Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

На правах рукописи

РУДЮК

Людмила Александровна

Органо- и гистометрия компонентов последа у матерей с врождёнными пороками сердца и после их хирургической коррекции

3.3.2 – Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

проф., д. м. н. Решетникова Ольга Сергеевна

Калининград, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О	
ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В	
ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ	
ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ИХ	
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1. Корригированный и не корригированный врождённый	
порок сердца при беременности	18
1.2. Ремоделирование гемодинамики при физиологическом	
течении беременности	20
1.3. Осложнения гестации, родов и послеродового периода,	
возникающие при беременности с врождёнными пороками	
сердца	27
1.4 Состояние здоровья детей, родившихся при гестации,	
осложнённой врождёнными пороками сердца	28
1.5. Структурно-функциональная организация плаценты при	
врождённых пороках	39
1.6. Молекулярные маркеры функционального состояния	
плаценты	38
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Обоснование цели исследования	49
2.2. Общая характеристика исследуемых групп	50
2.3. Методы исследования	51
2.3.1 Макроскопическое исследование	54
2.3.2 Органометрия	54
2.3.3 Пробоподготовка	54
2.2.4 Световая микроскопия	55

2.3.5. Стереометрическое исследование	56
2.3.6 Компьютерная морфометрия	56
2.3.7 Имуногистохимческое исследование	57
2.3.8 Статистическая обработка данных	59
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ	
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ТЕЧЕНИЯ	
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ПЕРЕНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У	
ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ПРИ	
ИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ	62
3.1. Структура пороков сердца у беременных женщин	62
3.2. Социальный портрет и гестационные исходы у родильниц	
основной группы и группы сравнения	65
Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН ОСНОВНОЙ ГРУППЫ	
ИССЛЕДОВАНИЯ	74
4.1. Обзорная макроскопия и микроскопическая характеристика	
последов при беременности, осложнённой неоперированным	
врождённым пороком сердца	74
4.2. Обзорная макроскопия и микроскопическая характеристика	
последов при беременности, протекающей на фоне	
корригированного врождённого порока сердца	103
Глава 5. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
ВИЛЛЕЗНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ	
ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ КАК	
НАЛИЧИЕМ НЕОПЕРИРОВАННОГО ВРОЖДЁННОГО	
ПОРОКА СЕРДЦА, ТАК И ПРИ ЕГО ХИРУРГИЧЕСКОЙ	
КОРРЕКЦИИ	134
5.1. Экспрессия VGEF-A в ворсинчатом хорионе	134
5.2. Экспрессия CD 34 в ворсинчатом хорионе	137

5.3. Экспрессия α-SMA в ворсинчатом хорионе	140
5.4. Экспрессия Collagen III и Collagen IV в ворсинчатом	
хорионе	142
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	149
ВЫВОДЫ	178
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	180
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	181

Перечень условных сокращений

АД – артериальное давление

АДд. – диастолическое артериальное давление

АДп – пульсовое артериальное давление

АДс. – систолическое артериальное давление

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПС – врождённый порок сердца

ВПС кор. — врождённый порок сердца с хирургической коррекцией

ГС – группа сравнения

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ИВКВ — индекс васкуляризации концевых ворсин

ИГХ – иммуногистохимия

ККВ — количество капилляров в одной ворсине

МВП — межворсинчатое пространство

ИЦТ – интерстициальный цитотрофобласт

МОК – минутный объём крови

ППК – плацентарно-плодовый коэффициент

СКМ – синцитиокапиллярные мембраны

СКУ – синцитиокапиллярные узлы

СОК – систолический объём крови

ТВ – терминальные ворсины

ХПН — хроническая плацентарная недостаточность

ЧСС – число сердечных сокращений

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

CD34 — маркер эндотелиальных клеток

Collagen III — коллаген III типа

Collagen IV — коллаген IV типа

 $p^{\bullet} < 0.05$ — уровень статистической значимости по сравнению с ГС

- уровень статистической значимости по сравнению с 1

р*<0,05 группой

α-SMA – актин гладкомышечных клеток

S КВВ – площадь одного капилляра в ворсине

VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исслелования

Современная демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется кризисными явлениями, сопровождающимися падением рождаемости и снижением продолжительности жизни населения страны [101]. В связи с этим, правительством РФ объявлены ряд инициатив, направленных на повышение рождаемости и заботу о будущем поколениях россиян. Становится очевидным, что позитивные сдвиги возможны при активном участии системы здравоохранения страны в решении проблем профилактики осложнений беременности, снижения перинатальной заболеваемости и смертности [86,91].

Акушерская практика свидетельствует, что важнейшей причиной патологического течения гестации являются экстрагенитальные заболевания матери [187]. Среди них ведущее значение имеет сердечно-сосудистая патология. Частота её по данным разных авторов колеблется, нередко превышая 50% [86,91].

Врождённые и приобретенные пороки сердца - наиболее распространенные нозологические формы сердечно-сосудистых заболеваний в периоде гестации, с заметной тенденцией роста их частоты [25,39,117]. Этому во многом способстуют успехи кардиохирургии, расширяющие возможности реализации материнства у данного контингента пациенток [5,26,61,90].

Беременность на фоне врожденных пороков сердца (ВПС) является фактором риска, как для матери, так и для плода. Известно, что даже при физиологической гестации нагрузка на сердечно-сосудистую систему увеличивается [117]. И если в норме её адаптационные возможности позволяют компенсировать меняющиеся условия гемодинамики, то у женщин с ВПС высока вероятность развития процессов дизадаптации системы кровообращения [37,51,86,90,170].

Изменение гомеостаза материнского организма в условиях циркуляторных расстройств стимулирует компенсаторно-приспособительные процессы в фетоплацентарном комплексе, успешность которых влияет на исход беременности и родов [87,143,162,187,198,240]. Так, недостаточность адаптационных резервов плаценты при беременности, осложнённой ВПС, сопровождается высоким риском перинатальных потерь [48,56]. Напротив, адекватное структурно-функциональное ремоделирование ворсинчатого хориона лежит в основе позитивного прогноза рождения жизнеспособного ребенка даже при наличии у матери ВПС [25,97].

Вместе с тем, многие вопросы сущности и механизмов морфофункциональной перестройки васкуляризации ворсин при гестации на фоне ВПС у беременных женщин остаются не вполне изученными [25,42,49,64,97,114]. Необходимы дальнейшие исследования ремоделирования сосудистого русла в условиях хирургической коррекции гемодинамических расстройств, обусловленных ВПС.

Изучение особенностей васкуляризации ворсин при корригированных ВПС может служить основой для разработки патогенетически обоснованных методов коррекции фетоплацентарной недостаточности.

Степень разработанности темы исследования

Влияние кислородной недостаточности на структурнофункциональные характеристики фетоплацентарного комплекса описано в отечественных И зарубежных научных публикациях, имеющих фундаментальный, так и прикладной характер. В большинстве работ рассматриваются процессы адаптации плаценты в ответ на патологические обусловленные гемической, токсической и гипоксической изменения, гипоксиями материнского организма [29,85,139-140,159,177,205,216].

Циркуляторная гипоксия, как стимул компенсаторноприспособительных реакций в плацентарном звене системы «мать-плацентаплод», стала предметом изучения в случаях фоновых сердечно-сосудистых заболеваний беременных. Среди болезней сердца в ряде исследований отмечен ВПС, лежащий в основе повреждения структур ворсинчатого хориона [42,49,51]. При этом публикации, посвященные морфологическим особенностям последов при ВПС, нередко носят фрагментарный характер. Так, авторы обращают внимание на признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН), явления которой регистрируются даже при своевременной хирургической коррекции ВПС [25,97].Однако большинстве научных работ плацента изучалась в контексте акушерскобеременных $B\Pi C$, гинекологического профиля c без подробного рассмотрения морфогенеза структурных изменений.

Резюмируя сказанное, считаем, возможным заключить, что выбранное морфологического исследования особенностей нами направление стромально-сосудистого ремоделированияпри ВПС, включая случаи их хирургической коррекции, с использованием методов стереоморфометрии и иммуногистохимии (ИГХ), с экстраполяцией на течение беременности, родов, раннего неонатального периода новорожденных следует рассматривать как актуальное.

Цель исследования

Определить механизмы повреждения и адаптивного сосудистого ремоделирования фетоплацентарной системы при циркуляторной гипоксии, обусловленной ВПС у матери, включая случаи хирургической коррекции порока.

Задачи исследования

1. Провести клинико-статистический анализ репродуктивного и соматического здоровья женщин с ВПС и в случаях хирургической

коррекции пороков, оценить особенности состояния гемодинамики в течение беременности.

- 2. Установить органометрические отличия последов родильниц с ВПС, в том числе и при его хирургической коррекции, в сравнении с физиологической гестацией.
- 3. Определить маркеры структурного повреждения в условиях циркуляторной гипоксии у женщин, беременность которых протекала при отсутствии оперативного лечения ВПС.
- 4. Охарактеризовать морфометрические параметры адаптивного ремоделирования сосудов терминальных ворсин в плацентах женщин с неоперированным ВПС.
- 5. Исследовать экспрессию факторов, связанных с ангиогенезом, и характер структурной перестройки экстрацеллюлярного матрикса в концевых отделах ворсинчатого хориона в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной неоперированным ВПС.
- 6. Провести системный морфологический анализ с определением морфометрических параметров плацент женщин с хирургической коррекцией ВПС для регистрации патологических процессов.
- 7. Выявить признаки структурной перестройки сосудистого русла в условиях компенсаторного ремоделирования у матерей с корВПС.
- 8. Дать сравнительную ИГХ характеристику экспрессии маркеров VGEF-A, CD34, α-SMA, Collagen III и Collagen IV при корригированном ВПС у матери.

Научная новизна исследования

Представлена сравнительная характеристика фетоплацентарной системы в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной ВПС у матери и при его хирургической коррекции.

Отмечена зависимость развития хронической плацентарной недостаточности с низкими показателями объемов сосудистого русла от наличия в анамнезе хирургической коррекции ВПС до наступления гестации.

