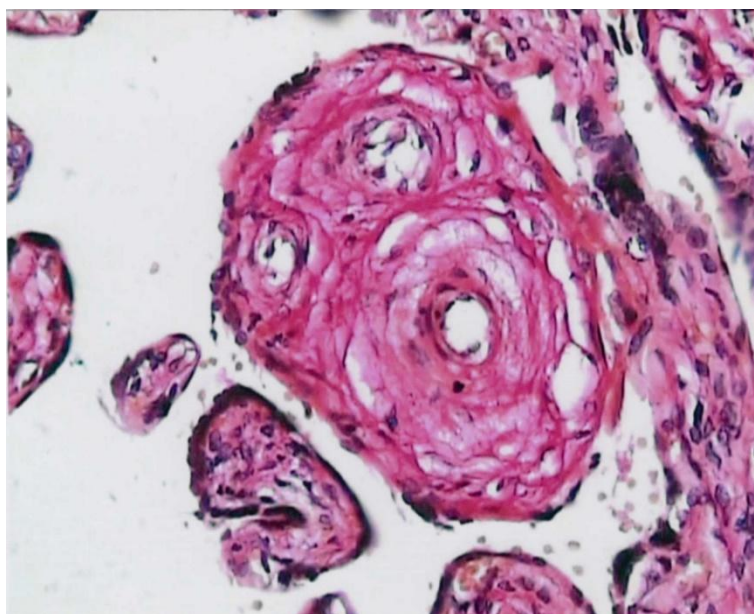


Рисунок 14 – Опорная ворсина 3 порядка с выраженным отеком в толще мышечной оболочки артериолы с переходом в окружающие коллагеновые волокна в плаценте при умеренной преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, x200

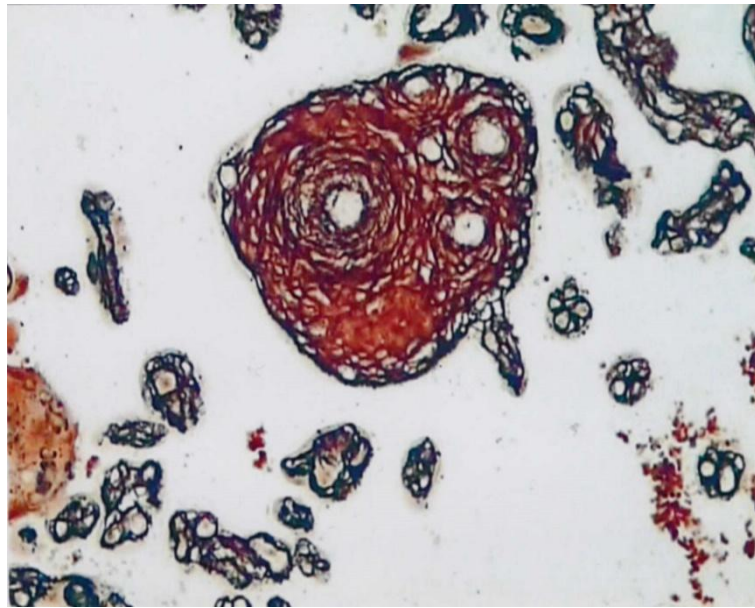


Рисунок 15 – Опорная ворсина 3 порядка с расслоением ретикулярных волокон в составе мышечной оболочки артериолы и окружающих коллагеновых волокон, в терминальных ворсинах - единичные СКМ в плаценте при умеренной преэклампсии, серебрение по Футу, x100

При умеренной преэклампсии в опорных ворсинах определялось высокое содержание кислых мукополисахаридов с рыхлым расположением коллагеновых пучков. Результаты обработки срезов химическими и ферментативными контролями позволяли отнести эти вещества к полисахаридам кислой природы типа гиалуроновой кислоты с незначительным содержанием сульфатированных соединений. В хориальном симпласте реактивом Шиффа выявлялись бледно-розовые гранулы, в большей части устойчивые к действию амилазы. Участки симпласта, контактирующего с фибриноидом, почти не окрашивались реактивом Шиффа. Наиболее ярко окрашивалась строма терминальных ворсин.

При ШИК-реакции выявлено накопление ШИК-позитивного материала в базальных мембранах стенок сосудов опорных ворсин, с тенденцией к уменьшению их просвета (рисунок 16).

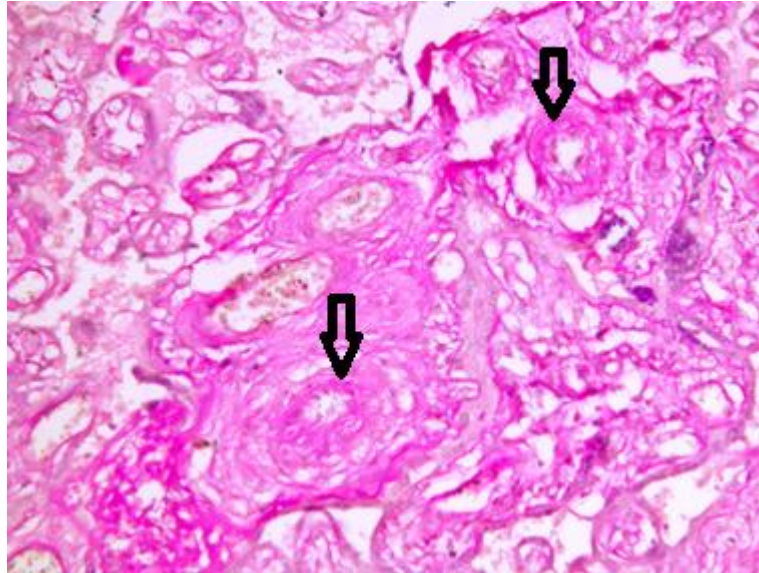


Рисунок 16 – Опорная ворсина 3 порядка, накопление ШИК-позитивного материала в базальных мембранах стенок сосудов в плаценте при умеренной преэклампсии, ШИК-реакция, x200

Морфометрия опорных ворсин подтвердила их выше представленные изменения, так, средняя площадь опорных ворсин незначительно выросла (1,98 при 1,65 в группе сравнения) общая площадь артериол существенно не изменилась в сопоставлении с группой сравнения (0,025 и 0,024, соответственно), в такой же степени, как и их просвет (0,019 и 0,019). В отношении венул выявлена слабая тенденция к увеличению их суммарной площади (0,152 и 0,116, соответственно), в основном за счет достоверного увеличения их просвета (0,135 и 0,10).

В плацентах данной группы выявлены существенные изменения сосудов опорных ворсин. Во-первых, в большинстве из них обнаружена эктазия просвета артериол и особенно венул, где четко видно одновременное расширение просветов артериолы и венула (рисунок 17) маркер CD34.

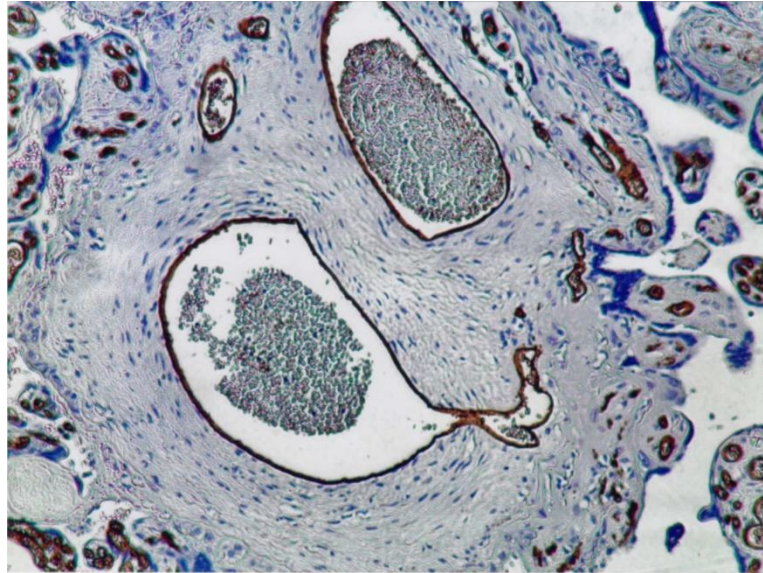


Рисунок 17 – Увеличение просвета артериолы и венула в опорной ворсине 3 порядка, экспрессия маркера CD34, x100

В некоторых ворсинах виден значительный прирост площади венул (рисунок 18) при адекватном состоянии артериол. В просвете этих сосудов видны сладжированные эритроциты плода.

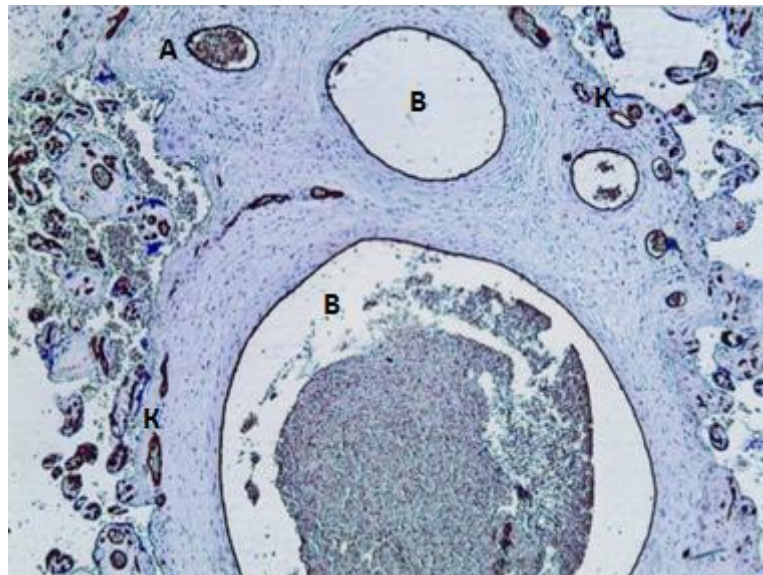


Рисунок 18 – Выраженная эктазия венулы с тонким эндотелием в опорной ворсине 1 порядка, в их просветах сладжированные эритроциты плода. Нарушение соотношения сосудов 2 эктазированных венулы (B) и 1 артериола (A), выраженная парасосудистая капиллярная сеть (K), экспрессия маркера CD34, x50

Во-вторых, в отдельных артериолах с помощью маркера CD34 обнаруживается либо гиперплазия эндотелия, либо тотальная его десквамация с тенденцией к уменьшению просвета этих артериол (рисунок 19 и рисунок 20).

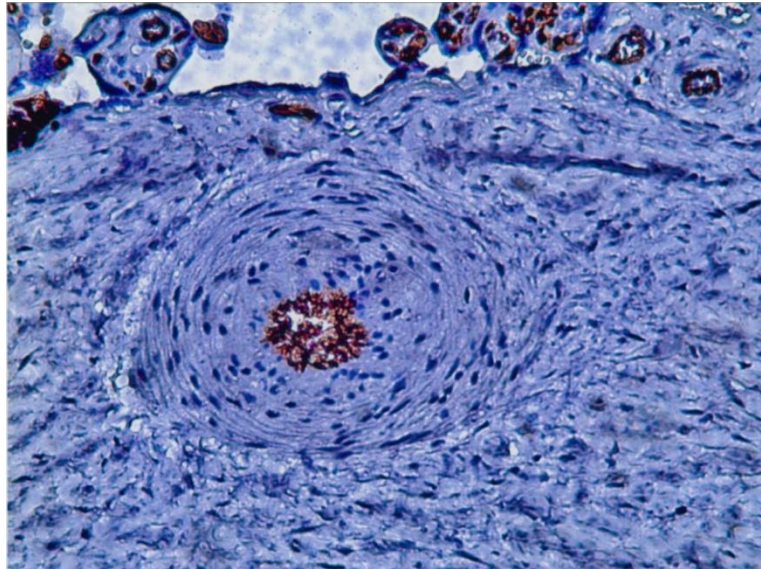


Рисунок 19 – Гиперплазия эндотелиальных клеток, почти полностью заполняющих просвет артериолы в плаценте при умеренной преэклампсии, экспрессия маркера CD34, x200

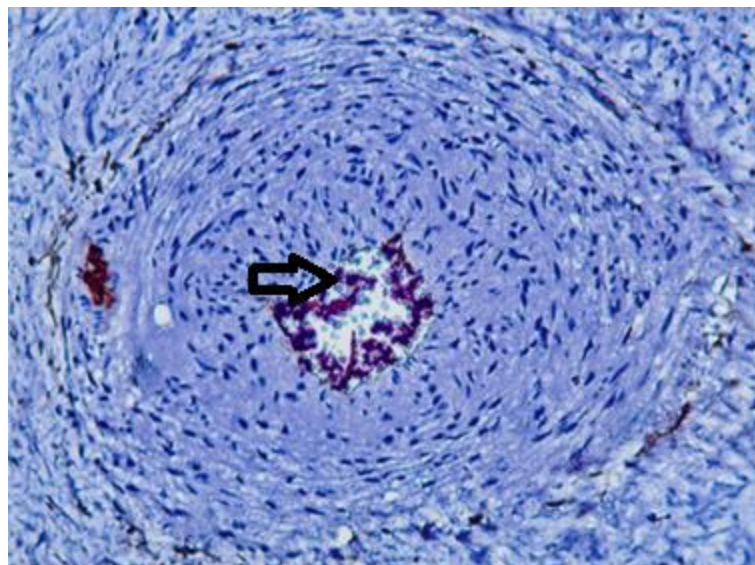


Рисунок 20 – Отдельные клетки и пласты эндотелия в просвете артериолы (→) в плаценте при умеренной преэклампсии, экспрессия маркера CD34, x200

Сосудистый фактор роста (VEGF-A) в данной группе плацент выявил лишь слабо положительную иммуноэкспрессию (1-2 балла) в синцитиотрофобласте, свободных симпластах и активных синцитиальных почках (рисунок 21).

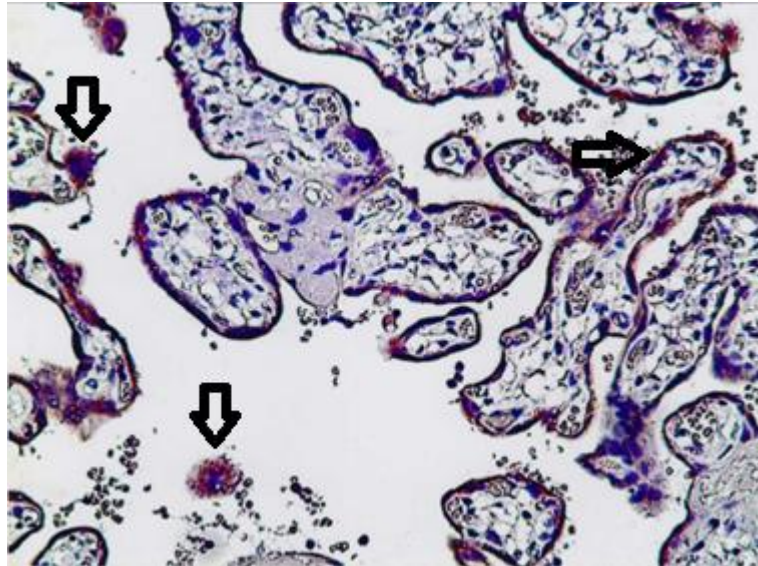


Рисунок 21 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при умеренной преэклампсии: в синцитиотрофобласте ворсин, активных синцитиальных узелках и свободных симпластах (→), x200

Вместе с тем констатирована негативная реакция VEGF-A в эндотелии артериол и венул опорных ворсин (0 баллов). При неожиданно интенсивной экспрессии элементов в составе клеточного островка (рисунок 22), которая, скорее всего, представляет собой межворсинчатый цитотрофобласт.

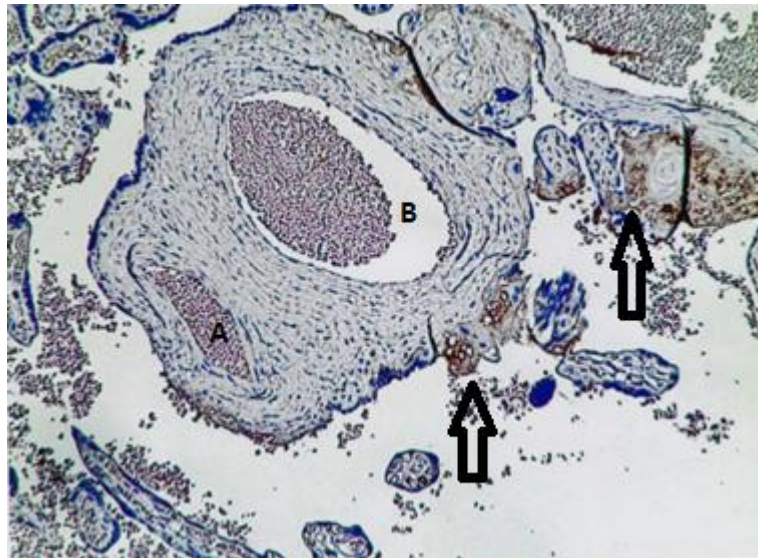


Рисунок 22 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при умеренной преэклампсии: негативная реакция в эндотелии артериолы (А) и расширенной вены (В) в опорной ворсине 2 порядка, положительная реакция в элементах клеточного островка (→), x100

Складывается впечатление, что в 1 подгруппе плацент VEGF-A утрачивает частично свою активность в сосудах опорных ворсин и сохраняет ее в тех структурах, которые омываются материнской кровью (синцитиотрофобласт, свободные симпласты и клеточные островки).

Особый интерес представляет анализ распределения e-NOS в ворсинах данной группы плацент, которая выявляет лишь слабую иммуноэкспрессию в синцитиотрофобласте терминальных ворсин – 1 балл (рисунок 23), но обнаруживает высокую экспрессию в свободных симпластах – 3 балла, как и в группе сравнения.

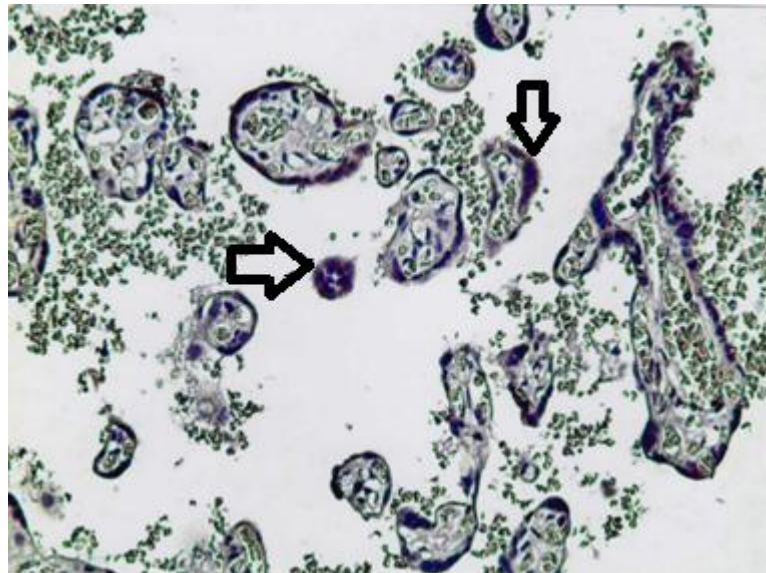


Рисунок 23 – Умеренная экспрессия e-NOS в синцитиотрофобласте терминальных ворсин, а также в свободных симпластах (→) в плаценте с умеренной преэклампсией, x200

Свободные симпласты представляют собой скопления ядер и цитоплазмы, отшнуровавшейся от эпителиального покрова ворсин - синцитиотрофобласта. В их составе насчитывается от 10 до 15 изолированных ядер и окружающая их общая цитоплазма с четкой иммуноэкспрессией e-NOS (рисунок 24).

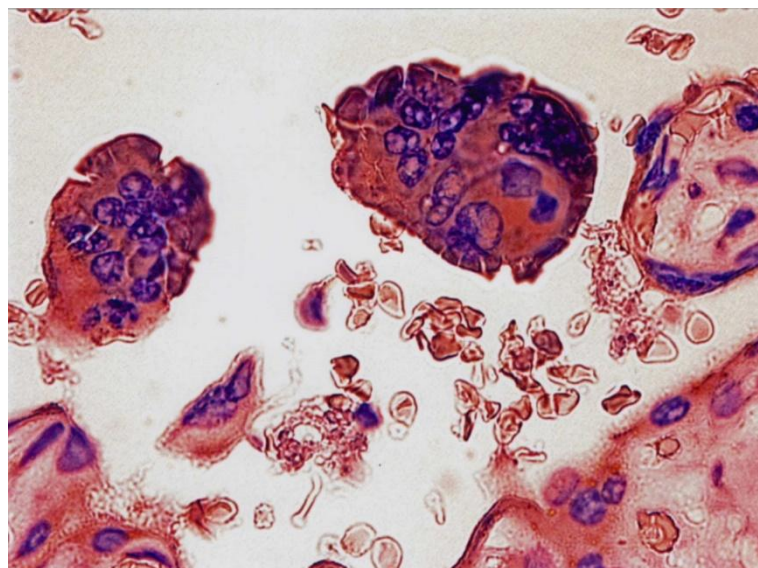


Рисунок 24 – Свободные симпласты с выраженной экспрессией e-NOS в плаценте с умеренной преэклампсией, x1000

Неожиданной находкой стало выявление e-NOS в отдельных незрелых ворсинах, в строме которых были видны плацентарные макрофаги с положительной иммуноэкспрессией e-NOS, также как в окружающем эту ворсину синцитиотрофобласте (рисунок 25).



Рисунок 25 – Промежуточная ворсина с рыхлой стромой и плацентарными макрофагами с экспрессией e-NOS, которая также выявляется в синцитиотрофобласте терминальных ворсин (→) в плаценте при умеренной преэклампсии, x200

При тщательном анализе базальной пластинки этих плацент выявлена выраженная вакуолизация децидуальных клеток с оттеснением ядра на периферию, рядом с этими клетками определялись отдельные макрофаги с разнообразными по величине включениями с иммуноэкспрессией e-NOS – 3 балла (рисунок 26).

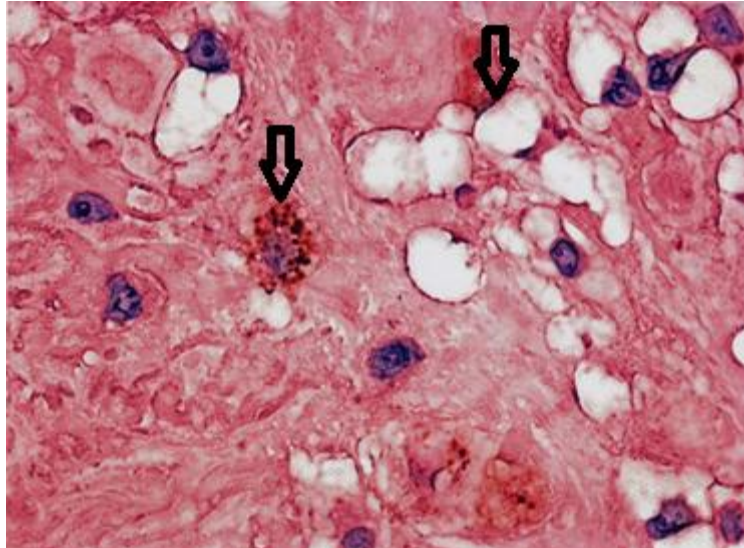


Рисунок 26 – В базальной пластинке вакуольная дистрофия децидуальных клеток, в центре элемент материнского макрофага с гранулами, дающими иммуноэкспрессию e-NOS (→) в плаценте с умеренной преэклампсией, x1000

Следовательно, в плацентах с умеренной преэклампсией выявляются крупные участки незрелых и зрелых промежуточных ворсин, с начальными изменениями сосудов опорных ворсин, которые заключаются в тенденции к сужению просвета артериол, гиперплазии или десквамации эндотелиоцитов, преимущественной эктазией венул, слабой иммуноэкспрессией VEGF-A, и умеренной иммуноположительной реакцией e-NOS в тех структурах, которые граничат с материнской кровью (синцитиотрофобласт, свободные симпласты, а также материнские клетки-макрофаги, в составе базальной пластинки).

При анализе результатов исследования плацент с умеренной преэклампсией подтверждены признаки увеличения некоторых макрометрических показателей (объем, масса) по сравнению с группой плацент с физиологической беременностью. При микроскопическом исследовании плацент регистрировались нарушения в созревании структур ворсинчатого дерева, выявлены изменения сосудов опорных ворсин с сужением просвета артериол, эктазией венул. Отмечено снижение экспрессии VEGF-A и e-NOS в эндотелии сосудов.

3.3 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при тяжелой преэклампсии

Переходя к анализу органомерических показателей, следует подчеркнуть резкое снижение средней массы плацент ($384,2 \pm 4,12$), что на 100гр меньше, чем в группе сравнения, но и значительно отличается от умеренной преэклампсии (на 200 гр меньше плацент 1 подгруппы). В таком же направлении уменьшился и объем плацент, в такой же степени резко уменьшилась площадь материнской поверхности (до $195,6 \pm 2,89$ см²), ППК составил $0,124 \pm 0,005$.

Основные органомерические показатели плацент 2-ой подгруппы представлены в таблице 4.1. Другие патоморфологические изменения, которые встречались при исследовании данной подгруппы плацент, представлены в таблице 4.2. Регистрировались в 28 случаях тромбоз межворсинчатого пространства, в 4 случаях хронические инфаркты и в 10 случаях массивное отложение межворсинчатого фибриноида.

Из 50 плацент выявлено 36 плацент с разными формами аномалий. У 24 плацент отмечалось краевое прикрепление пуповины, наличие разнокалиберных изолированных котиледонов (20 плацент) и участков резкого истончения плацентарной ткани (9 плацент).

На материнской поверхности в 32 наблюдениях были видны многочисленные мелкие кальцификаты, которые диффузно распространялись на все котиледоны.

На параллельных разрезах со стороны материнской поверхности, вплоть до хориальной пластины, значительные объемы 28 из 50 случаев занимали тромбоз межворсинчатого пространства, красные инфаркты – 22, серые инфаркты – 36. Прицельное изучение сосудов опорных ворсин выявило различную степень облитерационной ангиопатии артериол (в 34 из 50 случаев).

В большинстве микропрепаратов данной группы плацент преобладали мелкие терминальные ветви, порой с хаотичной ориентацией, большим

количеством инволютивных синцитиальных узелков - морфологический эквивалент местного снижения кровоснабжения (рисунок 27).

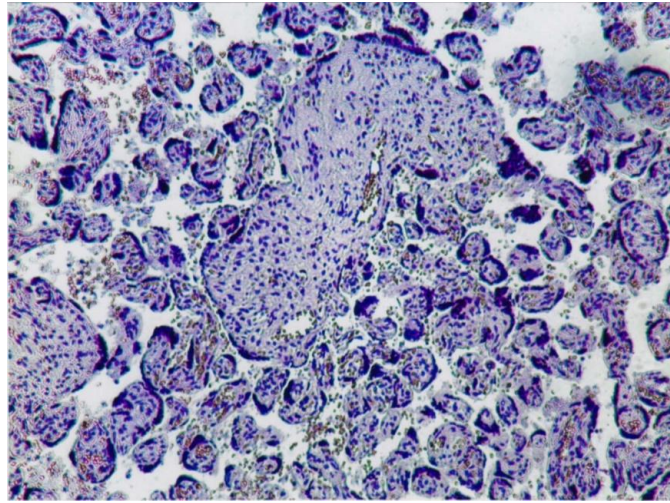


Рисунок 27 – Ишемизированные ворсины с большим количеством инволютивных узелков в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, x100

Прицельное изучение данных терминальных ворсин выявило истончение СТФ и гиповаскуляризацию с преобладанием узких капилляров в центре стромы, без их приближения к эпителию и образования СКМ (рисунок 28).

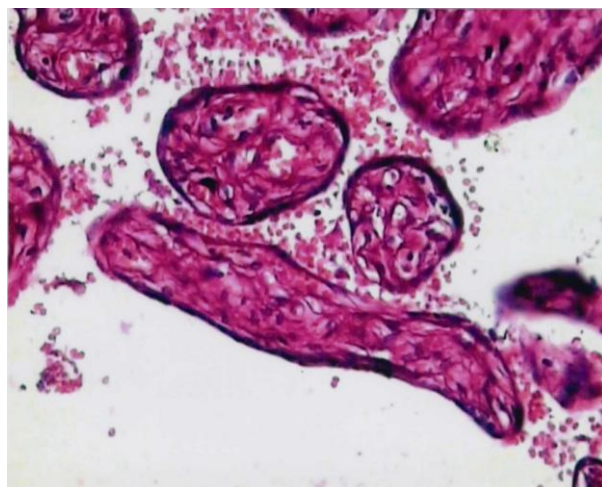


Рисунок 28 – Терминальные ворсины на большом увеличении с тонким СТФ, гиповаскуляризацией и отсутствием СКМ в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, x400

При изучении сосудов опорных ворсин в 34 случаях из 50, практически на всех их уровнях определяется облитерационная ангиопатия с узким, порой щелевидным, просветом, десквамацией эндотелиоцитов, гипертрофией мышечной оболочки, где выявлены признаки отека, больше в зоне перехода мышечной оболочки в соединительную ткань стромы, окружающие эти артериолы (рисунок 29).

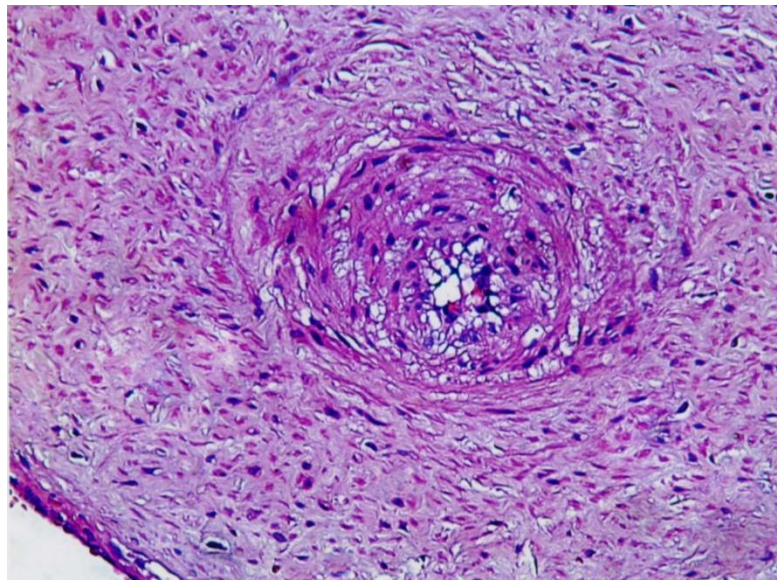


Рисунок 29 – Щелевидный просвет с десквамированным эндотелием и отеком мышечной оболочки артериолы в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, x200

Уплотнение коллагенового футляра более заметно при окраске по ван Гизону, где ориентировка коллагеновых волокон повторяет concentric character мышечной оболочки артериол. Интересной гистологической находкой стало выявление в 20 из 50 плацент увеличение числа сосудов в опорных ворсинах (2 артериолы с явным щелевидным просветом и одной расширенной венулой), то есть соотношение этих сосудов соответствовало аналогичному соотношению сосудов пуповины (рисунок 30).

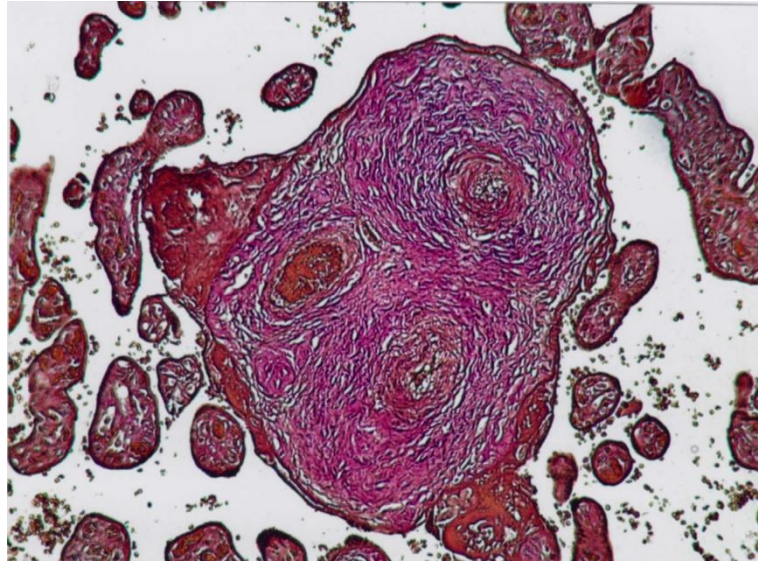


Рисунок 30 – Облитерационная ангиопатия артериол с выраженным фиброзом стромы (циркулярные коллагеновые муфты) в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска по ван Гизону, x100

Важным структурным феноменом было расширение капиллярного русла вокруг облитерированной артериолы и эктазированной вены капиллярной сети, которые представлены, главным образом, капиллярами-синусоидами в непосредственной близости от эпителиального покрова опорной ворсины (рисунок 31).

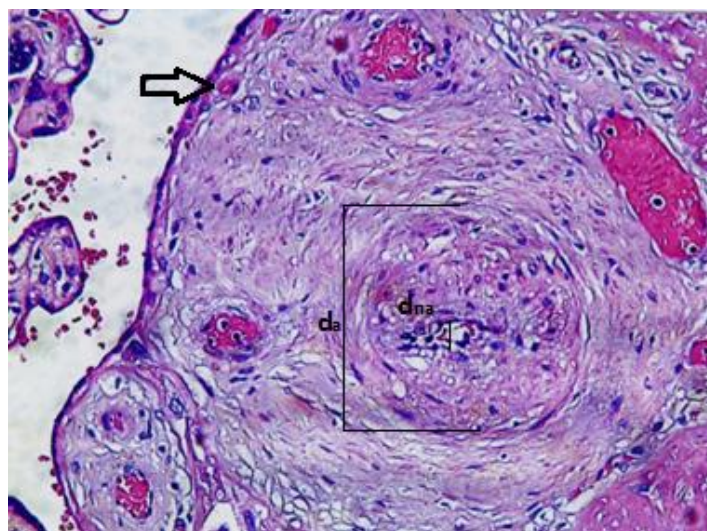


Рисунок 31 – Опорная ворсина 2 порядка с облитерацией просвета на 90% (dпа), гипертрофией мышечной оболочки(da), отеком и расширенной

парасосудистой капиллярной сетью (→), стазом эритроцитов плода в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, х200

С нарастанием степени тяжести преэклампсии в симпласте терминальных ворсин увеличивалось количество ШИК-положительного материала. Накопление кислых мукополисахаридов в строме морфологически неизмененных терминальных ворсин было прямо пропорционально степени тяжести преэклампсии. При преэклампсии гистохимические изменения в содержании ШИК-положительных веществ и кислых мукополисахаридов в базальной пластинке были незначительны.

