

*На правах рукописи*

**ВОРОНОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**

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

3.3.2 – патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

----- (оборотная сторона обложки) -----

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Михалева Людмила Михайловна**

**Оппоненты:**

доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

**Барина Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом  
патоморфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
"Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени  
Д.О. Отта"

**Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени  
академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_ 2023 года в \_\_ часов на заседании диссертационного  
совета (24.1.204.02) Научно-исследовательского института морфологии человека имени  
академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»  
по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-исследовательского  
института морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр  
хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте <http://www.med.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

**Косырева Анна Михайловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Адизова С.Р. и соавт., 2020; Баринаева И.В. и соавт., 2013; Батрак Н.В. и соавт., 2020; Конопляников А. Г. и соавт., 2020; Королькова А. И. и соавт., 2021]. 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% [Михалёва Л. М. и соавт., 2020; Филиппов О.С. и соавт., 2022]. В развивающихся странах преэклампсия остается ведущей причиной (40-80%) материнской летальности [Bargunam P. et al, 2021; Brosens I. et al, 2011; Charnock-Jones D. S. et al, 2004; Gilbert-Barness E., Debich-Spicer D. E., 2005].

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 [Милованов А. П., 2003; Милованов А. П., Добряков А. В., 2018; Михалева Л. М. и соавт., 2018, 2020, 2021; Надеев А. П. и соавт., 2018].

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 [Aplin J. D. et al, 2020; Burton G. J. et al, 2019].

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 [Brosens I. et al, 2011; Burton G. J. et al, 2019]. 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 [Apicella C. et al, 2019; Aplin J. D. et al, 2020].

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 [Benirschke K. et al, 2012; Vebell L. M. et al, 2021; Baur R., 2012; Bhattacharjee J. et al, 2021; Гориков И. Н., 2019; Колобов А. В. и соавт., 2018]. Многие авторы считают морфологическим субстратом плацентарной патологии при преэклампсии - нарушение процессов апоптоза и клеточной пролиферации [Барина И. В. и соавт., 2020; Вьюшина А. В., Ордян Н. Э., 2021; Герасимова А. А. и соавт., 2017; Григорьева Н. А., Глухова Т. Н., 2020]. 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 [Александрович А. С. и соавт., 2019; Анциферова О. Е. и соавт., 2019]. 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 [Анциферова О. Е. и соавт., 2019; Романова А. А., 2020; Белокриницкая Т. Е. и соавт., 2018; Щеголев А. И. и соавт., 2021; Щеголев А. И., Туманова У. Н., 2018].

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 [Анциферова О. Е. и соавт., 2019; Гориков И. Н. и соавт., 2019; Макаров И. Ю. и соавт., 2019; Островская О. В. и соавт., 2018; Щеголев А. И. и соавт., 2021; Baur R., 2012].

## Цель исследования

Целью исследования является проведение комплексного клинико-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 клинко-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 клинко-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.

### **Степень достоверности и апробация диссертации**

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.

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.

### **Внедрение результатов в практику**

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре судебной медицины, кафедре акушерства и гинекологии №1, № 3, факультета последиplomного 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.

### **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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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)).

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 основной 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.

### Морфологический метод исследования

Плаценты подвергались макро- и микроскопическому изучению по общепринятой методике. Вычисляли плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) – отношение массы плаценты к массе плода.

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 стандартному протоколу с последующим заключением под покровное 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. 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 [Милованов А. П. и соавт., 2012].

### **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 B 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-Sp, опорных-So); площади просвета капилляров (Скап), артериол (Sa), венул (Sv) и их количество; диаметры просветов венул (Dv) 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).

### **Иммуногистохимическое исследование**

Для объективизации оценки сосудов опорных ворсин плаценты, в исследовании использованы следующие иммуногистохимические маркеры: моноклональное антитело к CD34, (clone QVEnd/10) - для более четкого выявления капиллярного русла ворсин; моноклональное антитело к VEGF-A (clone VG 1, разведение 1:100) фирмы Dako, для оценки распределения указанного фактора роста сосудов в плаценте; 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. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивался полуколичественным способом в баллах: 0-отсутствие реакции, 1-слабая реакция, 2-умеренная реакция, 3-выраженная реакция маркер-позитивных клеток.