Установлены морфологические и иммуногистохимические особенности ремоделирования сосудов терминальных ворсин при беременности, осложненной ВПС, в том числе при наличии хирургической коррекции порока.

Отмечена компенсаторно-приспособительная структурная перестройка экстрацеллюлярного матрикса к условиям циркуляторной гипоксии.

Определена клинико-морфологическая параллель между интенсивностью проявлений сосудистых реакций плацент и изменениями материнской гемодинамики, что сопровождалось частотой осложнений течения беременности и родов женщин с коррегированными и неоперированными ВПС.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследование плацент женщин, страдающих ВПС, позволило раскрыть фундаментальные основы структурно-функциональной адаптации фетоплацентарного комплекса к циркуляторной гипоксии, развивающейся в организме беременной.

Проведенный анализ морфологических изменений в плаценте на разных уровнях ее структурной организации и их сопоставление с данными клинических исходов позволил выделить сравнительные морфологические признаки сосудисто-стромального ремоделирования у женщин с ВПС, включая случаи хирургической коррекции порока.

У женщин с неоперированными ВПС патоморфологические характеристики ворсинчатого дерева рассматриваются в качестве факторов риска патологического развития беременности, служат важным ориентиром

для акушеров-гинекологов в планировании предгравидарной подготовки, ведения беременности, коррекции возникающих осложнений.

Использование врачом-патологоантомом разработанных морфологических и иммуногистохимических критериев повреждения и адаптации ворсинчатого объективизировать хориона позволит патологоанатомическую диагностику гипоксических состояний В фетоплацентарном комплексе. Материалы исследования ΜΟΓΥΤ использованы в научных целях, при составлении руководств, чтении лекций и проведении занятий по гистологии, патологической анатомии, физиологии, акушерству и гинекологии в высших учебных заведениях медицинского профиля.

Методология исследования

Методология диссертационного исследования заключалась В комплексном анализе влияния гипоксии на единую функциональную систему «мать-плацента-плод», так как это наиболее распространённый фактор структурных изменений органов плода, нарушений равития ребёнка не только в неонатальном, но и в более поздние периоды его жизни. Данный подход позволил изучить сдвиги в кислородном гомеостазе системы и оценить спектр приспособительных реакций, развивающихся в период гестации в организме беременной женщины, страдающей циркуляторной гипоксией. Теоретической основой исследования служили труды зарубежных авторов патологической отечественных и ПО анатомии, эмбриологии, плацентологии, акушерству и гинекологии. В результате систематизации и анализа материалов публикаций была сформулирована цель работы установление механизмов повреждения И адаптивногососудистого ремоделирования фетоплацентарной системы при циркуляторной гипоксии, обусловленной ВПС у матерей и при их хирургической коррекции. В работе применены морфологические методы, в

том числе: гистологические, стереморфометрические, иммуногистохимические, а также методы статического анализа.

Объектом исследования явились плаценты, полученные после срочных самопроизвольных родову женщин с ВПС, которые были распределены на группы в зависимости от наличия факта проведения хирургической коррекции порока до наступления гестации. Предмет исследования — васкуляризация ворсин плаценты в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной основным заболеванием у матери.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1. Сосудисто-стромальные реакции в плацентах женщин с ВПС сопровождаются мальперфузией с клиническими признаками хронической плацентарной недостаточности. Такие последы характеризуются гипоплазией пупочного канатика, атерозом стволовых ворсин, замедленным созреванием ворсинчатого дерева с недостаточной васкуляризацией терминальных ворсин, центральным расположением сосудов в строме и утолщением синцитиокапиллярных мембран (СКМ). Данные изменения сочетаются с расстройствами материнской гемодинамики в межворсинчатом пространстве (МВП).
- 2. В плацентах женщин с ВПС, на фоне циркуляторной гипоксии, развиваются разнообразные патоморфологические изменения, а также адаптивное ремоделирование сосудистого русла и экстрацеллюлярного матрикса. При этом, удовлетворительные показатели капилляризации ворсин, способствующие адекватному трансплацентарному обмену веществ и газов между матерью и плодом, устанавливаются в случаях хирургической коррекции ВПС. Указанная группа наблюдений по своим клиникоморфологическим параметрам близка к адаптированному контингенту беременных.

3. Оптимальный уровень компенсаторно-приспособительных реакций плацент женщин с хирургической коррекцией ВПС наблюдается на уровне васкуляризации пуповины, стволовых ворсин И гистогематического (плацентарного) барьера ворсинчатого дерева. Отмечается структурная гетерогенность компенсаторно-приспособительных реакций ворсинчатого хориона: последы данной группы характеризуются включением периферических отделов плацентарного диска в процессы адаптации, до конца гестации регистрируются признаки неоангиогенеза гиперваскуляризацией стромы терминальных ворсин (ТВ), формированием полноценных синцитиокапиллярных мембран (СКМ). Указанные изменения позволяют сохранить уровень трансплацентарного обмена, достаточный для успешного завершения гестации, рождения живого, без признаков патологии ребенка.

Степень достоверности результатов исследования

В ходе исследования структурная организация последов изучалась на различных уровнях, в том числе: органном, тканевом и клеточном. Для достижения поставленных задач применяли различные морфологические методы: гистологический, стереоморфометрический, иммуногистохимический с приложением комплекса клинических и инструментальных методов. Объективность полученных результатов исследования подкреплена достаточной выборкой исследуемого материала плацент (n=54). Полученные данные были проверены с применением программ Microsoft Excel XP и Statistica 10,0. При анализе достоверности полученных данных проверялось подчинение их закону нормального распределения Гаусса с использованием W-критерий согласия Шапиро-Уилки. При нормальном распределении случайной непрерывной величины использовался классический параметрический t-критерий Стьюдента. В случаях отсутствия нормального распределения признаков использовали непараметрический критерий МаннаУитни. Для анализа линейной связи вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при p<0,05.

Апробация работы

Основные положения и результаты проведенного исследования были научно-практической доложены И обсуждены на международной конференции студентов молодых учёных «Актуальные И теоретической и клинической медицины» (Суми, 10–12 квітня) в 2012 и 2013 годах; XXXI International Congress of the IAP and 28th Congress of the ESP 25-29th September 2016, Cologne, Germany; I Международной научнопрактической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования: гипотезы, проблемы, результаты» (Новосибирск 2017г.); Международной научно-практической конференции "Студенческая наука - 2017", (Санкт-Петербург 2017г.); V Съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017г.); XX международной научно-практической конференции «Человек и его здоровье», (Санкт-Петербург 2017г.); 29-th European Congress of Pathology 02 - 06 September 2017, Amsterdam; 30-th European Congress of Pathology 08 - 12 September 2018, Bilbao; XI Пленуме Российского общества патологоанатомов «Клинические, патологоанатомические и юридические аспекты ятрогений, врачебных ошибок и расхождений диагнозов» (Самара 2019r.); 31st European Congress of Pathology 07-11 September 2019, Nice, France, где в рамках конкурса молодых учёных доклад был удостоен гранта Европейского общества патологов; 32-nd Congress of the ESP and XXXIII International Congress of the IAP 6 - 8 December 2020, Glasgow, UK проходящего в виртуальном режиме, где в рамках конкурса молодых учёных доклад был удостоен гранта Европейского общества патологов.

Личный вклад автора

Автором проработаны и обобщены современные данные литературных источников по данной теме. Проанализированы 54 обменных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных, женщин – страдающих ВПС и, в том числе, при их хирургической коррекции. Проведены морфологические исследования всех плацент (макроскопические, микроскопические, стереоморфометрические и иммуногистохимические). В ходе исследований автором были освоены: метод стереоморфометрии и микрофотосъемки на современном цифровом оборудовании, основы статистического анализа. Самостоятельно автором выполнено 90% работы над диссертацией.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2 — патологическая анатомия.

Структура и объем диссертации

Материал изложен на 207 страницах машинописного текста, иллюстрирован 71 рисунками, 15 таблицами, 3 схемами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методик, трёх глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Библиография включает 250 источника (137 отечественных и 113 зарубежных публикаций).

Публикации и внедрение

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертаций.

Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомических отделений: ГБУЗ «Клиническая областная больница Калининградской области», МБУЗ «Патолого-анатомическое бюро» г. Таганрога, ГУЗ «Липецкая городская больница скорой медицинской помощи №1». Полученные материалы исследования используются: на кафедре фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», кафедре патологической анатомии и судебной медицины ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» и на кафедре хирургии с курсом патологической анатомии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» г. Минск.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Корригированный и не корригированный врождённый порок сердца при беременности

Социально-экономические условия жизни людей, неблагоприятные экологические факторы нередко оказывают негативное влияние на здоровье населения в целом и, в первую очередь, на женщин репродуктивного возраста [16,47,62,86]. В настоящее время в Российской Федерации отмечена положительная динамика снижения коэффициента материнской смертности при неуклонном росте числа экстрагенитальных заболеваний [86,132].

Внедрение современных алгоритмов профилактических мероприятий по предотвращению развития экстрагенитальной патологии у беременных возможно на основе полидисциплинарного подхода. Успех в решении возникающих на фоне гестации проблем возможен при принятии врачами различных специальностей адекватных и своевременных мер, предупреждающих развитие критических состояний, угрожающих жизни матери и плода, а также при патогенетически обоснованном выборе эффективных методов лечения патологии [82,103].

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к наиболее частой экстрагенитальной патологии, и по данным различных авторов, диагностируются у 51,7% беременных [86,91,115,117].

Как известно, наличие болезней сердечно - сосудистой системы у беременной женщины зачастую приводит к развитию тяжелых, нередко фатальных осложнений со стороны матери, плода и новорожденного [18,103].

Однако результаты клинических исследований показали, что большинство женщин с ВПС при определенных условиях в состоянии перенести

беременность и роды без ущерба для здоровья [4,50,55,58,218,246]. В первую очередь это касается больных с хирургической коррекцией сердечной патологии [63].