При ШИК-реакции в стенке сосудов и строме опорных ворсин отмечается резкое накопление ШИК-положительного материала с дегенеративно-дистрофическими изменениями ворсинчатого хориона, сужением просвета сосудов (рисунок 32).

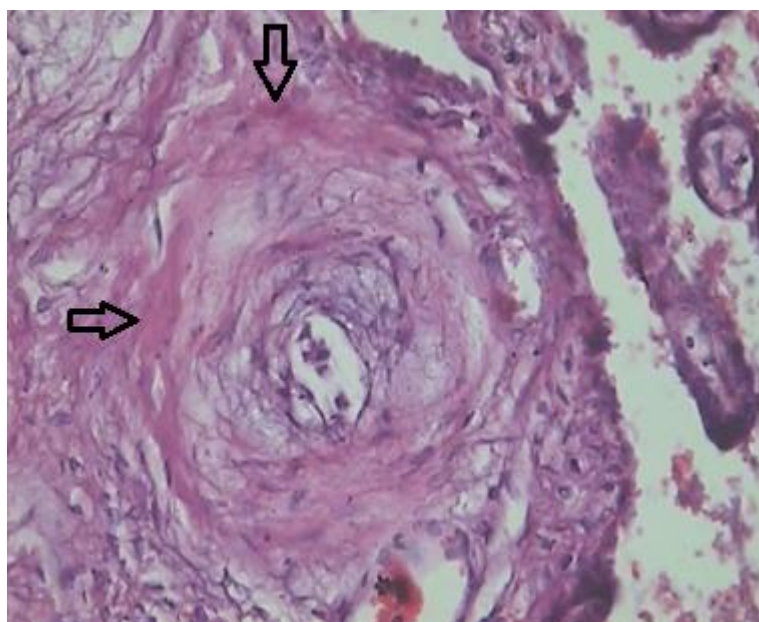


Рисунок 32 – Опорная ворсина 2 порядка с накоплением ШИК-положительного материал в периваскулярной строме в плаценте при тяжелой преэклампсии, ШИК-реакция, х200

В просвете парасосудистой капиллярной сети постоянно выявлялись плотные сладжированные массы плодных эритроцитов. В некоторых опорных ворсинах наблюдалась резко выраженная облитерационная ангиопатия с щелевидным просветом сосудов (рисунок 33).

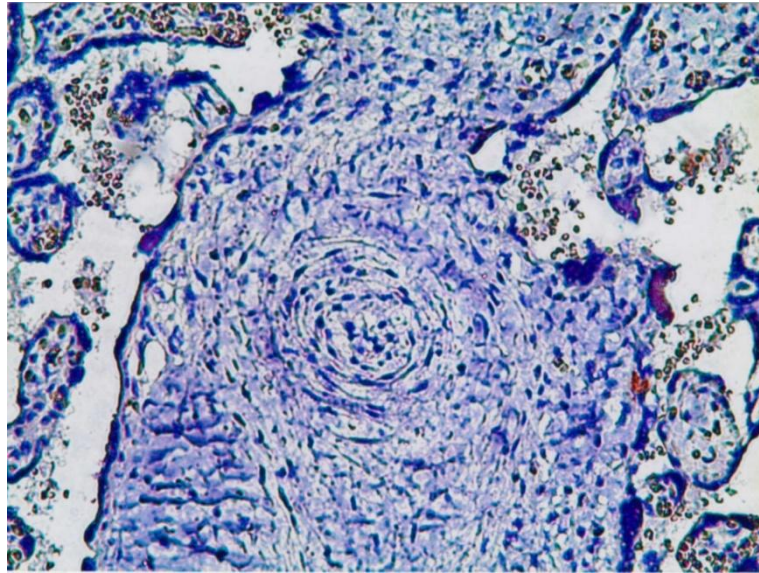


Рисунок 33 – Резко выраженная облитерационная ангиопатия с гипертрофированной мышечной стенкой в составе опорной ворсины 3 порядка в плаценте при тяжелой преэклампсии, экспрессия маркера CD34, x200

О наличии выраженной гипоксии в опорных ворсинах свидетельствует большое количество фибробластов в их плотной строме и преобладание инволютивных синцитиальных узелков в составе покровного эпителия этих ворсин. Аналогичные изменения артериолярного русла выявляются, так же и в промежуточных ворсинах.

Для уточнения состояния эндотелиоцитов наиболее демонстративной оказалась иммуновизуализация с помощью маркера CD34. На этих микропрепаратах, так же как в предыдущей группе четко видна гиперплазия эндотелиоцитов, заполняющих узкий просвет артериол и более сохранное состояние эндотелиоцитов в составе венул, где они порой имеют частокольное расположение, то есть с выбуханием отдельных клеток в просвет (рисунок 34).

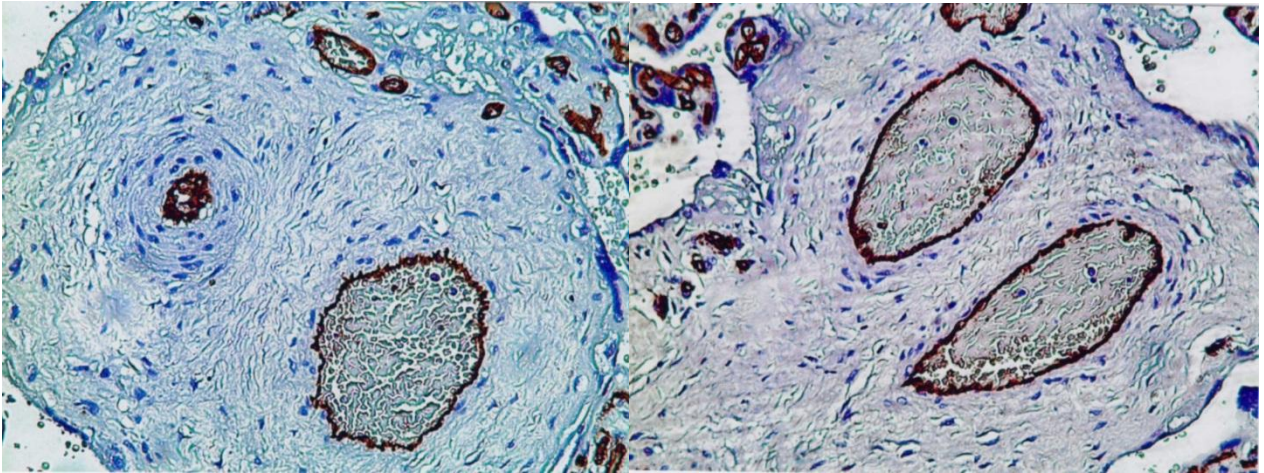


Рисунок 34 – Гиперплазия эндотелиоцитов в узком просвете артериолы, частокольное расположение эндотелиоцитов в венуле, в просвете участки гемолизированных эритроцитов в составе опорной ворсины 1 порядка, отсутствие парасосудистой капиллярной сети в плаценте при тяжелой преэклампсии, экспрессия маркера CD34, x100

Достоверное увеличение площади просвета венулярного звена подтверждается на микропрепаратах с маркером CD34, где рядом с субтотально облитерированной артериолой видна резко расширенная венула, контур которой более четко выявляется с помощью маркера CD34 (рисунок 35).

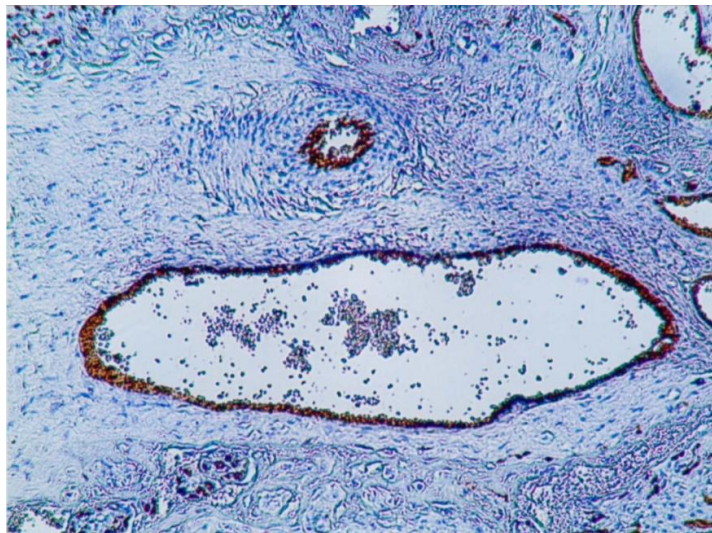


Рисунок 35 – Артериола с узким просветом, гиперплазией и десквамацией эндотелия, рядом резко эктазированной венулы с относительно равномерной линией эндотелия в плаценте при тяжелой преэклампсии, экспрессия маркера CD34, x200

В опорных ворсинах 3-го порядка маркер CD34 обнаруживает аналогичную картину с гиперплазией эндотелия в артериолах и эктазией венулярного звена. Важно также подчеркнуть, что в промежуточных и терминальных ворсинах капиллярного русла эта сеть явно редуцирована, представлена узкими, центрально расположенными капиллярами, которые практически не участвуют в формировании СКМ (рисунок 36).

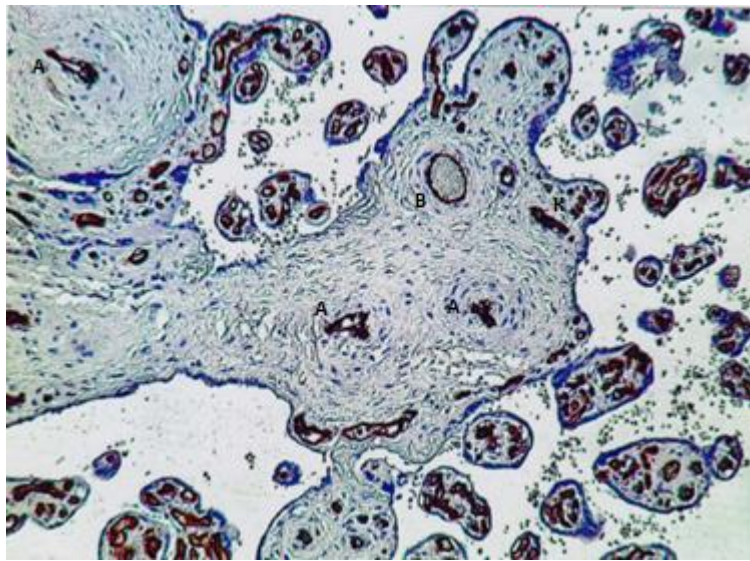


Рисунок 36 – Облитерационная ангиопатия в артериолах (А), эктазия венулы (В), центральное расположение узких капилляров (К) в строме промежуточных и терминальных ворсин, отсутствие синцитиокапиллярных мембран в плаценте при тяжелой преэклампсии, экспрессия маркера CD34, x100

При анализе VEGF-A отмечено, что в плацентах с тяжелой преэклампсией, экспрессия этого фактора роста сосудов резко снижена (0-1 балл) в тех клетках, структурных элементах плаценты, эндотелии сосудов, где в группе сравнения в нормальных плацентах его экспрессия достаточно активна (3 балла). Вместе с тем иммуноокрашивание VEGF-A выявило в массах фибриноида, замещающего дефекты синцитиотрофобласта вокруг тех опорных ворсин, в которых видна

полная облитерация двух артериол при сохранении просвета венулы (2 балла) (рисунок 37).

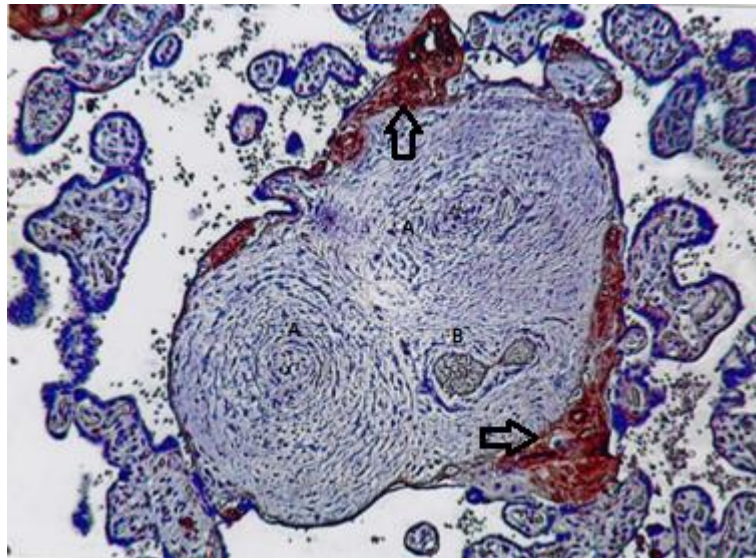


Рисунок 37 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии: положительная реакция в фибриноиде (→), замещающем дефекты СТФ вокруг опорной ворсины с тотальной облитерацией 2-х артериол (А) при сохранном просвете венулы (В), x200

Здесь, как и в 1 подгруппе выявляется типичное соотношение сосудов (две артериолы и одна венула), как в пуповине. Кроме того, несомненно, позитивная реакция на этот ростовой фактор выявлена в клеточных островках. Вокруг клеток вневорсинчатого трофобласта характерно то, что в окружающих клеточный островок ворсинах отсутствует экспрессия VEGF-A в синцитиотрофобласте и во множестве инволютивных синцитиальных почек (рисунок 38).

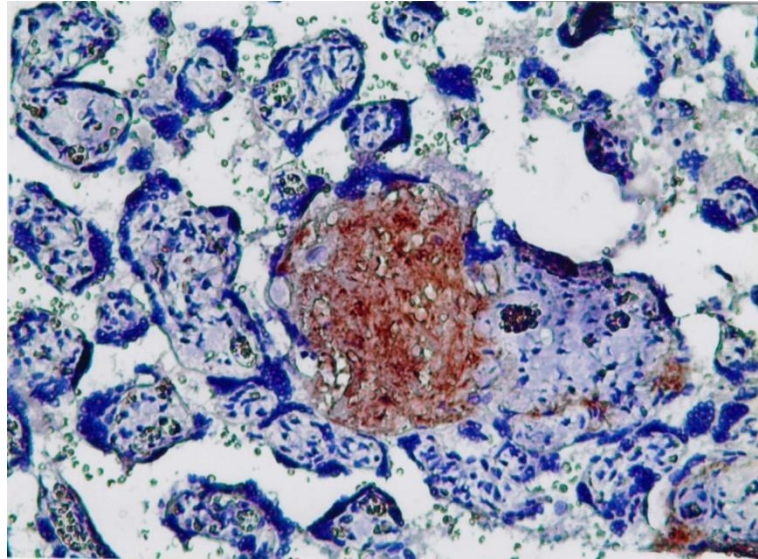


Рисунок 38 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии: негативная реакция в синцитиотрофобласте ворсин и явная позитивная экспрессия в клеточном островке, вокруг много иммунонегативных инволютивных синцитиальных узелков, x400

Во 2-ой подгруппе плацент наибольший интерес вызвала иммуногистохимическая оценка экспрессии e-NOS, которая в виде умеренной положительной реакции (2 балла) определялась в синцитиотрофобласте промежуточных (рисунок 39) и терминальных ворсин (рисунок 40).

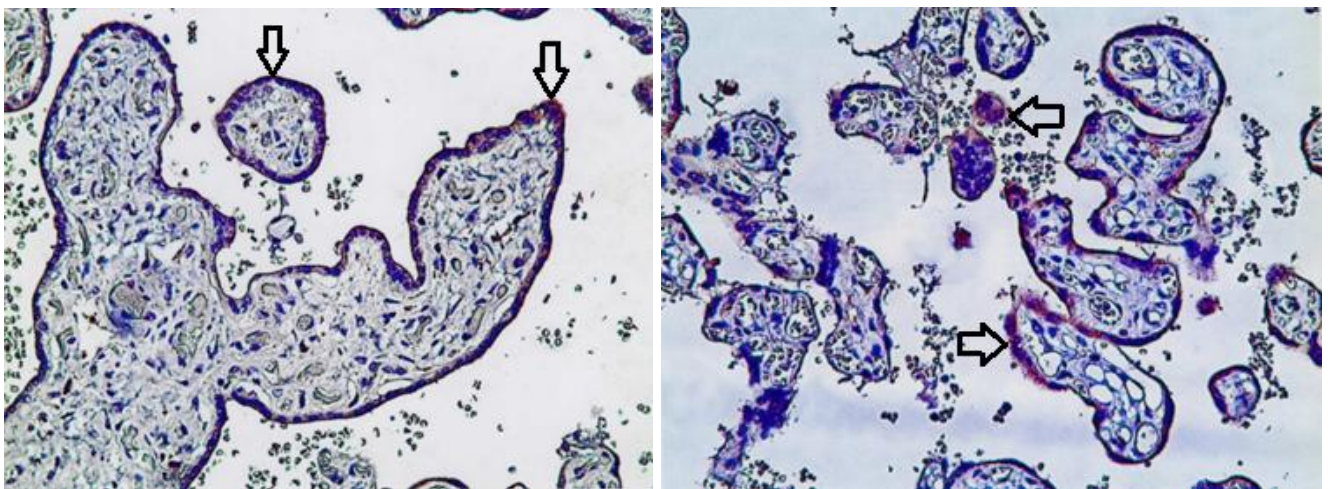


Рисунок 39-40 - Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии: в промежуточных и терминальных ворсинах, в СТФ терминальных ворсин и свободном симпласте (→), x200

На больших увеличениях удалось детализировать клетки-продуценты e-NOS (рисунок 41-42).

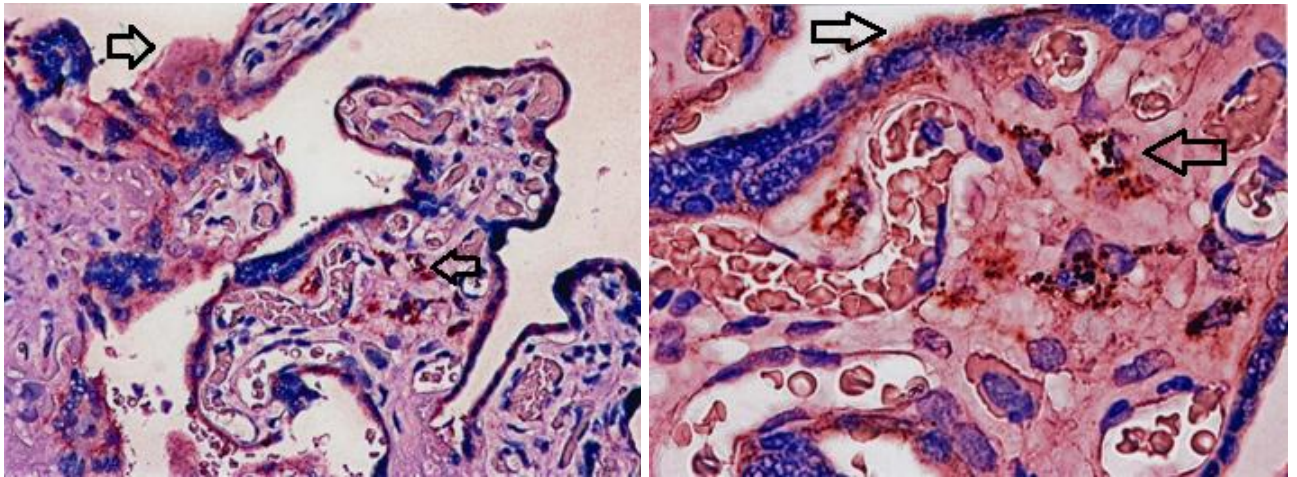


Рисунок 41-42 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии: умеренная экспрессия в СТФ ворсин и синцитиальном узелке-мостике, x400; экспрессия в СТФ и плацентарных макрофагах с выходом отдельных иммуноположительных гранул в строму, x1000

Кроме подтверждения ее экспрессии в синцитиотрофобласте, удалось выявить дополнительные источники синтеза e-NOS в плацентарных макрофагах в виде разнокалиберных темно-коричневых гранул в их цитоплазме, с предполагаемым выходом этих NOS-несущих гранул в строму ворсин (рисунок 42).

Переходя к характеристике опорных ворсин, следует подчеркнуть, что в некоторых из них сохраняется слабая иммуноэкспрессия e-NOS в покровном эпителии (рисунок 43), которая в целом соответствует такой же по выраженности ее экспрессии в СТФ окружающих мелких ворсин.

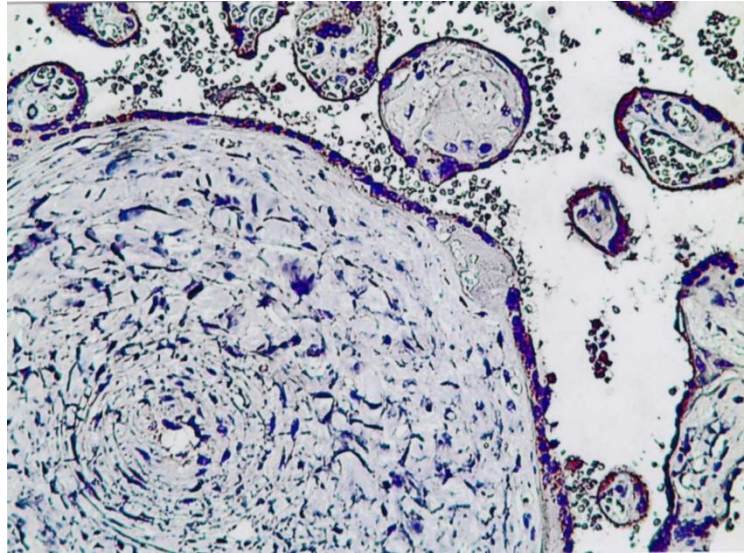


Рисунок 43 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии: в покровном эпителии опорных ворсин 2 порядка и СТФ в окружающих мелких ворсинах, сужение просвета артериолы, отек мышечной оболочки и коллагенового футляра, x200

Определяется несомненная связь степени облитерации артериол со снижением продукции e-NOS (1 балл) в истонченном покровном эпителии опорных ворсин 2-го порядка (рисунок 44).

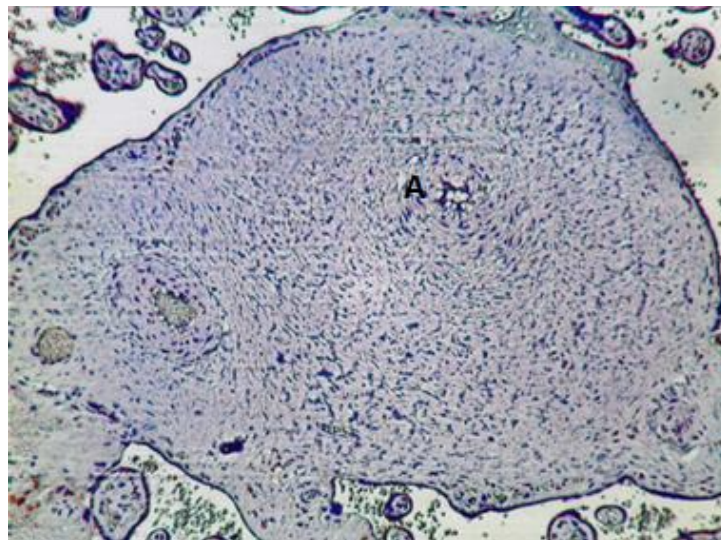


Рисунок 44 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии: негативная реакция в истонченном покровном эпителии опорных ворсин 2 порядка, гиперплазия эндотелиоцитов в узком просвете артериолы (A), x100

Особый интерес вызывает степень продукции e-NOS материнскими клетками, в частности макрофагами в составе базальной пластинки, при анализе которых выявлены макрофаги с e-NOS-положительными гранулами в их цитоплазме (2-3 балла). Подобные макрофаги выявляются среди децидуальных клеток, обычно с признаками выраженной вакуольной дистрофии (рисунок 45).

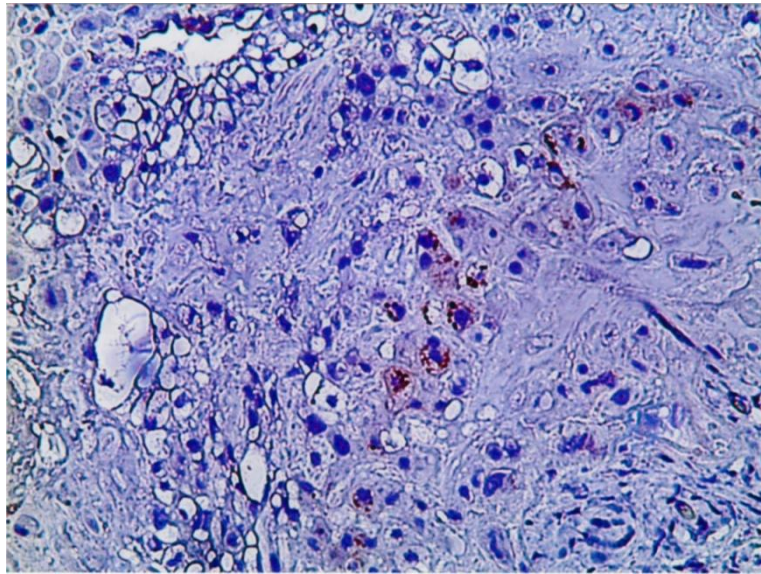


Рисунок 45 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии: в базальной пластинке плаценты группа e-NOS-положительных макрофагов среди децидуальных клеток с разной степенью их дистрофии, x400

На больших увеличениях эти процессы более демонстративны, выявляются материнские макрофаги с множественными e-NOS-положительными гранулами, среди крупных децидуальных клеток эпителиоидного типа с разной степенью дистрофии цитоплазмы (рисунок 46).

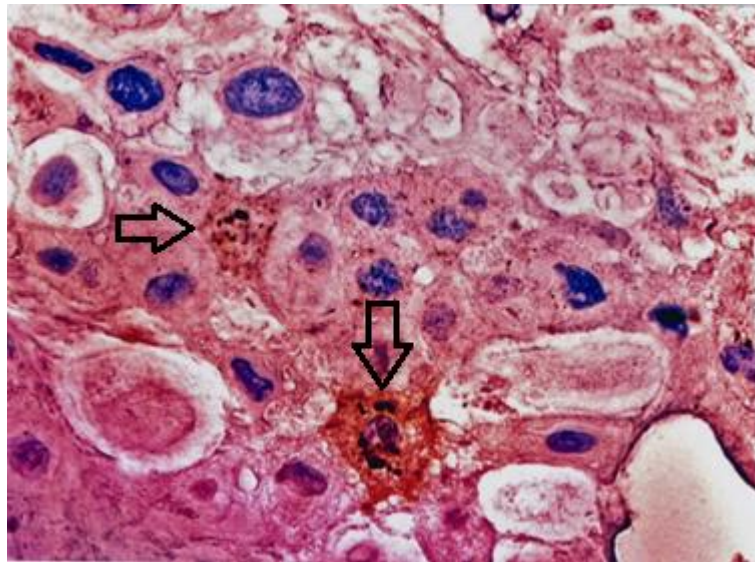


Рисунок 46 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии: в базальной пластинке несколько материнских макрофагов среди крупных децидуальных клеток с выраженной дистрофией и отеком их цитоплазмы, x1000

Итак, данная группа плацент с преэклампсией тяжелой степени характеризуется существенными особенностями при сопоставлении с группой сравнения и 1 подгруппой плацент с умеренной преэклампсией. Выявлены отличия в макро- и микроскопической картине: минимальные массы, объем, площадь материнской поверхности плацент с морфологически документированной местной гипоксией плацентарной ткани, более выраженными признаками тромбоза сосудистого русла ворсин, и, наконец, более четкие структурные нарушения сосудов опорных ворсин с выявлением большего количества облитерационных ангиопатий, при иммуновизуализации - меньшего числа положительных клеток и клеток-продуцентов e-NOS.

3.4 Морфологические особенности сосудисто-стромального компонента плаценты при тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией

Проведенная по единому плану макро-микроскопического исследования плацент показала, что масса плацент в данной подгруппе была достоверно меньше, чем в группе сравнения и в 1 подгруппе патологии ($410,4 \pm 4,12$ гр), но превышала в

среднем на 34 грамма плаценты при тяжелой преэклампсии. Те же соотношения выявляются и при изменении объема плацент в мл³ вытесненной воды ($367,9 \pm 3,29$), что было достоверно меньше, чем в группе сравнения и в 1 подгруппе патологии, но в среднем на 25 мл больше, чем при тяжелой преэклампсии. Площадь материнской поверхности в данной подгруппе была достоверно меньше, чем в группе сравнения и 1 подгруппе патологии, но чуть больше, чем в плацентах при тяжелой преэклампсии. Однако ППК в данной подгруппе составил $0,122 \pm 0,006$, что достоверно ниже по сравнению со всеми предыдущими подгруппами. Основные органомерические показатели плацент 3-ой подгруппы представлены в таблице 4.1.

Множественные разрезы со стороны материнской поверхности плацент выявили высокую частоту тромбоза межворсинчатого пространства (20 плацент), острые “красные” инфаркты (16 плацент), а также хронические “белые” инфаркты в 24 наблюдениях. Макроскопически определялись небольшие плаценты, со стороны плодной поверхности и на серийных срезах с массивными патологическими участками.

Микроморфометрические показатели также достоверно отличались от группы сравнения: площадь опорных ворсин (1.41), площадь артериол (0.017), площадь просвета артериол (0.09).

При обзоре микропрепаратов плацент данной подгруппы в равной степени выявлены гистологические признаки патологической незрелости ворсинчатого дерева: в 15 из них преобладал вариант промежуточных дифференцированных ворсин со слабой васкуляризацией, в остальных диагностировался вариант диссоциированного развития котиледонов, когда отмечено разное созревание ворсин в микропрепаратах, но с наличием ворсин с достаточной васкуляризацией и выявлением небольшого числа СКМ. Среди патологических реакций наиболее часто встречались участки, так называемых инфарктов, когда группы ворсин, лишенных эпителия, были некротизированы, и практически не омывались

материнской кровью. Строма ворсин была склерозирована, капиллярная сеть практически отсутствовала (рисунок 47).

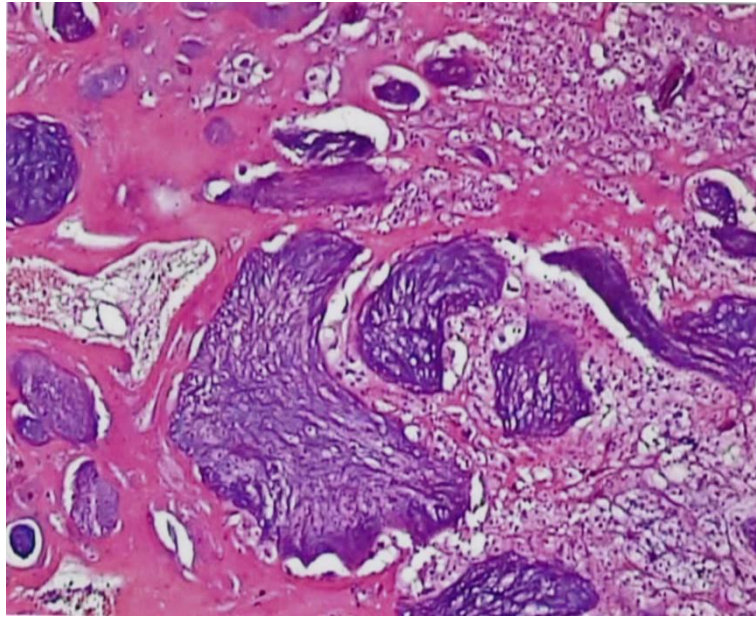


Рисунок 47 – Склерозированные, лишенные покровного эпителия ворсины в состоянии некроза (инфаркты) в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, окраска гематоксилином и эозином, x200

Помимо промежуточных дифференцированных ворсин встречались и незрелые их формы с наличием стромальных каналов и плацентарных макрофагов внутри их просветов. В терминальных ворсинах незначительное количество капилляров локализовалось под истонченным синцитиотрофобластом, т.е. формировали небольшое количество СКМ (рисунок 48). Наличие местной гипоксии подтверждало выявление большого количества инволютивных синцитиальных узелков с конгломератами базофильных ядер.

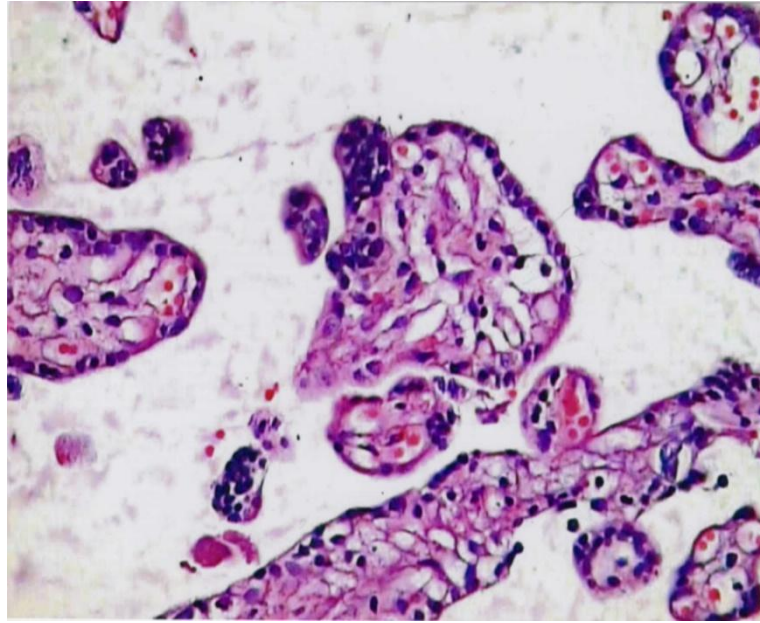


Рисунок 48 – Промежуточные ворсины с единичными стромальными каналами и плацентарными макрофагами, в терминальных ворсинах - одиночные СКМ в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, окраска гематоксилином и эозином, х400

Система опорных ворсин в 3 подгруппе плацент в целом соответствует показателям 2 подгруппы, но по частоте выявления облитерационной ангиопатии вышли на 1 место среди других подгрупп плацент. Морфологические признаки облитерационной ангиопатии были выявлены в 24 из 30 наблюдений. По соотношению сосудов в них преобладали ворсины с одной артериолой и одной венулой, но в отдельных случаях были видны нарушения количественных их соотношений, так на рисунке 49 наблюдается одна артериола с узким просветом и 3 эктазированные тонкостенные венулы. Причем в их просветах выявлялись рыхлые тромбы.