### **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).

Допплерометрическая регистрация маточно-плацентарного кровотока у беременных исследуемых групп проводилась с использованием ультразвукового диагностического прибора «Аloka SD SSD 3500» (Япония). Исследования производились до и после проводимого лечения, в сроки 30–37 недель беременности.

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

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

На первом этапе изучения морфологических изменений в плацентах при преэклампсии разной степени тяжести была проведена органометрия. Органометрические показатели плацент отражены в Таблице 1.

Таблица 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 <sup>2</sup> )	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*

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), ППК варьировал в пределах нормальных значений, площадь материнской поверхности была увеличена на 46,7% и колебалась в диапазоне 350–375 см<sup>2</sup>. 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 350 мл, ППК и ПМП были снижены относительно группы сравнения на 22,5% и 20,6% соответственно. 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%, а ПМП и ППК – на 18,2% и 23,8% (Рисунок 1).

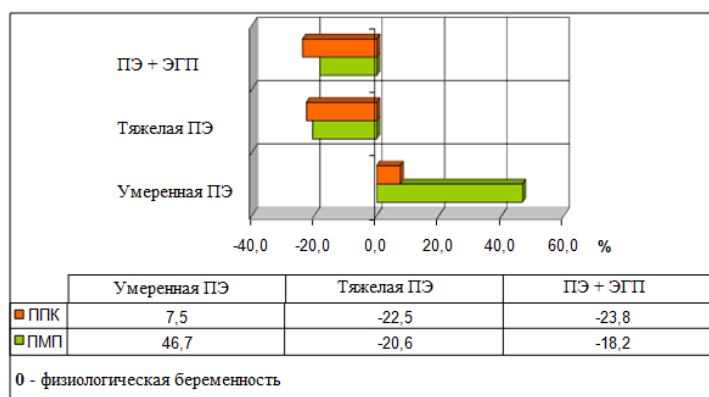
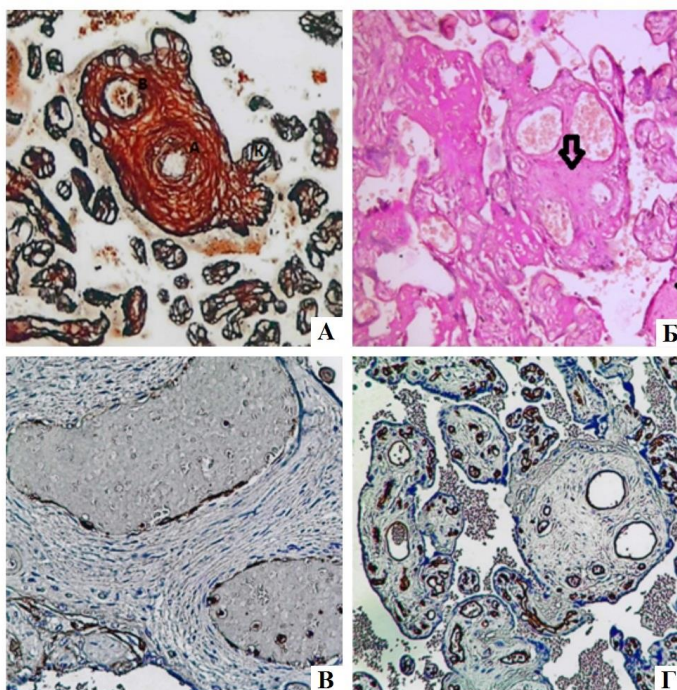


Рисунок 1 – Отличие плацентарно-плодового коэффициента (ППК) и площади материнской поверхности (ПМП) плаценты при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