При раннем проведении хирургического вмешательства большинство пациенток с ВПС достигают детородного возраста, имеют высокие шансы успешного развития гестации [26,63,114,117,188,196,217].

Клиническая практика свидетельствует, что у многих женщин с операцией сердца в анамнезе сохраняются остаточные гемодинамические нарушения разной степени выраженности. Нередко у них отмечаются отклонения, вызванные хирургическим лечением, которые следует исследовать до наступления беременности [63,86,97,113,117-118,226,246].

Вместе с тем, операция на сердце, выполняемая во время беременности, остаётся вынужденной мерой, поскольку степень риска её выше, чем вне беременности. Это связано с тем, что у таких пациенток в послеоперационном периоде высок риск развития сердечной декомпенсации, мерцательной аритмии, гипохромной анемии, септических осложнений [24,58,81, 99].

Практические вопросы, касающиеся вопросов мониторинга беременности, её пролонгирования, сроков и метода родоразрешения у этих женщин, крайне важны и требуют участия специалистов разного профиля — кардиолога, терапевта, акушера, анестезиолога, а нередко и кардиохирурга [59,63,103,131,180]. При этом, важно учитывать клинико-морфологические характеристики врожденного порока, патогенетические механизмы развития возможных осложнений.

Несмотря на многообразие форм ВПС, ряд исследователей, как отечественных, так и зарубежных в своих работах объединяют случаи в зависимости от наличия ранее проведенной хирургической коррекции [42,51,54,218]. Необходимо подчёркнуть, что беременность, развивающаяся в условиях циркуляторных расстройств, обусловленных основным заболеванием, необходимо более детально исследовать для предотвращения как перинатальных, так и материнских потерь.

Есть все основания полагать, что выявление патологоанатомических маркеров адаптации и декомпенсации в фетоплацентарном комплексе на фоне гестационных гемодинамических расстройств возможно при учете комплекса морфофункциональных характеристик системы «мать - плацента - плод» в условиях неосложненной беременности и родов.

1.2. Ремоделирование гемодинамики при физиологическом течении беременности

В норме, при наступлении беременности, сердечно-сосудистая система здоровых женщин претерпевает существенные изменения [14,37,113,132,180]. Гемодинамическая трансформация у беременной является физиологической, обусловлена появлением маточно-плацентарного круга кровообращения [214]. Данный процесс обусловлен различными факторами и представляет собой приспособительную реакцию организма женщины на компенсацию метаболических затрат в связи с развитием плода и возможной кровопотерей в родах [132,170].

Новая зародившаяся и развивающаяся жизнь в утробе беременной женщины диктует необходимость адекватного ремоделирования системы транспорта оксигенированной крови в организме матери, плаценте и тканях плода. Это приводит к активации основного обмена и увеличению потребности в кислороде [76,80]. Данные показатели постепенно увеличиваются в течение всей гестации и достигают максимума к моменту родов, превышая исходный уровень на 15-30% [90,117-118]. При этом, выявляется прямая зависимость между степенью увеличения потребления кислорода матерью и массой тела плода [76,140,151].

Акушерская практика свидетельствует, что резкое повышение потребления кислорода в организме женщины, является существенным фактором риска для роженицы с ВПС [117-118].

Изменение гемодинамических показателей системы «мать-плацента-плод», необходимое для физиологического развития плода, влечёт за собой

увеличение объёма циркулирующей крови [120,126,170]. Вместе с тем, вопросы, касающиеся степени его увеличения, а также времени наступления этих изменений, требуют своего уточнения и развития [95].

Имеющиеся в литературе данные указывают на увеличение объёма циркулирующей крови во время беременности от 20 до 100% по сравнению с физиологической нормой [90,95]. Считается, что увеличение суммарного объема крови, находящейся в функционирующих кровеносных сосудах при неосложненной гестации, начинается в первом триместре беременности [118]. Отдельные авторы указывают на то, что максимальные показатели объёма циркулирующей крови выявляются у беременных уже на 29-36-недели, другиесвидетельствуют о том, что объём крови продолжает нарастать вплоть до наступления родов [14,113,118].

Принято считать, что объём циркулирующей крови увеличивается за счет роста объёма циркулирующей плазмы, при этом, объём внеклеточной жидкости на 5-6 литров больше, чем в норме [90,170].

Динамическая перестройка водно-солевого гомеостаза условиях физиологической гестации – поликаузальный процесс, многие механизмы которого реализуются также и в патологических условиях [179]. Установлена роль эстрогенов в повышении секреции ренина, что в свою очередь приводит к задержке натрия и увеличению содержания жидкость в организме [9,95,129]. Следует так же подчеркнуть, что при беременности усиливается выделение и лактоген, других гормонов, таких как: пролактин, плацентарный простогландины, гормоны роста. Все они весьма важныдля развития плаценты и плода. При этом, обнаруживается их роль в депонировании жидкости в организме беременной [66].

Синтезируемые в плаценте белки, включая гормоны, поступают в материнский кровоток, стимулируют метаболические и кардиоваскулярные механизмы адаптации женщины к беременности [198]. Это, в частности, проявляется формированием специфических характеристик кровотока в плаценте, который коррелирует с темпами роста плацентарной ткани [80].

Нарушение эндокринного гомеостаза плаценты, нередко выявляемое у ВПС, сопровождается снижением секреции прогестерона и плацентарного лактогена в последние недели гестации. При этом, отмечается заметное снижением их концентрации в сыворотке крови [38-39]. пациентов Гормональная перестройка является одним ИЗ механизмов приспособительных регуляции водно-солевого обмена беременных женщин в условиях патологии.

Весьма разноречивы представления о роли избытка жидкости, в организме беременной страдающей ВПС. Так у женщин с ВПС, сопровождающихся дилатацией полостей сердца или обструктивными поражениями клапанов, регистрируется застой крови как в малом, так и в большом круге кровообращения. У них весьма часто выявляются периферические и полостные отеки [120]. Как следствие, гиперволемия будет способствовать дальнейшей декомпенсации, что может привести к развитию сердечной недостаточности вплоть до отёка лёгких [95,117-118].

В то беременных гипертрофической же время, c обструктивнойкардиомиопатией повышение преднагрузки увеличение размеров желудочков могут уменьшить степень обструкции выносящих трактов желудочков И улучшить состояние гемодинамики во время беременности [95].

Вмести с тем, гемоделюция, как принято считать, обуславливает явления называемой физиологической анемии беременных, которая усугубляет материнского обусловленную гипоксию организма, циркуляторными нарушениями [14,120,129,170]. В свою очередь, недостаточное увеличение объёма циркулирующей плазмы сочетается с замедлением внутриутробного роста плода и низким весом ребёнка при рождении [76,130].

Как следствие сдвигов гемодинамики, обусловленных увеличением объёмов циркулирующей крови и плазмы в организме беременных при физиологической гестации, нарастают показатели сердечной деятельности, в

том числе: сердечный выброс, ударный и минутный объём, а такжечисло сердечных сокращений [81-82,90,95,117-118,120].

Повышенная нагрузка, возникающая даже при неосложненной беременности, сопровождается ремоделированием желудочков и предсердий сердца [46,90,95]. Левые и правые отделы сердца постепенно увеличиваются в объеме в процессе гестации, возвращаясь к исходным размерам в послеродовом периоде. Толщина миокарда левого желудочка сердца увеличивается на 30%, в некоторых случаях на 50% [113].

Принято считать, что наиболее важным гемодинамическим сдвигом во время беременности является возрастание сердечного выброса [86,120,244]. Под этим понятием подразумевается объем крови, нагнетаемый сердцем в сосуды за определенный интервал, измеряемый временным промежутком или сократительными движениями сердечной мышцы [133]. Данный показатель является одной из важнейших характеристик, позволяющих контролировать состояние сердечно-сосудистой системы [81,133]. Сердечный выброс начинает возрастать в начальных сроках физиологические протекающей беременности и достигает своего максимального значения уже к 26-28 неделям [90,244]. За время гестации его объём увеличивается в состоянии покоя на 30-50% [90,95].

Данные, описывающие параметры реакции сердечно-сосудистой системы на беременность у женщин с болезнями сердца, до сих пор довольно скудны. Однако, исследования Ueland К. (1977г.) показали, что у беременных женщин, страдающих заболеваниями сердца, сердечный выброс меньше, чем при физиологической гестации [242].

Известно, что параметры сердечного выброса напрямую зависят от ударного (ситолического) и минутного объёма [43,71]. Объём поступления крови во время систолического сокращения сердца при неосложненной беременности может превышать его среднюю величину вне гестации на 15%. Начало его повышения отмечается уже на 4-8 неделе беременности, а максимальное значения ударный объём достигает к 26-32-й неделе [71,117-118].

Значения минутного объёма сердца оцениваются количеством крови, поступающей за 1 минуту из левого желудочка в аорту [71,120]. Ряд авторов указывают на увеличение параметров минутного объёма в период физиологически протекающей беременности до 30-50%, то время как другие отечественные учёные указывают на возрастание его до 80% [90,113,115,118].

В условиях гестации у беременных наблюдается физиологическая тахикардия [100,170]. Число сердечных сокращений возрастает с начала беременности, достигая своего максимального значения в конце второго или начала третьего триместра. Известно, что число ударов сердца женщин в норме увеличивается на 10-20 в минуту [95].

Данный показатель деятельности сердца индивидуальный и зачастую зависит от ряда факторов: эмоциональной нагрузки и степени давления беременной матки на область сердца и диафрагму [120]. В положении беременной на спине частота сердечных сокращений может составить 90-120 ударов в минуту. В период потуг частота сердечных сокращений может колебаться от 60 до 200 ударов в минуту [115].

По данным Стрижак Н.В. (2009г.), на фоне врожденного порока, клинические проявления перестройки деятельности сердца во время беременности и родов, весьма вариабельны. В ряде случаев отмечается нарушение компенсаторных процессов в системе кровообращения, в результате – развивается сердечная недостаточность. Успех адаптивных процессов в организме женщины во многом определяется исходным уровнем показателей внутрисердечной гемодинамики [114].