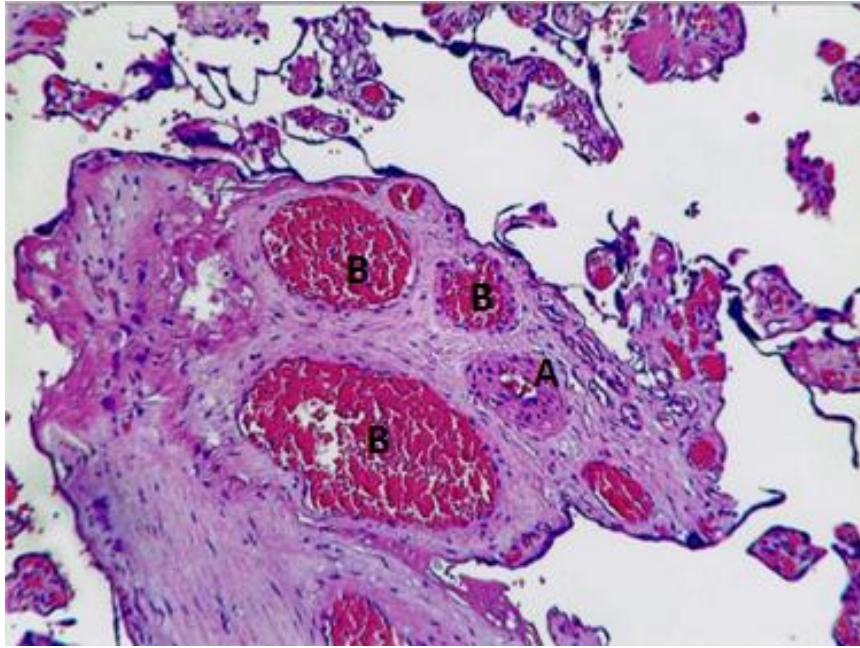


Рисунок 49 – Опорная ворсина, особенность в распределении сосудов наличие одной артериолы и трех эктазированных венул, в просвете стаз эритроцитов в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, окраска гематоксилином и эозином, x100

В других артериолах часто выявлялись субэндотелиальные неравномерные подушкообразные утолщения, выбухающие в их просвет (рисунок 50). Мышечная оболочка этих артериол была неравномерной по толщине и образовывала утолщенные плотные участки, чередующиеся с истонченными зонами, где эндотелий непосредственно контактировал с коллагеновыми волокнами футляра.

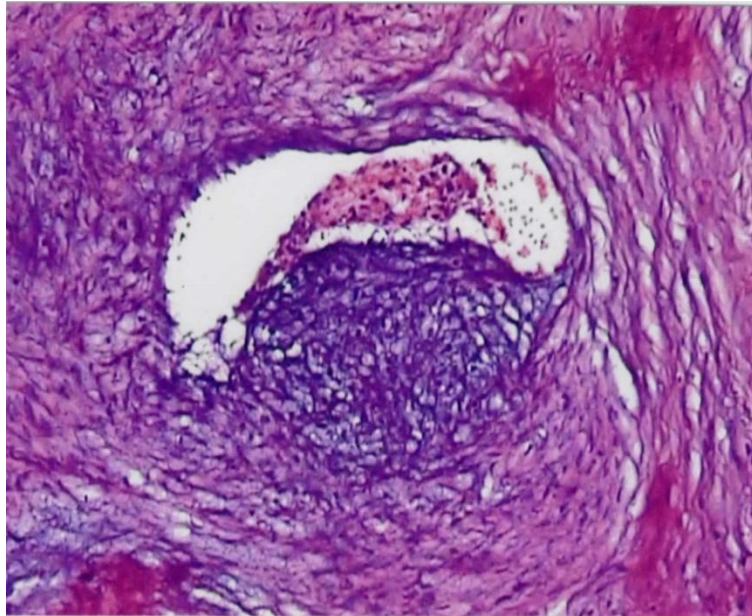


Рисунок 50 – Опорная ворсина, резкое сужение просвета артериолы за счет формирования субэндотелиальных подушкообразных утолщений, неравномерность толщины мышечной оболочки артериолы в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, окраска гематоксилином и эозином, х400

При тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией встречались значительные комплексы ворсин с пролиферацией клеточных элементов, в строме в которых волокнистые структуры не выявлялись при окраске по ван Гизону. В основном это были аваскулярные структуры, наблюдалось отчетливое окрашивание синцития терминальных ворсин. Здесь же можно было выявить интенсивно окрашивающиеся широкие периваскулярные муфты, образованные утолщенной базальной мембраной кровеносных капилляров. В опорных ворсинах определялись массивные скопления ШИК-положительного материала, особенно вокруг кровеносных сосудов.

При ШИК-реакции в опорных и промежуточных ворсинах отмечается диффузное накопление ШИК-положительного материала в строме и стенке сосудов, с десквамацией эндотелия, сужением их просвета, дегенеративными изменениями (рисунок 51).

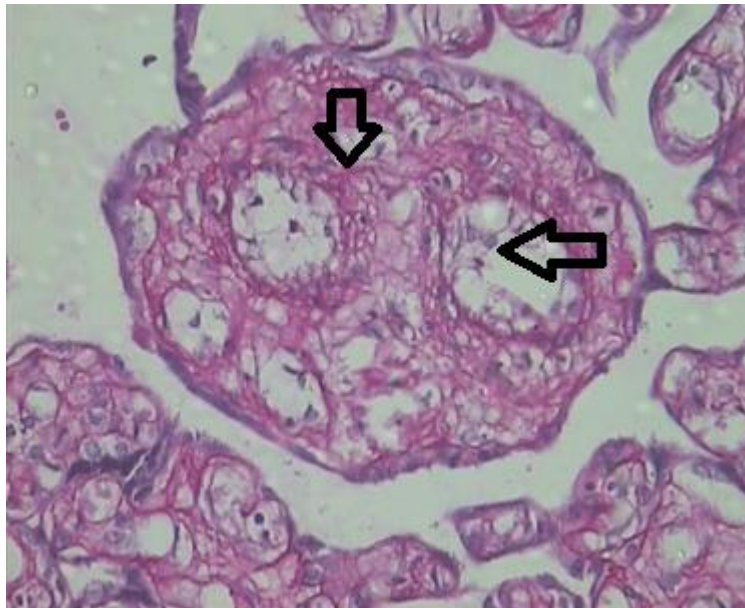


Рисунок 51 – Опорная ворсина 3 порядка: накопление ШИК-положительного материала, отек, гиперплазия эндотелия в просвет сосудов в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, ШИК-реакция, x200

Иммуновизуализация CD34 позволила выявить процессы пролиферации эндотелиоцитов в узкий просвет артериол, а также нарушения количественного соотношения: одной артериолы и двух расширенных венул при наличии четко визуализируемой парасосудистой капиллярной сети (рисунок 52).

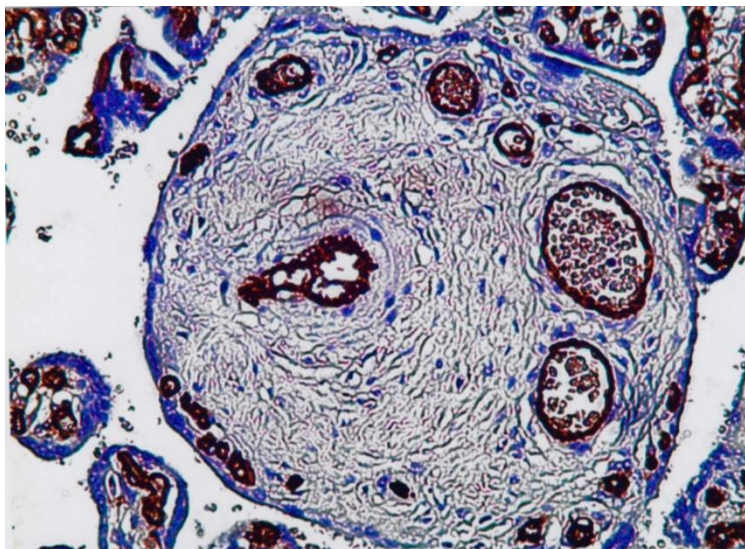


Рисунок 52 – Пролiferация эндотелиоцитов в узком просвете артериолы при наличии эктазированных венул, расширение парасосудистого капиллярного русла

в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, экспрессия маркера CD34, x200

Встречались варианты соотношения сосудов ворсин с резко суженными артериолами и, напротив, эктазированными тонкостенными венулами, которые давали боковые ветви в опорные ворсины меньшего калибра (рисунок 53).

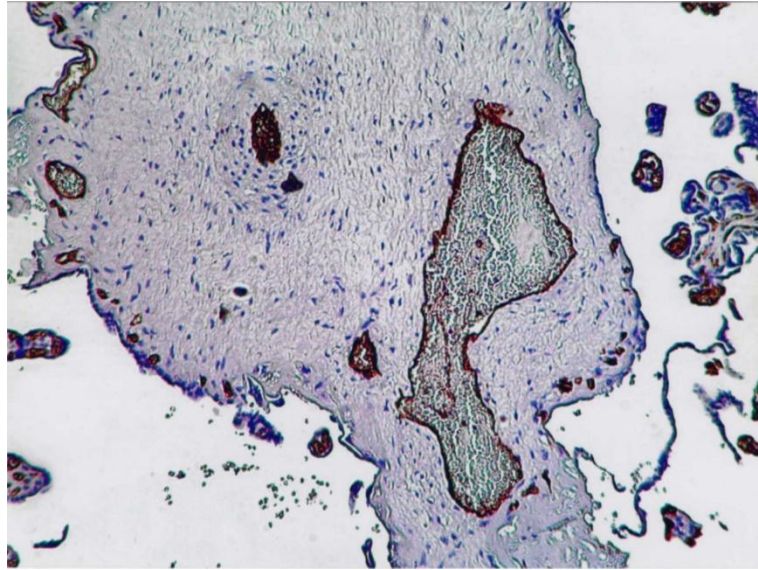


Рисунок 53 – Переход опорной ворсины 2 порядка в опорную ворсину 3 порядка, облитерационная ангиопатия артериолы, при выраженной эктазии венулы, дающей ветвь в дистальную опорную ворсину в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, экспрессия маркера CD34, x100

При анализе VEGF-A отмечено, что в плацентах с тяжелой преэклампсией в сочетании с экстрагенитальной патологией наблюдается сниженная неравномерная иммуноэкспрессия этого фактора роста эндотелия сосудов в эндотелиоцитах венул, в массах фибриноида (рисунок 54).

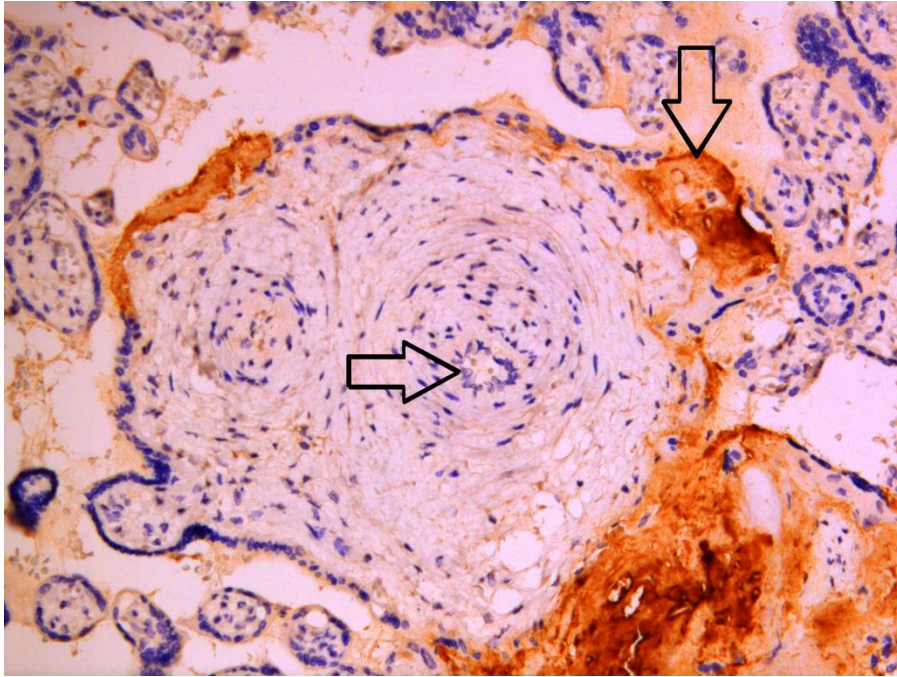


Рисунок 54 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте с тяжелой преэклампсией в сочетании с экстрагенитальной патологией: положительная реакция в фибриноиде, замещающем дефекты СТБ вокруг опорной ворсины с субтотальной облитерацией 2-х артериол при сохранном просвете венулы (→), x200

Более активная экспрессия этого фактора роста эндотелия сосудов отмечалась в эндотелиоцитах артериол с формированием «сетевидных» структур (рисунок 55).

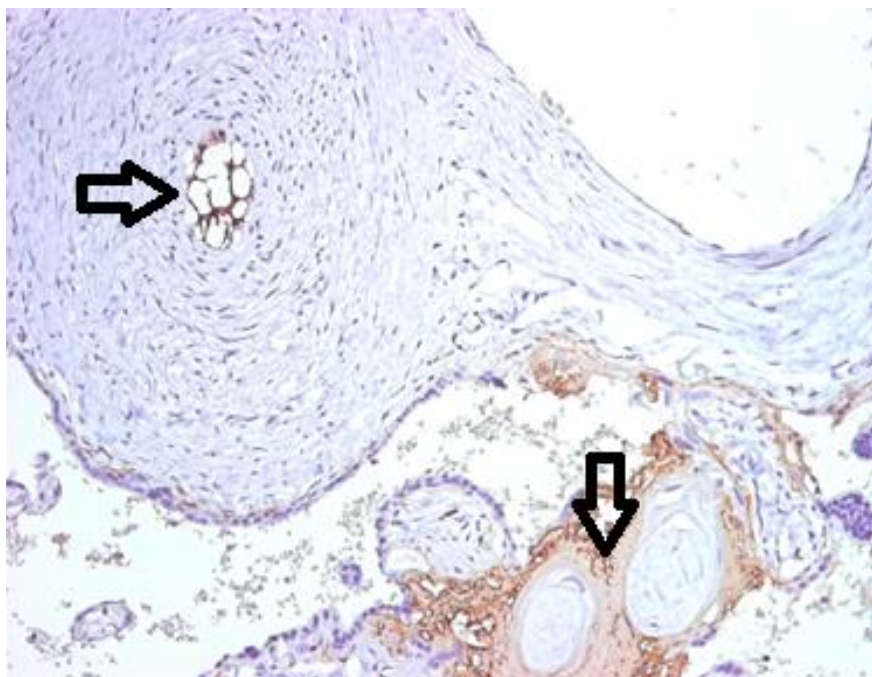


Рисунок 55 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: положительная реакция в фибриноиде, внутрисосудистые септы в просвете артериолы (→), x200

Так же, как и в подгруппе 2 окрашивание VEGF-A выявлено в массах фибриноида, замещающего дефекты синцитиотрофобласта вокруг мелких ворсин, в которых видна полная облитерация сосудов.

Здесь, как и во 2 подгруппе выявляется соотношение сосудов в виде двух венул и одной артериолы. Отмечено, что в этой подгруппе плацент позитивная реакция на этот ростовой фактор в клеточных островках полностью отсутствует, отмечается позитивная реакция в фибриноиде (рисунок 56).

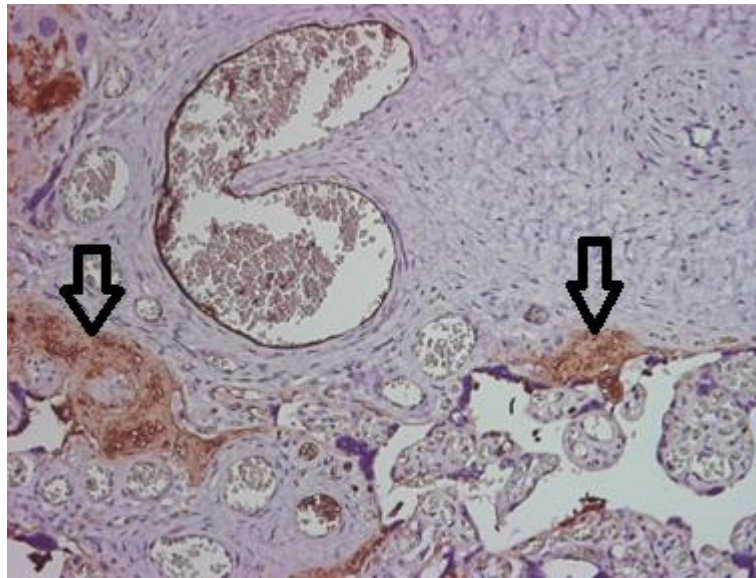


Рисунок 56 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: положительная реакция в фибриноиде (→), x100

На большем увеличении четко определяется негативная реакция в инволютивных синцитиальных узелках, позитивная в незначительных массах фибриноида (рисунок 57).

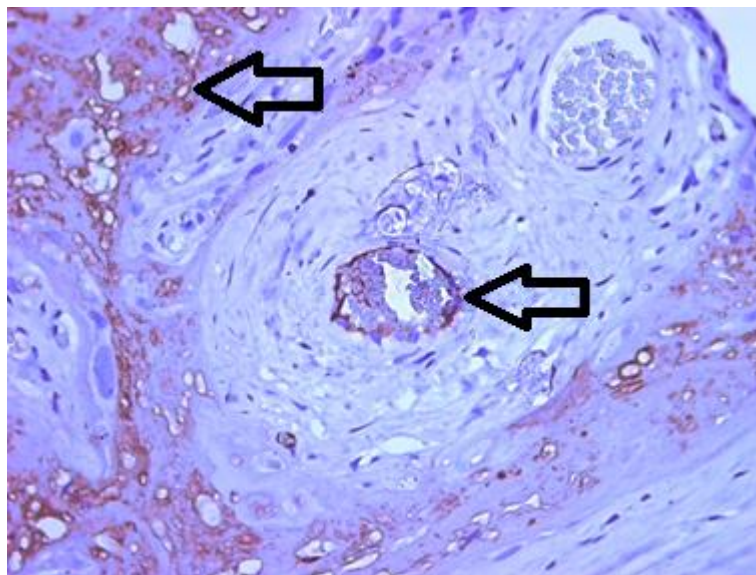


Рисунок 57 – Экспрессия маркера VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: положительная реакция в фибриноиде, эндотелии сосудов и капилляров в участке псевдоинфаркта, x200

Анализ распределения e-NOS подтвердил наличие положительной реакции в синцитиотрофобласте ворсин, с некоторым усилением в зоне синцитиальных узелков, а также в строме, плацентарных макрофагах, некоторые из них находились в стромальных каналах.

На большом увеличении экспрессия e-NOS четко контурирована в области щеточной каймы синцитиотрофобласта и в его цитоплазме, а также в плацентарных макрофагах, попавших в срез через ядерную зону, либо вне ее, и тогда наблюдались скопления e-NOS позитивных глобул (рисунок 58).

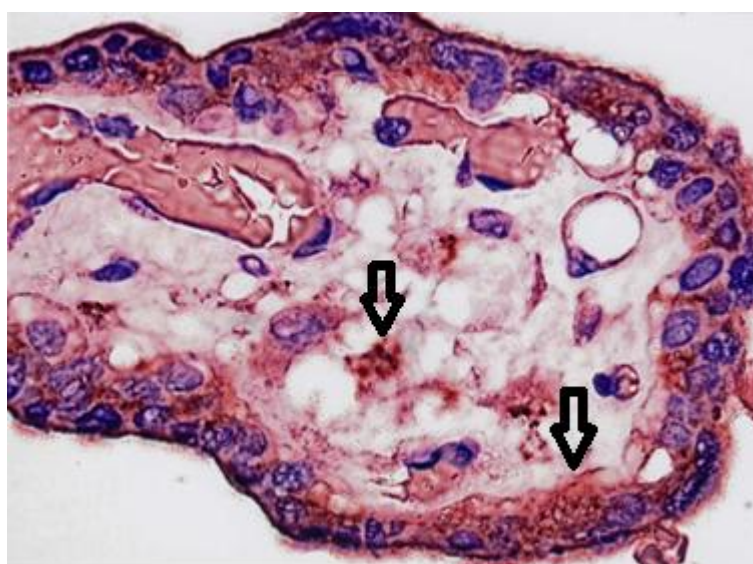


Рисунок 58 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: более четкая иммуноэкспрессия e-NOS в зоне клеточной каймы СТФ и в плацентарных макрофагах (2 балла), (→), x1000

В эпителии опорных ворсин степень экспрессии e-NOS находится в противоположной зависимости от величины просвета артериол, так на рисунке 59 в опорной ворсине 2 порядка, при наличии одной артериолы и двух расширенных венул, в эпителии видны лишь следы экспрессии e-NOS, в то время в окружающих ворсинах она умеренно положительная.

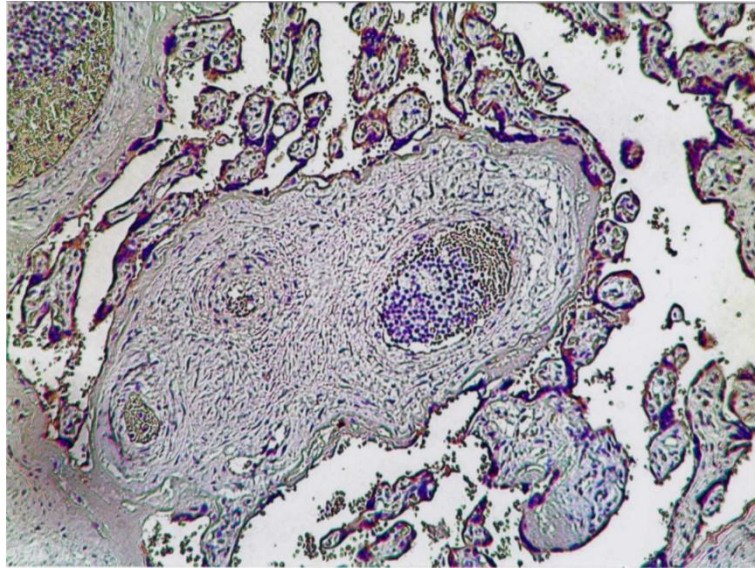


Рисунок 59 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: следы экспрессии e-NOS в подлежащем эпителии опорной ворсины 2 порядка. Сосудистая сеть с одной артериолой и двумя венулами, x100

Примерно такие же соответствия экспрессии e-NOS видны на рисунке 60, где в составе опорной ворсины 3-го уровня видна одна артериола с пролиферацией эндотелиоцитов и две расширенные венулы. В эпителиальном покрове определяются лишь следы экспрессии e-NOS, в то время как в окружающих ворсинах, она действительно четко видна в синцитиотрофобласте.

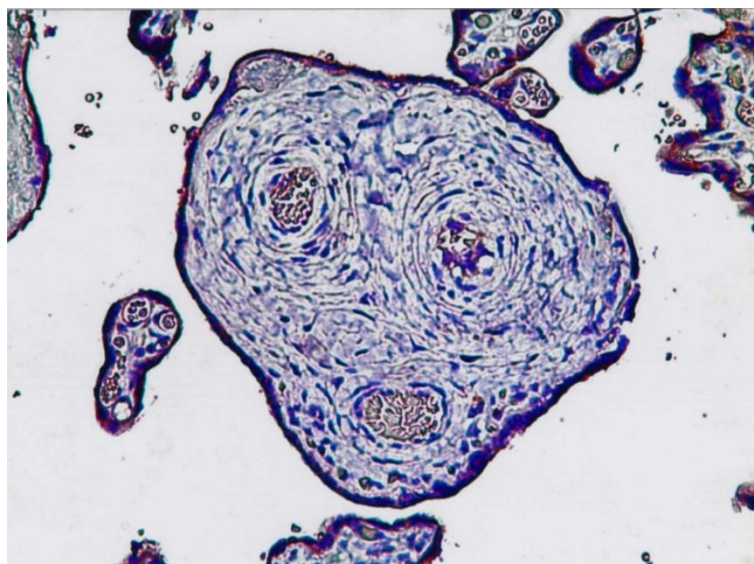


Рисунок 60 – Экспрессия маркера e-NOS в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: следы экспрессии e-NOS в покровном эпителии опорной ворсины 3 порядка с аналогичным соотношением сосудов (1 артериола, 2 венулы) при умеренной экспрессии e-NOS в СТБ окружении мелких ворсинок, x200

Так же как в предыдущих подгруппах патологии, в плацентах с тяжелой преэклампсией в сочетании с экстрагенитальной патологией, диагностированы реологические нарушения в виде тромбоза артериол и венул опорных ворсин (рисунок 61), а так же в промежуточных ветвях преобладают достаточно “старые” тромбы, поскольку в их структуре видны либо гемолизированные эритроциты в виде гомогенных розовых масс в просветах расширенных капилляров (рисунок 62).

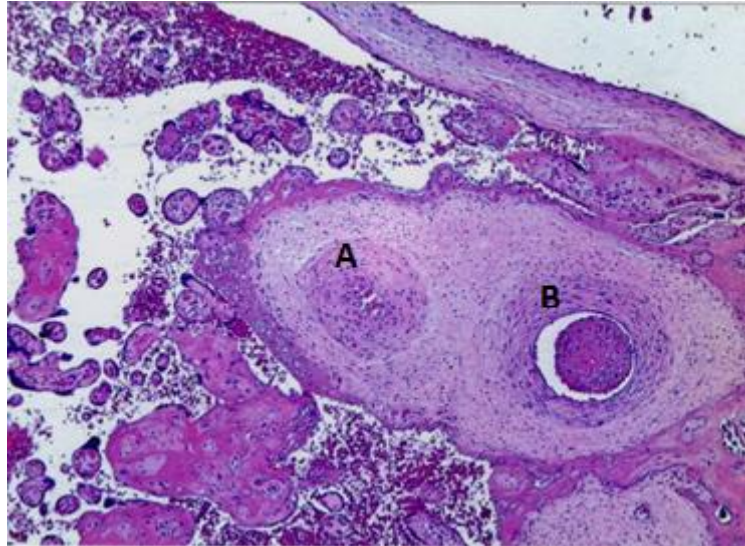


Рисунок 61 – Частично обтурирующий смешанный тромб в просвете венулы опорной ворсины 1 порядка, слева облитерационная ангиопатия артериолы в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, окраска гематоксилином и эозином, x100

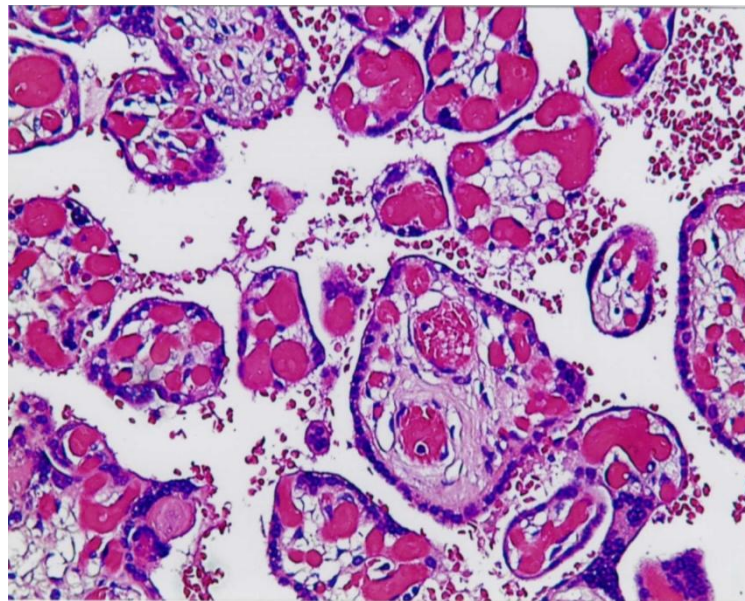


Рисунок 62 – Резкое полнокровие с исходом в стаз (гомогенные розовые массы) капилляров промежуточных и терминальных ворсин в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, окраска гематоксилином и эозином, x200

Данная группа плацент с тяжелой преэклампсией в сочетании с экстрагенитальной патологией характеризуется резким снижением макроскопических и морфометрических параметров при сравнении с группой с физиологической беременностью, 1 и 2 подгруппами плацент с преэклампсией: масса, объем, ПМП, выраженные нарушения в сосудистом русле ворсин хориона с большим количеством облитерационных ангиопатий, эктазией веноулярного русла. При анализе ИГХ-реакции отмечено резкое снижение экспрессии VEGF-A и e-NOS в структурах плаценты, в большом количестве наблюдений «следовые» реакции, что коррелирует с морфологическими изменениями в сосудах опорных ворсин.

ГЛАВА 4. МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В таблицах 4.1 и 4.2 отражены основные органометрические показатели и патоморфологические изменения плацент при умеренной и тяжелой преэклампсии, при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией при сопоставлении с группой сравнения.

Таблица 4.1 – Органометрические показатели плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n=20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n=30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n=50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n=30
Масса (г)	481,1±2,78	585,2±2,56*	384,2±4,12*	410,4±4,12*
Объем (мл)	462,4±3,16	543,7±3,05*	342,7±3,79*	367,9±3,29*
ПМП (см ²)	246,2±2,17	361,2±2,57*	195,6±2,89*	201,4±2,68*
ППК	0,16±0,004	0,172±0,005	0,124±0,005*	0,122±0,006*

Примечание: * – при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

ПМП – площадь материнской поверхности

ППК – плацентарно-плодовый коэффициент

Таблица 4.2 – Патоморфологические изменения структурных компонентов плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Изменения	Ед.				
		Группа сравнения физ. берем. , n = 20	1-я подгруппа, умер. пэ n = 30	2-я подгруппа, тяж. пэ n = 50	3-я подгруппа, тяж. пэ+эпг n = 30
1	2	3	4	5	6
Расстройства кровообращения					
Межворсинчатые тромбы	абс.ч.	1	2	28	20
	%	5,0	6,7	56,0	66,7
Острые инфаркты	абс.ч.	-	2	22	16
	%	-	6,7	44,0	53,3
Хронические инфаркты	абс.ч.	1	4	36	24
	%	5,0	13,3	72,0	80,0
Кровоизлияния в децидуальную пластинку	абс.ч.	-	4	24	18
	%	-	13,3	48,0	60,0
Облитерационная ангиопатия опорных ворсин	абс.ч.	4	8	34	24
	%	20,0	26,7	68,0	80,0
Инволютивно-дистрофические изменения					
Межворсинчатый фибриноид	абс.ч.	2	10	30	20
	%	10	33,3	60,0	66,7
Интравиллезный фибриноид	абс.ч.	3	6	36	24
	%	15,0	20,0	72,0	80,0
Фиброз ворсин	абс.ч.	-	6	28	20
	%	-	20,0	56,0	66,7
псевдоинфаркты (агглютинация ворсин в фибрине)	абс.ч.	-	4	30	20
	%	-	13,3	60,0	66,7
Кальцификаты	абс.ч.	4	10	32	22
	%	20,0	33,3	64,0	73,3

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3	4	5	6
Компенсаторно-приспособительные реакции					
Выраженные	абс.ч.	-	2	8	10
	%	-	6,7	16,0	33,3
Умеренные	абс.ч.	3	10	12	12
	%	15,0	33,3	24,0	40,0
Слабые, очаговые	абс.ч.	4	6	24	8
	%	20,0	20,0	48,0	26,7
Отсутствуют	абс.ч.	13	12	6	-
	%	65,0	40,0	12,0	-
Стадия фетоплацентарной недостаточности					
Компенсации	абс.ч.	-	24	2	-
	%	-	80,0	4,0	-
Субкомпенсации	абс.ч.	-	6	22	10
	%	-	20,0	44,0	33,3
Декомпенсации	абс.ч.	-	-	-	-
	%	-	-	-	-

Результаты проведенного исследования показали, что у беременных при наличии умеренной преэклампсии в отличие от группы сравнения плаценты имели повышенную массу и объем (на 21,6% и 17,6%, соответственно) (рисунок 63), ППК варьировал в пределах нормальных значений, площадь материнской поверхности была увеличена на 46,7% (рисунок 64) и колебалась в диапазоне 350–375 см². Пуповина плацент имела форму извитого шнура диаметром около 1,2–1,9 см, длину 50–55 см, рассыпной тип распределения сосудов с хорошим кровенаполнением. Масса плаценты в среднем составила 562,9±3,14г и была выше контрольного значения на 21,6%. Объем плаценты в этой группе превышал аналогичный показатель в группе сравнения на 17,6% (рисунок 63) и в среднем соответствовал 510,8±3,89мл.

При наличии преэклампсии тяжелой степени плаценты имели неравномерную толщину, сглаженность котиледонов, при этом были гипоплазированными, имели небольшую массу (384,2±4,12г в среднем), объем менее 350мл, ППК и ПМП были снижены относительно группы сравнения на 22,5% и 20,6% соответственно (рисунок 64). Материнская поверхность плаценты

была красного цвета, с диффузным отложением кальцинатов, множественными инфарктами. На боковых отделах материнской поверхности обнаруживали обширные кровоизлияния. Плодная поверхность плацент была тусклой, неэластичной, сосуды имели неравномерно выраженное кровенаполнение. Пуповина таких плацент в большинстве случаев имела краевое или оболочечное прикрепление, регистрировала неравномерный тип распределения сосудов с их слабым кровенаполнением.