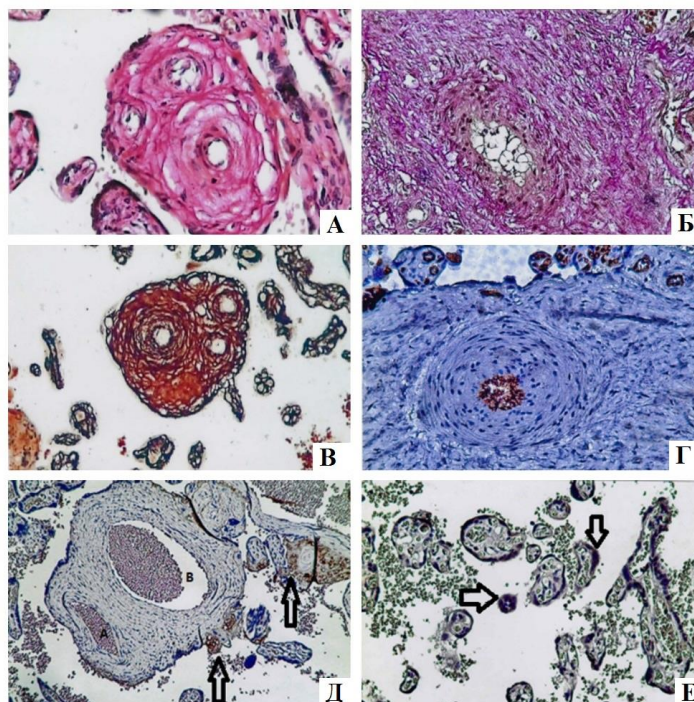
В результате проведенного морфологического исследования установлены параметры основных структурных элементов плацент в группе сравнения при физиологической беременности, позволяющие характеризовать их морфофункциональное состояние. Основные морфометрические параметры гистологического строения исследуемых 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 (Рисунок 2).



**Рисунок 2** а – микроскопический вид опорной ворсины 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, ув. х 200; б - микроскопический вид промежуточных и терминальных ворсин при физиологической беременности, слабое накопление ШИК-позитивного материала в строме ворсин (→), ШИК-реакция, ув. х 200; в - иммуногистохимическое исследование эндотелиоцитов артериол и венул опорной ворсины 2 порядка с антителами к VEGF-A при физиологической беременности, ув. х 200 ; г - иммуногистохимическое исследование эндотелиоцитов сосудов опорных, промежуточных и терминальных ветвей ворсин плаценты с антителами к CD34 при физиологической беременности, ув. х 100

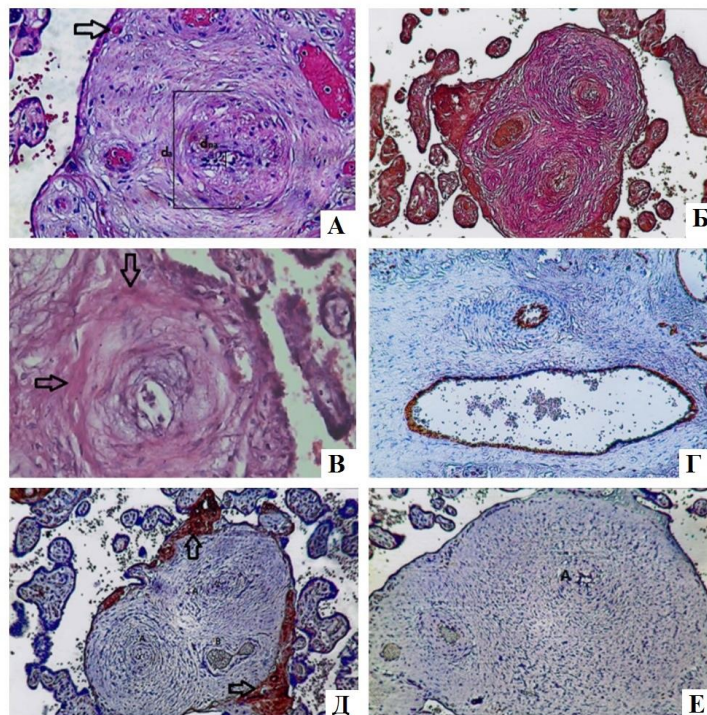
В опорных ворсинах 2 и 3 уровня подгруппы с умеренной преэклампсией часто регистрировался отек мышечной оболочки с образованием разнокалиберных “пустот” в составе миоцитов и ближайшей зоне коллагеновой стромы (Рисунок 3 а, б), уплотнение которой более четко выявлено при серебрении по Футу, где помимо рыхло расположенных ретикулиновых волокон, окруженных миоцитами, также определялись волокна в большем количестве и в отдалении от артериол и венул (Рисунок 3 в). При ШИК-реакции выявлено накопление ШИК-позитивного материала в базальных мембранах стенок сосудов опорных ворсин, с тенденцией к уменьшению их просвета.