Не менее важным параметром, характеризующим состояние сердечнососудистой системы, является общее периферическое сосудистое сопротивление. Его значения снижаются во время гестации в условиях нормы уже на пятой неделе и достигают минимальной величины между 20 и 32 неделями. По данным различных авторов они колеблются между 12-34%, а затем постепенно возрастают [117-118,120]. Данный физиологический процесс обусловлен результатом изменения сопротивления кровотоку во многих сосудистых бассейнах.

Во время беременности кровоток возрастает в системе маточноплацентарного кровообращения, для которой характерно низкое сопротивление [214]. Способствует снижению периферического сосудистого сопротивления повышенное содержание в крови вазодилататоров, таких как простациклин (PgI2) [108,137,198].

1.3. Осложнения гестации, родов и послеродового периода, возникающие при беременности с врождёнными пороками сердца

Результаты представленных выше исследований описывают процессы перестройки сердечно-сосудистой системы женщины в условиях физиологической гестации [14,100,108,120,126,138,244]. Гемодинамическая нагрузка на организм беременной, усиливающаяся по мере внутриутробного развития плода, в норме успешно регулируется механизмами гомеостаза [120].

В то же время, при анализе публикаций на эту тему, становится очевидным, что внимание исследователей в большей мере обращено именно на физиологическое течение гестации. Сведения же о процессах, возникающих при беременности с экстрагенитальной патологией, в том числе при ВПС, нередко носят фрагментарный характер.

Вместе с тем, данные медицинской статистики дают основание рассматривать беременность на фоне ВПС, как фактор высокой степени риска развития тяжёлых акушерских осложнений, нередко угрожающих жизни матери и плода [59,61,68-69,175,180,200,235].

Известно, что заболевания сердца на фоне гестации, могут привести к развитию отёка лёгких, нарушения ритма и проводимости, правожелудочковой гипертензии, возникновению фиксированного сердечного выброса, расслоению аорты, сердечной недостаточности, тромбоэмболии. Последние нередко возникают при фибрилляции предсердий [103,175,196,199,235].

Развитие тяжелых гемодинамических расстройств зачастую приводит к необратимым изменениям в организме женщины. При этом, резко возрастает риск летального исхода, показатели которого у беременных, родильниц и рожениц с заболеваниями сердца, колеблются в диапазоне 0,4% - 22 % [46].

Спасение жизни беременной с ВПС при возникновении кардиологических осложнений зависит от успеха реанимационных мероприятий, экстренных операций на сердце и черескожных вмешательств [99,170].

Считаем необходимым отметить двоякий эффект терапевтической коррекции гемодинамических расстройств у беременных женщин. Так, позитивный результат приема лекарственных средств на состояние сердечно - сосудистой системы женщины может сочетаться с неблагоприятным, фетотоксическим воздействием на развивающийся плод [127].

Наряду с расстройствами кровообращения, у женщин с ВПС нередко развивается анемия беременных [26,57,97]. Причем исследователи указывают на весьма высокий удельный вес анемии среди прочих патологий гестации [18]

Что же касается сравнительного анализа частоты анемий в группах женщин с корригированным ВПС и без хирургического вмешательства в анамнезе, - мнения ученых достаточно противоречивы. Одни считают, что в первом случае анемия осложняет беременность реже [18], другие, напротив регистрируют рост частоты данной патологии, на фоне ВПС корригируемого хирургическим путем [61].

Наряду с анемией, среди осложнений беременности у женщин с ВПС, высока частота заболеваемости поздним токсикозом (гестозом). Статистические данные акушерских стационаров свидетельствуют о том, что гестоз осложняет беременность каждой пятой такой пациентки. Токсикоз или ОПГ-гестоз (преэклампсия и эклампсия), оказывает негативное воздействие на организм матери, плода и новорожденного, относится к важнейшей причине материнской смертности [115,175,197].

По данным отечественных авторов, удельный вес данной патологии у женщин с ВПС, колеблется в пределах 26% - 64,9% [42,55,62,65,115-116].

Показатели зарубежных клиник более оптимистичны — зарегистрированный процент гестозов, осложняющих течение беременности у женщин с ВПС, не превышает 24% [169].

В большинстве случаев диагностируется такая форма гестоза, как преэклампсия. Последняя при ВПС редко характеризуется тяжёлой степенью. Обычно — это ОПГ - гестоз умеренной степени тяжести [4,26]. Тем не менее, появление признаков позднего гестоза, даже умеренной степени тяжести, существенно увеличивают риск развития разнообразных осложнений у беременной с ВПС. Так, у женщин с ВПС на фоне преэкламсии, нередко появляются клинические признаки хронической плацентарной недостаточности [27,59]. На её долю приходится до 40% осложнений [55].

Считаем необходимым отметить и иные осложнения гестации женщин с ВПС. Они — разнообразны, хотя и встречаются реже, чем описанные нами выше. Такие осложнения как ранний токсикоз, угроза раннего и позднего выкидыша, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, маловодие, крупный и гигантский плод, многоводие, гестационный пиелонефрит, угроза преждевременных родов у женщин с ВПС - серьезные факторы риска для здоровья матери и внутриутробного плода [18,175].

На фоне мониторинга состояния женщин с ВПС появление гестационных осложнений весьма часто приводят к оперативному родоразрешению. Сердечно-сосудистая патология в 69,3% случаев ВПС является показанием к кесареву сечению У таких пациенток [26]. Однако при стабильной беременных срочные гемодинамике таких возможны роды через естественные родовые пути. Шанс физиологического родоразрешения возрастает при ВПС кор. до наступления беременности [131,188,196,217].

В структуре осложнений родов у таких женщин часто регистрируются дискординация родовой деятельности, вторичная слабость родовых сил, несвоевременное излитие околоплодных вод, кровотечения, а также быстрые, стремительные и запоздалые роды [4,18,103,115-116].

В послеродовом периоде у родильниц, страдающих ВПС, нередко возникает гипогалактия, субинвалюция матки, гематометра и гипотонические кровотечения [18,39,57,69].

Несмотря на существенное снижение смертности от заболеваний системы кровообращения в настоящее время (до 0,2-2,5%), в структуре материнских потерь удельный вес этой причины остается значимым [47,103,246].

1.4. Состояние здоровья детей, родившихся при гестации осложнённой врождёнными пороками сердца

Расстройство гемодинамики и хроническая гипоксия материнского организма являются основной причиной гипоксических состояний плода [67,76,80,93,161,187,197,226]. Данный факт диктует необходимость разработки дополнительных мероприятий, направленных на оказание помощи детям, рождённым от матерей с тяжёлой экстрагенитальной патологией [49-50,61,67,168,176,240].

В рамках реализации приоритетного проекта «Совершенствование организации медицинской помощи новорожденным и женщинам в период беременности и после родов» в 2017 году в 11 субъектах Российской Федерации были введены в эксплуатацию перинатальные центры и получены лицензии на осуществление медицинской деятельности (протокол заседания президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 25 октября 2016 года № 9). Комплексная пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка направлена на раннее выявление наследственных и врожденных заболеваний (нарушений развития) еще до рождения ребенка. По новому алгоритму пренатальной (дородовой) диагностики в 2017 году обследовано 1 178,8 тыс. беременных женщин [47].

Необходимость дородовой диагностики женщин, страдающих ВПС, обусловлена нередким развитием у них циркуляторной или смешанной

респираторно-циркуляторной гипоксии, обусловленной патологией сердечнососудистой системы [115-116]. J. Bhatia и соавт. установили, что при ограниченных поступлениях к плоду питательных веществ и кислорода во время беременности происходят нарушение кровообращения и метаболические изменения, влияющие как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе на выживание и развитие ребенка [76,151,161].

Так дети, рождённые от матерей страдающих ВПС, обладают высоким риском развития внутриутробной асфиксии и задержки внутриутробного развития плода [4,18,26,38-39,42,50,56,61,67]. Кроме того, выявляется широкий спектр патологии новорожденных, в том числе: церебральная ишемия, врождённая гидроцефалия, асфиксия при родах, неонатальные аспирационные синдромы, дыхательные расстройства (дистресс), бронхолёгочная дисплазия. Зачастую у детей, рождённых от матерей с ВПС, регистрируется гипотрофия, проявляющаяся низкой массой тела, меньшими показателями роста, а также - пониженной оценкой по шкале Апгар [25-26,67-69,143,218].

У детей, рождённые от матерей, страдающих ВПС, высок риск формирования аномалий развития, таких как: косолапость, полидактилия, расщелина нёба, неопущение яичка и др. [4]. Ряд исследователей в своих работах отмечает повышение вероятности рождения ребёнка с ВПС у женщины с аналогичной патологией [99,168,188]. И, наконец, в исходе гестации у женщины с ВПС существенно повышается риск перинатальных потерь [56,67,115,218,226].

1.5. Структурно-функциональная организация плаценты при врождённых пороках

Многочисленные публикации в отечественной и зарубежной научной печати поддерживают идею о том, что многие болезни детей раннего и старшего возраста представляют собой пролонгированную патологию эмбриона и плода [16,48,130,151,188,225]. Причину дизадаптации плодового звена фетоплацентарного комплекса к условиям гестации авторы нередко видят

в наличии акушерской и экстрагенитальной патологии матери [49-50,61,67,130,168,176,240]. В связи с этим, исследование механизмов повреждения компонентов системы «мать — плацента - плод» остается чрезвычайно актуальным для современного акушерства и перинатологии [33,85,88,125,127,130,232].

Весьма обоснованным, на наш взгляд, представляется утверждение авторов научных работ о важной, если не центральной, роли плаценты в поддержании полноценного материнско-плодового обмена, а так же в защите плода от вредных влияний, обусловленных экстрагенитальной патологией матери и внешней средой [29,48,51-54,85,89,150,162,164,176].