Существенное влияние на снижение массы и объема плаценты, сокращение ПМП и снижение ППК оказывало сочетание преэклампсии тяжелой степени с экстрагенитальными заболеваниями. Так, по сравнению с группой сравнения масса и объем плаценты были снижены соответственно на 14,7% и 20,4% (рисунок 63), а ПМП и ППК – на 18,2% и 23,8% (рисунок 64)

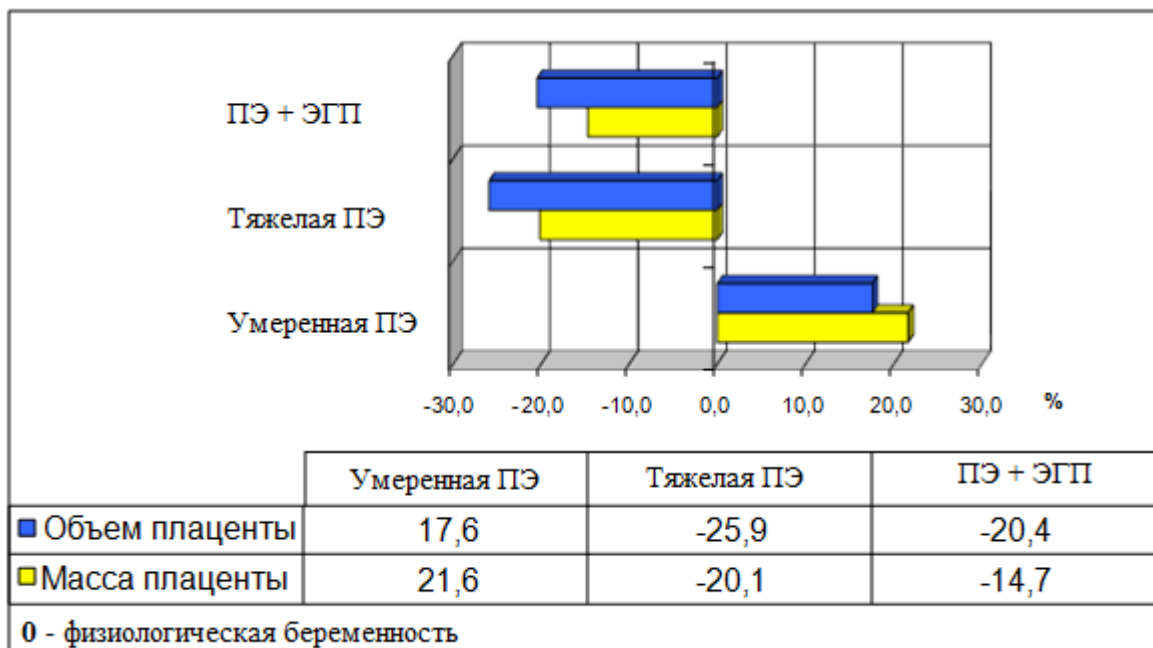


Рисунок 63 – Отличие массы и объема плаценты при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

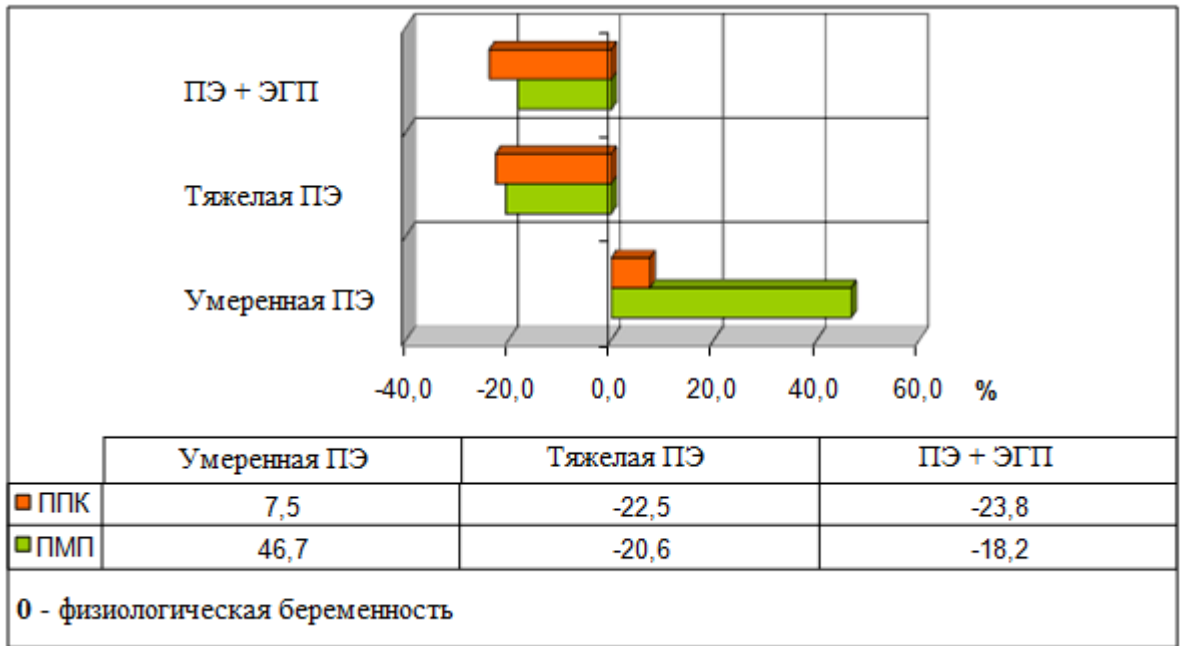


Рисунок 64 – Отличие плацентарно-плодового коэффициента (ППК) и площади материнской поверхности (ПМП) плаценты при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

Абсолютная и относительная частота патоморфологических изменений в плацентах у рожениц при преэклампсии отражена в таблице 4.2. Отдельно в клинических подгруппах анализировалась частота выявления расстройств кровообращения, инволютивно-деструктивных изменений, развитие компенсаторных проявлений, стадии фетоплацентарной недостаточности.

Частота острых и хронических инфарктов в плацентах возрастала по мере повышения тяжести преэклампсии и была наибольшей при тяжелой степени преэклампсии (44% и 72%, соответственно), а также при сочетании с экстрагенитальной патологией (53,3% и 80%, соответственно). Кровоизлияния в децидуальную пластинку и тромбоз межворсинчатого пространства чаще других подгрупп встречались при сочетанных формах (60% и 66,7%), хотя и при умеренной и тяжелой преэклампсии регистрировались в большом проценте наблюдений. Облитерационная ангиопатия опорных ворсин были обнаружены у одной трети рожениц при беременности, осложненной умеренной преэклампсией, а при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной

патологией, определялись в большей части наблюдений, составляя 80%. И так, проявления нарушений кровообращения чаще всего были выявлены при тяжелой преэклампсии в сочетании с другими экстрагенитальными заболеваниями.

От тяжести патологического процесса и степени проявления ответных реакций со стороны плаценты зависела и выраженность инволютивно-дистрофических изменений. В норме инволютивные изменения в плаценте свидетельствовали о закономерной физиологической инволюции провизорного органа в конце беременности. При преэклампсии их частота резко возрастала, что свидетельствовало о патологическом характере этих изменений. Отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и на поверхности терминальных ворсин, фиброз стромы ворсин, псевдоинфаркты, кальциноз при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией наблюдались, более чем в 2/3 случаях. Несколько реже, но по-прежнему с высокой частотой, определялись инволютивно-дистрофические изменения в плацентах родильниц и при тяжелой преэклампсии.

При патоморфологическом исследовании плацент проводился и анализ уровня компенсаторно-приспособительных реакций плаценты (таблица 4.2). О выраженности адаптационных механизмов плаценты на тканевом уровне принято судить по количеству терминальных ворсин, гиперплазии периферически расположенных капилляров (ангиоматоз), уменьшению толщины плацентарного барьера, образованию синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узелков [48,75,76]. Совокупность всех вышеперечисленных изменений в плаценте даёт представление о степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций (КПР), при этом принято выделять слабые, умеренные и выраженные КПР плаценты, оценку которых проводили по количеству терминальных ворсин малого калибра, периферически расположенных капилляров, уменьшению толщины плацентарного барьера. Из таблицы 4.2 видно, что компенсаторно-приспособительные реакции в группе сравнения в 65% ввиду отсутствия патологического процесса не наблюдались и в 15% были умеренными, а в 20% –

слабыми. При преэклампсии умеренной степени тяжести компенсаторно-приспособительные реакции в плацентах отсутствовали в 40,0%, в 33,3% были умеренными, 20% – слабыми и в 6,7% – выраженными.

При умеренной преэклампсии две трети наблюдений приходились на умеренные и слабые по выраженности компенсаторно-приспособительные процессы в плацентах.

При тяжелой преэклампсии в половине случаев (48%) компенсаторно-приспособительные процессы были слабыми, в 24% – умеренными, в 16% – выраженными и в 12% – отсутствовали. При сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией чаще других в плацентах встречались умеренные компенсаторно-приспособительные процессы (40%), в 33,3% наблюдали выраженные, а в 26,7% – слабые приспособления. Итак, по мере утяжеления преэклампсии выраженные компенсаторно-приспособительные процессы в плацентах истощались, а нарастала частота слабых очаговых адаптивных реакций. Соотношение стереогистометрических показателей структурных компонентов плацент при преэклампсии отражены в таблице 4.3.

Анализ результатов, представленных в таблице 4.3, позволил выявить тот факт, что у беременных с умеренной преэклампсией морфологические изменения в плаценте в целом укладывались в картину гетероморфных изменений. При этом наиболее выраженный гетероморфизм имел место в периферических участках плаценты. Для всех идентифицированных ворсин весьма характерным было резкое расширение капилляров, периваскулярный отек, утолщение базальных мембран. В участках десквамации хориального эпителия всегда присутствовал гипертрофированный синцитиотрофобласт с крупными ядрами и ядрышками. Эти факты свидетельствуют о локальной активации регенераторных процессов в плаценте.

У беременных с умеренной преэклампсией в плацентах были отмечены существенные морфологические отличия. Прежде всего, существенно возрастала численность деструктивно измененных ворсин.

Таблица 4.3 – Соотношение стереогистометрических показателей структурных компонентов плацент при преэклампсии разной степени тяжести

Структурные компоненты (в %)	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
ХП – хориальная пластинка	10,05±0,99	8,02±0,91	8,79±0,45	8,35±0,36
БП – базальная пластинка	9,04±0,61	10,8±0,25*	9,45±0,51	11,7±0,46*
МВП – межворсинчатое пространство	38,94±0,75	34,08±1,56	26,15±1,14*	21,32±1,75*
ФМ – фибриноид межворсинчатый	0,28±0,03	0,89±0,03*	2,17±0,003*	3,25±0,003*
СВ – строма всех ворсин	19,40±0,79	22,5±0,88*	15,61±0,64*	16,23±0,75
ФС – фибриноидная дегенерация стромы	1,45±0,02	2,71±0,19*	4,97±0,13*	5,41±0,33*
СР – сосудистое русло всех ворсин	7,89±0,33	6,23±0,27*	4,55±0,14*	3,92±0,25*
СКМ – синцитиокапиллярные мембраны	0,13±0,02	0,17±0,01*	0,04±0,002*	0,05±0,001*
ЭВ – эпителий всех ворсин	8,13±0,37	6,57±0,45	7,08±0,32	7,11±0,28
СУ – синцитиальные узелки	1,45±0,15	2,16±0,06*	0,98±0,11*	0,96±0,16*
ПЦТ – периферический цитотрофобласт	2,56±0,22	3,41±0,19*	0,65±0,07*	0,61±0,03*
Псевдоинфаркты	0,61±0,08	0,94±0,18	7,57±0,54*	7,23±0,61*
Кальцификаты	0,07±0,01	0,11±0,07	4,32±0,02*	5,78±0,01*
Инфаркты	-	1,41±0,12	7,67±0,13	8,07±0,19

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Структурная реорганизация ворсин хориона при этой форме преэклампсии в большей степени выявлялась во всех отделах плацентарного диска. В плаценте

доминировали инволютивно-дистрофические и циркуляторные (кровоизлияния, тромбозы, инфаркты) процессы, интенсивность которых зависела не только от тяжести, но и длительности заболевания. В сосудах опорных ворсин преобладали дистрофические изменения с вакуолизацией эндотелиоцитов, утолщение стенки за счет гипертрофии мышечной оболочки, коллагенизации стромы. Обращал на себя внимание факт увеличения количества субэпителиально расположенных сосудов (ангиоматоз). Наблюдалась гиперплазия мелких ворсин с крупными синцитиальными узелками, избыточное отложение фибриноида. В базальной зоне располагалось около половины всего количества синцитиальных узелков, в срединной – 40%, в субхориальной - 10%. В децидуальной оболочке крупные децидуальные клетки были единичными, местами отсутствовали, преобладали мелкие, веретеновидные группы клеток. При умеренной преэклампсии отмечалось нарушение созревания ворсин. Выявленные изменения в микроциркуляторном русле ворсин позволяли предположить следующую последовательность развивающихся процессов: спазм сосуда - ишемия сосудистой стенки - повышение проницаемости - отек - дегенеративные изменения эндотелиоцитов, фокальные утолщения базальной мембраны - микротромбоз, появление в просвете сосудов тромбов.

Исследование плацент при беременности, осложненной преэклампсией разной степени тяжести, показало, что изменения, в основном, преобладали в плодовой части плаценты (ветвистой части хориона и хориальной пластинке) и свидетельствовали о нарушении созревания ворсин хориона и о более медленном их росте, следствием чего явилось уменьшение активной поверхности хориона. Были отмечены глубокие изменения в строме ворсин с усилением коллагенообразования, грубыми расстройствами микроциркуляции в сосудах терминальных ворсин с накоплением агрегатов клеток крови, усиление деструктивных процессов в синцитиокапиллярных комплексах. Кроме того, наблюдали выраженные изменения сосудистой стенки артериол опорных ворсин в виде пролиферации эндотелия с сужением просвета и местами с полной его

облитерацией, тромбоз сосудов ворсин, коллагенизация стромы ворсин. Состояние гипоксии при преэклампсии во всех случаях подтверждалось наличием компенсаторно-приспособительных реакций: уменьшением числа синцитиальных узелков, увеличением количества мелких ворсин и очаговой гиперплазией капилляров.

У беременных с тяжелой преэклампсией были отмечены существенные морфологические изменения в плацентах (таблица 4.2). Возросла численность деструктивно измененных ворсин, изменения в органе носили тотальный характер с признаками декомпенсации ее функции.

Микроскопические особенности плацент при преэклампсии тяжелой степени были следующими (таблица 4.3): изменения носили распространенный характер и захватывали обширные участки плаценты. Наблюдались выраженные расстройства кровообращения в виде неравномерного кровенаполнения сосудов, значительных кровоизлияний в ткань децидуальной оболочки, хориальную пластинку, тромбоз межворсинчатого пространства, а также тромбоз сосудов, старые инфаркты. Обращали на себя внимание резкое утолщение субсинцитиальных мембран, обширные очаги фибриноида, окутывающих множество ворсин, спазм и облитерация просвета сосудов опорных и промежуточных ворсин. Неблагоприятным фактором, препятствующим формированию компенсаторных реакций на тканевом уровне, явилось нарушение созревания хориона. Иногда количество капилляров в терминальных ворсинах было достаточно велико, но отсутствие соответствующих изменений трофобласта препятствовало образованию синцитиокапиллярных мембран и развитию компенсаторно-приспособительных процессов.

Изменения плаценты при сочетании тяжелой преэклампсии и экстрагенитальной патологии были похожими на патологические проявления при тяжелой преэклампсии (таблица 4.3). Имели место выраженные дегенеративно-дистрофические изменения стромы ворсин и сосудов, базальной пластинки, сужение межворсинчатого пространства, была повышена площадь, приходящаяся

на инфаркты и кальцификаты, снижена площадь сосудистого русла всех ворсин. Микроморфометрические показатели площадей опорных ворсин и сосудов при преэклампсии отражены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Микроморфометрические показатели площадей опорных ворсин и сосудов при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ+ЭГП n = 30
S о.в. (мм ²)	1,65±0,09	1,98±0,12*	1,46±0,14	1,41±0,13*
Sарт, (мм ²)	0,024±0,001	0,025±0,002	0,018±0,002*	0,017±0,002*
Sап, (мм ²)	0,019±0,002	0,019±0,001	0,011±0,002*	0,009±0,001*
Sв, (мм ²)	0,116±0,02	0,152±0,03*	0,182±0,06*	0,172±0,02*
Sвп, (мм ²)	0,10±0,03	0,135±0,04*	0,167±0,05*	0,164±0,07*
Sап/ S о.в.	0,95±0,004	0,96±0,007	0,75±0,002*	0,64±0,005*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, p < 0,05

S о.в – площадь опорной ворсины

Sарт – площадь просвета артериолы

Sап – площадь поперечного сечения артериолы

Sв - площадь просвета вены

Sвп – площадь поперечного сечения вены

Sап/ S о.в. – отношение площади поперечного сечения артериолы и опорной ворсины

При умеренной преэклампсии из-за отека стромы площадь опорных ворсин была на 20% больше (p<0,05), чем в группе сравнения. По мере утяжеления патологического процесса площадь опорных ворсин плацент практически не изменялась. При сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной

патологией площадь опорных ворсин была снижена на 14,5% ($p < 0,05$). Площади артериальных просветов в опорных ворсинах при умеренной преэклампсии практически не отличались от значений группы сравнения. При тяжелой преэклампсии, а также при сочетании с экстрагенитальной патологией происходило достоверное снижение площади артериальных просветов в опорных ворсинах, прогрессирующее по мере развития патологического процесса. Относительная величина, отражающая соотношение площади артериальных просветов к площади опорных ворсин, повторяла структуру изменения площади артериальных просветов среди клинических групп.

Микроморфометрические показатели артериол и венул опорных ворсин при преэклампсии разной степени тяжести представлены соответственно в таблицах 4.4 и 4.5

Таблица 4.5 – Микроморфометрические показатели артериол опорных ворсин плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ+ЭГП n = 30
Наружный диаметр артериол (мкм)	136,2±2,11	134,3±1,97	124,2±1,47*	118,9±1,86*
Внутренний диаметр артериол, (мкм)	83,4±1,14	80,6±1,52	45,3±1,03*	41,2±1,18*
Толщина стенки артериол, (мкм)	52,8±1,26	53,7±1,32	78,9±1,64*	77,7±1,52*
Коэффициент элонгации	1,35±0,04	1,67±0,07*	1,15±0,02*	1,18±0,06*
Коэффициент степени облитерации	1,26±0,06	1,32±0,08	1,82±0,05*	2,11±0,04*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Обычно опорная ворсина снабжается двумя артериолами и венулой, являющимися вертикальными ветвями, отходящими от хориальных артерий

(отходящих в свою очередь от пупочных артерий и пупочной вены). Дальнейшее ветвление сосудов идет в соответствии с ветвлениями ворсинчатого дерева. В группе сравнения наружный диаметр артериол в опорных ворсинах колебался от 124 до 153 мкм, в среднем составив $136,2 \pm 2,11$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 72 до 94 мкм при среднем значении $83,4 \pm 1,14$ мкм. Толщина стенки артериол в опорных ворсинах в среднем составляла $52,8 \pm 1,26$ мкм. Коэффициент элонгации (отношение большего диаметра просвета к меньшему) артериол в опорных ворсинах в среднем соответствовал $1,35 \pm 0,04$ и, поскольку был более 1. Коэффициент облитерации (отношение площади артериол со стенкой к площади ее просветов) колебался в диапазоне 1,1–1,4, в среднем составив $1,26 \pm 0,06$. Облитерационная ангиопатия, связанная с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки, наблюдался уже при умеренной преэклампсии и прогрессировала при усилении процесса. Наибольшая выраженность облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах наблюдалась при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией. Сосудистое ремоделирование при преэклампсии приводило к последовательному снижению коэффициента элонгации, что свидетельствовало о том, что форма сосуда становилась все более концентрической. При этом увеличивалась степень стеноза просветов артериол опорных ворсин. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при умеренной преэклампсии и далее прогрессивно увеличивался. Узкие просветы артериол с концентрическим ремоделированием ввиду утолщения сосудистой стенки, наблюдаемые при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией, способствовали повышению сосудистого сопротивления в опорных ворсинах.

В группе сравнения наружный диаметр венул в опорных ворсинах колебался от 185 до 215 мкм, в среднем составив $194,8 \pm 2,57$ мкм (Таблица 4.5), а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 152 до 183 мкм при среднем значении $168,2 \pm 2,95$ мкм. Коэффициент элонгации венул в опорных ворсинах в

среднем соответствовал $2,72 \pm 0,04$ и отражал эллипсовидную форму вен. Коэффициент облитерации в среднем составил $1,12 \pm 0,001$.

Таблица 4.6 - Микроморфометрические показатели венул опорных ворсин плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
Наружный диаметр венулы, (мкм)	194,8±2,57	228,2±2,17*	262,4±2,79*	261,3±2,39*
Внутренний диаметр венулы, (мкм)	168,2±2,95	203,5±2,38*	238,4±2,47*	240,9±2,36*
Толщина стенки венулы, (мкм)	25,7±0,82	24,7±0,46	24,0±0,62	20,4±0,59*
Коэффициент элонгации	2,72±0,06	3,45±0,08	4,18±0,09*	4,27±0,06*
Коэффициент облитерации	1,12±0,001	1,11±0,002	1,09±0,002	1,05±0,001*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Венодилатация в опорных ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров была отмечена при преэклампсии разной тяжести. Наибольшую выраженность венодилатация имела при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией. Обнаружена прямо пропорциональная связь тяжести преэклампсии с повышением значения коэффициента элонгации. Это было следствием того, что просветы вен резко деформировались, имели причудливые, отчасти, географические очертания.

Микроморфометрические показатели площадей промежуточных ворсин и сосудов при преэклампсии отражены в таблицах 4.7–4.9. Площадь промежуточных ворсин при умеренной преэклампсии возрастала на 23,6% ($p < 0,05$), а при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией снижалась на 18,5% ($p < 0,05$) и 22,2% ($p < 0,05$), соответственно. Сокращение

площади артериальных просветов, а также достоверное снижение относительного коэффициента, отражающего удельный вес артериальных просветов к общей площади ворсин, наблюдалось уже при умеренной преэклампсии и в дальнейшем, увеличивался при сравнении с подгруппой тяжелой преэклампсии и преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией (таблица 4.7).

В группе сравнения наружный диаметр артериол в промежуточных ворсинах колебался от 29 до 41 мкм, в среднем составив $34,5 \pm 0,9$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 18 до 27 мкм при среднем значении $22,1 \pm 0,6$ мкм (таблица 4.8). Площадь промежуточных ворсин при отеках возрастала на 23,6% ($p < 0,05$), а при преэклампсии тяжелой степени в сочетании с экстрагенитальной патологией и сочетанных патологиях снижалась на 18,5% ($p < 0,05$) и 22,2% ($p < 0,05$), соответственно. Сокращение площади артериальных просветов, а также достоверное снижение относительного коэффициента, отражающего удельный вес артериальных просветов к общей площади ворсин, наблюдалось уже при умеренной преэклампсии и в дальнейшем уменьшалось.

В группе сравнения наружный диаметр артериол в промежуточных ворсинах колебался от 29 до 41 мкм, в среднем составив $34,5 \pm 0,9$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 18 до 27 мкм при среднем значении $22,1 \pm 0,6$ мкм (таблица 4.8).

Таблица 4.7 – Микроморфометрические показатели площадей промежуточных ворсин и сосудов при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ+ЭГП n = 30
1	2	3	4	5
S пр.в, (мм ²)	0,513±0,02	0,623±0,05	0,418±0,02*	0,399±0,03*
S арт, (мм ²)	0,023±0,001	0,020±0,005	0,017±0,002*	0,015±0,007*

Продолжение таблицы 4.7

1	2	3	4	5
S _{ап} , (мм ²)	0,018±0,003	0,012±0,003*	0,006±0,005*	0,005±0,001*
S _в , (мм ²)	0,069±0,002	0,062±0,001	0,051±0,003*	0,045±0,004*
S _{вп} , (мм ²)	0,054±0,001	0,044±0,005	0,041±0,002*	0,031±0,001*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Толщина стенки артериол в промежуточных ворсинах в среднем составляла $12,3 \pm 0,6$ мкм. Коэффициент элонгации артериол в промежуточных ворсинах в среднем соответствовал $1,42 \pm 0,003$, коэффициент облитерации – $1,28 \pm 0,007$. Следовательно, артериолы промежуточных ворсин в норме имели свободный округлый, слегка удлинённый просвет. Облитерационная ангиопатия с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдалась при тяжелой преэклампсии, однако статистически значимое утолщение сосудистой стенки регистрировалось уже при умеренной преэклампсии.

Таблица 4.8 – Микроморфометрические показатели артериол промежуточных ворсин плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ.беремен. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж.ПЭ+ЭГП n = 30
1	2	3	4	5
Наружный диаметр артериол (мкм)	34,5±0,9	33,5±0,8	32,5±1,0	32,2±1,3
Внутренний диаметр артериол, (мкм)	22,1±0,6	17,6±0,9*	15,2±0,7*	14,3±1,1*
Толщина стенки артериол, (мкм)	12,4±0,3	15,9±0,6*	17,3±0,9*	17,9±0,5*

Продолжение таблицы 4.8

1	2	3	4	5
Коэффициент элонгации	1,42±0,003	1,29±0,009*	1,03±0,003*	1,02±0,004*
Коэффициент облитерации	1,28±0,007	1,67±0,007*	2,83±0,006*	3,00±0,009*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

В группе сравнения наружный диаметр венул в промежуточных ворсинах колебался от 35 до 59 мкм, в среднем составив $47,2 \pm 0,9$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 32 до 51 мкм при среднем значении $43,1 \pm 1,2$ мкм (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Микроморфометрические показатели венул промежуточных ворсин плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
Наружный диаметр венулы, (мкм)	47,2±0,9	57,5±1,0*	59,1±0,9*	63,2±1,5*
Внутренний диаметр венулы, (мкм)	43,1±1,2	53,7±1,4*	55,6±1,1*	59,4±1,3*
Толщина стенки венулы, (мкм)	4,1±0,08	3,8±0,08	3,5±0,07	3,8±0,09
Коэффициент элонгации	2,94±0,003	3,86±0,009*	4,45±0,003*	4,53±0,007*
Коэффициент облитерации	1,28±0,005	1,41±0,007	1,24±0,009	1,45±0,008

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Коэффициент элонгации венул в промежуточных ворсинах в среднем соответствовал $2,94 \pm 0,003$, а коэффициент облитерации в среднем составил

1,28±0,005. Венодилатация в промежуточных ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров была отмечена при преэклампсии разной степени тяжести, наибольшую выраженность венодилатация имела при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией.

Микроморфометрические показатели площадей терминальных ворсин и характеристики микроциркуляторного русла при ПЭ отражены в таблицах 4.10–4.11.

Таблица 4.10 – Микроморфометрические показатели площадей терминальных ворсин и капилляров при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
S тер.в. (мм ²)	0,289±0,005	0,312±0,002*	0,162±0,001*	0,153±0,005*
S кап, (мм ²)	0,043±0,001	0,051±0,003	0,025±0,003*	0,021±0,004*
S _{кп} , (мм ²)	0,039±0,002	0,049±0,001*	0,018±0,002*	0,016±0,001*
S _{кп} /S тер.в.	13,49±0,3	15,71±0,2	11,11±0,5*	10,46±0,7*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, p < 0,05.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что площадь сечения терминальных ворсин при умеренной преэклампсии увеличивалась. Незначительное увеличение общей площади сечения терминальных ворсин происходило, по-видимому, за счет увеличения площади сечения эпителиального покрова. Площадь терминальных ворсин снижалась при тяжелой преэклампсии, а при дальнейшем развитии патологического процесса прогрессивно сокращалась, и имела крайне низкое значение при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией. При умеренной преэклампсии наблюдалась гиперваскуляризация терминальных ворсин, что проявлялось в увеличении

площади капиллярных просветов и снижение капилляризации терминальных ворсин к их общей площади (таблица 4.10). Одновременно с этим происходило перемещение капилляров к периферии ворсин, а по мере утяжеления преэклампсии процент субэпителиально расположенных сосудов сокращался. Наиболее выраженное снижение площади капиллярного русла в терминальных ворсинах имело место при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией. При преэклампсии разной степени тяжести встречались участки с мелкими (20–25 мкм) терминальными ворсинами, тесно расположенными друг к другу. В таких ворсинах капилляры имели извитой характер хода и располагались по периферии стромы в непосредственной близости с эпителиальным покровом последних. В местах расположения капилляров синцитий резко истончался, и создавалось впечатление, что стенка капилляра выступала в межворсинчатое пространство. Диаметр капилляров достоверно снижался при тяжелой преэклампсии, а также при сочетании с экстрагенитальной патологией. При этом статистически значимо возрастала толщина капиллярной стенки (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Микроморфометрические показатели капилляров терминальных ворсин плаценты при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Группа сравнения, физ. берем. n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
Наружный диаметр капилляров, мкм	8,6±0,2	9,2±0,5	7,6±0,4*	7,5±0,2*
Внутренний диаметр капилляров, мкм	7,1±0,1	7,7±0,3	6,4±0,3*	6,4±0,1*
Толщина стенки капилляров, мкм	1,1±0,007	1,2±0,004	1,5±0,009*	1,7±0,005*
Коэффициент элонгации	1,12±0,006	1,17±0,009	1,03±0,007	1,04±0,006

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

Процентное изменение площади опорных, промежуточных и терминальных ворсин в плацентах при преэклампсии при сопоставлении с группой сравнения отражено на рисунке 65.

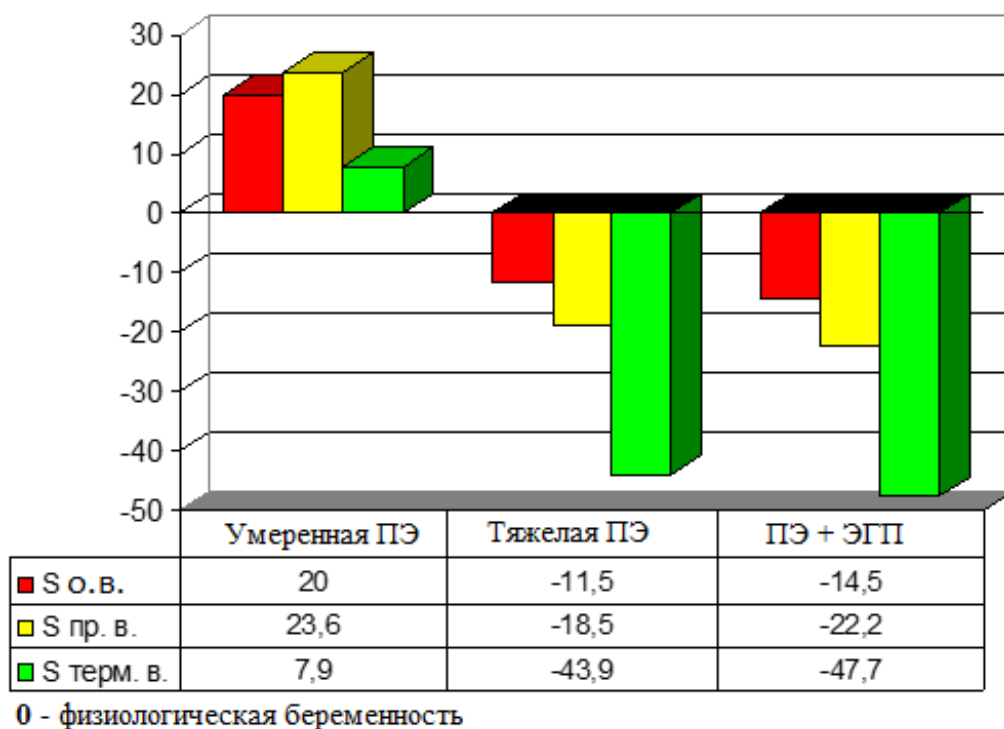


Рисунок 65 - Отличие площади опорных (S о. в.), промежуточных (S пр. в.) и терминальных ворсин (S терм. в.) при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%).

При преэклампсии более выраженные изменения по сравнению с контрольными значениями были отмечены для терминальных ворсин. Как известно, именно за счет терминальных ворсин происходит рост плаценты соответственно срокам беременности. Так, кроме увеличения количества терминальных ворсин, в плаценте происходят процессы созревания, функционального дифференцирования, которые, обеспечивая растущие потребности плода, направлены на увеличение поверхности обмена и максимального приближения капилляров терминальных ворсин к межворсинчатым пространствам. При преэклампсии за счет прогрессивного

снижения площади терминальных ворсин происходило ограничение обменной поверхности, и соответственно снижение обменных процессов.

Процентное изменение отношения сосудистых просветов к общей площади опорных, промежуточных и терминальных ворсин в плацентах при преэклампсии при сопоставлении с группой сравнения отражено на рисунке 66. При преэклампсии наибольшее падение индекса, указывающего на удельную площадь сосудистых просветов, было отмечено для промежуточных ворсин.

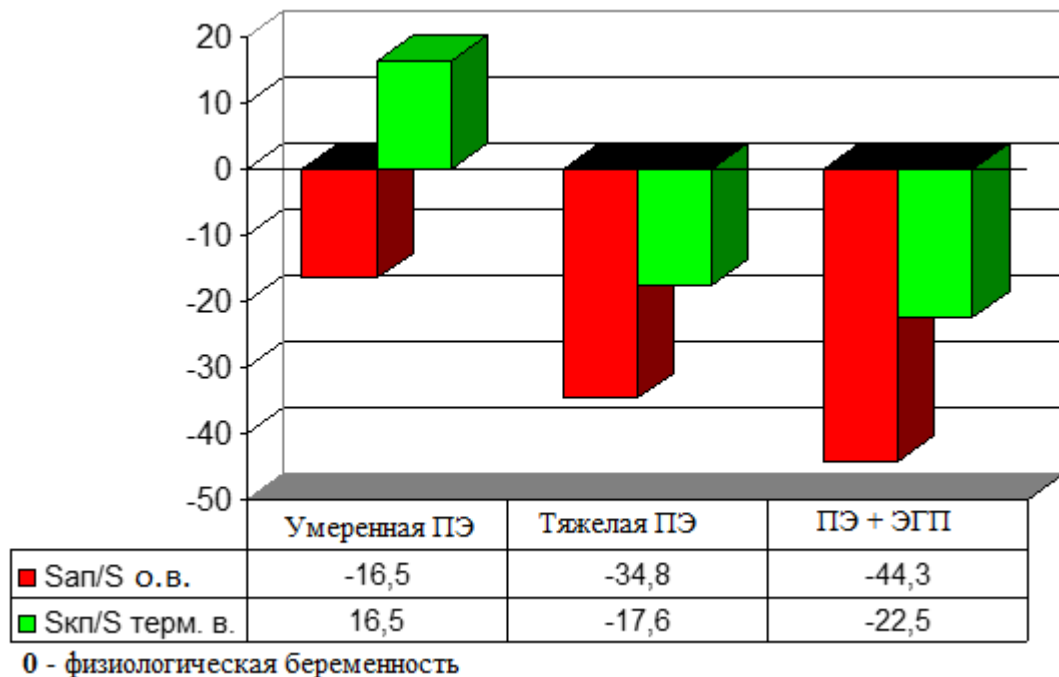


Рисунок 66 – Отличие отношения сосудистых просветов к общей площади опорных ($S_{ап}/S_{о.в.}$) и терминальных ворсин ($S_{кп}/S_{терм. в.}$) при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

Процентное изменение внутренних диаметров артериол в опорных, промежуточных ворсинах и капилляров терминальных ворсин в плацентах у родильниц при преэклампсии разной степени тяжести при сопоставлении с группой сравнения отражено на рисунке 67.