**Рисунок 3 а** – микроскопический вид опорной ворсины 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, ув. х 200; б - микроскопический вид эндотелия, образующего 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, ув. х 200; в - микроскопический вид опорной ворсины 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, ув. х 100; г - иммуногистохимическое исследование гиперплазии эндотелиальных клеток с антителами к CD34, почти полностью заполняющей просвет артериолы в плаценте при умеренной преэклампсии, ув. х 200; д - иммуногистохимическое исследование в клетках плаценты с антителами к VEGF-A при умеренной преэклампсии: негативная реакция в эндотелии артериолы (А) и расширенной вены (В) в опорной ворсине 2 порядка, положительная реакция в элементах клеточного островка (→), ув. х 100; е - иммуногистохимическое исследование в клетках синцитиотрофобласта терминальных ворсин, а также в свободных симпластах (→) с антителами к e-NOS в плаценте с умеренной преэклампсией, ув. х 200

В плацентах с умеренной преэклампсией выявляются нарушения в созревании структур ворсинчатого дерева, 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 (Рисунок 3 г), преимущественной эктазией венул, слабой иммуноэкспрессией VEGF-A, и умеренной иммуноположительной реакцией e-NOS в тех структурах, которые граничат с материнской кровью (Рисунок 3 д, е).

Из 50 плацент в группе с тяжелой преэклампсией выявлены 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.



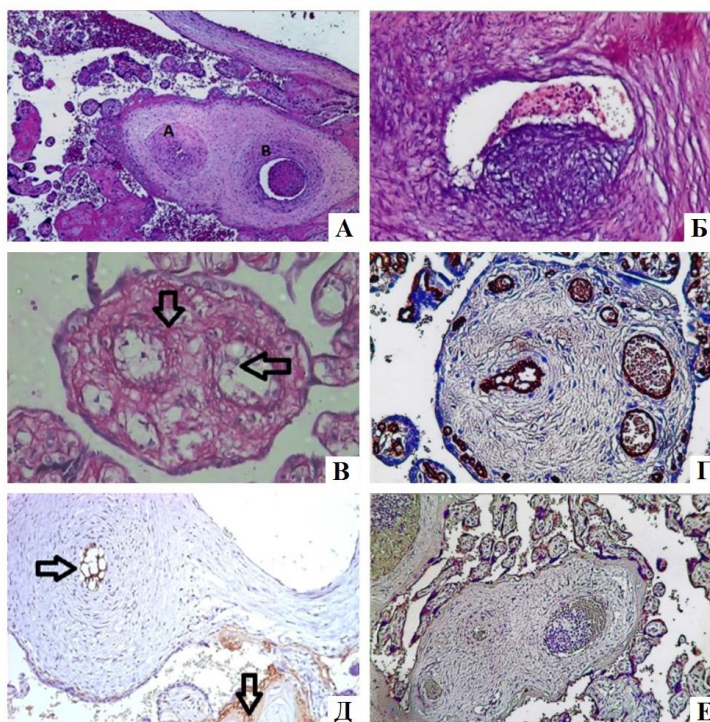
**Рисунок 4 а** – микроскопический вид опорной ворсины 2 порядка с облитерацией просвета на 90% (dp), гипертрофией мышечной оболочки(da), отеком и расширенной парасосудистой капиллярной сетью (→), стазом эритроцитов плода в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска гематоксилином и эозином, ув. x 200; б - микроскопический вид облитерационной ангиопатии артериол с выраженным фиброзом стромы (циркулярные коллагеновые муфты) в плаценте при тяжелой преэклампсии, окраска по ван Гизону, ув. x 100; в - микроскопический вид опорной ворсины 2 порядка с накоплением ШИК-позитивного материал в периваскулярной строме в плаценте при тяжелой преэклампсии, ШИК-реакция, ув. x 200; г - иммуногистохимическое исследование в клетках артериол с узким просветом, гиперплазией и десквамацией эндотелия, рядом резко эктазированной венулы с относительно равномерной линией эндотелия с антителами к CD34 в плаценте при тяжелой преэклампсии, ув. x 200; д - иммуногистохимическое исследование в фибриноиде (→), замещающем дефекты СТФ вокруг опорной ворсины с тотальной облитерацией 2-х артериол (А) при сохранном просвете венулы (В) с антителами к VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии: положительная реакция, ув. x 200; е - иммуногистохимическое исследование с антителами к e-NOS в истонченном покровном эпителии опорных ворсин 2 порядка, гиперплазия эндотелиоцитов в узком просвете артериолы (А) в плаценте при тяжелой преэклампсии, ув. x 100