Плацентой осуществляются газообмен, синтез белков, продукция транспорт гормонов, депонирование биологически активных веществ аккумуляция токсинов. Ворсинчатый хорион активно осуществляет выделительную функцию, участвует поддержании В динамического постоянства свертывающей системы крови, иммунных взаимоотношений между матерью и плодом [29,85,88,93,150].

При физиологической беременности сбалансированная работа каждого из звеньев системы «мать-плацента-плод» позволяет поддерживать гомеостаз на уровне, адекватном потребностям развивающегося плода [29,85,125]. Ухудшение маточно-плацентарного кровотока приводит патоморфологическим изменениям ворсинчатого хориона, что негативным образом сказывается на его транспортной, эндокринной и метаболической функциях [162,164,198,214,223]. Разнообразные патологии перинатального периода нередко развиваются вторично, как результат структурнофункциональной недостаточности плаценты [93,127,161,181,234]. Наличие такого механизма взаимоотношений вполне справедливо и в случаях беременности при ВПС.

Гестация, протекающая на фоне ВПС, сопровождается развитием кислородной недостаточности в организме беременной женщины [53,60,70]. Как известно, и в физиологических условиях, роль гипоксии

фетоплацентарного комплекса весьма велика: процессы эмбриогенеза, ангиогенез сосудов плаценты, развитие фетального кроветворения происходят с участием кислород - обусловленных стимулов [11,177,205].

Многочисленные публикации посвящены влиянию дефицита кислорода на адаптационные возможности плода и плаценты [11,70,158-159,164,216,232,205]. Вместе с тем, данные о структурных особенностях ворсинчатого хориона при гипоксии, обусловленной ВПС, как правило, носят фрагментарный характер. Это обусловлено, в первую очередь, тем, что клиническая практика диктует необходимость исследования факторов профилактики и лечения осложнений гестации на фоне ВПС, при этом морфологические аспекты плацентарной недостаточности уходят на второй план.

Клинико-морфологический анализ, традиционно принятый в отечественной медицинской практике, послужил основой для разработки методов патологоанатомического исследования плаценты для решения актуальных проблем перинатологии.

Согласно стандартной патологоанатомической методике исследование последа начинается с органометрии плаценты и включает в себя: последовательное измерение пуповины, изучение морфологии пупочного канатика, оболочек, ворсинчатой части детского места [31,88].

В доступной нам научной литературе, как отечественной, так и зарубежной, отсутствовали сведения о состоянии и характеристике пуповины в плацентах женщин с ВПС, включая случаи его хирургической коррекции. При этом морфологи в своих публикациях подчеркивали важную роль неотъемлемой структурных характеристик пуповины, как части кровообращения», «плацентарно-плодового выполняющей роль дополнительного или «периферического» сердца [28,74,85,119,221]. Имеются достаточные основания полагать, что изучение её извитости, степени закручивания, диаметра, позволит более чётко оценить длины И

адаптационные механизмы последа в условиях гипоксии, обусловленной ВПС у матери.

Как известно, макроскопическое исследование плацентарного диска начинается с органометрии, которая, уже на первоначальном этапе изучения, позволяет оценить степень развития органа [15,31,88].

Результаты плацентометрии при гипоксических состояниях у матери показывают, что в результате компенсаторной перестройки увеличивается масса и площадь плаценты, и, соответственно, возрастает поверхность ворсинчатого хориона, участвующего в газообмене [33,125]. кислорода В фетоплацентарном комплексе сопровождается усилением интенсивности маточно-плацентарного кровотока, увеличением поверхности плацентарной мембраны ёмкости И капиллярной фетальных сосудов [93,198,214].

Однако существует и достаточно противоречивое представление о том, что органометрические показатели плацент при патологии сердечно-сосудистой системы, и в том числе, при врождённых пороках сердца, соответствуют гестационной норме [13,70]. Считаем необходимым, в ходе дальнейшего исследования данного вопроса, уточнить показатели массы, площади материнской поверхности и объема плацент при ВПС, включая случаи хирургической коррекции патологии до наступления беременности.

Патологоанатомическая практика свидетельствует о том, что уже на этапе изучения плацентарной ткани невооруженным глазом, возможно оценить степень выраженности инволютивно-дистрофических изменений органа [15,31,36]. Однако анализ работ, посвящённый исследованию фетоплацентарной системы у женщин с врождённой патологией сердца, свидетельствует о весьма скудной информации о макроскопических изменениях плаценты. Авторы зачастую пренебрегает этими данными, переходя к исследованию гистологических препаратов и описанию строения ворсинчатого хориона.

В норме ворсинчатое дерево представлено стволовыми, промежуточными, и, в большей степени, терминальными ворсинами, которые подобно кроне дерева, участвующей в фотосинтезе, осуществляют обмен веществ и газов между организмами матери и плода [29,33,36,85,150].

Ряд авторов в своих работах отмечают, что нарушение физиологического развития плаценты и правильной дифференцировки ворсин имеют большое значение в патогенезе плацентарной недостаточности [23,75,77,79,83,85,94,104,127,150]. Несмотря на то, что морфология нарушений созревания ворсин плаценты изучается давно, многие стороны этого сложного процесса остаются неясным до настоящего времени [45,87,89].

В повседневной практике врача-патологоанатома широко используется классификация, предложенная А. П. Миловановым в 1999г. Данная классификация основана на сопоставлении морфологической структуры плаценты с этапами гистогенеза ворсин при физиологическом течении беременности [85].

Изучение особенностей роста и дифференцировки ворсинчатого хориона плацент женщин с ВПС на основе вышеуказанной классификации представляется весьма важным для понимания сути происходящих процессов в условиях данной патологии.

Анализ немногочисленных работ, в той или иной степени касающихся ворсинчатого вопросов созревания хориона, свидетельствует противоречивости представленных в них данных. Так, по результатам Сажиной T.B. (2009r.),морфологическое исследования ворсинчатого дерева, степень зрелости ворсин при ВПС соответствовали сроку беременности и только в одном случае отмечено преждевременное старение последа [105-106]. Данные Егорян Д.С. (2006г.), напротив свидетельствуют в пользу нарушенного созревания ворсин в виде их [42]. Имеются диссоциированного развития вполне убедительные свидетельства о нарушении дифференцировки ворсинчатого дерева. При этом, отмечено преобладание мелких, хаотично ветвящихся ворсин со слабой васкуляризацией, и зрелых промежуточных ворсин [51,53,60,97]. Противоречивость указанных сведений диктует необходимость дальнейшего изучения строения и уточнения характера дифференцировки ворсинчатого хориона при гестации, протекающей на фоне ВПС у матери.

Структурно-функциональная зрелость ворсин является важным, но не единственным фактором, обеспечивающим адекватный метаболизм на уровне материнско-плацентарного компонента системы «мать-плацентаплод» [198]. Немаловажную роль в осуществлении обмена веществ между матерью и плодом играет межворсинчатое пространство. Последнее, представляет собой своеобразное капиллярное звено подсистемы матьплацента [93]. Полагают, что изменение МВП может косвенно отражать перфузионную способность плаценты [29,33,36,150].

В ходе изучения работ, посвящённых гистологической характеристике плацент при патологии сердечно-сосудистой системы у женщин, отмечены отдельные публикации, свидетельствующие о сужении межворсинчатого пространства [13,97]. При этом, указаны различные причины этих изменений, включая, как адаптивные, так и патологические.

Многие авторы связывают изменение объема МВП с пролиферацией терминальных отделов ворсинчатого хориона, образованием синцитиальных почек, с инволютивно-дистрофическими изменениями в виде ишемических инфарктов, фокусов дистрофического кальциноза. Весьма неоднозначны мнения исследователей относительно роли фибриноида, накопление которого в интервиллёзных пространствах может затруднять циркуляцию материнской крови, омывающей концевые ворсины.

Фибриноид является вневорсинчатой структурой, изменение объёма которой может влиять на размеры МВП. Публикации, посвящённые изучению морфологии плацент женщин с ВПС, указывают на накопление фибриноидных масс в МВП [13,42,53]. Однако, следует отметить, что отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве наблюдается и при физиологическом течении гестации [8,36,85].

Заслуживает внимания представление о том, что фибриноид служит одним из факторов иммунной защиты плода, а его аккумуляция рассматривается в качестве приспособительного механизма ворсинчатого хориона [23]. Однако избыточное отложение фибриноида в МВП в условиях патологии нарушает циркуляцию материнской крови, способствуя развитию инфарктов [36,93].

Инфаркты в плацентах родильниц с ВПС отмечены отдельными отечественными исследователями [42]. Вместе с тем, информация о преимущественных зонах их локализации, удельном объёме нуждается в уточнении. Данные сведения важны для установления биологических резервов плаценты в условиях патологии. Нуждается в тщательной проверке и клиникоморфологическом анализе представление том, что одиночные и даже множественные очаги этих изменений могут не оказывать негативного влияния на развитие плода [8,33].

При микроскопическом исследовании инфарктов плаценты в их толще нередко обнаруживаются очаговые скопления солей кальция. Признаки кальциноза отмечаются также в межворсинчатом фибриноиде, в базальном слое плаценты. Причем такие участки выявляются не только в условиях патологии, но и при физиологическом течении гестации [8,29,33,57,85,150].

Причины развития кальциноза, его роль в нарушении функций плаценты до сих пор остаются важными темами для дискуссий патоморфологов. Так, одни авторы считают фокусы кальциноза результатом дистрофических изменений децидуальной ткани, другие рассматривают их как кальциевое депо для плода, третьи - как признак переношенной беременности и «старения» плаценты [8,36,165].

Существует мнение, что отложения солей кальция в плаценте отражает острые нарушения в обмене кальцием и витаминами [36,148]. Зарубежные авторы утверждают, что образование кальциноза в ворсинчатом хорионе связано с обсеменённостью нанобактериями [202-203]. Мелкие единичные кальцификаты могут не оказывать негативного влияния на внутриутробное развитие плода [33,85]. При этом избыточный кальциноз плаценты является

эхографическим признаком маточно-плацентарной недостаточности и одним из прогностических маркеров мертворождения [75,165].