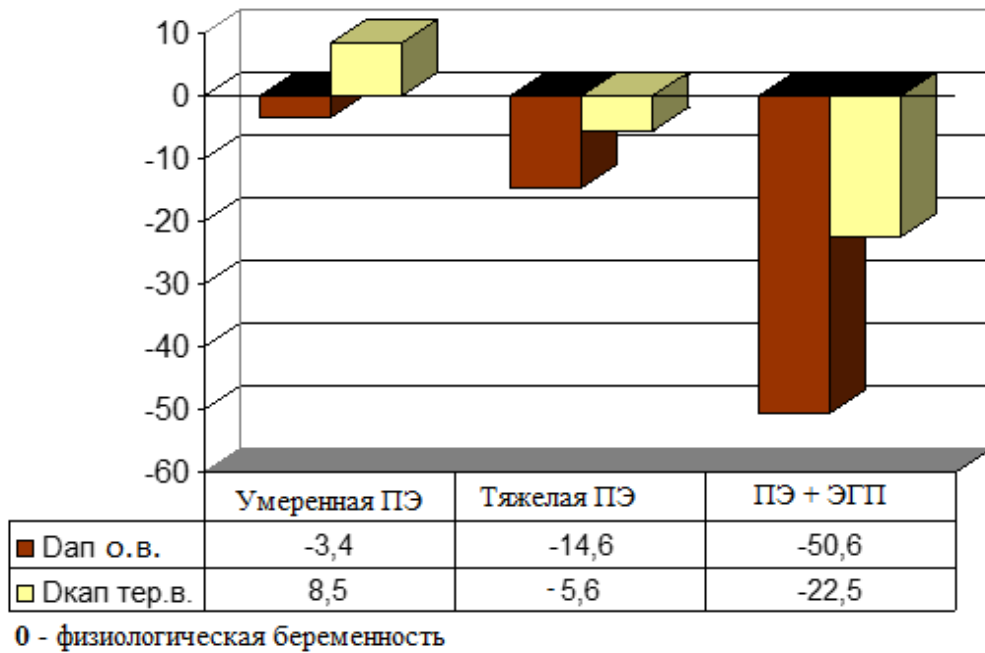


Рисунок 67 – Отличие внутренних диаметров артериол в опорных ворсинах (D ап. о.в.) и капилляров терминальных ворсин (D кап. тер.в.) при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

При преэклампсии снижается преимущественно площадь сечения артериол опорных ворсин. Для этих же ворсин было характерно более выраженное утолщение сосудистых стенок по сравнению с промежуточными ворсинами. Таким образом, облитерационная ангиопатия получила наибольшее выражение в опорных ворсинах.

Процентное изменение коэффициента облитерации артериол в опорных и промежуточных ворсинах в плацентах при сопоставлении преэклампсии разной степени тяжести с группой сравнения отражено на рисунке 68. При преэклампсии тяжелой степени и сочетании ее с экстрагенитальной патологией облитерационная ангиопатия была выражена в большей мере в опорных ворсинах.

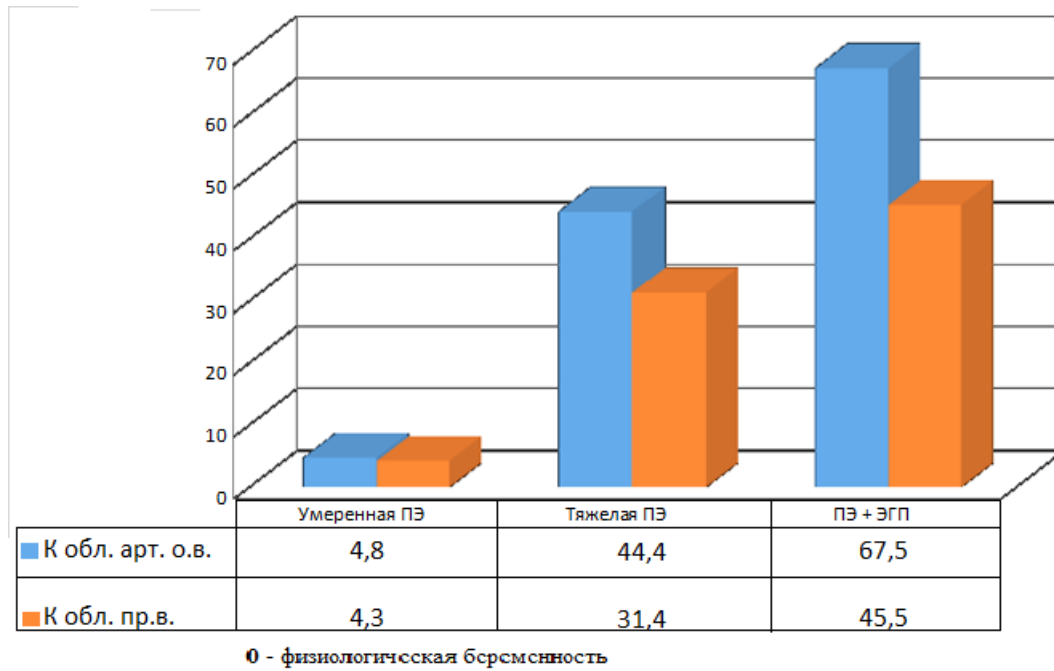


Рисунок 68 – Отличие коэффициента облитерации артериол в опорных ворсинах (К обл. о. в.) и в промежуточных (К обл. пр. в.) при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

5.1 Импульсная доплерометрия маточно-плацентарных и плодовых сосудов

Для характеристики кровенаполнения маточно-плацентарных и плодовых сосудов в III триместре беременности при преэклампсии использовали доплерометрию. Показатели доплерометрии в маточно-плацентарных и плодовых сосудах при преэклампсии и в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью отражены в таблице 5.1.

При наличии умеренной преэклампсии показатели доплерометрии в маточно-плацентарных и плодовых сосудах в большинстве наблюдений достоверно не отличались от аналогичных величин в группе сравнения. Имело место лишь повышение индекса резистентности маточной артерии на стороне плацентации, что указывало на повышенное сопротивление току крови в этом сосуде при преэклампсии на поздних сроках развития. Показатель систоло-диастолического отношения в маточной артерии у беременных при умеренной преэклампсии составлял $1,72 \pm 0,04$ и превышал соответствующее значение в группе сравнения ($1,6 \pm 0,02$), также достоверные изменения были в плацентах при тяжелой преэклампсии и при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией.

Таблица 5.1 - Показатели доплерометрии в маточно-плацентарных и плодовых сосудах при преэклампсии разной степени тяжести

Показатели	Группа сравнения, n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
S/D МА на стороне плацентации	1,6±0,02	1,72±0,04	2,4±0,06*	2,6±0,04*
ПИ МА на стороне плацентации	0,54±0,02	0,57±0,06	0,89±0,06*	0,94±0,05*
ИР МА на стороне плацентации	0,38±0,009	0,47±0,02*	0,66±0,01*	0,72±0,02*
S/D артерии пуповины	1,97±0,03	1,94±0,05	3,6±0,005*	3,7±0,006*
ПИ артерии пуповины	0,69±0,02	0,74±0,04	1,08±0,04*	1,12±0,03*
ИР артерии пуповины	0,49±0,008	0,51±0,009	0,69±0,01*	0,74±0,02*
S АО, см/с	101,0±2,24	104,4±2,87	93,9±4,21	95,6±3,69
D АО, см/с	22,4±4,52	21,3±3,71	12,9±0,54*	13,1±0,45*
S/D АО	4,5±0,71	4,6±0,56	7,2±0,21*	7,8±0,18*
ИР АО	0,72± 0,18	0,76± 0,09	0,91±0,06*	0,96±0,08*
ПИ АО	1,94±0,35	1,96±0,31	3,21±0,01*	3,42±0,03*
S/D СМА	4,0±0,21	4,1±0,36	3,05±0,08*	3,13±0,02*
ПИ СМА	1,6±0,08	1,56±0,09	1,17±0,024*	1,2±0,019*
ИР СМА	0,73±0,02	0,75±0,04	0,66±0,005	0,70±0,006

Примечания: МА – маточная артерия; АО – аорта плода; СМА – средняя мозговая артерия плода; ИР – индекс резистентности; ПИ – индекс пульсативности; S – максимальная скорость кровотока; D – минимальная скорость кровотока; S/D – систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока.

* – при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$.

Итак, у женщин с умеренной преэклампсией в маточной артерии на стороне плацентации кровотоков преобладал в систолу, происходило снижение диастолического наполнения артерии, что сопровождалось возрастанием систоло-

диастолического отношения, повышенные значения индексов пульсации и резистентности свидетельствовали о повышении сопротивления кровотоку. Так, в пуповинной артерии происходило значительно повышение систоло-диастолического отношения в группе плацент с умеренной преэклампсией в сравнении с плацентами из группы с физиологической беременностью за счет снижения диастолической компоненты кровотока, повышение индекса пульсации и индекса резистентности. В аорте плода при сопоставлении с группой сравнения имело место снижение систолической и диастолической скорости кровотока. При этом индекс резистентности был повышен. При выполнении дыхательной пробы дилатация средней мозговой артерии была зафиксирована в 77,4%, спазм артерии – в 16,1% и отсутствие изменений диаметра наблюдали в 6,5%. У 3 беременных наблюдали признаки фетальной централизации кровообращения.

При тяжелой преэклампсии происходили существенные изменения как маточно-плацентарной, так и плодовой гемодинамики. Так, у беременных этой подгруппы при сопоставлении с группой сравнения в маточной артерии на стороне плацентации систоло-диастолическое отношение резко возрастало на 50%, увеличивался индекс пульсации и индекс резистентности. В пуповинной артерии так же все показатели имели тенденцию к увеличению. В аорте плода снизилась диастолическая скорость кровотока, что обусловило повышение соотношения S/D, регистрировалось достоверное повышение индекса резистентности и индекса пульсации. Напротив, в средней мозговой артерии плода индекс пульсации и систоло-диастолическое отношение снижались (таблица 5.1).

Такое изменение гемодинамики свидетельствовало об ограничении кровотока в маточных и плацентарных сосудах наряду с явлениями фетальной централизации кровообращения. Признаки фетальной централизации кровообращения были обнаружены в 84% наблюдений. При выполнении дыхательной пробы дилатация средней мозговой артерии плода происходила в 52%, спазм артерии наблюдали в 28%, а отсутствие изменений диаметра артерии

имело место в 20% случаев. Следовательно, при тяжелой преэклампсии происходили негативные изменения плодовой гемодинамики с нарушением реактивности сосудов.

У беременных с сочетанием тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией изменения доплерометрических показателей кровотока в изучаемых сосудах были схожими с соответствующими изменениями при тяжелой преэклампсии и касались всех изучаемых сосудистых бассейнов в системе «мать-плацента-плод».

Итак, при исследовании плацент от женщин, страдавших тяжелой преэклампсией в сочетании с экстрагенитальной патологией, было выявлено увеличение систолодиастолического отношения (СДО) по аорте при патологических кривых скоростях кровотока. Это свидетельствовало о повышении общего периферического сопротивления сосудов у плода и являлось признаком централизации кровообращения, направленной на повышение кровоснабжения жизненно важных органов при дистрессе. Уменьшение СДО, индексов резистентности по СМА при умеренной преэклампсии отражало снижение общего периферического сопротивления сосудов головного мозга плода, являясь проявлением компенсаторной реакции при централизации кровообращения для достижения оптимальной оксигенации мозга. Последующее увеличение СДО по СМА при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией в совокупности с патологическими кривыми скоростей кровотока в системе «мать-плацента-плод» говорило о выраженных нарушениях плодовой гемодинамики.

При анализе доплерометрии, нарушение гемодинамики IА степени было выявлено у 23 женщин, IВ степени – у 50 женщины и II степени – у 37 беременных основной группы.

В ходе исследования подробно проанализированы анамнез и данные клиники пациенток в соответствии с разработанной анкетой.

5.2. Особенности метаболизма оксида азота при преэклампсии разной степени тяжести

Одним из основных факторов, регулирующих маточно-плацентарно-плодовый кровоток, является оксид азота. В пределах плацентарной ткани основными поставщиками оксида азота являются эндотелий сосудов и клетки Кашенко-Гофбауэра или плацентарные макрофаги [153, 155]. Изменение метаболизма оксида азота при беременности может быть одним из патогенетических факторов, обуславливающих развитие ФПН при преэклампсии. В связи с этим нами были изучены особенности метаболизма оксида азота в крови и плаценте у беременных пациенток с преэклампсией разной степени тяжести.

Показатели продукции оксида азота нейтрофилами крови и плацентарными макрофагами при преэклампсии отражены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Показатели продукции оксида азота нейтрофилами крови и плацентарными макрофагами при преэклампсии разной степени тяжести

Показатели	Группа сравнения, n = 20	1-я подгруппа, умер. ПЭ n = 30	2-я подгруппа, тяж. ПЭ n = 50	3-я подгруппа, тяж. ПЭ + ЭГП n = 30
Продукция NO нейтрофилами крови (нмоль/ $2 \cdot 10^5$ клеток)	20,6±2,34	26,82±2,0*	11,89±3,1*	10,21±3,4*
Продукция NO плацентарными макрофагами (нмоль/ $2 \cdot 10^5$ клеток)	4,21±0,46	5,63±0,18*	2,55±0,39*	2,19±0,35*

Примечание: * при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$

При сравнительном анализе показателей метаболической активности плацентарных макрофагов и нейтрофилов крови было установлено, что при умеренной преэклампсии продукция оксида азота лейкоцитами и клетками Кащенко-Гофбауэра при сопоставлении с группой сравнения была повышенной.

Такое изменение вазоактивной субстанции в крови и в плаценте можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на восполнение дефицита секреции оксида азота эндотелиальными клетками. При тяжелой преэклампсии, а также в случаях сочетания тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией происходило достоверное снижение спонтанной продукции оксида азота клетками Кащенко-Гофбауэра и нейтрофилами крови.

5.3 Облитерационная ангиопатия и перинатальные гипоксические осложнения

Для объективизации выраженности облитерационной ангиопатии сосудов опорных ворсин был использован коэффициент облитерации артериол. В норме его среднее значение для артериол 1-2 порядка опорных ворсин составило $1,26 \pm 0,06$, а для артериол 3 порядка опорных ворсин – $1,28 \pm 0,007$. Интерквартильный размах коэффициента облитерации (между 10%-м и 90%-м перцентилем) или интервал вокруг медианы, который содержит 90% наблюдений при физиологически протекающей беременности, является диагностически значимым диапазоном. Превышение 90% перцентилея одновременно повышает и значимость отклонения показателя для выявления облитерации просветов артериол. Диагностически значимый диапазон колебания коэффициента облитерации при преэклампсии разной тяжести для артериол 1 и 2 порядка опорных ворсин составил 1,18–1,34, а для 3 порядка опорных ворсин – 1,19–1,37. При превышении коэффициента облитерации артериол 1 и 2 порядка опорных ворсин более 1,34, можно говорить уже о повышенных значениях показателя относительно нормы. Для опорных ворсин 3 порядка такая граница составила 1,37. Как известно,

сужение просвета артериолы более чем на 50% от нормального значения вызывает ишемические изменения в соответствующем регионе питания. Поэтому границей для развития патологических изменений в плаценте мы считали 50%-е возрастание коэффициента облитерации. Для опорных ворсин 1-2 порядка коэффициент облитерации, при достижении которого просвет артериол суживается на 50%, составил 1,89, а для опорных ворсин 3 порядка – 1,92.

Проявления внутриутробного страдания плода в виде задержки роста плода (ЗРП) и хронической внутриутробной гипоксии (ХВГ) при преэклампсии в зависимости от степени выраженности облитерационной ангиопатии отражены в Таблице 5.3.1. Критерием ЗРП при проведении ультразвукового исследования является замедление прироста показателей предполагаемой массы плода и/или окружности живота (ОЖ). Проявлениями ХВГ плода считается позднее замедление ЧСС плода, возникающее после начала схватки и заканчивающееся с восстановлением базальной ЧСС через 20—40 с после завершения схватки.

Как видно, с повышением коэффициента облитерации артериол плаценты растет частота хронической внутриутробной гипоксии, при которой страдают все органы и системы плода, в том числе сердечно-сосудистая система, что в свою очередь приводит к задержке роста плода. При превышении критического уровня коэффициента облитерации артериол ворсин плаценты значительно возрастает встречаемость сочетания хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода (таблица 5.3.1).

Таблица 5.3.1 – Клинических проявления внутриутробного страдания плода в зависимости от степени выраженности облитерационной ангиопатии опорных ворсин, (%)

Значения коэффициента облитерации	ХВГ плода		ЗРП		ХВГ плода и ЗРП	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Артериолы опорных ворсин 1-2 порядка						
1,18–1,34 (n=13)	2	15,4	1	7,7	-	-
1,35–1,88 (n=41)	25	61,0	9	21,9	3	7,3
более 1,89 (n=16)	7	43,7	4	25,0	5	31,3
Артериолы опорных ворсин 3 порядка						
1,19–1,37 (n=11)	3	27,3	2	18,2	1	9,1
1,38–1,91 (n=32)	19	59,4	7	21,9	6	18,8
более 1,92 (n=27)	11	40,7	8	29,6	8	29,6

Примечание: ХВГ – хроническая внутриутробная гипоксия; ЗРП – задержка роста плода

Функциональное состояние новорожденных по шкале Апгар при нормальных значениях коэффициентов облитерации в артериолах опорных ворсин 1-2 порядка и в артериолах опорных ворсин 3 порядка на 1-й минуте жизни составило $8,45 \pm 0,06$ и $8,55 \pm 0,07$ баллов, соответственно, а на 5-й минуте жизни – $8,62 \pm 0,05$ и $8,75 \pm 0,09$, соответственно. При колебании коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1-2 и 3 порядков в области повышенных значений показатели оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составили $8,04 \pm 0,09$ и $8,13 \pm 0,08$ баллов, соответственно, а на 5-й минуте жизни – $8,6 \pm 0,23$ и $8,7 \pm 0,29$, соответственно. Самые неблагоприятные показатели оценки состояния новорожденных по шкале Апгар наблюдались при превышении критического значения коэффициентов облитерации артериол в опорных ворсинах, что свидетельствовало о наличии наиболее выраженных

патологических изменений гипоксического характера с развитием декомпенсации в системе регуляции фетальной гемодинамики. Так, при превышении критического значения коэффициентов облитерации артериол в опорных ворсинах 1-2 и 3 порядков средние значения на 1-й минуте жизни по шкале Апгар составили $6,5 \pm 0,21$ и $6,2 \pm 0,19$ баллов, соответственно, а на 5-й минуте жизни – $7,3 \pm 0,25$ и $7,1 \pm 0,27$ баллов, соответственно.

Более низкая оценка по шкале Апгар у новорожденных при превышении критического значения коэффициентов облитерации плацентарных артериол определялась в основном двумя показателями: мышечным тонусом (отсутствие на 1-й минуте) и окраской кожных покровов (выраженный цианоз при рождении). Известно, что снижение мышечного тонуса – одно из ранних проявления нарушения функции ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Цианотичность кожных покровов зачастую обусловлена высоким уровнем восстановленного гемоглобина. В этих же перечисленных подгруппах наблюдалось урежение сердечного ритма новорожденного до $100,3 \pm 10,1$ ударов в минуту, глухость сердечных тонов, что свидетельствовало о дистрессе сердечно-сосудистой системы. Анализ течения раннего неонатального периода представлен в таблице 5.3.2

Таблица 5.3.2 – Течение раннего неонатального периода у новорожденных в зависимости от степени выраженности облитерации артериол опорных ворсин, (%)

Значения коэффициента облитерации	Течение раннего неонатального периода					
	Удовлетворительное		Средней тяжести		Тяжелое	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
1	2	3	4	5	6	7
Артериолы опорных ворсин 1 и 2 порядков						
1,18–1,34 (n=13)	8	61,5	3	23,1	2	15,4
1,35–1,88 (n=41)	7	17,1	25	61,0	9	22,0
Более 1,89 (n=16)	-	-	3	18,8	13	81,3

Продолжение таблицы 5.3.2

1	2	3	4	5	6	7
артериолы опорных ворсин 3 порядка						
1,19–1,37 (n=11)	4	36,4	4	36,4	3	27,3
1,38–1,91 (n=32)	8	25,0	4	12,5	20	62,5
более 1,92 (n=27)	1	3,7	7	25,9	21	77,8

Тяжесть состояния была обусловлена перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза, в виде церебральной ишемии 1, 2 степени, дыхательными нарушениями, синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Процентное соотношение синдромальных проявлений у новорожденных в зависимости от структурных изменений артериол плаценты представлено в таблице 5.3.3. При повышении выраженности облитерационных процессов в артериолах плаценты, прежде всего, увеличивалась встречаемость синдрома дистресса плода у новорожденных. Так, при превышении критического значения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1-2 порядков, встречаемость синдрома дистресса плода была 87,5%, а при превышении критического значения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 3 порядка – 92,6%. В аналогичных условиях частота ишемически-гипоксического поражения ЦНС была 56,3% и 53,1%, соответственно, синдрома дыхательных расстройств – 25% и 18,5%, соответственно.

Таблица 5.3.3 – Синдромальные проявления у новорожденных при преэклампсии в зависимости от степени выраженности облитерации артериол опорных ворсин, (%)

Значения коэффициента облитерации	Синдромальные проявления новорожденных					
	Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС		Синдром дистресса ССС		Синдром дыхательных расстройств	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
1	2	3	4	5	6	7
артериолы опорных ворсин 1 и 2 порядка						
1,18–1,34 (n=13)	1	7,7	3	23,1	1	7,7
1,35–1,88 (n=41)	5	12,2	27	65,9	2	4,9
Более 1,89 (n=16)	9	56,3	14	87,5	4	25,0

Продолжение таблицы 5.3.3

1	2	3	4	5	6	7
артериолы опорных ворсин 3 порядка						
1,19–1,37 (n=11)	2	18,2	4	36,4	1	9,1
1,38–1,91 (n=32)	17	53,1	23	71,9	3	9,4
Более 1,92 (n=27)	20	74,1	25	92,6	5	18,5

Значимость структурных изменений сосудов плаценты при преэклампсии для состояния плода и новорожденного диктовала необходимость создания двух моделей прогнозирования развития облитерационной ангиопатии в плаценте (отдельно для оценки риска облитерации в артериолах опорных ворсин плаценты 1 и 2 порядка, а также 3 порядка).

Такая модель была разработана для анамнестических данных – возраста, длительности преэклампсии, а также доплерометрических показателей кровотока в маточно-плацентарных и плодовых артериях и уровня спонтанной продукции оксида азота нейтрофилами. У беременных с 30-й недели гестационного периода оценивали доплерометрические показатели кровотока в маточной артерии на стороне плацентации, пуповинной артерии, аорте и средней мозговой артерии плода, свободную продукцию оксида азота нейтрофилами крови. Однако не все доплерометрические показатели имели прогностическую значимость для расчета коэффициента облитерации артериол. Из них нами были выбраны только те величины, которые статистически значимо ($p \leq 0,05$) обладали прогностической ценностью. В таблице 5.3.4 даны характеристики модели расчета коэффициента облитерации в артериолах опорных ворсин плаценты 1, 2 и 3 порядка. Математическое выражение модели получено методом множественной регрессии при анализе результатов собственных клинических, инструментальных и морфометрических исследований у пациенток изучаемых групп.

Таблица 5.3.4 – Параметры прогностической модели расчета коэффициента облитерации артериол опорных ворсин

Параметры и коэффициенты	Значения коэффициентов в уравнении модели для опорных ворсин 1 и 2 порядка	Значения коэффициентов в уравнении модели для опорных ворсин 3 порядка
Возраст беременной, в годах	0,005	-0,02
Длительность преэклампсии, нед.	0,001	-0,015
ПИ МА	0,28	-0,32
ИР МА	0,92	-3,91
СДО пуп.	0,03	-0,12
ИР пуп.	2,75	3,31
СДО АО	-0,0002	0,39
ИР АО	-0,93	2,05
СДО СМА	-0,22	-0,61
НО нейтрофилов крови, нмоль/ $2 \cdot 10^5$ клеток	0,01	-0,01
Множественный коэффициент корреляции, р	0,84 $p < 0,001$	0,83 $p < 0,001$
Множественный коэффициент детерминации, р	0,85 $p < 0,001$	0,87 $p < 0,001$
F-критерий, р	17,3 $p < 0,001$	15,4 $p < 0,001$
Свободный член суммы	0,48	1,68

Примечания: МА – маточная артерия; АО – аорта плода; СМА – средняя мозговая артерия плода; пуп. – пуповинная артерия; ИР – индекс резистентности; ПИ – индекс пульсативности; СДО – систоло-диастолическое отношение скоростей кровотока

Значения коэффициентов в математическом уравнении перед переменными и величина свободного члена суммы были рассчитаны нами при использовании модуля программы Statistica 6.0 «Множественная регрессия» для анализа взаимосвязи между коэффициентом облитерации артериол с одной стороны и переменными модели с другой стороны. При этом анализировали показатели беременных женщин изучаемых групп.

Математическое выражение модели расчета коэффициента облитерации в артериолах опорных ворсин 1 и 2 порядка плаценты (КО СВ) представлено следующим выражением:

$$\text{КО СВ} = 0,005 \cdot \text{Возраст} + 0,001 \cdot \text{Длит. преэкл} + 0,28 \cdot \text{ПИ МА} + 0,92 \cdot \text{ИР МА} + 0,03 \cdot \text{СДО пуп.} + 2,75 \cdot \text{ИР пуп.} - 0,0002 \cdot \text{СДО АО} - 0,93 \cdot \text{ИР АО} - 0,22 \cdot \text{СДО СМА} + 0,01 \cdot \text{NO} + 0,48.$$

См. обозначения математического уравнения в примечании к таблице 5.4.4.

Для расчета величины коэффициента облитерации артериол в опорных ворсинах 1 и 2 порядка каждый исходный показатель необходимо умножить на соответствующее, рассчитанное нами, значение коэффициента, отраженное в таблице 5.3.4, затем находится общая сумма значений, суммируется свободный член уравнения и, в итоге, определяется индивидуальное значение искомого коэффициента.

Для оценки статистической значимости разработанной модели в таблице 5.4.4 представлены множественный коэффициент корреляции, детерминации и величина F-статистики.

Множественный коэффициент корреляции, составивший 0,84 ($p < 0,001$), отражал тесную взаимосвязь между всеми переменными модели. Множественный коэффициент детерминации, величина которого соответствовала 0,85 ($p < 0,001$), характеризовал высокую значимость изменения всех переменных модели в комплексе для вариации значения коэффициента облитерации артериол. По величине рассчитанного значения F статистики (17,3) и соотношения ее с табличными критериями анализировали, имеет ли модель статистическую

значимость для характеристики взаимосвязи между переменными-предикторами и коэффициентом облитерации артериол.

В математическом выражении описанный процесс выглядит следующим образом. У беременной В. в возрасте 29 лет длительность преэклампсии составила 6 нед., доплерометрические показатели были следующими: ПИ МА – 0,81, ИР МА – 0,59, СДО пуп. – 3,6, ИР пуп. – 0,72, СДО АО – 6,1, ИР АО – 0,86, СДО СМА 3,2, NO ней – 14,7 нмоль/ $2 \cdot 10^5$ клеток. Подставляем значения в полученное нами математическое выражение модели и высчитываем коэффициент облитерации артериол опорных ворсин 1-2 порядка: $KO_{OB} = 0,005 \cdot 29 + 0,001 \cdot 6 + 0,28 \cdot 0,81 + 0,92 \cdot 0,59 + 0,03 \cdot 3,6 + 2,75 \cdot 0,72 - 0,0002 \cdot 6,1 - 0,93 \cdot 0,86 - 0,22 \cdot 3,2 + 0,01 \cdot 14,7 + 0,48 = 2,1$. Итак, рассчитываемый коэффициент облитерации в артериолах опорных ворсин 1-2 порядка составил 2,1, что свидетельствовало о высокой степени выраженности облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах этого калибра у пациентки В. и превышении критического значения, свидетельствующего о развитии ишемических изменений. Поскольку облитерированные артериолы с утолщенной сосудистой стенкой, как правило, при лечении не откликаются на сосудорасширяющие вазоактивные вещества, то лечебные мероприятия должны быть направлены на усиление неоангиогенеза и коррекцию реологических свойств крови. Доверительный интервал коэффициента облитерации опорных ворсин 1-2 порядка для пациентов, имеющих такие же значения показателей, входящих в модель, как и у пациентки В., составлял 1,94–2,26. Это значит, что в 95% случаев в генеральной совокупности при повторении показателей как у пациентки В. коэффициент облитерации опорных ворсин варьирует в диапазоне 1,94–2,26.

Для автоматизации прогностических расчетов на основе программы Statistica 6.0 (StatSoft, США) и модуля множественной регрессии нами была создана и запатентована программа, позволяющая после внесения индивидуальных клинических показателей беременной (рисунок 69)

автоматически рассчитать величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин плаценты (патент на изобретение № 2440576 от 20.01.2012 г.).

Показатели стандартизированного коэффициента регрессии, определяющего меру влияния факторов-предикторов модели на изменение коэффициента облитерации артериол опорных ворсин при условии, что все другие показатели не изменяются. Коэффициент парциальной корреляции отражал тесноту взаимосвязи между двумя признаками. Коэффициент отдельной детерминации отражал доленое влияние каждой переменной на выраженность облитерации артериол. Высокие значения коэффициентов парной корреляции и детерминации свидетельствовали о выраженном влиянии анамнестических, инструментальных параметров и содержания NO во фракции нейтрофилов крови на степень облитерации артериол опорных ворсин 1 и 2 порядка (таблица 5.3.5).

Таблица 5.3.5 – Оценка влияния параметров прогностической модели на величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1 и 2 порядка при преэклампсии разной степени тяжести

Показатель	Коэффициент регрессии	Парциальный коэффициент корреляции	Коэффициент детерминации	t-критерий	P
Возраст беременной, в годах	1,16	0,45	0,45	36,03	<0,001
Длительность преэклампсии, нед.	0,09	0,59	0,23	19,16	<0,001
ПИ МА	0,46	0,42	0,17	20,49	<0,001
ИР МА	0,77	0,54	0,23	12,62	<0,001
СДО пуп.	0,44	0,48	0,37	49,49	<0,001
ИР пуп.	1,63	0,93	0,53	37,52	<0,001
СДО АО	0,18	0,62	0,72	24,56	<0,001
ИР АО	1,29	0,71	0,89	18,38	<0,001
СДО СМА	1,46	-0,81	0,45	19,23	<0,001
NO нейтрофилов крови	0,14	-0,52	0,65	11,54	<0,001

Детерминационная значимость разработанной модели для расчета коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1-2 порядка была высокой, поскольку коэффициент детерминации составил 0,85. Следовательно, созданная регрессионная модель в 85% предопределяла величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин. Критерий Фишера F составил 17,3 ($p < 0,001$), что указывало на высокую статистическую значимость регрессионной модели. Коэффициент множественной корреляции, отражающий взаимосвязь между показателями маточно-плацентарного и плодового кровотока, продукцией оксида азота клетками крови и коэффициента облитерации артериол опорных ворсин имел величину 0,84, что свидетельствовало об их сильном взаимовлиянии. Коэффициент детерминации остатков (т.е. неучтенных величин в модели) был незначительным 0,04, и свидетельствовал о том, что остальные неучтенные показатели доплерометрии в маточных, плацентарных и плодовых артериях не имели высокой значимости в модели.

Показатели стандартизованного коэффициента регрессии или β -коэффициента, определяющего меру влияния варибельности фактора на изменение коэффициента облитерации артериол опорных ворсин при условии, что все другие показатели не изменяются. В этой таблице отражены также значения парциальных коэффициентов корреляции и детерминации. Коэффициент парциальной корреляции отражал тесноту взаимосвязи между двумя признаками. Коэффициент отдельной детерминации отражал доленое влияние на результирующий признак каждого изучаемого фактора.

Наибольшее влияние при преэклампсии на выраженность облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плаценты оказывали индекс резистентности пуповинной артерии и аорты плода, систоло-диастолическое отношение в средней мозговой артерии и возраст беременной.