В большинстве микропрепаратов данной группы плацент преобладали мелкие терминальные ветви, порой с хаотичной ориентацией, большим количеством инволютивных синцитиальных узелков - морфологический эквивалент местного снижения кровоснабжения. 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 4 а).

Уплотнение коллагенового футляра более заметно при окраске по ван Гизону, где ориентировка коллагеновых волокон повторяет концентрический характер мышечной оболочки артериол (Рисунок 4 б). При ШИК-реакции в стенке сосудов и строме опорных ворсин отмечается резкое накопление ШИК-позитивного материала (Рисунок 4 в). Важным

структурным феноменом было расширение капиллярного русла вокруг облитерированной артериолы и эктазированной венулы капиллярной сети, которые представлены, главным образом, капиллярами-синусоидами в непосредственной близости от эпителиального покрова опорной ворсины (Рисунок 4 г). В некоторых опорных ворсинах наблюдалась резко выраженная облитерационная ангиопатия с щелевидным просветом сосудов. В промежуточных и терминальных ворсинах капиллярного русла эта сеть была редуцирована, представлена узкими, центрально расположенными капиллярами, которые практически не участвовали в формировании СКМ.

Данная группа плацент с тяжелой преэклампсией 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 более четкие структурные нарушения сосудов опорных ворсин с выявлением большего количества облитерационных ангиопатий, при иммуновизуализации - меньшего числа положительных клеток и клеток-продуцентов VEGF и e-NOS (Рисунок 4 е, д).



**Рисунок 5 а** – микроскопический вид частично обтурирующего смешанного тромба 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, ув. х 100; **б** - микроскопический вид опорной ворсины, 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, ув. х 400; **в** - микроскопический вид опорной ворсины 3 порядка: накопление ШИК-позитивного материала, отек, гиперплазия эндотелия в просвет сосудов в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, ШИК-реакция, ув. х 200; **г** - иммуногистохимическое исследование с антителами к CD34 пролиферация эндотелиоцитов в узком просвете артериолы при наличии эктазированных венул, расширение парасосудистого капиллярного русла в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией, ув. х 200; **д** - иммуногистохимическое исследование с антителами к VEGF-A в плаценте при тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией: положительная реакция в фибриноиде,

внутрисосудистые септы в просвете артериолы (→), ув. х 200; е - иммуногистохимическое исследование с антителами к 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, ув. х 100

При анализе группы плацент с тяжелой ПЭ в сочетании с ЭГП система опорных ворсин в целом соответствовала 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 (Рисунок 5 а). В других артериолах часто выявлялись субэндотелиальные неравномерные подушкообразные утолщения, выбухающие в их просвет (Рисунок 5 б), накопление ШИК-позитивного материала (Рисунок 5 в). Данная группа плацент 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 (Рисунок 5 г). 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 (Рисунок 5 д, е).