Накопление солей извести отмечено в плацентах женщин с ВПС [25,42,53,60,105]. Вместе с тем, дальнейшие исследования плацент женщин данной клинической группы позволят оценить патогенетическую роль кальциноза в механизмах адаптации и дезадаптации ворсинчатого хориона к условиям гипоксии фетоплацентарного комплекса.

Важным структурным элементом ворсинчатого хориона, участвующим в компенсаторно-приспособительных процессах, является эпителиальный покров. Именно синцитиотрофобласт с базальной пластиной и эндотелиоцитом прилежащего капилляра формирует плацентарный барьер – связующее звено маточно-плацентарным плацентарно-плодовым между И кровотоком [198,214,243]. Роль синцитиотрофобласта в обменных и метаболических процессах для роста и развития эмбриона описана в многочисленных отечественных И зарубежных публикациях [2,40,66,153,160-162,182-184,210,240].

Эпителиальный покров ворсин является симпластом. Данный факт обуславливает его феноменальную способность перемещения ядер, так как между клетками отсутствуют перегородки. Ядра синцитиотрофобласта участвуют в формировании «синцитиальных почек», которые отделяются от эпителиального покрова и могут становиться свободными симпластами [184].

При изучении особенностей эпителия ворсинчатого хориона в плацентах женщин с ВПС исследователи отмечают усиление образования синцитиальных узлов в эпителиальном покрове ворсин [13,60,97]. При этом единого взгляда на морфогенез синцитиальных почек в плаценте до настоящего времени нет. Так, отдельные учёные в своих работах связывают их чрезмерное увеличение с дегенеративными изменениями эпителиального покрова в ответ на гипоксию [157,171,201]. Другие авторы в своих работах указывают на компенсаторный характер гиперпластических изменений хориального эпителия, проявляющихся увеличением удельного объема синцитиальных почек [29,75,230]. И, наконец,

существует представление о том, что увеличение образования количества синцитиальных почек является маркером созревания ворсин в условиях патологии [224]. Автором последней точки зрения отмечено усиление пролиферативных процессов в сицитиотрофобласте на фоне активации апоптоза в синцитиотрофобласте при беременности, осложненной преэклампсией [224]. Полагаем необходимым дальнейшее изучение и уточнение роли структурной перестройки синцитиотрофобласта в адаптивных процессах плаценты при ВПС.

Особая роль в формировании компенсаторно-приспособительных реакций плаценты к условиям гестации принадлежит капиллярам ТВ. Многочисленные публикации свидетельствуют об увеличении удельного объема сосудистого русла ТВ при гипоксии различного генеза [84,176,197,232]. Установлено, что гипоксия, обусловленная снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, сопровождается учащением хорангиоматоза ворсин [84,150,209]. Подобные структурные изменения патоморфологи нередко обнаруживают при различных осложнениях беременности, сопровождающихся гипоксией в системе «мать-плацента-плод» [176,197,232].

При этом, следует отметить, что одни авторы указывают на синусоидно расширенные капилляры при дефиците кислорода в материнской крови, другие, в свою очередь, отмечают увеличение численной плотности сосудов [61,84,144,150,176,209,232].

Имеются также сообщения о том, что при осложненной беременности, вследствие гипоксии, нарушается пролиферация плацентарных сосудов и, как следствие, развиваются расстройства плацентарного кровообращения, снижается метаболизм на уровне плацентарной мембраны [17,187,198,236].

Анализ данных литературы, касающихся особенностей кровообращения в плацентах женщин с ВПС в анамнезе, свидетельствует о частых циркуляторных расстройствах, прежде всего, на уровне концевых ворсин [13,42,70,105]. В фетальных капиллярах обнаруживались признаки выраженного полнокровия, регистрировались парез сосудов и стаз крови [13,97,106]. Несмотря на это, роль

и пределы адаптационных возможностей сосудистого русла плаценты в условиях гестации, осложненной ВПС, включая случаи его хирургической коррекции, остаются не вполне изученными, нуждаются в дальнейшем уточнении и развитии.

1.6 Молекулярные маркеры функционального состояния плацентарного барьера

Многочисленные исследования факторов, принимающих участие в развитии тканей плаценты, становлении ее функций, свидетельствуют о важности поиска маркеров структурно-функционального состояния органа, позволяющих прогнозировать развитие ХПН при осложненной гестации [45,51,57,59,106,135,143,164,176,232,236].

Благополучный исход беременности у пациентки с ВПС в значительной степени определяется адекватным уровнем компенсаторно-приспособительных процессов в ворсинчатом хорионе, необходимом для обеспечения роста и развития плода в условиях дефицита кислорода.

Влиянию гипоксических состояний матери на морфологические характеристики и ремоделирование плацентарного барьера посвящено значительное количество публикаций [17,135,159,187,219,227,230,243]. Как правило, исследователи фокусировали свое внимание на стереометрических показателях и патоморфологических особенностях структурных компонентов плацентарной мембраны. При этом, вопросы морфогенеза пролиферативных и апоптотических процессов в ворсинчатом хорионе при гипоксии, роль экспрессии биологически активных веществ в адаптивных реакциях синцитиотрофобласта, стромы, фетальных сосудов ТВ изучены весьма фрагментарно. В полной мере вышеуказанное представление остается справедливым и для плацент женщин, у которых беременность протекала на фоне ВПС.

Наличие ВПС у беременной женщины является серьезным фактором риска развития гестации по негативному сценарию с возможностью

осложнений, как для матери, так и для внутриутробного плода [103,117,217-218,242]. Гемодинамические расстройства у матери, а также пути их компенсации, согласно имеющимся в литературе данным, коррелируют с уровнем структурно-функциональной адаптации сосудистого русла плаценты — важного компонента системы компенсаторно-приспособительных процессов ворсинчатого хориона [187,205].

Данные литературы указывают, что в процессе образования сосудов участвует около 20 стимулирующих и 30 ингибирующих ангиогенез факторов [72]. Источниками данных биологически активных веществ, непосредственно влияющих на рост и развитие зародыша, эмбриона и плода, являются эндометрий, децидуальная оболочка и плацента [66,109].

Становление, развитие и завершение ангиогеназа в плаценте, как в связующем многокомпонентной системы звене «мать-плацента-плод» напрямую зависит от равновесия проангиогенных и антиангиогенных факторов [109]. Смещение равновесия в сторону усиленного ангиогенеза отмечается в условия патологии и подробно изучено при неопластических процессах, атеросклерозе, гипертонической болезни и аутоиммунных заболеваниях [92,134]. В последе ряд авторов данный процесс называют «включением ангиогенеза» и отмечают переход эндотелиальных клеток в активное состояние [40]. Снижение ангиогенеза связано как с синтезом молекулярных ингибиторов неоваскуляризации, так и с дефицитом стимуляторов ангиогенеза. Подобные механизмы установлены при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, окклюзионных заболеваниях периферических сосудов [44,72,92].

В условиях физиологической гестации угнетение ангиогенеза наблюдается при поздних сроках беременности. Вышеописанный процесс связывают с завершением функции плаценты, как провизорного органа [9,150]. Отмечено так же и угнетение ангиогенеза плаценты при таких осложнениях беременности, как преэкламсия [78,139,192].

Принято считать, что именно гипоксия является ведущим стимулятором ангиогенеза и факторов роста [89,159,177,205,232]. Низкое кислородное

напряжение в крови матери запускает механизм интенсивного роста ворсин и, соответственно, фетальных капилляров в них [177,205].

Важнейшую роль в развитии сосудистой сети плаценты играет семейство факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) [189,194,247]. VEGF секретируются, как ковалентносвязанные гомодимеры, стабилизированные дисульфидными мостиками. Гликопротеины, относящиеся к VEGF и осуществляющие стимулирующие действие в процессах формирования новых кровеносных и лимфатических сосудов, увеличивают их проницаемость [72,92]. Всё это осуществляется благодаря связи с тремя тирокиназными рецепторами (Flt-1 (VEGFR-1), Flk-1 (VEGFR-2), Flt-4 (VEGFR-3) и запуску сигнального каскада [92].

Семейство включает в себя 6 факторов роста: VEGF-A; VEGF-B; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-E и плацентарный фактор роста (PLGF) [92;109]. Наиболее изученной формой является VEGF-A. Данный фактор роста соединяется с рецепторами как первого, так и второго типов, в отличие от PLGF, который менее специфичен и взаимодействует исключительно с тирокиназным паратопом Flt-1 [92].

VEGF-A в плаценте реализовывает контроль всех стадий ангиогенеза, участвует в формировании первичных эндотелиальных трубок и увеличивает продолжительность жизни эндотелиоцитов [110,194]. Роль VEGF-A в процессе создания и ремоделирования сосудистого русла плаценты отмечена на схеме формирования и дифференцировки сосудов (рис.1). Первые три этапа (экспрессия VEGF-A, активация эндотелиоцитов и образование эндотелиальных трубок) иллюстрирует васкулогенез, а последние два – характеризуют ангиогенез (Схема 1.6.1).

Основным источником VEGF-A в последе являются синцитиотрофобласт и стромальные макрофаги ворсин [110,247]. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что экспрессия VEGF-A наиболее выражена на ранних сроках гестации. С течением беременности ее интенсивность уменьшается [9,110].

Формирование и дифференцировка сосудов

Политопы эндотелиоцитов	Эпитопы VEGF-A
Активац	ия эндотелиоцитов
Растворение внеклеточного матри	кса Синтез протеаз разрушающих базальную мембрану
Образование	эндотелиальныз трубок
Формирование из клеток мезенхимы геммангиобластов гем	Дифференцировка части Организация мангиобластов в эндотелиоциты эндотелиоцитов
Дифференци	ровка сосудистых петель
Инвагинация	Каппилярное почкование
Стабилизация	г сосудистой архитектуры
Появление периоцитов	Появление гладкомышечных клеток

Данные литературы последних свидетельствуют лет роли вышеуказанного проангиогенного фактора в морфогенезе плаценты не только при нормально протекающей беременности [247], но и в условиях патологии [250]. Велико значение VEGF в перестройке сосудистого русла плаценты при первичном невынашивании беременности [147,241], при сахарном диабете [172,228],метаболических нарушениях [167],при при преэклампсии [139,189,192,248,250], при гипертензивных расстройствах [146].