Нами были созданы стратификационные карты зон прогностического определения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин плаценты по значениям индекса резистентности пуповинной артерии и систоло-

диастолическому отношению в средней мозговой артерии отражены на Рисунке 69

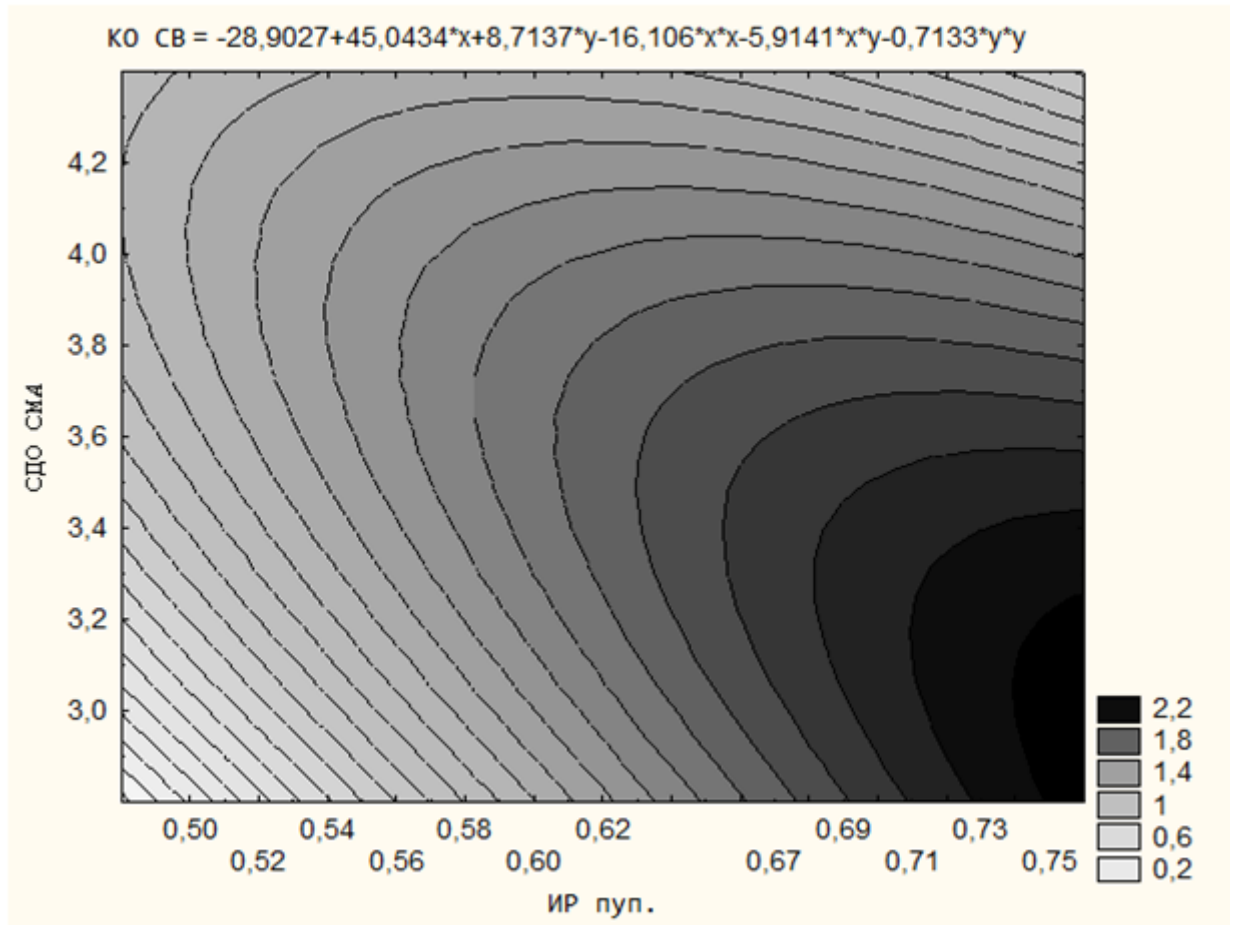


Рисунок 69 – Стратификационная карта зон для определения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1 и 2 порядка плаценты по значениям индекса резистентности пуповинной артерии и систоло-диастолическому отношению в средней мозговой артерии

Использование карт позволяет графически, без проведения математических расчетов, определить величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин плаценты по значениям индекса резистентности пуповинной артерии и систоло-диастолическому отношению в средней мозговой артерии. Для этого нужно соответствующие значения показателей найти на осях ординат и абсцисс, а затем в точке пересечения линий, проведенных перпендикулярно к найденным точкам на двух осях определить зону с соответствующим значением коэффициента облитерации.

Например, если индекс резистентности пуповинной артерии равен 0,62, а систоло-диастолическое отношение в средней мозговой артерии равно 3,3, то прогнозируемая величина коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1-2 порядка плаценты – 1,4. Если значения показателей индекса резистентности пуповинной артерии и систоло-диастолического отношения в средней мозговой артерии отсутствуют на шкалах, то представленная в заголовке карты математическая формула позволяет рассчитать величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1-2 порядка математически.

На следующем этапе была создана модель прогностического расчета коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 3 порядка. Параметры модели отражены в таблице 5.3.4.

Детерминационная значимость совокупности всех изучаемых показателей была высокой, поскольку коэффициент детерминации составил 0,87. Соответствующий коэффициент множественной корреляции (0,83) указывал на сильное взаимовлияние между показателями. Критерий Фишера 15,4 отражал достоверное влияние величин на результирующий признак, так как значительно превышал критическую величину.

Прогностическая ценность показателей возраста, длительности преэклампсии, параметров маточно-плацентарного и плодового кровотока, секреции оксида азота нейтрофилами на величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 3 порядка. Наибольшую ценность по прогностической значимости имели параметры индекса резистентности пуповинной артерии, систоло-диастолического отношения в аорте плода, индекс резистентности маточной артерии.

Стратификационная карта зон для определения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 3 порядка по показателям индекса резистентности и отношения S/D в СМА представлена на рисунке 70.

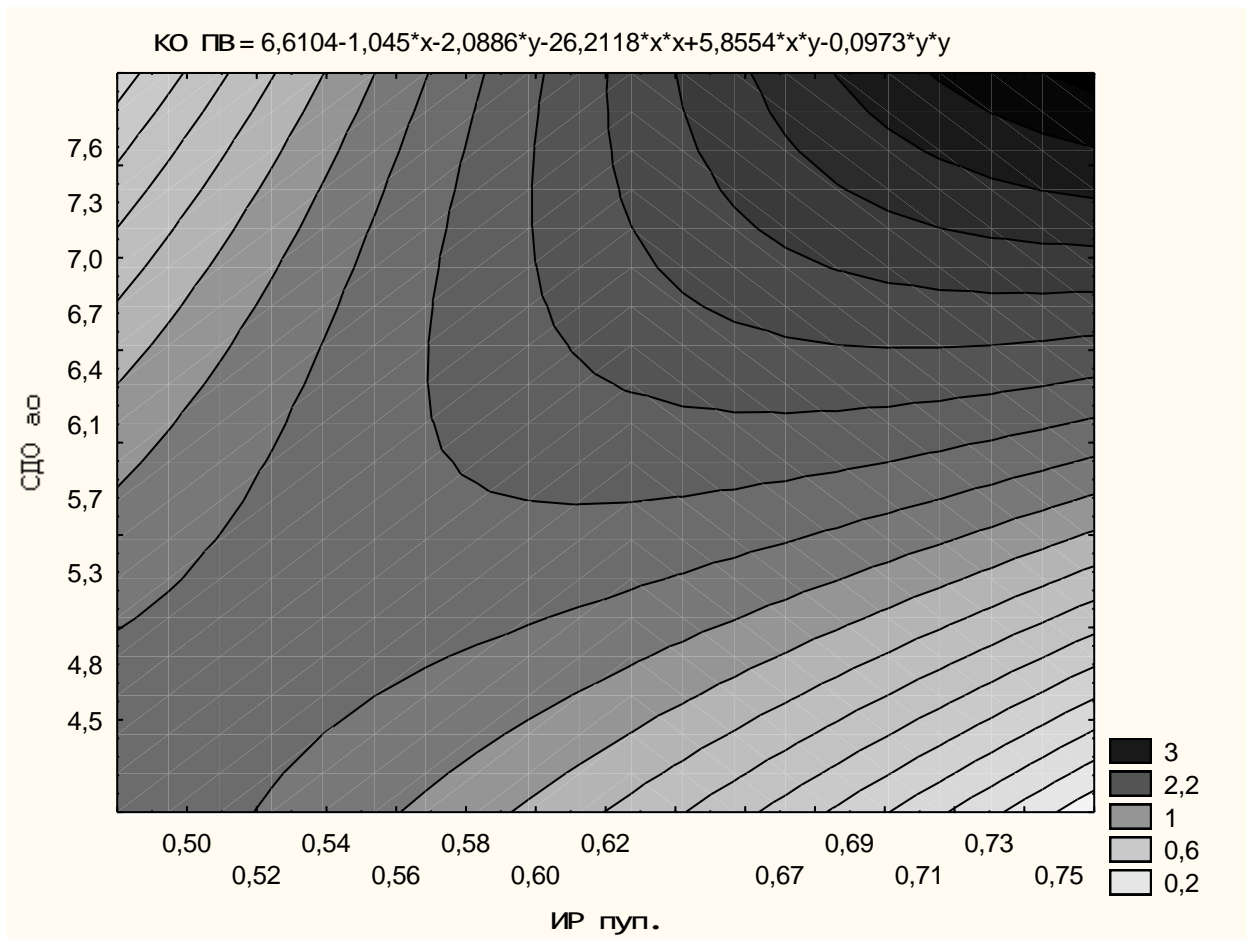


Рисунок 70 – Стратификационная карта зон для определения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 3 порядка плаценты по значениям индекса резистентности пуповинной артерии и систоло-диастолическому отношению в аорте плода

Созданные математические модели были апробированы у 34 беременных с преэклампсией разной степени тяжести. Рассчитанные коэффициенты облитерации артериол опорных ворсин различного калибра у 26 пациенток превышали критические значения для развития ишемических изменений (заключение положительное), а у 8 пациенток не превышали (заключение отрицательное). Из 26 случаев с положительным заключением по итогам использования модели у 22 женщин при последующем морфологическом исследовании плацент факт облитерационной ангиопатии с выраженными коэффициентами облитерации артериол опорных ворсин был подтвержден. Среди 8 случаев, когда рассчитываемые коэффициенты облитерации не превышали

критического значения, факт облитерационной ангиопатии при непосредственном исследовании плаценты был установлен только в 1 случае. Следовательно, морфологически подтвержденная облитерационная ангиопатия была выявлена у 23 женщин, а у 11 пациенток не подтверждена. Таким образом, диагностическая чувствительность модели составила 95,6% (22/23), а диагностическая специфичность – 63,6% (7/11). Диагностическая эффективность предложенных математических моделей соответствовала 85,3% (29/34). Предсказательная значимость положительных результатов по прогнозированию облитерационной ангиопатии в плацентах при преэклампсии разной степени тяжести соответствовала 84,6% (22/26), а отрицательных результатов – 87,5% (7/8). Таким образом, были разработаны математические модели с высокими показателями эффективности работы по прогнозированию структурных изменений артериол в плацентах при преэклампсии разной степени тяжести.

На основании проведенного исследования подтверждена значимость облитерационной ангиопатии в плацентах при преэклампсии для функционального состояния плода и новорожденного, а также создана двухкомпонентная прогностическая модель для расчета вероятности ее возникновения.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия представляет собой осложнение беременности, характеризующееся полиорганный недостаточностью наряду с комплексными нарушениями адаптационно-гомеостатических реакций в функциональной системе «мать-плацента-плод», является состоянием, осложняющим течение 13–30% всех случаев беременности, а частота тяжелых форм достигает 0,3-0,5%. Среди причин материнской смертности настоящая патология занимает 2-3-е место [2,4,16,55].

По поводу этиологии и патогенеза преэклампсии существует много различных мнений. Однако, большинство работ, посвященных данной проблеме имеют клинико-физиологическую направленность и не имеют детального морфологического подтверждения [2,3,10,31,46]. Между тем, данные морфологического исследования чрезвычайно важны для построения концепции о зависимости между развитием патологических процессов в плаценте при преэклампсии и морфологическими проявлениями компенсаторно-приспособительных процессов [98,108,111,123,128]. В этом направлении особую важность приобретают работы в системе гемодинамики в области маточно-плацентарного русла при преэклампсии. Гистологическое исследование сосудов плаценты с количественным исследованием структур, эндогенного синтеза оксида азота в комплексе с биохимическими и доплерометрическими показателями, анализ данных о патоморфологических изменениях плаценты позволяет использовать данные параметры для оценки тяжести преэклампсии и эффективности ее лечения с помощью комбинированной терапии [153,155].

В связи с этим, актуальность комплексного исследования морфофункциональных изменений в области маточно-плацентарного кровообращения при преэклампсии не вызывает сомнений.

Известно, что плацента принимает активное участие в обеспечении формирования и роста плода. Неблагоприятное влияние преэклампсии на развитие плода проявляется функциональной задержкой его развития, снижением защитных адаптационных реакций, ростом заболеваемости и возникновением врожденных пороков развития в перинатальном периоде [145,181,185,210,211].

Учитывая сосудорасширяющий и антиагрегирующий эффекты оксида азота, можно предположить, что дефицит «макрофагального» NO ухудшает кровоснабжение плаценты за счет сужения диаметра сосудов фетоплацентарного комплекса и усиления агрегации тромбоцитов. Это, в свою очередь, приводит к изменению реологии крови, ухудшению оттока крови из межворсинчатого пространства, нарушению обменных процессов в плаценте. С другой стороны, некоторая недостаточность продукции оксида азота в плаценте приводит к развитию явлений местной гипоксии в её ткани, что само по себе стимулирует цитотрофобластические митозы, пролиферацию клеток и рост в данном направлении капиллярных петель, а также элементов стромы.

Итак, морфологические изменения сосудов плаценты при преэклампсии отражают этапы сложного динамического процесса, направленного на сохранение равновесия единой биологической системы «мать-плацента-плод». Однако, при последовательном развитии патологии происходит срыв адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций, сопровождающийся ухудшением кровоснабжения плаценты, а затем плода. В последние годы на фоне крайне негативной демографической ситуации в России ввиду резкого снижения рождаемости и сокращения численности детского населения наблюдается ухудшение качественных характеристик здоровья рождающихся детей, обусловленных ростом патологии беременности, в том числе преэклампсии.

Такая сложная обстановка диктует необходимость проведения квалифицированной пренатальной диагностики патологических сосудистых изменений плаценты, что позволит решать вопрос о целесообразности сохранения

беременности при сложных, некорректируемых аномалиях или своевременно разработать алгоритм специализированной помощи новорожденному.

Однако, в современной литературе уделено недостаточно внимания патогенетическим вариантам развития преэклампсии, связанным с патологией сосудистого русла ворсинчатого дерева, в частности, облитерационной ангиопатии опорных ворсин [180,181,186].

С целью изучения морфогенеза облитерационной ангиопатии при преэклампсии разной степени тяжести нами было проведено сопоставление клинического течения преэклампсии с морфологическими, морфометрическими изменениями сосудов ворсинчатого хориона плаценты.

Для решения поставленных задач нами было проведено исследование 110 плацент от женщин, страдавших преэклампсией. Все плаценты были разделены на группы: группа сравнения (n=20) и основная группа, состоящая из трех подгрупп с плацентами от женщин с преэклампсией разной степени тяжести и в сочетании с экстрагенитальной патологией.

При умеренной преэклампсии органометрические показатели плацент достоверно не отличались от группы сравнения. Прикрепление пупочного канатика в большинстве случаев было эксцентричным или краевым. Материнская часть плацент в большинстве случаев была с надрывами и дефектами, в толще ее визуализировались большие количества инфарктов беловато-серого цвета, разнокалиберные петрификаты. При наличии тяжелой преэклампсии, а также в сочетании ее с экстрагенитальной патологией отмечалось наличие варикозно измененных сосудов. Уменьшение показателей толщины плаценты при преэклампсии в сравнении с нормой было связано с ишемическими повреждениями, а также с отложением большого количества разнокалиберных петрификатов. Наибольшее влияние на снижение массы и объема плаценты, сокращение ПМП и снижение ППК оказывала тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией.

В плацентах родильниц при преэклампсии изучали частоту расстройств кровообращения, инволютивно-деструктивных изменений, компенсаторно-приспособительных реакций, проявлений фетоплацентарной недостаточности.

По мере утяжеления ПЭ и при сочетании ее с экстрагенитальной патологией в плаценте нарастали расстройства кровообращения – увеличивалось количество острых и хронических инфарктов, кровоизлияний в децидуальную пластинку, тромбоз межворсинчатого пространства, усиливались проявления облитерационной ангиопатии опорных ворсин. От тяжести ПЭ зависела и частота инволютивно-деструктивных изменений в плаценте. Отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и на поверхности терминальных ворсин, фиброз стромы ворсин, псевдоинфаркты, кальциноз при сочетании тяжелой ПЭ с ЭГП наблюдались практически в двух третях случаев. Несколько ниже, но с высокой частотой, наблюдали инволютивно-дистрофические изменения в плацентах при тяжелой ПЭ.

При ПЭ развитие дистрофических процессов в плаценте уравновешивалось развитием компенсаторно-приспособительных реакций. Компенсаторно-приспособительные реакции при умеренной ПЭ проявлялись ангиоматозом, когда в терминальных ворсинах наблюдалось до 6-8 капилляров, что согласовывается с данными литературы [157, 158]. Определялось увеличение удельного веса СКМ, являющихся одним из компонентов плацентарного барьера. Удельный вес СКМ в сочетании с сосудистым руслом ворсин составил в общей сложности одну пятую всех морфологических структур плацентарного диска и 60% от общей площади ворсин. Отмечалось также увеличение числа синцитиальных узелков, которые были представлены клетками синцитиотрофобласта до 8-15 ядер в одном узелке с явлениями апоптоза, что традиционно считается маркером местной ишемии. Повышение их количества объяснялось ответной реакцией на гипоксию, учитывая их высокую биохимическую активность. Эти изменения являлись ответной реакцией на снижение перфузии и, как следствие, увеличение гипоксии в плаценте в

результате патологии спиральных артерий. При умеренной ПЭ распределение синцитиальных узелков не изменялось и сохраняло вертикальный гетероморфизм. Объяснить это обстоятельство можно только с позиций гемодинамики межворсинчатого пространства, отражающих биологическую целесообразность: тромбоз сосудов базальной пластинки приведет к большим патологическим изменениям в периферических отделах котиледона, чем в субхориальных отделах. Соответственно, в этом локусе должен происходить более интенсивный синтез оксида азота, который оказывает действие на местную гемодинамику, обладая сосудорасширяющими свойствами и влияя на агрегацию форменных элементов. При тяжелой ПЭ и тяжелой ПЭ в сочетании с ЭГП отмечалось увеличение частоты циркуляторно-тромботических нарушений и дистрофических процессов. Дистрофические процессы характеризовались десквамацией покровного эпителия промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин. По мере усиления клинических проявлений тяжелой ПЭ компенсаторно-приспособительные процессы в плацентах снижались.

Согласно данным А.П. Милованова (1999), в развитии плаценты, помимо ранних критических периодов, существует и третий такой период – последний месяц беременности, для которого характерно прекращение существенного прироста массы плаценты и быстрое увеличение массы плода. Если масса плаценты в последние 4 недели беременности увеличивается всего на 10-15 г, то масса плода возрастает на 900-1000 г. Столь выраженное увеличение массы плода объясняется трансформацией мелких терминальных ворсин в специализированные их формы, для которых характерно постепенное расширение просвета капилляров и их переход из центра стромы вплотную к эпителию ворсин с образованием синцитио-капиллярных мембран, то есть самых тонких участков плацентарного барьера. Увеличение количества синцитио-капиллярных мембран обеспечивает значительный прирост диффузионной способности плаценты, активизацию транспорта через плацентарный барьер аминокислот, микроэлементов, витаминов и других питательных веществ. На основании выявленного

достоверного снижения компенсаторного ангиоматоза и количества терминальных специализированных ворсин следует говорить о пределе компенсаторных возможностей плацент. Отмеченная выше завершающая перестройка терминальных ворсин с резким увеличением их васкуляризации служит своеобразным индикатором компенсаторных возможностей ворсинчатого дерева и косвенно характеризует готовность плода к выходу в новые экологические условия. У беременных при ПЭ подобная завершающая перестройка ворсинчатого дерева осуществлялась в недостаточной степени, поскольку терминальные ворсины встречались достоверно реже, их суммарная площадь была меньше, чем в группе сравнения (Таблица 4.10). Этим объясняется и регистрируемое достоверное уменьшение массы новорожденных у матерей при осложненной беременности.

В работе была проанализирована динамика микроморфометрических показателей площадей опорных, промежуточных и терминальных ворсин и их сосудов при ПЭ различной степени тяжести (рисунок 71), которая коррелирует с исследованиями других авторов [244,269,270,258].

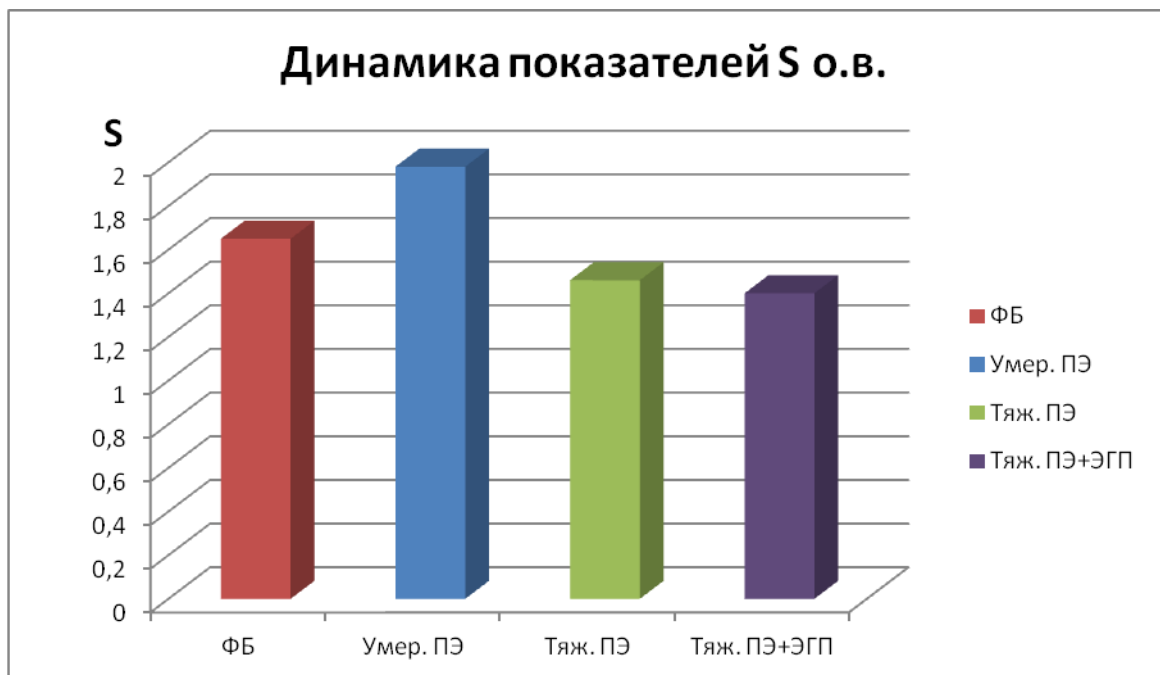


Рисунок 71 – Динамика показателей площади опорных ворсин при ПЭ разной степени тяжести

При умеренной ПЭ из-за отека стромы площадь опорных ворсин была больше, чем в группе сравнения. По мере утяжеления ПЭ площадь опорных ворсин плацент практически не изменялась. Лишь при сочетании тяжелой ПЭ степени с экстрагенитальной патологией площадь опорных ворсин была снижена по отношению контроля на 14,5% ($p < 0,05$).

Площади артериальных просветов в опорных ворсинах при умеренной ПЭ практически не отличались от значений группы сравнения. При тяжелой ПЭ степени и в сочетании ее с другой патологией происходило достоверное снижение площади артериальных просветов в опорных ворсинах, прогрессирующее по мере развития патологического процесса. Относительная величина, отражающая отношение площади артериальных просветов к площади опорных ворсин, повторяла структуру изменения площади артериальных просветов среди клинических групп (рисунок 72).

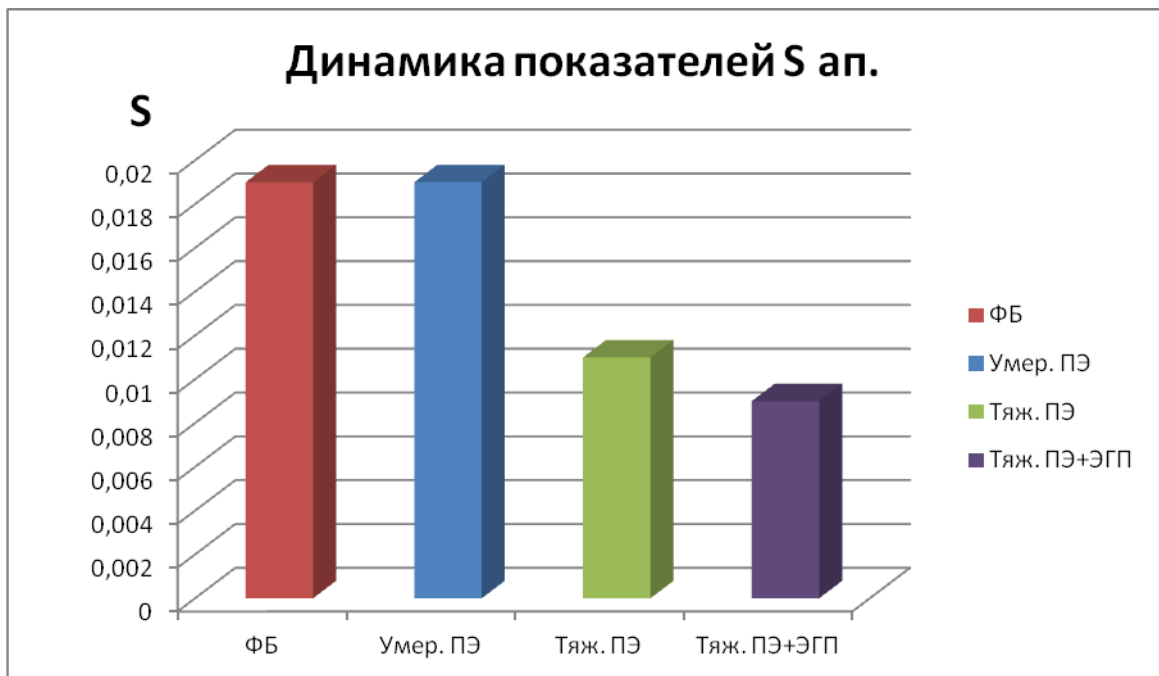


Рисунок 72 - Динамика показателей площади артериальных просветов опорных ворсин при ПЭ разной степени тяжести

Артериолоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдался уже при умеренной ПЭ и прогрессировал при усилении процесса. Наибольшая выраженность артериолоспазма в опорных ворсинах наблюдалась при сочетании тяжелой ПЭ с ЭГП (рисунок 73).

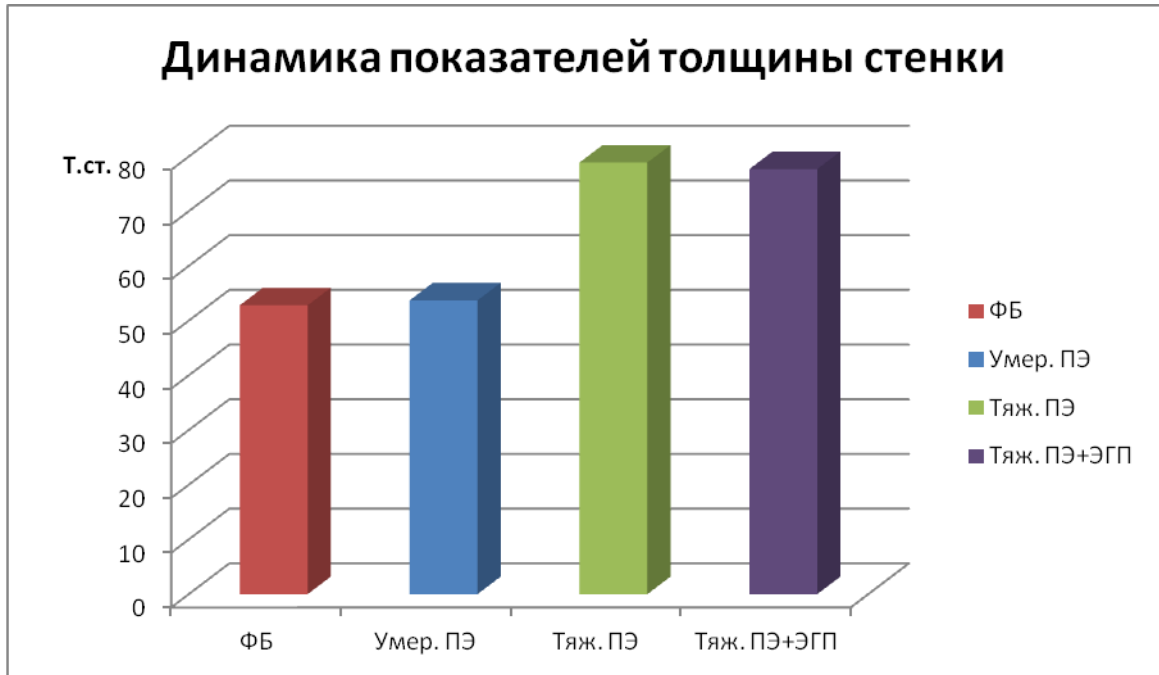


Рисунок 73 – Динамика показателей толщины стенки артериол опорных ворсин при ПЭ разной степени тяжести

Сосудистое ремоделирование при ПЭ приводило к последовательному снижению коэффициента элонгации, что свидетельствовало о том, что форма сосуда становилась все более концентрической. При этом нарастала облитерация просветов артериол опорных ворсин. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при тяжелой ПЭ и далее прогрессивно увеличивался. Наибольшая выраженность облитерационной ангиопатии опорных ворсин наблюдалась при сочетании тяжелой ПЭ и ЭГП. Узкие просветы артериол с концентрическим ремоделированием ввиду утолщения сосудистой стенки, наблюдаемые при тяжелой ПЭ и сочетании с ЭГП, способствовали повышению сосудистого сопротивления в опорных ворсинах (рисунок 74 и рисунок 75).



Рисунок 74 – Динамика показателей коэффициента облитерации (К обл.) опорных ворсин при ПЭ разной степени тяжести

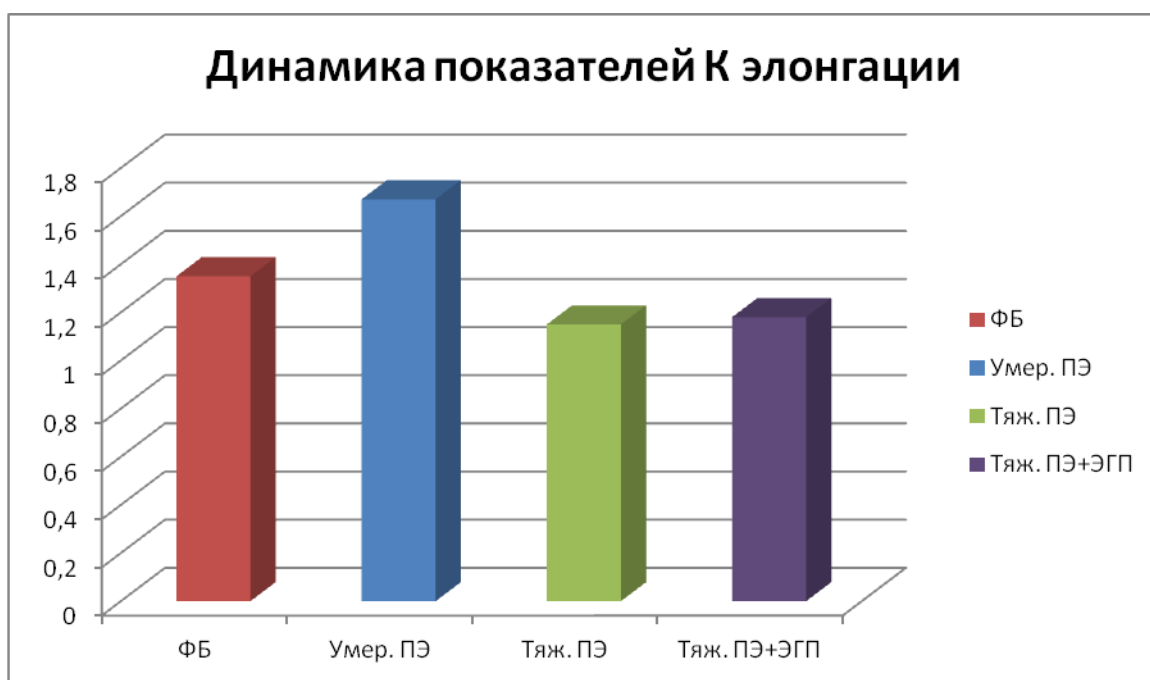


Рисунок 75 – Динамика показателей коэффициента элонгации (К э.) опорных ворсин при ПЭ разной степени тяжести

Венодилатация в опорных ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров была отмечена при всех степенях тяжести ПЭ. Наибольшую выраженность венодилатация имела при сочетании тяжелой ПЭ и ЭГП. По мере развития патологического процесса последовательно повышались значения коэффициента элонгации. Это было следствием того, что просветы венул резко деформировались, имели неправильные очертания.

Анализ микроморфометрических показателей промежуточных ворсин плаценты позволил уточнить, что площадь промежуточных ворсин при умеренной ПЭ возрастала на 23,6%, а при тяжелой ПЭ и ее сочетании с ЭГП снижалась на 18,5% и 22,2%, соответственно. Сокращение площади артериальных просветов, а также достоверное снижение относительного коэффициента, отражающего удельный вес артериальных просветов к общей площади ворсин, наблюдалось уже при умеренной ПЭ и в дальнейшем прогрессировало. Артериолоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдался при тяжелой ПЭ и усиливался при нарастании процесса. Однако, статистически значимое утолщение сосудистой стенки наблюдалось уже при умеренной ПЭ. Наибольшая выраженность артериолоспазма в промежуточных ворсинах наблюдалась при сочетании тяжелой ПЭ и ЭГП. При тяжелой ПЭ и ее сочетании с ЭГП артериолы были правильной округлой формы (значение коэффициента элонгации близко к 1,0), что отражало концентрический тип ремоделирования и свидетельствовало о сниженной способности артериол к растяжению. При этом нарастала облитерация просветов артериол промежуточных ворсин. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при умеренной ПЭ и далее прогрессивно увеличивался. Наибольшая выраженность облитерационной ангиопатии промежуточных ворсин наблюдалась при сочетании тяжелой ПЭ и ЭГП. Венодилатация в промежуточных ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров была отмечена при ПЭ разной степени тяжести, наибольшие изменения регистрировались при сочетании тяжелой ПЭ и ЭГП. Относительно терминальных ворсин, при

умеренной ПЭ незначительное увеличение общей площади сечения терминальных ворсин происходило, по-видимому, за счет увеличения площади сечения эпителиального покрова. Площадь терминальных ворсин снижалась при тяжелой ПЭ, при дальнейшем развитии патологического процесса прогрессивно сокращалась и имела крайне сниженное значение при сочетании тяжелой ПЭ с ЭГП. При умеренной ПЭ наблюдалась гипervasкуляризация терминальных ворсин, что проявлялось увеличением площади капиллярных просветов и отношения капилляризации терминальных ворсин к их общей площади, процент субэпителиально расположенных сосудов или «подсинцитиальных» сетей возрастал. При утяжелении ПЭ перемещение капилляров к периферии ворсин не наблюдалось, определялось резкое снижение СКМ. Площадь капиллярных просветов достоверно снижалась при тяжелой ПЭ. Наиболее выраженное снижение площади капиллярного русла в терминальных ворсинах имело место при сочетании тяжелой ПЭ и ЭГП. Обращало на себя внимание наличие участков в плаценте, где очагово встречались ворсины, которые состояли из увеличенного количества полнокровных капилляров. В местах расположения капилляров синцитий резко истончался, и создавалось впечатление, что стенка капилляра выступала в межворсинчатое пространство. Диаметр капилляров достоверно снижался при ПЭ тяжелой степени, а также при ее сочетании с ЭГП. При этом статистически значимо возрастала толщина капиллярной стенки.