В работе была проанализирована динамика микроморфометрических показателей площадей опорных, промежуточных и терминальных ворсин и их сосудов при ПЭ различной степени тяжести, которая коррелирует с исследованиями других авторов [Mayhew T. M. et al, 2004; Salavati N. et al, 2016; Salavati N. et al, 2019; Pazinato F. M. et al, 2017].

Таблица 2 – 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 <sup>2</sup> )	1,65±0,09	1,98±0,12*	1,46±0,14	1,41±0,13*
Sарт, (мм <sup>2</sup> )	0,024±0,001	0,025±0,002	0,018±0,002*	0,017±0,002*
Sап, (мм <sup>2</sup> )	0,019±0,002	0,019±0,001	0,011±0,002*	0,009±0,001*
Sв, (мм <sup>2</sup> )	0,116±0,02	0,152±0,03*	0,182±0,06*	0,172±0,02*
Sвп, (мм <sup>2</sup> )	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; Сап – площадь поперечного сечения артериолы; Sв – площадь просвета венулы; Sвп – площадь поперечного сечения венулы; Сап/ 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 (Таблица 2).

Таблица 3 – 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,  $p < 0,05$

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  $1,26 \pm 0,06$  (Таблица 3). 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. 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 6. При преэклампсии тяжелой степени и сочетании ее с экстрагенитальной патологией облитерационная ангиопатия была выражена в большей мере в опорных ворсинах.

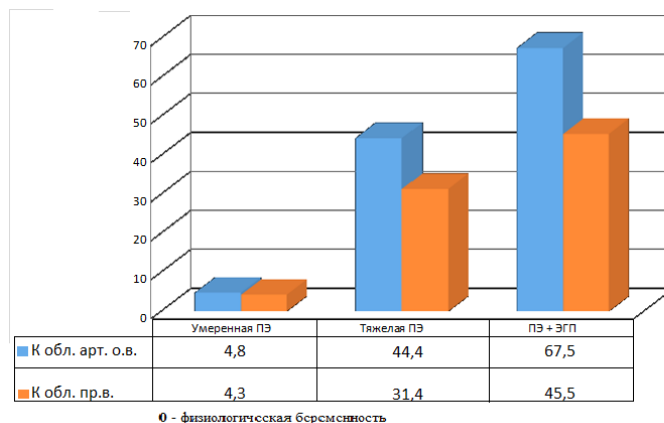


Рисунок 6 – Отличие коэффициента облитерации артериол в опорных ворсинах (К обл. о. в.) и в промежуточных (К обл. пр. в.) при преэклампсии разной степени тяжести от группы с физиологической беременностью (%)

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% перцентиля одновременно повышает и значимость отклонения показателя для выявления облитерации просветов артериол. Диагностически значимый диапазон колебания коэффициента облитерации при преэклампсии разной тяжести для артериол опорных ворсин составил 1,18–1,34. При превышении коэффициента облитерации артериол опорных ворсин более 1,34, можно говорить уже о повышенных значениях показателя относительно нормы. Как известно, сужение просвета артериолы более чем на 50% от нормального значения вызывает ишемические изменения в соответствующем регионе питания. Для опорных ворсин коэффициент облитерации, при достижении которого просвет артериол суживается на 50%, составил 1,89.

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. Значимость структурных изменений сосудов плаценты при преэклампсии для состояния плода и новорожденного диктовала необходимость создания двух моделей прогнозирования развития облитерационной ангиопатии в плаценте. 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 (Таблица 4).