Вместе с тем, необходимо отметить, что результаты изучения сосудистых факторов роста при беременности на фоне ВПС у матери представлены в единичных работах [25,97]. При этом, авторы оценивали экспрессию данной сигнальной молекулы полуколичественными методами, оставляя вне поля зрения ее удельный объем клеток, экспрессирующих VEGF.

Особое значение в понимании морфогенеза структурно-функциональной недостаточности плаценты при ВПС занимает исследование дисфункции эндотелия ее сосудов. В функциональном отношении эндотелий служит

компонентом плацентарного барьера, разделяющего кровь матери и плода, участвует в процессах воспаления, проявляет антиагрегантные свойства, регулирует тонус сосудов, влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток [110,228].

Эндотелиальными маркерами являются CD 31 и CD34. Благодаря учету экспрессии данных белков оценивается степень И выраженность ворсин. маркер **CD34** капилляризации терминальных Как эндотелия, показывает большую чувствительность в сопоставлении с CD31 [12].

Поверхностный антиген CD34 является одноцепочечным трансмембранным гликопротеином из семейства сиаломуцинов, обладающий адгезивными свойствами [92,186]. Его молекулярная масса колеблется от 105 до 120 килодальтон (кДа) [12,73].

СD34 экспрессируется на гемопоэтических клетках-предшественниках, эндотелиальных клетках сосудов и субпопуляции фибробластоподобных клеток в пределах соединительной ткани. Кроме того, его можно выявить в незрелых кроветворных клетках-прекурсорах и всех кроветворных колониеобразующих клетках в костном мозге, крови и приблизительно на 1 % тимоцитов человека. Нормальные лимфоциты, моноциты, гранулоциты и тромбоциты периферической крови не экспрессируют антиген CD34 [92,186].

Ряд авторов в своих работах указывают, что изменения экспрессии этого маркера свидетельствует о патологических изменениях в микроциркуляторном русле ворсинчатого хориона [111,124]. Отечественными учёными установлено, что экспрессия данного белка отражает площадь эндотелиоцитов капилляров ТВ. При этом среднее значение интенсивности экспрессии увеличивается в ранних сроках беременности, а с 25-28-ой недели начинает снижаться. К концу гестации его показатели ниже, чем во втором триместре беременности [87].

Снижение экспрессии маркера CD34 наблюдалось в плацентах женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий, а так же при переношенном и пролонгированном течении гестации [96,111-112]. Выявлена так

же корреляция значений данного маркера с возрастом матерей. Так, наименьшие показатели экспрессии CD 34 обнаружены в группе женщин старше 40 лет [9,124].

В процессах роста и развития сосудов плаценты, стабилизация сосудистой стенки капилляров, их дальнейшее адекватное функционирование связано с проявлением миофибробластов [109,173]. Миофибробласты являются одной из форм клеток фибробластов, которая частично дифференцирована в сторону гладкомышечного фенотипа [150,166]. Основная функция данных клеток - продукция внеклеточного матрикса, который, в свою очередь, состоит из коллагена, ламинина, фибронектина [21].

Актин гладкомышечных клеток (α-SMA) является специфическим маркером миофибробластов. α-SMA представляет собой глобулярный белок, с молекулярной массой около 42 килодальтон (кДа) [166,227]. Белковые нити актина собраны в двух общих типах структур: пучки и сети [41].

В человеческом организме актин существует в двух формах. Первая (Gактин) – мышечная, включает в себя 4 изоформы и является тканеспецифичной. Вторая (F-актин) – немышечная, представлена 2 изоформами (β- и γ- цитоплазматические актины). Известно, что α-SMA может экспрессироваться и в немышечных клетках, где данные белки играют ведущую роль в ключевых клеточных процессах, таких как адгезия, миграция, поляризация, митоз [12,227].

В ряде исследований выдвинуто предположение, что внесосудистая ткань плаценты человека состоит только из немышечных изоформ сократительных белков, а сосудистая ткань в свою очередь из изоформ актина как мышечных, так и немышечных типов [206].

Функциональная роль α-гладкомышечного актина в ворсинчатом хорионе [12,173,206]. была изучена фрагментарно Отмечено значение этого глобулярного белка, как компонента цитоскелета клеток. В связи с этим, повышение продукции актина рассматривается в качестве адаптивного сохранение процесса, направленного на целостности клетки И функционирование её двигательных систем [98,173].

Так, в работе Gheorghe S. Drăgoi и соавторов, (2017г.) указано, что цитоскелетный белок α-SMA, опосредованно участвует в формировании синцитиальных узлов и придаёт им высокую стабильность [173].

Однако, в исследованиях Jaworski J. et al, (2008г.) отмечено, что при ряде патологических состояний, сети актина в клеточном цитоскелете служат барьерами для молекулярной диффузии в плазматической мембране [166,190]. Дезорганизация гладкомышечных волокон наблюдается при развитии процессов склероза [21,166].

Данные литературы свидетельствуют о прямом взаимодействии α-актина с транскрипционным фактором NF-kB [98]. Это многофункциональный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Одно из важных свойств NF-кВ является его способность защищать клетку от апоптоза [239].

Исследования роли α-SMA в условиях ремоделирования плацентарного барьера на фоне ВПС по данным как отечественных, так и зарубежных изданий не проводилось.

Проблема осуществления взаимосвязи между гладкомышечным каркасом и внеклеточным матриксом раскрыта в исследованиях Graf R. et al (1997г.). Авторы указывают на тесную ассоциацию миофибробластов с эластическими и коллагеновыми волокнами, высказав предположение о функциональной «миофиброэластической единице» внутри периваскулярной ворсинчатой оболочки. [185].

Оной из значимых структурно-функциональных единиц плацентарного барьера являются базальные мембраны синцитиотрофобласта и фетальных сосудов плаценты [17,85,150,219,227,230,233,243]. К концу доношенной физиологически протекающей беременности она представлена слившимися тремя пластинками: темной, светлой и ретикулярной [85]. Известно, что в состав базальной мембраны входят различные сигнальные молекулы и, в том числе, коллаген IV типа [85,215].

Данный белок является сетеобразующим и обеспечивает целостность, стабильность и механическую прочность мембраны. Это связано в первую очередь с тем, что коллаген состоит из трёх спиральных нитей по 1 тыс. аминокислотных остатков в каждой [93,207]. Кроме того, коллаген IV типа состоит из нескольких сходных, но не идентичных α-цепей, [215]. Исследование структуры и организации последних проводится и в настоящее время [152,213].

Сложное молекулярное структурное устройство коллагена IV типа обуславливает прочность и взаимосвязь клеточных структур с другими компонентами ЭЦМ ворсин хориона [149]. Роль ЭЦМ показана в работах ряда отечественных и зарубежных авторов [41,128,149,152,185,215]. Установлено, что он оказывает непосредственное регулирующее воздействие на клетки системы тканей и органов, принимает участие в процессах эмбриогенеза, а так же поддерживает строение стволовых и мезенхимальных ворсинок, влияет на обменную функцию ТВ [41, 215].

Важно отметить роль коллагена IV типа в поддержании взаимосвязи эпителия ворсин и эндотелия фетальных капилляров [149,219]. Следует подчеркнуть, что вышеописанная белковая молекула через сложные меж- и внутримолекулярные взаимодействия образует надмолекулярные сети, которые влияют на адгезию, миграцию и дифференцировку клеток [152,193,207].

Кроме того, Pöschl E. et al. (2004г.) в своих исследованиях доказали, что коллаген IV имеет основополагающее значение для поддержания целостности и функция базальных мембран в условиях увеличивая механических требований [219]. Эластические свойства коллагена IV типа позволяют сосудам адаптивно изменяться в широких пределах, позволяя капиллярам сужаться и расширятся [85,93].

Роль коллагена IV типа, в развитии как наследственных, так и приобретенных заболеваний изучена не достаточно [193,204]. В связи с чем, обусловлен особый интерес к вышеописанной белковой молекуле.

Интенсивно исследуются и неколлагенозные фрагменты цепи α2 коллагена IV типа, одним из представителей которых является «Canstatin». Ранее он был идентифицирован как эндогенный, антиангиогенный и противоопухолевый фактор, который также оказывает анти-лимфангиогенное действие. Но, в настоящее время выявлено, что неколлагенозный фрагмент, входящий в состав коллагена IV типа, тормозит апоптоз, индуцированный гипоксией [213].

При морфологическом исследовании срезов плаценты коллаген IV типа выявляется в основном в эндотелиальной и эпителиальной базальных мембранах, а также в незначительных количествах - в строме [145,211].

Гипотезы о клетках-продуцентах данного сетеобразующего белка в строме ворсин плаценты подробно описаны в работе Хожай Л.И. и соавторов (2010г.). Анализируя данные литературы, авторы, утверждают, что наиболее вероятно коллаген IV типа синтезируется многочисленными перицитами, фибробластами и миофибробластами [128].

Сегодня активно изучается влияние коллагена IV типа на течение и исход беременности, однако полученные данные носят довольно противоречивый характер. Ряд авторов отмечает, что в патологических условиях данный сетеобразующий белок регистрируется чаще, заменяя собой коллагены I и III типов, которые выполняют структурообразующие функции [43,92,213]. Другие учёные, напротив, указывают на снижение экспрессии коллагена IV типа в ворсинчатом хорионе при гестации на фоне экстрагенитальной патологии. Среди осложнений беременности выделяют: недифференцированную соединительной средней степени дисплазию ткани, гестоз тяжести, инсулинозависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, бронхиальную астму [106].