Так, при ПЭ более выраженные изменения площади ворсин по сравнению с контрольными значениями были отмечены для терминальных ворсин. За счет прогрессивного снижения площади терминальных ворсин происходило ограничение обменной поверхности. Наибольшее падение индекса, указывающего на удельную площадь сосудистых просветов, было выявлено для промежуточных ворсин. Артериолоспазм был ярко выражен в сосудах опорных ворсин. Таким образом, артериолоспазм за счет утолщения сосудистой стенки получил наибольшее выражение в опорных ворсинах. При ПЭ концентрическое ремоделирование сосудов за счет утолщения сосудистой стенки в большей мере

было характерно для опорных ворсин, чем для промежуточных ворсин. Хаотичные склерозированные ворсины в плаценте были характерным отличительным признаком ПЭ. По данным А.П.Милованова (1986, 1999, 1999, 2004) доминирование хаотичных склерозированных ворсин можно объяснить дисхронозом в формировании мелких ворсин и явным отставанием развития их капиллярного русла, что также подтверждается другими авторами [63,158,167, 194, 236].

Одним из перспективных и доступных методов исследования плацентарного кровотока является ультразвуковое исследование. Плацентарная недостаточность выражается в нарушении транспортной, трофической, эндокринной, метаболической и других важнейших функций плаценты, что приводит к снижению ее способности поддерживать адекватный обмен между организмами матери и плода. Базовым признаком фетоплацентарной дисфункции при ПЭ по результатам исследований с применением импульсной доплерометрии, цветового доплеровского картирования и 3D-реконструкции ультразвукового изображения в В-режиме и режиме энергетического доплера были преобладающие нарушения кровотока в артериях пуповины, хориальной пластинки и опорных ворсин [47, 236, 300, 302]. Длительно существующая облитерационная ангиопатия опорных ворсин ведет к уменьшению объема капиллярной крови, образованию групп замурованных ворсин и нарушениям гемодинамики в межворсинчатом пространстве, к тромбообразованию и ишемическим инфарктам плаценты, исходом которой является декомпенсированная ФПН с задержкой роста плода, обусловленная угнетением дыхательной, гормональной и трофической функций плаценты [5, 13,15,18,19,165,188].

В работе было установлено, что у беременных при наличии умеренной ПЭ показатели доплерометрии в маточно-плацентарных и плодовых сосудах в большинстве наблюдений достоверно не отличались от аналогичных величин в группе сравнения. Имело место лишь повышение индекса резистентности

маточной артерии на стороне плацентации, что указывало на повышенное сопротивление току крови в этом сосуде при умеренной ПЭ. При умеренной ПЭ основные изменения кровотока были отмечены в пуповинной артерии и в аорте плода, наблюдали повышение систоло-диастолического отношения, повышение индексов пульсации и резистентности. При тяжелой ПЭ происходили существенные изменения как маточно-плацентарной, так и плодовой гемодинамики. Такое изменение гемодинамики свидетельствовало об ограничении кровотока в маточных и плацентарных сосудах наряду с явлениями фетальной централизации кровообращения. У беременных с тяжелой ПЭ в сочетании с ЭГП изменения доплерометрических показателей кровотока в изучаемых сосудах были схожими с соответствующими изменениями при тяжелой ПЭ и касались всех изучаемых сосудистых бассейнов в системе «мать-плацента-плод».

Структурной основой хронической плацентарной недостаточности у беременных с ПЭ на основе изучения сосудов плаценты нам видятся следующие патогенетические механизмы: неблагоприятное соотношение вариантов морфологической незрелости ворсин, в частности, диссоциированного развития котиледонов, промежуточных дифференцированных ворсин, хаотичных склерозированных ворсин и ворсин, соответствующих доношенному сроку; достоверное уменьшение масс плацент, количества терминальных специализированных ворсин (дефицит СКМ), свидетельствующий о пределе компенсаторных возможностей ворсинчатого дерева. Наблюдаемые выраженные изменения эндотелия сосудов в виде облитерирующего процесса и «эндотелиоза», отек стромы ворсин, тромбоз сосудов и межворсинчатого пространства, некроз отдельных ворсин приводили к снижению маточно-плацентарного кровотока, инфузионной и трансфузионной недостаточности плаценты.

В последние годы внимание исследователей в патогенезе ПЭ привлекает оксид азота, который синтезируется в эндотелии сосудов, эндометрии, синцитиотрофобласте, децидуальной ткани плаценты. Экспериментально была

доказана роль оксида азота в развитии гипоксии плода при фармакологической блокаде NO-синтазы, обнаружено закономерное повышение уровня оксида азота при дискоординации сократительной деятельности матки, которая сопровождается гипоксией. Это позволило, хотя и не так широко, применять в акушерской практике для профилактики гипоксии препараты, относящиеся к органическим нитратам и содержащие оксид азота [58,62,126,131,250,271].

В пределах плацентарной ткани основными поставщиками оксида азота являются эндотелий сосудов и клетки Кащенко-Гофбауэра или плацентарные макрофаги. Изменение метаболизма оксида азота при беременности может быть одним из патогенетических факторов, обуславливающих развитие ФПН при ПЭ. В связи с этим, в работе были изучены особенности метаболизма оксида азота в крови и плаценте у беременных пациенток с ПЭ разной степени тяжести [179,239].

При сравнительном анализе показателей метаболической активности плацентарных макрофагов и нейтрофилов крови было установлено, что при умеренной ПЭ продукция оксида азота лейкоцитами и клетками Кащенко-Гофбауэра по сравнению с группой сравнения была повышенной. Такое изменение вазоактивной субстанции в крови и в плаценте можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на восполнение дефицита секреции оксида азота эндотелиальными клетками. Учитывая сосудорасширяющий и антиагрегирующий эффекты оксида азота, можно предположить, что дефицит «макрофагального» NO ухудшает кровоснабжение плаценты за счет сужения диаметра сосудов фетоплацентарного комплекса и усиления агрегации тромбоцитов. Это, в свою очередь, приводит к изменению реологии крови, ухудшению оттока крови из межворсинчатого пространства, нарушению обменных процессов в плаценте. С другой стороны, некоторая недостаточность продукции оксида азота в плаценте приводит к развитию явлений местной ишемии в её ткани, что само по себе стимулирует пролиферацию цитотрофобласта ворсин, пролиферацию клеток эндотелия и рост

в данном направлении капиллярных петель, а также элементов стромы. Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что клетки Кащенко-Гофбауэра при ПЭ, играют определенно важную роль в развернутом патогенезе ФПН.

Суммируя представленные результаты, можно высказать предположение, что фундамент будущей патологии - ПЭ - закладывается в более ранние сроки беременности на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции – дисбаланса между вазоактивными факторами. Проведенный сравнительный анализ позволил сделать вывод о том, что гемодинамические нарушения фето-плацентарной системы у пациенток с ПЭ разной степени тяжести являются предикторами патоморфологических изменений сосудов плаценты и пуповины. На основании клинико-морфологических сопоставлений мы разработали метод диагностики антенатальной гипоксии плода и прогноза гипоксических осложнений раннего неонатального периода. Прогностическая модель гипоксии плода и новорожденного создана на основании установленных нами особенностей морфогенеза ОА при ПЭ, возраста беременной, длительности ПЭ, доплерометрических показателей матки и плаценты, содержания оксида азота в нейтрофилах беременной.

Оценка течения раннего неонатального периода у новорожденных в зависимости от выраженности облитерации артериол опорных ворсин показала, что при нарастании коэффициента облитерации артериол в опорных ворсинах удельный вес тяжелого течения раннего неонатального периода у новорожденных возрастал с большим градиентом, чем при повышении аналогичного показателя в промежуточных ворсинах (Таблицах 5.4.1.-5.4.3). При повышении коэффициента облитерации артериол в опорных ворсинах частота ишемически-гипоксического поражения ЦНС у новорожденных возрастала в большей мере, чем при повышении аналогичного показателя в промежуточных ворсинах. [83,106,110,149,193, 196].

Профилактика ишемических изменений в плаценте, где ведущую роль играет облитерационная ангиопатия сосудов ворсин, является актуальной проблемой в медицине, требующей разработки объективного метода прогноза. Профилактическое лечение с целью предупреждения последствий нарушения маточно-плацентарной гемодинамики ведется врачами без четкой уверенности в тесной взаимосвязи между состоянием плода и применяемыми лечебными мерами. Улучшению состояния плода при применении лекарственного воздействия на сосуды матки и плаценты могут объективно мешать необратимые структурные изменения сосудов ворсин и плодной части плаценты. Тактика выбора профилактического лечения, его объем во многом зависит от субъективного врачебного фактора – теоретической подготовленности врача, его практического опыта, психологического настроения. В настоящий момент на основе опыта работы патоморфологов и врачей функциональной диагностики важно разработать статистический аппарат объективного прогнозирования структурных нарушений сосудов плаценты, ведущих к ишемии в антенатальном периоде по доплерометрическим параметрам кровотока в маточных, плацентарных и плодовых сосудах и содержанию вазоактивных веществ.

Прогностические модели для расчета коэффициентов облитерации артериол опорных и промежуточных ворсин были разработаны для некоторых анамнестических данных – возраста, длительности ПЭ, а также доплерометрических показателей кровотока в маточно-плацентарных и плодовых артериях и уровня спонтанной продукции оксида азота нейтрофилами. Наибольшую ценность по прогностической значимости имели параметры индекса резистентности пуповинной артерии, систоло-диастолического отношения в аорте плода, индекса резистентности маточной артерии.

Созданные математические модели были апробированы в лечебных учреждениях у 34 беременных с ПЭ. У 22 беременных рассчитанные коэффициенты облитераций артериол опорных ворсин превышали критические значения для развития ишемических изменений. В 22 наблюдениях при

последующем исследовании плацент факт облитерационной ангиопатии с выраженными коэффициентами облитерации артериол опорных ворсин был подтвержден.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преэклампсия – одна из самых актуальных проблем современного акушерства, поскольку не имеет достоверных ранних прогностических и диагностических признаков, действенных мер профилактики и лечения. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ее изучению, вопросы этиологии и патогенеза ее остаются открытыми.

В основе развития преэклампсии по нашим данным особая роль отводится облитерационной ангиопатии, степень выраженности которой имеет прямую зависимость от тяжести патологического процесса. При прогрессировании преэклампсии увеличивается степень и объем дистрофических изменений сосудисто-стромального компонента за счет изменения макро- и микрометрических параметров (уменьшения массы плаценты, площади материнской поверхности, увеличения количества межворсинчатого фибриноида, снижения объема межворсинчатого пространства и площади ворсинчатого хориона и его структур, нарастания степени облитерационной ангиопатии в сосудистом русле с преимущественным поражением опорных ворсин).

Эти морфологические изменения сопоставимы с данными ИГХ-исследования, когда при нарастании степени преэклампсии отмечается достоверное снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелиальной NO-синтазы в сочетании с нарастанием степени облитерации артериол опорных ворсин.

Проведенное нами исследование позволило впервые выделить на основе параллельного изучения сосудов ворсинчатого хориона при разной степени тяжести преэклампсии с помощью комплекса методов, включая патоморфологическую, иммуногистохимическую диагностику, инструментальные (доплерометрия) и биохимические (определение продукции оксида азота) стадии

развития облитерационной ангиопатии, уточнить детали ее морфогенеза. В работе определены нормативы морфометрических показателей, характеризующие состояние стенки и просвета артериол опорных и промежуточных ворсин при преэклампсии разной степени тяжести, а также в сочетании с экстрагенитальной патологией - коэффициентов облитерации и элонгации, эти морфологические и морфометрические показатели, позволяют интерпретировать состояние матери и новорожденного.

Облитерационная ангиопатия на наш взгляд является важным диагностическим морфологическим критерием фетоплацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией. Следует отметить, что в комплексной оценке морфологических изменений плацент при гистологических исследованиях необходимо уделять особое внимание выявлению облитерационной ангиопатии, позволяющей оценить патологоанатому степень тяжести преэклампсии, а также возможность прогнозирования состояния новорожденного.

Результаты наших исследований позволят выявлять новые аспекты развития преэклампсии, что безусловно, будет способствовать разработке таргетной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Представлены морфометрические показатели опорных, промежуточных, терминальных ворсин и их сосудов при преэклампсии, выявлена отрицательная динамика с изменением основных параметров сосудистого русла: утолщение стенки и уменьшение просвета артериол (1,5-2,0 раза > нормы). Доказано, что облитерационная ангиопатия опорных ворсин плаценты является неотъемлемым компонентом фетоплацентарной недостаточности при преэклампсии различной степени тяжести: гипертрофия мышечной оболочки и облитерация просвета артериол прогрессируют в соответствии с длительностью и тяжестью течения преэклампсии.

2. Установлено, что при прогрессировании облитерационной ангиопатии в сосудах опорных ворсин происходит достоверное снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелиальной NO-синтазы, позволяющие объективно оценить морфофункциональное состояние сосудов плаценты, выражающееся в обратной пропорциональной зависимости от степени тяжести преэклампсии.

3. Проведенное комплексное клинико-морфологическое исследование показало, что при прогрессировании преэклампсии происходит последовательное концентрическое сосудистое ремоделирование с облитерацией просвета, утолщением сосудистой стенки и снижением геометрической плотности капилляров в терминальных ворсинах, что приводит к повышению сосудистого сопротивления току крови, снижению диффузионно-обменной функции плаценты, и как следствие - формирование плацентарной недостаточности.

4. Доказано, что в основе морфогенеза облитерационной ангиопатии лежит прогрессирующая гипертрофия мышечной оболочки артериол с нарастающим сужением их просвета, с увеличением коэффициента облитерации с 1,34 при легкой степени процесса, до 1,88 при средней степени и более 1,89 при тяжелой

степени, с развитием тотальной формы облитерационной ангиопатии, коррелирующей с ростом доплерометрических показателей, изменением индекса резистентности сосудов пуповины (0,51-0,69-0,74, соответственно) и систоло-диастолического отношения скоростей кровотока в средней мозговой артерии плода (4,1-3,05-3,13, соответственно) или аорте (4,6-7,2-7,8, соответственно).

5. Установлено, что облитерационная ангиопатия в опорных ворсинах плаценты лежит в основе патологических осложнений раннего неонатального периода у новорожденных. Показатель 1,89 облитерации артериол относится к критическим значениям в плане прогноза развития ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных, требующих проведения незамедлительных лечебных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При начальных клинических симптомах преэклампсии необходимо проводить комплексное изучение состояния фетоплацентарного комплекса с целью диагностики плацентарной недостаточности и оценку содержания оксида азота в крови.

2. Установлены морфологические изменения плаценты при преэклампсии разной степени тяжести, которые необходимо использовать врачам-патологоанатомам в практической работе, с детальной оценкой степени облитерационной ангиопатии сосудов ворсинчатого хориона.

3. Тяжелые формы преэклампсии с наличием облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах плаценты с коэффициентом облитерации более 1,89 и снижением продукции оксида азота клетками крови диктуют необходимость профилактики осложнений раннего неонатального периода.

4. Дети, рожденные от матерей страдавших преэклампсией во время беременности, должны находиться на диспансерном учете, так как представляют группу риска по развитию ишемически-гипоксических повреждений центральной нервной системы (Схема 1).

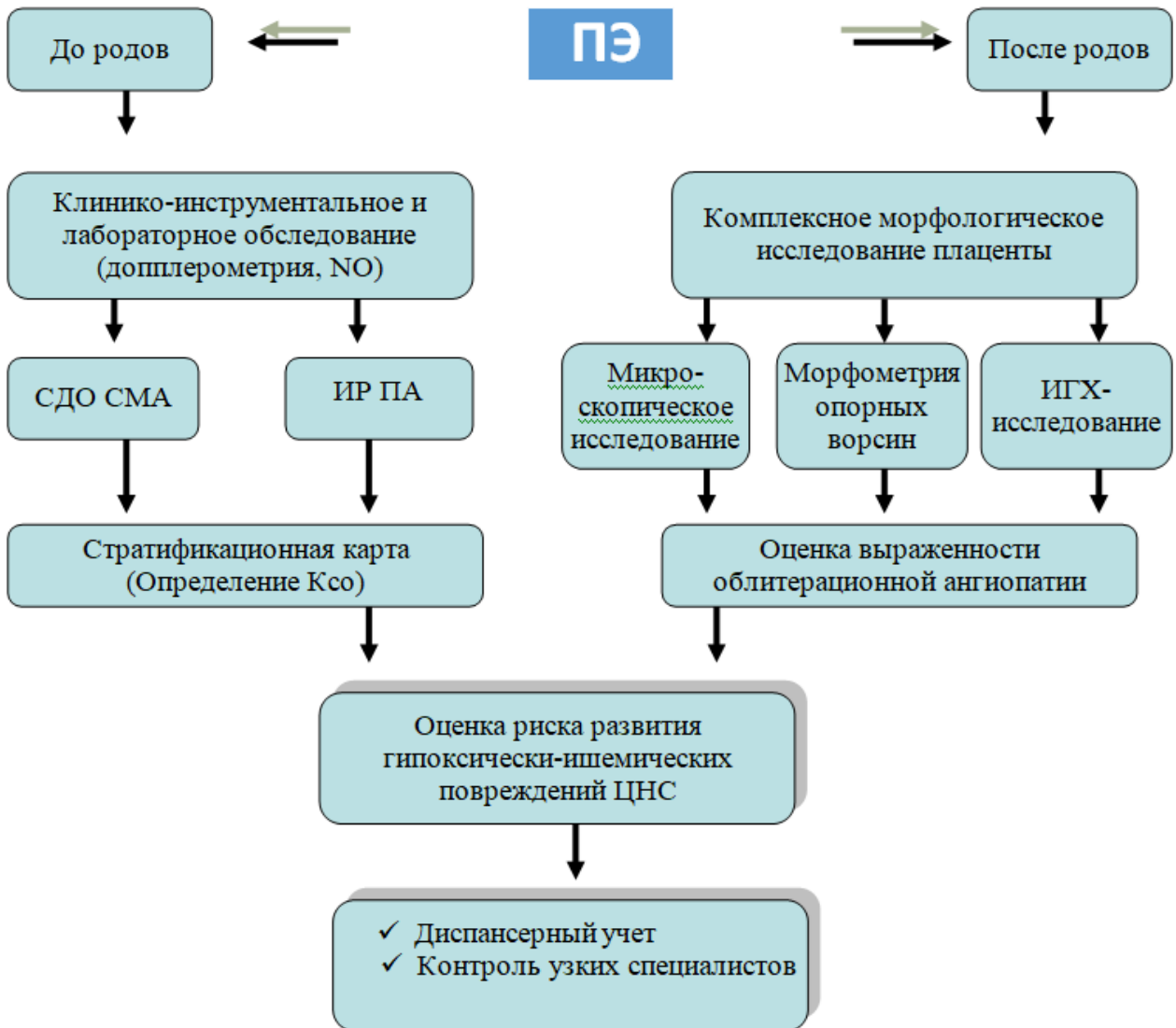


Схема 1 – Алгоритм прогнозирования риска гипоксически-ишемических повреждений ЦНС у новорожденного

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БП – точки в зоне базальной пластины
- ВВТФБ – вневорсинчатый трофобласт
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗРП – задержка роста плода
- ИГХ – иммуногистохимия
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс резистентности
- КПР – компенсаторно-приспособительные реакции
- МВП – межворсинчатое пространство
- ОА – облитерационная ангиопатия
- ОЖ – окружность живота
- ОИТН – отделение интенсивной терапии новорожденных
- ПЛ – плацентарное ложе
- ПМП – площадь материнской поверхности
- ППК – плацентарно-плодовый коэффициент
- ПЦТ – периферический цитотрофобласт
- ПЭ – преэклампсия
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РФ – Российская Федерация
- САД – систолическое артериальное давление
- СВ – строма всех ворсин
- СКМ – синцитиокапиллярные мембраны
- СП – синцитиальные почки
- СТБ – синцитиотрофобласт

ТБ – трофобласт

ФМ – фибриноид межворсинчатый

ФПН – фето-плацентарная недостаточность

ФПСР – фетоплацентарное сосудистое русло

ХВГ – хроническая внутриутробная гипоксия

ХП – удельная площадь точек, попавших на хориальную пластинку

ЦНС – центральная нервная система

ЦТБ – цитотрофобласт

ЦТБКК – цитотрофобластические клеточные колонны

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИК – Шифф-йодная кислота

ЭВ – эпителий всех ворсин

ЭГП – экстрагенитальная патология

CD – кластер дифференцировки

СК-Pan – панцитокератин

eNOS – endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная синтаза оксида азота)

ISSHP – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (Международное общество по изучению гипертензии при беременности)

NO – оксид азота

PlGF – placenta growth factor (фактор роста плаценты)

sFLT1 – soluble fms-like tyrosine kinase (растворимая ФМС-подобная тирозинкиназа-1)

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова А. В., Васильев В. В., Рогозина В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении // Практическая медицина. 2021. № 1 (19). С. 8–14.
2. Адамян Л. В. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» // Министерство здравоохранения Московской области [Электронный ресурс]. URL: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/klinicheskie-rekomendatsii-protokol-lecheniya-gipertenzivnye-rasstroystva-vo-vremya-beremennosti-v-rodakh-i-poslerodovom-periodo-preeklampsiya-eklampsiya> (дата обращения: 09.09.2022).
3. Адамян Л. В. [и др.]. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде // Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М. 2016. (40).
4. Адизова С. Р., Ихтиярова Г. А. Морфологическая характеристика плаценты у женщин с преэклампсией // Новый день в медицине. 2020. № 2. С. 26–30.
5. Александрович А. С., Пальцева А. И., Алексинский В. С. Особенности морфологии плаценты у беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2019. № 9. С. 3–15.
6. Анциферова О. Е. [и др.]. Результаты морфологического изучения особенностей структурной организации плаценты крысы на позднем сроке гестации // Вестник Волгоградского государственного медицинского

университета. 2019. № 4 (72). С. 33–36.

7. Анциферова О. Е. [и др.]. Коррекция морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии сочетанным применением триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой // Фармация и фармакология. 2020. № 5 (8). С. 304–315.

8. Арифовна Р. А. Морфофункциональная характеристика сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера при физиологическом и патологическом течении беременности 2020. С. 144.

9. Артемьева К. А. [и др.]. Особенности морфофункционального состояния маточно-плацентарной единицы и эмбриона мыши на ранних сроках экспериментального невынашивания беременности // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. № 3 (9). С. 50–60.

10. Баев О. Р. [и др.]. Способ диагностики преэклампсии на сроках гестации до 34 недели по оценке уровней вазоконстриктора ANG (1-8) и вазодиллятатора ANG (1-7) 2018.

11. Баев О. Р. [и др.]. Содержание внеклеточной ДНК плода в материнской крови и экспрессия ДНК-распознающих ZBP-1 рецепторов в структурах плаценты при преэклампсии и преждевременных родах // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2019. № 3. С. 179–184.

12. Баринаова И. В. [и др.]. Изменения плаценты у беременных с аутоиммунной полигландулярной эндокринопатией // Архив патологии. 2013. № 3 (75). С. 14–17.

13. Баринаова И. В. [и др.]. Плацента при хронической болезни почек у беременных // Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 169–177.

14. Баринаова И. В., Кондриков Н. И. Массивный субхориальный тромбоз // Архив патологии. 2012. № 6 (74). С. 55–58.

15. Баринаова И. В., Котов Ю. Б., Кондриков Н. И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при

антенатальной смерти плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 3 (13). С. 14–19.

16. Батрак Н. В. [и др.]. Медико-социальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2020. (7). С. 79–86.

17. Башмакова Н. В. [и др.]. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. № 3 (17). С. 21–26.

18. Беженарь В. Ф., Иванова Л., Татарова Н. А. Хроническая плацентарная недостаточность: клиника, диагностика и лечение. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. № 6 (20). С. 32–39.

19. Безнощенко Г. Б. [и др.]. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 5 (14). С. 4–8.

20. Белокриницкая Т. Е. [и др.]. Аденокарцинома поджелудочной железы у беременной с метастазами в плаценту: исход для матери и катамнез ребенка // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2018. № 4 (18). С. 80–83.

21. Белопольская М. А. [и др.]. Взаимосвязь между обнаружением маркеров HBV-инфекции в плаценте и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного // Журнал инфектологии. 2021. № 2 (13). С. 95–101.

22. Белоцерковцева Л. Д. [и др.]. Хромосомная патология и ранняя преэклампсия в исходах беременности с прогрессирующей плацентарной недостаточностью // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1 (39). С. 26–33.

23. Белякова К. Л. и др. Взаимодействие НК-клеток, трофобласта и эндотелиальных клеток при ангиогенезе // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2019. – №. 1. – С. 54-62.

24. Бережная Е. В. Морфологические изменения плаценты при экспериментальной преэклампсии на фоне применения фенибуты и мелатонина Санкт-Петербург., 2020. С. 362–363.

25. Буркитова А. М. [и др.]. Особенности строения плаценты при переносимой беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. № 6 (68). С. 72–85.
26. Викторова И. Б., Нестеренко А. В., Зимина В. Н. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 12. С. 8–18.
27. Воеводин С. М. [и др.]. Плацентарная дисфункция у ВИЧ-инфицированных беременных 2018. № 9. С. 41–47.
28. Волощук И. Н. [и др.]. Мезенхимальная дисплазия плаценты // Архив патологии. 2019. № 4 (81). С. 17–25.
29. Волченков Д. А., Тихоновская О. А., Логвинов С. В. Экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста при формировании функциональных кист яичников у женщин // Морфология. 2019. № 2 (155). С. 64–65.
30. Воронцова З. А., Жилиева О. Д., Гуреев А. С. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской и соматической патологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 3 (25). С. 34–43.
31. Вьюшина А. В., Ордян Н. Э. Некоторые аспекты современного состояния проблемы пренатального стресса и роль окислительного стресса в реализации его последствий // Успехи современной биологии. 2021. № 2 (141). С. 133–148.
32. Герасимова А. А. [и др.]. Клиническое значение дифференциации образований яичников у беременных: исходы беременности // Лечебное дело. 2017. № 2. С. 42–47.
33. Герасимова А. А. [и др.]. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта и беременность // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. № 1 (20). С. 152–161.
34. Герасимова А. А., Клименко П. А., Ашрафян Л. А. Доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли яичников у беременных: результаты лечения и исходы родов // Лечебное дело. 2020. № 2. С.

86–96.

35. Гиниятова А. А. [и др.]. Оценка экспрессии факторов апоптоза в трофобласте ворсин хориона и децидуальной ткани в плацентах с аномалиями отделения // Евразийский Союз Ученых. 2018. № 3–1 (48). С. 31–32.

36. Головченко О. [и др.]. Анализ ассоциации полиморфных локусов гена PGR с развитием преэклампсии. // Problemy Reproduktsii. 2022. № 1 (28). С. 29–35.

37. Гориков И. Н. Строение кровеносных сосудов стволовых ворсин плаценты при хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции в период беременности Самара:, 2019. С. 16–21.

38. Гориков И. Н. [и др.]. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. № 4 (81). С. 43–47.

39. Григорьева Н. А., Глухова Т. Н. Особенности функционального состояния тромбоцитов на доклинической стадии преэклампсии // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. № 12 (22). С. 39–43.

40. Григорян О. Р. [и др.]. Дифференциальные особенности патологии плаценты и нарушений маточно-плацентарного кровообращения при сахарном диабете 1-го, 2-го типов и гестационном сахарном диабете // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. № 1 (19). С. 77–82.

41. Гришкина А. А. [и др.]. Морфологические особенности плацент от женщин гестационным сахарным диабетом и гипертензивными нарушениями // Тенденции развития науки и образования. 2020. № 62–1. С. 75–78.

42. Грищенко О. В., Коровой С. В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике // Медицина неотложных состояний. 2011. № 3 (34). С. 33–43.

43. Доброхотова Ю. Э. [и др.]. Особенности васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии // РМЖ. Мать и дитя. 2021. № 1 (4). С. 23–30.

44. Жуковская С. В., Можейко Л. Ф. Патология плаценты при covid-19 //

Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. № 1. С. 15–25.

45. Забелина Т. В. [и др.]. Васкуляризация ворсин при вращении плаценты Красногорск: МЕДИ Экспо, 2021. С. 16–17.

46. Забелина Т. М. [и др.]. Эффективность комплексного компрессионного гемостаза при различных степенях вращении плаценты // Акушерство и гинекология. 2020. № 6. С. 30–36.

47. Захаров С. М., Чечнева М. А., Будыкина Т. С. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. № 6 (19). С. 16–22.

48. Зенкина В. Г., Сахоненко В. А., Зенкин И. С. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. С. 129–129.

49. Зиганшина М. М. [и др.]. Особенности экспрессии фукозилированных гликанов в плаценте при умеренной и тяжелой преэклампсии 2020. С. 16–16.

50. Зиганшина М. М. [и др.]. Сравнительная характеристика экспрессии сиалогликанов в плаценте при преэклампсии и задержке роста плода 2021. С. 17–18.

51. Камилова М. Я. [и др.]. Особенности гистологии плацент и экспрессии факторов ангиогенеза у беременных женщин с рубцом на матке // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2019. № 2 (30) (9). С. 152–158.

52. Каспарова А. Э. [и др.]. Прогрессирующая плацентарная недостаточность-морфологические критерии внутриутробной патологии // Морфология. 2020. № 2–3 (157). С. 95–95.

53. Коган Е. А. [и др.]. Патоморфологические особенности плацент и плацентарных площадок после экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки // Архив патологии. 2020. № 1 (82). С. 23–29.

54. Колобов А. В., Пинчукова А. З., Карев В. Е. Морфологические особенности плаценты человека при кариотипированной трисомии 21-й

хромосомы (синдроме Дауна) // Клиническая патофизиология. 2018. № 2 (24). С. 42–45.

55. Конопляников А. Г. [и др.]. Анализ структуры материнской смертности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. № 3 (19). С. 133–138.

56. Корнюшина Е. А. [и др.]. исследование плаценты у женщин с тромбофилией и невынашиванием // ГИНЕКОЛОГИЯ. 2013. № 6 (15). С. 61.

57. Королькова А. И., Гиндер М. В., Талицких А. А. Материнская смертность в России // Научные исследования и инновации. 2021. № 4. С. 387–391.

58. Кулида Л. В. [и др.]. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. № 1 (19).

59. Кулида Л. В. [и др.]. Способ морфологической диагностики степени тяжести преэклампсии 2019.

60. Кулида Л. В. [и др.]. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2020. № 4 (28). С. 449–461.

61. Кулида Л. В., Майсина А. И., Перетятко Л. П. Патоморфологические параметры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта плаценты при преэклампсии // Детская медицина Северо-Запада. 2018. № 1 (7). С. 185–186.

62. Кулида Л. В., Рокотянская Е. А., Панова И. А. Иммуногистохимические параметры структурной перестройки в плаценте при гипертензивных расстройствах у беременных // Акушерство и гинекология. 2019. № S4. С. 72.

63. Куликова Г. В. [и др.]. Сравнительная характеристика экспрессии фукозилированных гликанов и морфометрических параметров терминальных ворсин плаценты в зависимости от степени тяжести преэклампсии // Бюллетень

экспериментальной биологии и медицины. 2021. № 7 (172). С. 108–114.

64. Липатов И. С. [и др.]. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2017. № 9. С. 64–71.

65. Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Азаматов А. Р. Роль патологической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. № 5 (14). С. 587–599.

66. Луцай Е. Д. [и др.]. К вопросу о морфологии плаценты человека // Оренбургский медицинский вестник. 2021. № 1 (33) (9). С. 10–17.

67. Майсина А. И., Кулида Л. В. Иммуногистохимические параметры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта плаценты при умеренной и тяжелой преэклампсии 2018.С. 9–11.

68. Макаров И. Ю. [и др.]. Морфометрическая характеристика плаценты у женщин, перенесших моно-и микствирусную респираторную инфекцию в период беременности // Архив патологии. 2019. № 4 (81). С. 39–42.

69. Макогон А. А. Синдром задержки развития плода и его связь с хронической плацентарной недостаточностью Новосибирск., 2020.С. 152–154.

70. Маянская С. Д., Ганеева А. В., Габидуллина Р. И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии // Казанский медицинский журнал. 2019. № 3 (100). С. 426–433.

71. Мельников А., Казанцева В. Формирование плаценты человека и преэклампсия. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. № 5 (21).

72. Мельникова В. Ю., Додхоева М. Ф. Иммуногистохимические маркёры и гистологические и морфологические изменения в плаценте женщин, родивших детей с анэнцефалией // Вестник Авиценны. 2020. № 1 (22). С. 22–27.

73. Меркушева Л. И., Козловская Н. Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы) // Нефрология. 2018. № 2 (22). С. 30–38.

74. Милованов А. П. Патологоанатомический анализ причин материнских

смертей // Архив патологии. 2003. (приложение). С. 1–76.

75. Милованов А. П. [и др.]. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности // Морфология. 2011. № 2 (139). С. 72–76.

76. Милованов А. П. [и др.]. Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности // Морфология. 2012. № 5 (142). С. 64–67.

77. Милованов А. П. Цитотрофобластическая инвазия-важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности // Архив патологии. 2019. № 4 (81). С. 5–10.

78. Милованов А. П. [и др.]. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с вросшими ворсинами // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. 2019. № 1 (8). С. 10–18.

79. Милованов А. П., Волощук И. Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) // Архив патологии. 2017. № 1 (79). С. 61–67.

80. Милованов А. П., Добряков А. В. Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России // Архив патологии. 2018. № 2 (80). С. 3–6.

81. Милованов А. П., Ожиганова И. Н. Эмбриохориальная недостаточность: анатомофизиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы // Архив патологии. 2014. № 3 (76). С. 4–8.

82. Михайлова В. А. и др. Цитотоксическая активность НК-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – №. S. – С. 52-52.

83. Михалёва Л. М. [и др.]. Акушерские причины материнской смертности. Результаты патологоанатомических исследований // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. № 4 (19). С. 99–109.