Таблица 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
NO нейтрофилов крови, нмоль/ $2 \cdot 10^5$ клеток	0,01	-0,01
Множественный коэффициент корреляции, r	0,84 p<0,001	0,83 p<0,001
Множественный коэффициент детерминации, r	0,85 p<0,001	0,87 p<0,001
F-критерий, p	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

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 автоматически рассчитать величину коэффициента облитерации артериол опорных ворсин плаценты (патент на изобретение № 2440576 от 20.01.2012 г.). Нами 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 7.

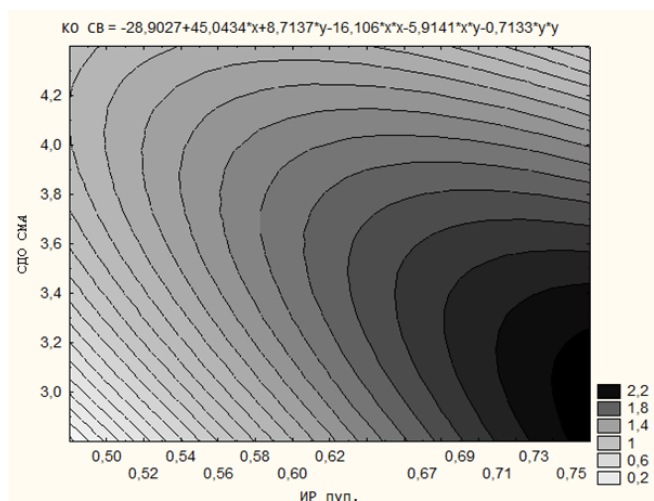


Рисунок 7 – Стратификационная карта зон для определения коэффициента облитерации артериол опорных ворсин 1 и 2 порядка плаценты по значениям индекса резистентности пуповинной артерии и систоло-диастолическому отношению в средней мозговой артерии

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 [Милованов А.П. и соавт., 2018; Камилова М. Я. и соавт., 2019; Кулида Л. В. и соавт., 2019; Bhattacharjee J. et al, 2021]. 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. 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. [Михалёва Л. М. и соавт., 2020; Низяева Н. В. и соавт., 2019; Павлова Н. и соавт., 2022; Хлестова Г. В. и соавт., 2017; Charest P. L. et al, 2018; Chmait R. et al, 2007].

## 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 клиничко-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).

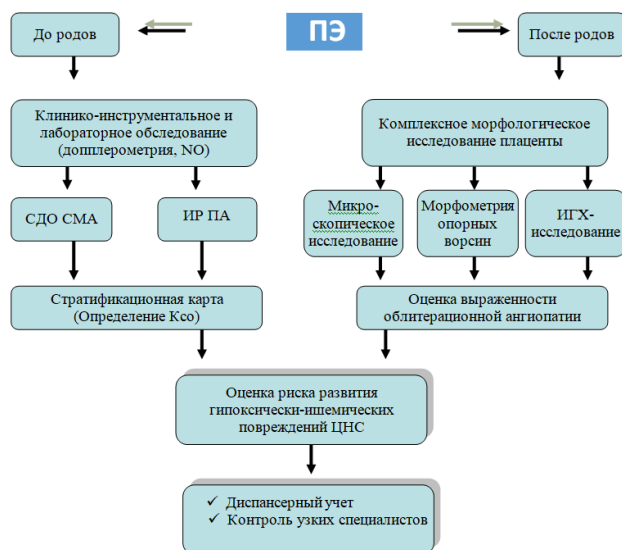


Схема 1 – Алгоритм прогнозирования риска гипоксически-ишемических повреждений ЦНС у новорожденного

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Воронова О.В.**, Дерижанова И. С. Морфометрический анализ состояния сосудов ворсин хориона при гестозах //Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16. – №. 3. – С. 46-47.
2. Власюк М.Е., Пакус И.О., Рыжков С.В., **Воронова О.В.**, Моисеенко С.Н., Бережная О.Г. Патоморфологическое исследование плацент и их сосудов у беременных при пиелонефрите в условиях консервативной и эндохирургической тактики лечения //Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17. – №. 4. – С. 125-127.
3. **Воронова О.В.** Патоморфологические изменения плаценты при гестозах //Известия Кабардино-Балкарского государственного университета. – 2012. – Т. 2. – №. 3-С. – С. 27-30.
4. **Воронова О.В.**, Будник А. Ф. Морфометрическое исследование сосудов створовых ворсин хориона при преэклампсии разной степени тяжести //Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №. 6-2 (60). – С. 59-61.
5. **Воронова О.В.**, Акименко М. А. Облитерационная ангиопатия сосудов створовых ворсин плаценты при преэклампсии //Морфология. – 2019. – Т. 155. – №. 2. – С. 65-66.
6. **Воронова О.В.**, Милованов А. П., Михалева Л. М. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии //Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2022. – Т. 11. – №. 3. – С. 30-44.

### Другие публикации

1. **Воронова О.В.**, Дерижанова И. С. Морфометрические изменения сосудов плаценты при гестозах //Материалы научно-практической конференции «Проблемы репродуктивного здоровья женщин». 2008г.

2. **Воронова О.В.**, Дерижанова И. С. Морфометрические изменения сосудов плаценты при гестозах // *Материалы научно-практической конференции «Проблемы репродуктивного здоровья женщин»*. 2008г
3. **Воронова О.В.**, Резникова Г.Л., Грива Р.А., Будник А.Ф. Морфометрическое исследование сосудов створчатых ворсин хориона при преэклампсии // *Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов // Челябинск. – 2017. – Т. 1. – С. 68-70*
4. **Воронова О.В.** и др. Морфологическое состояние сосудистого русла плаценты при преэклампсии // *Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»*. – 2021. – С. 13-14.
5. **Воронова О.В.**, Акименко М. А., Муренец В. А. Морфологические изменения сосудов опорных ворсин плаценты при антенатальной гибели плода у женщин с преэклампсией // *Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»*. – 2022. – С. 14-15.
6. **Воронова О.В.**, Милованов А.П., Михалева Л.М. Патоморфологическая характеристика опорных ворсин плаценты при преэклампсии // *Материалы VI Съезда Российского общества патологоанатомов*. –М: Группа МДВ, 2022.–224 с. ISBN 978-5-906748-21-8. – 2022. – С. 225.
7. **Воронова О.В.**, Михалёва Л. М. Анализ морфологических изменений плацент при преэклампсии: прогноз для новорождённого // *Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»*. – 2022. – С. 19-20.
8. **Voronova O.**, Mikhaleva L. The role of preeclamptic stem villi oblitative angiopathy in the prognosis of newborn status. 34th European Congress of Pathology–Abstracts // *Virchows Archiv*. – 2022. – С. S89.
9. **Voronova O.**, Mikhaleva L. Immunohistochemical characteristics of the vessels of the supporting villi of the placenta during preeclampsia. 34th European Congress of Pathology–Abstracts // *Virchows Archiv*. –2022. – С. S89.

### **Изобретения**

1. Патент на изобретение №2440576. Способ прогнозирования синдрома ишемически-гипоксического повреждения ЦНС у новорожденных. **Воронова О.В.**, Рыжков С.В., Власюк М.Е., Порываева М.Ю., Демидов С.И., Куцев С.И. Заявка № 2010114713, приоритет изобретения 09 ноября 2010 г., зарегистрировано 20 января 2012 г., срок действия патента истекает 09 ноября 2030 г.
2. Патент на изобретение №2782114. Способ определения типа сосудистого ремоделирования артерий створчатых 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.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ – иммуногистохимия

ИР – индекс резистентности

ОА – облитерационная ангиопатия

ПМП – площадь материнской поверхности

ППК – плацентарно-плодовый коэффициент

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

СКМ – синцитиокапиллярные мембраны

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ШИК – Шифф-йодная кислота

ЭГП – экстрагенитальная патология

CD – кластер дифференцировки

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

NO – оксид азота

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

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