84. Михалева Л. М. [и др.]. Роль экстрагенитальной инфекционной патологии в структуре материнской смертности г. Москвы // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. № 3 (9). С. 34–42.

85. Михалева Л. М. [и др.]. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. 2021. № 2 (10). С. 21–31.

86. Михалёва Л. М., Грачева Н. А., Бирюков А. Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения // Архив патологии. 2018. № 2 (80). С. 11–7.

87. Михеева Н. А. [и др.]. Морфологические реакции лабиринтной зоны плаценты белых крыс на парентеральное введение наночастиц золота разной величины // Морфологические ведомости. 2015. № 3 (23). С. 46–51.

88. Мотрич Т. А. Морфология плаценты и состояние компонентов иммунной системы у беременных с преэклампсией Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2018. С. 58–59.

89. Мухаммад И. [и др.]. Макроскопические морфологические изменения плаценты, ассоциирующиеся с преэклампсией // Медицина и экология. 2020. № 4 (97). С. 107–115.

90. Мухаммад И. [и др.]. Макроскопические и микроскопические морфологические особенности плаценты, ассоциированные с преэклампсией и хроническим гипоксическим повреждением плода // Медицина и экология. 2021. № 1 (98). С. 5–14.

91. Надеев А. П. [и др.]. Патология печени и материнская смертность // Архив патологии. 2018. № 2 (80). С. 43–47.

92. Надеев А. П. [и др.]. Морфологическая диагностика акушерской тромбоэмболии легочной артерии // Судебно-медицинская экспертиза. 2021. № 3 (64). С. 11–16.

93. Назарова А. О. [и др.]. Клинико-морфологическая характеристика плацентарной недостаточности у женщин с угрожающими преждевременными родами // Проблемы репродукции. 2021. № 4 (27). С. 150–155.
94. Неймарк М. И., Акатов А. В., Маркова Е. А. Тромбоэмболия легочной артерии у беременных. История проблемы (обзор литературы по базе данных Pubmed) // Медицинский алфавит. 2018. № 38 (4). С. 40–44.
95. Низяева Н. В. [и др.]. Синдром обратной артериальной перфузии в монохориальной диамниотической плаценте с развитием плода-акардиуса // Архив патологии. 2016. № 5 (78). С. 33–36.
96. Низяева Н. В. [и др.]. Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. № 1 (72). С. 76–83.
97. Низяева Н. В. Гистологические критерии воспалительных изменений ворсинчатого дерева плаценты // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 2. С. 202–207.
98. Низяева Н. В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 3. С. 180–188.
99. Низяева Н. В. [и др.]. Способ диагностики тяжести преэклампсии на основании оценки экспрессии ДНК-распознающих рецепторов DAI-1 в ткани плаценты 2018.
100. Низяева Н. В. [и др.]. Повышение экспрессии TLR8 в ткани плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. № 9 (168). С. 371–375.
101. Низяева Н. В. [и др.]. Особенности экспрессии RIG-1 в ворсинах плаценты при преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. № 6 (167). С. 752–756.
102. Низяева Н. В. [и др.]. RIG-1, молекула, способствующая активации стволовых клеток, снижена в плаценте при преэклампсии // Акушерство и

гинекология. 2019. № S4. С. 50–50.

103. Низяева Н. В. [и др.]. Особенности экспрессии TLR8 в ткани плаценты при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2019. № S4. С. 49–49.

104. Низяева Н. В. [и др.]. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 11. С. 97–106.

105. Низяева Н. В. [и др.]. Структурные особенности плодных оболочек при преждевременных родах // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 8. С. 63–70.

106. Низяева Н. В. [и др.]. Клинико-морфологические особенности плаценты при острой внутриутробной гипоксии в родах // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 12. С. 96–104.

107. Низяева Н. В. [и др.]. Особенности экспрессии TLR9 в плаценте при преэклампсии и задержке роста плода // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 1. С. 70–78.

108. Островская О. В. [и др.]. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при недоношенности // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018. № 70. С. 68–73.

109. Павлова Г. В., Малюгина Е. С., Петрухин В. А. Патоморфологические особенности системы мать-плацента-плод при диффузном токсическом зобе 2015. № 5 (77). С. 14–17.

110. Павлова Н. [и др.]. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (HIF-1 α) в плаценте и ткани мозга плодов при хронической плацентарной недостаточности в условиях эксперимента. // *Проблемы репродукции*. 2022. № 1 (28). С. 36–44.

111. Павлова Т. В. [и др.]. Состояние системы мать-плацента-плод при патологии щитовидной железы у матери // *Архив патологии*. 2012. № 4 (12). С. 34–7.

112. Павлова Т. В. [и др.]. Гемореологические особенности маточно-плацентарного кровотока при тяжелом гестозе // *Архив патологии*. 2014. № 3 (76).

С. 37–40.

113. Павлова Т. В. [и др.]. Маточно-плацентарный кровоток при сахарном диабете у матери 2021. № 1 (83). С. 25–30.

114. Павлова Т. В. [и др.]. Применение атомно-силовой микроскопии в комплексной оценке системы "мать-плацента-плод" при акушерской и эндокринной патологии на фоне беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. № 2 (171). С. 223–227.

115. Павлова Т. В., Малютина Е. С., Петрухин В. А. Использование методов сканирующей микроскопии при исследовании маточно-плацентарных взаимоотношений при гипотиреозе // Архив патологии. 2012. № 4 (12). С. 53–6.

116. Панащатенко А. С. [и др.]. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии // Медицинская иммунология. 2021. № 4 (23). С. 845–852.

117. Перетятко Л. П. [и др.]. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2017. № 4 (25). С. 612–620.

118. Перетятко Л. П. [и др.]. Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы для новорожденных у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. № 1 (18). С. 4–9.

119. Петрухин В. А. [и др.]. Массивный субхориальный тромбоз. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 4 (15). С. 49–54.

120. Погорелова Т. Н. [и др.]. Значение гидролитической деструкции белков субклеточных фракций плаценты в генезе ее дисфункции. // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2021. № 2 (21). С. 21–25.

121. Поликарпов А. В. [и др.]. Статистический сборник 2018 год [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> (дата

обращения: 10.11.2022).

122. Приходько Н. Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. № 74. С. 111–118.

123. Рева И. В. [и др.]. Характеристика развития сосудов эмбриона человека // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 3. С. 189–198.

124. Руденко Е. Е. [и др.]. Особенности экспрессии hla-dr в плаценте при развитии преэклампсии на фоне экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2020. № 1. С. 7–10.

125. Рудюк Л. А., Решетникова О. С. Макроскопические изменения плаценты при беременности, осложненной врожденными пороками сердца // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. 2019. № 1 (8). С. 19–26.

126. Рудюк Л. А., Решетникова О. С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца // Архив патологии. 2019. № 4 (81). С. 33–38.

127. Сакварелидзе Н. Ю. [и др.]. Прогнозирование развития преэклампсии на основе аллельного полиморфизма гена VEGF-A. Клинико-морфологические параллели // Проблемы репродукции. 2020. № 1 (26). С. 68–72.

128. Салимова З. Н. [и др.]. Гистологическая картина плацент и особенности экспрессии CD34+ в клетках эндотелия сосудов хориона беременных с анемией // Вестник Авиценны. 2017. № 3 (19). С. 286–291.

129. Сарыева О. П. [и др.]. Иммуноморфологические аспекты невынашивания беременности поздних сроков // Архив патологии. 2016. № 1 (78). С. 8–12.

130. Свиридова А. В., Константинова О. Д. Патоморфологические особенности плацент при коронавирусной инфекции // Вестник Ивановской

медицинской академии. 2021. № 1 (26). С. 44–47.

131. Сидоренко В. Н., Зенько Л. И. Преди́кторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии // Медицинский журнал. 2020. № 4. С. 15–21.

132. Сидорова И. С. [и др.]. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 3 (14). С. 4–10.

133. Сидорова И. С. [и др.]. Клинико-иммуноморфологические особенности повреждений печени при тяжелой преэклампсии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. № 5 (75). С. 481–489.

134. Сидорова И.С. [и др.]. Современные возможности прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021.№6(21). С.32–43.

135. Синюкова Т. А., Каспарова А. Э., Стародумова В. А. Особенности морфологических изменений плацентарной ткани при восходящем, гематогенно-смешанном путях инфицирования // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1 (35). С. 69–74.

136. Соколов Д. И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. № 3 (56). С. 129–133.

137. Соколов Д. И. Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – №. 2-3. – С. 125-138.

138. Стабаева Л. М. [и др.]. Морфологические особенности васкулогенеза ворсин хориона I триместра в норме и при замершей беременности // ББК 51.1+20.1 Ж 33. 2015. С. 177.

139. Сухих Г. Т. [и др.]. Роль дисфункции стволовых клеток в развитии больших акушерских синдромов // Акушерство и гинекология. 2018. № 7. С. 5–11.

140. Томаева К. Г. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с различными соматотипами // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. № 4 (69). С. 23–28.

141. Траль Т. Г. [и др.]. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета // Сахарный диабет. 2020. № 2 (23). С. 189–195.

142. Третьякова О. С., Гаффарова А. С. Сравнительный анализ материнской смертности в Российской Федерации и Республике Крым // Актуальные проблемы медицины. 2018. № 3 (41). С. 419–428.

143. Туманова У. Н. [и др.]. Методика комплексного компьютерно-томографического и морфологического исследования васкуляризации плаценты МЕДИ Экспо, 2020. С. 134–135.

144. Туманова У. Н., Шувалова М. П., Щеголев А. И. Артериальная гипертензия у беременной и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата за 2012–2016 годы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 10. С. 96–100.

145. Ульянина Е. В., Фаткуллин И. Ф., Ахмадеев Н. Р. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора при задержке роста плода // Доктор. Ру. 2018. № 10 (154). С. 18–21.

146. Филиппов О. С., Гусева Е. В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. // Проблемы репродукции. 2020. № 6–2 (26). С. 8–26.

147. Филиппов О. С., Гусева Е. В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2020 году: первый год пандемии COVID-19. // Проблемы репродукции. 2022. № 1 (28). С. 8–28.

148. Фирсова Н. А., Демина Т. Н., Железная А. А. Роль материнской и фетальной тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода и фетальной тромботической васкулопатии // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 2. С. 19–19а.

149. Хлестова Г. В. [и др.]. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 41–47.

150. Хлестова Г. В. [и др.]. Динамика ренина, ангиотензина II и ангиотензина (1-7) при беременности и предрасположенность к гипертензивным осложнениям // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. № 4 (165). С. 425–427.

151. Хлестова Г. В. [и др.]. Динамика изменений ренина, ангиотензина (1-7) и ангиотензина II при тяжелой и умеренной преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2019. № 1. С. 62–66.

152. Чепка Ю. Л. Прогнозування фетоплацентарної недостатності на основі статистичного багатofакторного комп'ютерного аналізу // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1. – С. 33.

153. Чечнева М. А. [и др.]. Мезенхимальная дисплазия плаценты. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 2 (16). С. 75–82.

154. Шабунина-Басок Н. Р., Романова А. А., Анохина М. В. Количественные показатели и преимущественное распределение ИГХ-маркеров пролиферативной активности и васкулогенеза в структурах ворсинчатого хориона плацент жительниц Крайнего Севера // Детская медицина Северо-Запада. 2018. № 1 (7). С. 350–351.

155. Шатилова И. Г., Милованов А. П., Кадыров М. Плацентарные макрофаги (клетки Кащенко-Гофбауэра) и их роль в патологии // Архив патологии. – 1997. – Т. 59. – № 5. – С. 70-74.

156. Шишкина Е. Ю., Тельпуховская Е. А. Состояние нервного аппарата матки и его роль в развитии преэклампсии (литературный обзор) Новосибирск, 2019. С. 269–271.

157. Щеголев А. И. [и др.]. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии // Архив патологии. 2016. № 1 (78). С. 13–18.

158. Щеголев А. И. [и др.]. Сравнительная характеристика степени васкуляризации ворсин плаценты при гестационной гипертензии и преэклампсии 2019. С. 38–39.

159. Щеголев А. И. [и др.]. Методика комплексного лучевого и морфологического исследования ангиоархитектоники плаценты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. № 3 (169). С. 380–386.

160. Щеголев А. И. [и др.]. Морфологическая характеристика монохориальной диамниотической плаценты при задержке роста плода Красногорск: МЕДИ Экспо, 2020. С. 51–52.

161. Щеголев А. И. [и др.]. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2020. № 6. С. 21–28.

162. Щеголев А. И. [и др.]. Выраженность синцитиальных узелков и экспрессии VEGF в ворсинах плаценты рожениц с COVID-19 зависит от степени её тяжести // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. № 3 (171). С. 386–390.

163. Щеголев А. И. [и др.]. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты рожениц с COVID-19 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. № 7 (172). С. 102–107.

164. Щеголев А. И., Куликова Г. В., Туманова У. Н. Васкуляризация ворсин плаценты родильниц с COVID-19 Красногорск: МЕДИ Экспо, 2021. С. 51–52.

165. Щеголев А. И., Серов В. Н. Клиническая значимость поражений плаценты // Акушерство и гинекология. 2019. № 3. С. 54–62.

166. Щеголев А. И., Туманова У. Н. Роль алкоголя в развитии повреждений плаценты // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 2. С. 208–212.

167. Щеголев А. И., Туманова У. Н., Ляпин В. М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при задержке роста плода // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С. 231–231.

168. Щеголев А. И., Туманова У. Н., Ляпин В. М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии // Гинекология. 2018. № 4 (20). С. 12–18.

169. Щеголев А. И., Туманова У. Н., Мишнёв О. Д. Влияние курения на развитие поражений плаценты // Гинекология. 2018. № 2 (20). С. 34–40.
170. Ali L. E. [и др.]. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019. № 16 (32). С. 2628–2632.
171. Apicella C. [и др.]. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia // International Journal of Molecular Sciences. 2019. № 11 (20). С. 2837.
172. Aplin J. D. [и др.]. Tracking placental development in health and disease // Nature Reviews Endocrinology. 2020. № 9 (16). С. 479–494.
173. Aplin J. D., Jones C. J. Cell dynamics in human villous trophoblast // Human Reproduction Update. 2021. № 5 (27). С. 904–922.
174. Baergen R. N., Burton G. J., Kaplan C. G. Benirschke's Pathology of the Human Placenta / R. N. Baergen, G. J. Burton, C. G. Kaplan, Springer Nature, 2021.
175. Balihallimath R. L. [и др.]. Placental morphometry determines the birth weight // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2013. № 11 (7). С. 2428.
176. Bargunam P., Jigalur P., Reddy P. Proportionality of Clinical Outcome and Placental Changes to the Increasing Severity of Maternal Hypertension-An Observational Study // Turkish Journal of Pathology. 2021. № 1 (1).
177. Baur R. Morphometry of the placental exchange area / R. Baur, Springer Science & Business Media, 2012.
178. Bayoumi M. A. A. [и др.]. Effect of Maternal Preeclampsia on Hematological Profile of Newborns in Qatar // BioMed Research International. 2020. (2020). С. 1–6.
179. Bebell L. M. [и др.]. Placental Decidual Arteriopathy and Vascular Endothelial Growth Factor A Expression Among Women With or Without Human Immunodeficiency Virus // The Journal of infectious diseases. 2021. № Supplement_6 (224). С. S694–S700.
180. Bender H. G. [и др.]. Obliterative angiopathy of placental stem villi

(author's transl) // *Archiv fur Gynakologie*. 1976. № 2 (221). С. 145–159.

181. Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. *Architecture of normal villous trees* Springer, 2012. С. 101–144.

182. Bhattacharjee J. [и др.]. Physical activity differentially regulates VEGF, PlGF, and their receptors in the human placenta // *Physiological Reports*. 2021. № 2 (9).

183. Borovkova E., Schegolev A. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of gravidas with obesity // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018. № 3 (11). С. 1153–1158.

184. Boyd T. K. The placenta in intrauterine demise // *Apmis*. 2018. № 7 (126). С. 621–625.

185. Brosens I. [и др.]. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011. № 3 (204). С. 193–201.

186. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019. № 5 (221). С. 437–456.

187. Burke S. D. [и др.]. A mouse model of placenta accreta spectrum // *Placenta*. 2020. (99). С. 8–15.

188. Burton G. J. [и др.]. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications // *BMJ*. 2019. С. 12381.

189. Burton G. J., Jones C. J. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009. № 1 (48). С. 28–37.

190. Carrasco-Wong I. [и др.]. Syncytiotrophoblast stress in early onset preeclampsia: The issues perpetuating the syndrome // *Placenta*. 2021. (113). С. 57–66.

191. Carroll A. [и др.]. Morphological and functional changes in placentas from prolonged pregnancies // *Placenta*. 2022.

192. Catov J. M. [и др.]. Preterm birth with placental evidence of malperfusion is associated with cardiovascular risk factors after pregnancy: a prospective cohort study

// BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2018. № 8 (125). С. 1009–1017.

193. Charest P. L. [и др.]. Histomorphologic analysis of the late-term rat fetus and placenta // *Toxicologic Pathology*. 2018. № 2 (46). С. 158–168.

194. Charnock-Jones D. S., Kaufmann P., Mayhew T. M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation // *Placenta*. 2004. № 2–3 (25). С. 103–113.

195. Cheng S.-B. [и др.]. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors // *Cell Death & Disease*. 2019. № 12 (10). С. 927.

196. Chmait R., Randolph L. Potter's Pathology of the fetus, infant and child // *JAMA*. 2007. № 20 (298). С. 2422–2427.

197. Colvin B. N. [и др.]. Oleate attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in placental trophoblasts // *Reproduction*. 2017.

198. Dahlstrøm B. [и др.]. Placenta weight in pre-eclampsia // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2008. № 6 (87). С. 608–611.

199. De Clercq K. [и др.]. Double-label immunohistochemistry to assess labyrinth structure of the mouse placenta with stereology // *Placenta*. 2020. (94). С. 44–47.

200. Debebe S. K. [и др.]. Wharton's jelly area and its association with placental morphometry and pathology // *Placenta*. 2020. (94). С. 34–38.

201. Del Gobbo A. [и др.]. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy induces vascular alterations and impaired development of placental villi: A preliminary histopathological study // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. (250). С. 155–161.

202. Demir R. [и др.]. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi // *Cells Tissues Organs*. 1989. № 3 (136). С. 190–203.

203. Demir R., Seval Y., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta // *Acta histochemica*. 2007. № 4 (109). С. 257–265.

204. Ding H. [и др.]. Correlation of amniotic fluid index and placental aquaporin 1 levels in terms of preeclampsia // *Placenta*. 2022. (117). С. 169–178.
205. Donthi D. [и др.]. An Objective Histopathological Scoring System for Placental Pathology in Pre-Eclampsia and Eclampsia // *Cureus*. 2020. № 10 (12).
206. Ducray J. F., 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 // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011. № 1 (156). С. 29–34.
207. Dunk C. E. [и др.]. P-Glycoprotein (P-gp)/ABCB 1 plays a functional role in extravillous trophoblast (EVT) invasion and is decreased in the pre-eclamptic placenta // *Journal of cellular and molecular medicine*. 2018. № 11 (22). С. 5378–5393.
208. Elgari M. M., Khabour O. F., Alhag S. M. Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns // *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019. № 1 (41). С. 58–61.
209. Ernst L. M. [и др.]. *Color Atlas of Human Fetal and Neonatal Histology* / L. M. Ernst, E. D. Ruchelli, C. K. Carreon, D. S. Huff, Springer Nature, 2019.
210. Ezeigwe C. O. [и др.]. Placental peripartum pathologies in women with preeclampsia and eclampsia // *Obstetrics and gynecology international*. 2018. (2018).
211. Falco M. L. [и др.]. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017. № 3 (50). С. 295–301.
212. Gheorman L., Pleşea I. E., Gheorman V. Histopathological considerations of placenta in pregnancy with diabetes // *Rom J Morphol Embryol*. 2012. № 2 (53). С. 329–336.
213. Gilbert-Barness E., Debich-Spicer D. *Embryo and fetal pathology: color atlas with ultrasound correlation* / E. Gilbert-Barness, D. Debich-Spicer, Cambridge University Press, 2004.
214. Gilbert-Barness E., Debich-Spicer D. E. *Handbook of pediatric autopsy pathology* / E. Gilbert-Barness, D. E. Debich-Spicer, Springer, 2005.

215. Güven D. [и др.]. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy // *Biotechnic & Histochemistry*. 2018. № 3 (93). С. 198–210.
216. Gyselaers W., Thilaganathan B. Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome // *The Journal of Physiology*. 2019. № 18 (597). С. 4695–4714.
217. Haase K. [и др.]. Pericytes Contribute to Dysfunction in a Human 3D Model of Placental Microvasculature through VEGF-Ang-Tie2 Signaling // *Advanced Science*. 2019. № 23 (6). С. 1900878.
218. Han C. [и др.]. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models // *Haematologica*. 2020. № 6 (105). С. 1686–1694.
219. Haque A. U. [и др.]. Pathology of chorionic villi in spontaneous abortions // *International Journal of Pathology*. 2004. № 1 (2). С. 5–9.
220. Herman H. G. [и др.]. Gestational diabetes mellitus in in-vitro fertilization pregnancies—Clinical and placental histological characteristics // *Placenta*. 2022. (117). С. 156–160.
221. Hu C. [и др.]. Nox2 impairs VEGF-A-induced angiogenesis in placenta via mitochondrial ROS-STAT3 pathway // *Redox Biology*. 2021. (45). С. 102051.
222. Huang Z. [и др.]. Placental Angiogenesis in Mammals: A Review of the Regulatory Effects of Signaling Pathways and Functional Nutrients // *Advances in Nutrition*. 2021. № 6 (12). С. 2415–2434.
223. Husain A. N., Stocker J. T. *Color atlas of pediatric pathology* / A. N. Husain, J. T. Stocker, Demos Medical Publishing, 2011.
224. Ives C. W. [и др.]. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations // *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. № 14 (76). С. 1690–1702.
225. Jaiman S. [и др.]. Disorders of placental villous maturation are present in one-third of cases with spontaneous preterm labor // *Journal of Perinatal Medicine*. 2021. № 4 (49). С. 412–430.
226. Jena M. K. [и др.]. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic

Approaches Targeting the Placenta // *Biomolecules*. 2020. № 6 (10). С. 953.

227. Kasture V. [и др.]. Placental apoptotic markers are associated with placental morphometry // *Placenta*. 2021. (115). С. 1–11.

228. Kaufmann P., Mayhew T. M., Charnock-Jones D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy // *Placenta*. 2004. № 2–3 (25). С. 114–126.

229. Khong T. Y. *The perinatal necropsy* Springer, 2015.С. 15–46.

230. Khong T. Y. et al. (ed.). *Pathology of the placenta: a practical guide*. – New York : Springer, 2019. – С. 103-108.

231. Khong T. Y. *Perinatal Pathology* Springer, 2022.С. 1–5.

232. Kierszenbaum A. L. *Histology and cell biology: an introduction to pathology* / A. L. Kierszenbaum, 5th edition-е изд., St. Louis, MO: Elsevier Inc, 2019.

233. Kulikova G. V. [и др.]. Features the glycome of syncytiotrophoblast in the placental terminal villi during early-onset and late-onset foetal growth restriction // *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*. 2019. № S1 (475). С. 166–166.

234. Kulikova G. V. [и др.]. Comparative Characteristics of the Expression of Fucosylated Glycans and Morphometric Parameters of Terminal Placental Villi Depending on the Severity of Preeclampsia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. № 1 (172). С. 90–95.

235. Kupper N. [и др.]. Advanced placental explant culture and extracellular vesicle analysis to decipher preeclampsia // *Placenta*. 2021. (112). С. e54.

236. Kuzmina I. Y., Hubina-Vakulik G. I., Burton G. J. Placental morphometry and Doppler flow velocimetry in cases of chronic human fetal hypoxia // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005. № 2 (120). С. 139–145.

237. KV A. K., Kavitha S., Sreekanth K. S. Regulatory proteins in placental angiogenesis // *Biomedicine*. 2021. № 4 (41). С. 694–700.

238. Lager S. [и др.]. Abnormal placental CD8+ T-cell infiltration is a feature of fetal growth restriction and pre-eclampsia // *The Journal of Physiology*. 2020. № 23

(598). С. 5555–5571.

239. Leavey K., Gynspan D., Cox B. J. Both “canonical” and “immunological” preeclampsia subtypes demonstrate changes in placental immune cell composition // *Placenta*. 2019. (83). С. 53–56.

240. Li H. [и др.]. Proteome Profiling of Serum Exosomes from Newborns Delivered by Mothers with Preeclampsia // *Current Proteomics*. 2022. № 3 (19). С. 281–288.

241. Mai B., Alrais M., Tchakarov A. A Case Report of Fetal Thrombotic Vasculopathy in a COVID Placenta // *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2021. № 4 (51). С. 570–572.

242. Martinovic J. *Practical manual of fetal pathology* / J. Martinovic, Springer, 2021.

243. Matyas M. [и др.]. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. № 2 (11). С. 452.

244. Mayhew T. M. [и др.]. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia // *Placenta*. 2004. № 10 (25). С. 829–833.

245. Melchiorre K., Giorgione V., Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022. № 2 (226). С. S954–S962.

246. Moffett A., Burton G. J. *The Placental Bed* // *Benirschke's Pathology of the Human Placenta*. – Springer, Cham, 2022. – С. 143-170.

247. Moloney A. [и др.]. The predictive value of sonographic placental markers for adverse pregnancy outcome in women with chronic kidney disease // *Pregnancy Hypertension*. 2020. (20). С. 27–35.

248. Moodley M., Moodley J., Naicker T. Neutrophil extracellular traps: The synergy source in the placentae of HIV infected women with pre-eclampsia // *Pregnancy Hypertension*. 2020. (20). С. 69–74.

249. Moser G. [и др.]. Extravillous trophoblasts invade more than uterine

arteries: evidence for the invasion of uterine veins // *Histochemistry and cell biology*. 2017. № 3 (147). С. 353–366.

250. Mukosera G. T. [и др.]. Nitric oxide metabolism in the human placenta during aberrant maternal inflammation // *The Journal of Physiology*. 2020. № 11 (598). С. 2223–2241.

251. Nakashima A. [и др.]. Aggrephagy Deficiency in the Placenta: A New Pathogenesis of Preeclampsia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. № 5 (22). С. 2432.

252. Nirupama R. [и др.]. Preeclampsia: Pathophysiology and management // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021. № 2 (50). С. 101975.

253. Nizyaeva N. V. [и др.]. Morphological and immunohistochemical features of foetal membranes in the pathogenesis of preterm labor // *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*. 2018. № S1 (473). С. 306–306.

254. Nizyaeva N. V. [и др.]. Change in OncomicroRNA expression in the placenta during preeclampsia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. № 6 (165). С. 793–797.

255. Nizyaeva N. V. [и др.]. TLR8 expression in placental samples in cases of preeclampsia and in intrauterine foetus growth restriction // *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*. 2019. № S1 (475). С. 85–85.

256. Nizyaeva N. V. [и др.]. Peculiarities of the expression of TLR4 and inhibitor of TLR-Cascade tollip in the placenta in early and late-onset preeclampsia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019. № 4 (166). С. 507–511.

257. Novac M. V. [и др.]. Placental findings in pregnancies complicated with IUGR-histopathological and immunohistochemical analysis. // *Romanian Journal of Morphology and Embryology= Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*. 2018. № 3 (59). С. 715–720.

258. Pazinato F. M. [и др.]. Histomorphometry of the placental vasculature and microcotyledons in Thoroughbred mares with chronic laminitis // *Theriogenology*.

2017. (91). С. 77–81.

259. Phipps E. A. [и др.]. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // *Nature Reviews Nephrology*. 2019. № 5 (15). С. 275–289.

260. Poon L. C. [и др.]. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019. № S1 (145). С. 1–33.

261. Portelli M., Baron B. Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns // *Journal of Pregnancy*. 2018. (2018). С. 1–23.

262. Rana S. [и др.]. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // *Circulation Research*. 2019. № 7 (124). С. 1094–1112.

263. Redline R. W. [и др.]. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus // *Modern Pathology*. 2021. № 6 (34). С. 1074–1092.

264. Redline R. W., Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update // *Apmis*. 2018. № 7 (126). С. 561–569.

265. Redman C. W. Preeclampsia and the placenta/Redman CW // *Placenta*. 1991. (1991). С. 301u308.

266. Ren Z. [и др.]. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia // *Theranostics*. 2021. № 10 (11). С. 5028–5044.

267. Reshetnikova O., Rudiuk L. Assessment of the vascular endothelial growth factor expression and proliferation index in the placental villi syncytiotrophoblast under circulatory hypoxia conditions SPRINGER ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, NY, UNITED STATES, 2021.C. S156–S157.

268. Rubrecht A. E., Seifert R. P., Shenoy A. Maternal Hematologic Neoplasms during Pregnancy: Histologic Findings in the Placenta // *Placenta*. 2021. (104). С. 195–

198.

269. Salavati N. [и др.]. The relationship between human placental morphometry and ultrasonic measurements of utero-placental blood flow and fetal growth // *Placenta*. 2016. (38). С. 41–48.

270. Salavati N. [и др.]. The possible role of placental morphometry in the detection of fetal growth restriction // *Frontiers in physiology*. 2019. (9). С. 1884.

271. Salvolini E. [и др.]. Nitric oxide synthase and VEGF expression in full-term placentas of obese women // *Histochemistry and Cell Biology*. 2019. № 6 (152). С. 415–422.

272. Scherjon S. [и др.]. Gastrointestinal stromal tumor in pregnancy: a case report // *Case reports in medicine*. 2009. (2009).

273. Scifres C. M. [и др.]. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus // *Placenta*. 2017. (49). С. 10–15.

274. Shaheen A. A. M., Myers R. P. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study // *Liver International*. 2010. № 2 (30). С. 275–283.

275. Shchegolev A. I. [и др.]. Comparative characteristics of the villi vascularisation in monochorionic diamniotic twin pregnancies with selective birth weight discordance // *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*. 2019. № S1 (475). С. 165–165.

276. Siebert J. R. *The Pediatric and Perinatal Autopsy Manual* // *Pediatric and Developmental Pathology*. 2014. № 6 (17). С. 496.

277. Smáráson A. K. [и др.]. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1993. № 10 (100). С. 943–949.

278. Snoep M. C. [и др.]. Placenta morphology and biomarkers in pregnancies with congenital heart disease—A systematic review // *Placenta*. 2021. (112). С. 189–196.

279. Spinillo A. [и др.]. The impact of placental massive perivillous fibrin deposition on neonatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction //

Placenta. 2019. (87). С. 46–52.

280. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // *Journal of Reproductive Immunology*. 2019. (134–135). С. 1–10.

281. Stanek J. Placental pathology varies in hypertensive conditions of pregnancy // *Virchows Archiv*. 2018. № 3 (472). С. 415–423.

282. Stevens D. U. [и др.]. Understanding decidual vasculopathy and the link to preeclampsia: A review // *Placenta*. 2020. (97). С. 95–100.

283. Tan D. [и др.]. CUL4A enhances human trophoblast migration and is associated with pre-eclampsia // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2017. № 10 (10). С. 10544.

284. Tan J., Surti B., Saab S. Pregnancy and cirrhosis // *Liver Transplantation*. 2008. № 8 (14). С. 1081–1091.

285. Teasdale F. Histomorphometry of the human placenta in maternal preeclampsia // *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985. № 1 (152). С. 25–31.

286. Tersigni C. [и др.]. HLA-DR is aberrantly expressed at feto-maternal interface in pre-eclampsia // *Journal of reproductive immunology*. 2018. (129). С. 48–52.

287. Tian T. [и др.]. Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study // *Pregnancy Hypertension*. 2020. (19). С. 131–137.

288. Tral T. G. [и др.]. Molecular and morphological peculiarities of chronic placental insufficiency formation caused by different types of diabetes mellitus // *Diabetes mellitus*. 2020. № 2 (23). С. 185–191.

289. Travaglino A. [и др.]. Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019. (234). С. 200–206.

290. Umaphathy A. [и др.]. Mesenchymal stem/stromal cells from the placentae of growth restricted pregnancies are poor stimulators of angiogenesis // *Stem Cell*

Reviews and Reports. 2020. № 3 (16). С. 557–568.

291. Umapathy A., Chamley L. W., James J. L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies // *Angiogenesis*. 2020. № 2 (23). С. 105–117.

292. Vaz S. A., Dotters-Katz S. K., Kuller J. A. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy // *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2017. № 3 (72). С. 194–201.

293. Vik T. [и др.]. The Placenta in Neonatal Encephalopathy: A Case–Control Study // *The Journal of Pediatrics*. 2018. (202). С. 77-85.e3.

294. Vøgg R. O. B. [и др.]. Maternal Hypertensive Disorders of Pregnancy and Cardiac Structure and Function in the Newborn // *JACC: Advances*. 2022. № 3 (1). С. 100059.

295. Wardinger J. E., Ambati S. Placental insufficiency StatPearls Publishing, 2021.

296. Wiles K. [и др.]. Placental and endothelial biomarkers for the prediction of superimposed pre-eclampsia in chronic kidney disease // *Pregnancy Hypertension*. 2021. (24). С. 58–64.

297. Wiles K. S., Nelson-Piercy C., Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease // *Nature Reviews Nephrology*. 2018. № 3 (14). С. 165–184.

298. Wu D. [и др.]. Hypoxia-induced microRNA-141 regulates trophoblast apoptosis, invasion, and vascularization by blocking CXCL12 β /CXCR2/4 signal transduction // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019. (116). С. 108836.

299. Xiao Y., Zhang X. Association Between Maternal Glucose/Lipid Metabolism Parameters and Abnormal Newborn Birth Weight in Gestational Diabetes Complicated by Preeclampsia: A Retrospective Analysis of 248 Cases // *Diabetes Therapy*. 2020. № 4 (11). С. 905–914.

300. Yilgwan C. S. [и др.]. Profile of congenital heart disease in infants born following exposure to preeclampsia // *PLOS ONE*. 2020. № 3 (15). С. e0229987.

301. Zarkavelis G., Petrakis D., Pavlidis N. Gastrointestinal stromal tumors during pregnancy: a systematic review of an uncommon but treatable malignancy // *Clinical and Translational Oncology*. 2015. № 10 (17). C. 757–762.

302. Zhang P. Decidual Vasculopathy in Preeclampsia and Spiral Artery Remodeling Revisited: Shallow Invasion versus Failure of Involution // *American Journal of Perinatology Reports*. 2018. № 04 (08). C. e241–e246.