Существует также представление о том, что именно благодаря наличию коллагена IV типа плацента сохраняет свою эластическую прочность, а его присутствие расценивается как компенсаторный механизм [93-94].

Распределение коллагеновых волокон в строме и плацентарных сосудах при беременности, протекающей в условиях нормы, довольно хорошо изучено

[231,237]. В доношенной плаценте человека, количество коллагена I типа и коллагена III типа в сравнении с другими типами коллагена незначительно (Sati et al. 2008). Эти сигнальные молекулы являются в отличие от коллагена IV типа – фибриллярными [149].

Ряд авторов указывает на коэкспрессию коллагена I и III типов [215], другие в свою очередь подчёркивают важную роль коллагена III типа для стабилизации других типов коллагена [142].

Коллаген III типа — является важной составной частью соединительной ткани разнообразных тканей и органов человека: легких, стенок кровеносных сосудов и кишечника, а также эмбриональной кожи плода [93]. Кроме того, данная белковая молекула, вместе с гликопротеинами и протеогликанами, входит в состав ретикулиновых волокон. Компоненты этих волокон синтезируются ретикулиновыми клетками - разновидностями фибробластов.

Иммунофлуоресцентное исследование показало, что коллаген III типа более выражен в ворсинчатой строме доношенной плаценты по сравнению с первым триместром беременности [211].

Зарубежные ученые в своих работах предполагают наличие взаимосвязи волокнами (ретикулином) между коллагена Ш И «внесосудистыми сократительными элементами». Авторы предполагают, ЧТО сигнальная молекула коллагена Π типа является маркером предсинусоидальных сфинктеров артериол [173].

Роль коллагена III типа, как компонента ЭЦМ при гестации на фоне ВПС, изучена недостаточно и носит фрагментарный характер. Так в работе Саджиной Т.В. (2008г.) указано отсутствие экспрессии данной белковой молекулы в строме ворсин. При этом автор не уточняет, присутствовала ли у беременных в анамнезе хирургическая коррекция порока [105-107].

Многочисленные публикации, посвященные выявлению коллаген III типа при различных патологиях, показали рост его экспрессии при венозной недостаточности сопровождающейся варикозным расширением вен нижних конечностей, аутоиммунном тиреоидите, гестозе, сахарном диабете, диффузном

токсическом зобе, бронхиальной астме, хроническом пиелонефрите [93,106,215].

Имеются достаточные основания полагать, что механизмы адаптации, развивающиеся на уровне ЭЦМ ворсин хориона плаценты человека, включают структурную перестройку коллагенового каркаса ворсин, с включением в процессы ремоделирования и коллагена ІІІ типа [142]. Представляется необходимым более детально изучить и уточнить роль данного фибриллярного белка, как при беременности с ВПС, так и при его хирургической коррекции.

Исходы беременности женщин с ВПС, и, в том числе при его хирургической коррекции, закончившиеся рождением ребёнка, являются клиническим примером адекватного уровня компенсаторноприспособительных реакций в биологической системе «мать-плацента-плод» в условиях гипоксии, обусловленной соматической патологией беременной женщины.

Подробное изучение структурно-функциональных параметров адаптации плацентарного звена при ВПС, а также влияние его хирургической коррекции на процессы ремоделирования сосудов плаценты — актуальная задача патологической анатомии.

Решение важнейшей задачи здравоохранения РФ по снижению патологии плода и новорожденного, предотвращению смертности беременных с ВПС обуславливает необходимость изыскания современных методов доклинической диагностики и профилактики перинатальной патологии у беременных с ВПС [20,71,103,117,132,217,226]. Выявление признаков дезадаптации плаценты при ВПС у матери позволит определить группу риска новорожденных детей, осуществлять превентивную терапию, профилактику заболеваний, оздоровление и лечение новорожденных от матерей с ВПС [4-5,25-27,37,51-63,67-70,117,132,217,225-226].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Обоснование цели исследования

Развитие службы охраны материнства и детства – одно из приоритетных направлений деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации [86,91]. В 2016 году достигнуты исторические минимумы в материнской, младенческой детской показателях И смертности. Так, материнская смертность снизилась с 47,4 на 100 тыс. родившихся в 1990 году до 8,3 за 12 мес. 2016 года (по оперативным данным без учета окончательных медицинских свидетельств за 12 мес. 2016 г. умерло на 17,8% меньше женщин, чем за 2015 год) [47]. Но, несмотря на наметившуюся тенденцию, данные показатели остаются достаточно высокими. Это обусловлено тем, что наиболее уязвимая часть населения - это дети и беременные женщины. Среди экстрагенитальной патологии у женщин в период беременности первое место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, TOM числе приобретенные И врожденные пороки сердца, оперированное сердце, гипертоническая болезнь [4-5,20,25-27,63,86,91,117-118].

Несмотря на значительные достижения В науке И клинике, прогнозирование и профилактика осложнений беременности и родов у беременных с ВПС остается одной из наиболее актуальных и сложных проблем акушерско-гинекологической, кардиологической и анестезиологической практике [1,20,6263,103,132,217,225-226]. Об этом свидетельствует тот факт, что широкий круг осложнений, возникающих у этого контингента женщин, попрежнему является одной из главных причин неблагоприятных гестационных исходов, как в нашей стране, так и за рубежом [20,55-65,67-69,95,117-118,217,225-226]. Остается не решенным ряд вопросов, касающихся, как оперированного сердца, так и врождённых пороков без хирургической коррекции. Необходимым является определение факторов риска течения беременности с данной экстрагенитальной патологией, разработки алгоритмов

ведения женщин, страдающих врожденными пороками сердца, учет которых профилактировать позволит гестационные осложнения, снижать оптимизировать перинатальный риск, состояние здоровья плода И новорожденного. Несомненно, что в решение данных вопросов исследования процессов компенсации и адаптации плаценты и плацентарного барьера играет ключевую роль.

2.2 Общая характеристика исследуемых групп

Данная исследовательская работа выполнена за 2009-2013г. на кафедре патологической анатомии и судебной медицины с медицинским законодательством ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (зав. каф., д.м.н., проф. Решетникова О.С.).

Объектом исследования служили последы родильниц, беременность которых завершилась рождением живого ребёнка в сроке гестации 38-40 недель. Материал основной группы - 39 плацент женщин, у которых беременность протекала на фоне врождённого порока сердца, был собран на базе родильного дома Луганской областной больницы (специализирующегося на оказании помощи женщинам с экстрагенитальной патологией).

Для исследования были сформированы следующие группы:

- 1 группа 20 плацент женщин, с гестацией осложнённой неоперированным врождённым пороком сердца;
- 2 группа 19 плацент женщин, у которых имела место хирургическая коррекция врождённого порока сердца.

Забор материала группы сравнения (ГС) производился на базе Луганского родильного дома №3. В её состав входили 15 плацент женщин с физиологическим течением беременности и родов, наступивших в срок.

С целью получения достоверных результатов в ходе исследования в основную группу отбирались лишь плаценты, тождественные ГС по следующим показателям: возрасту матери, общесоматическому и акушерскому

анамнезу, времени наступления родов и совместимости групп крови матери и новорождённого по системе АВО и резус-фактору.

При выполнении данного исследования руководствовались правилами в соответствие с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава Российской Федерации № 266 от 19 июня 2003 года, Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» от 2005 года. План исследования был одобрен этическим комитетом ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»№ 13-14.

2.3 Методы исследования

Поведен ретроспективный анализ 54 обменных карт (ф. №113/у), историй родов (ф. №096/у) и историй развития новорожденного (ф. №097/у), как в основной группе женщин, так и группе сравнения. На основе анкетирования женщин, а так же изучения медицинской документации были установлены: социальный статус (семейное положение, вредные привычки, род занятий, уровень образования); структура нозологических форм ВПС; массо-ростовые показатели женщин ДО наступления беременности; возраст особенности менструальной функции; время начала половой жизни; наличие экстрагенитальной и гинекологической патологии; осложнения течения беременности и родов; оценка по шкале Апгар и массо-ростовые показатели новорожденных (Схема 2.3.1).

Дизаин ретроспективного проспективного исследования в основной группе и группе сравнения



Опираясь на данные медицинской документации, были проанализированы состояние пульса и артериального давления (АД) женщин при первичном обращении, в период 30-34 недель и в раннем послеродовом периоде. На основании полученных значений вычисляли пульсовое артериальное давление (АДп.) по формуле:

где АДп. – пульсовое артериальное давление, АДс. – систолическое артериальное давление, АДд. – диастолическое артериальное давление.

Для получения полноценной информации о стоянии гемодинамики в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной основным заболеванием у беременных женщин, исследовали систолический объём крови (СОК) [71]. Данный параметр вычисляли расчётным путём по модифицированной формуле Старра адаптированной к возрастному периоду и наличия ВПС [43]. Так в основной группе исследования формула Старра имела вид:

$$COK = (90,97+(0,54*AДп.)-(0,57*AДд.)-0,61*B/k,$$

где СОК – систолический объём крови, АДп. – пульсовое артериальное давление, АДд. – диастолическое артериальное давление, В – возраст испытуемых в годах, k - коэффициент, зависящий от возраста пациента.

В случаях расчёта СОК для женщин из группы сравнения использовали:

$$COK = (90,97+(0,54*AДп.)-(0,57*AДд.)-0,61*B)*k,$$

где СОК – систолический объём крови, АДп. – пульсовое артериальное давление, АДд. – диастолическое артериальное давление, В – возраст испытуемых в годах, k - коэффициент, зависящий от возраста пациента.

Исходя из полученных данных, так же вычисляли не менее важный гемодинамический признак - минутный объём крови (МОК). Его рассчитывали следующим образом:

МОК=СОК*ЧСС,

где МОК – минутный объём крови, СОК – систолический объём крови, ЧСС – число сердечных сокращений.

2.3.1. Макроскопическое исследование

Макроскопическое исследование последа начиналось с описания пупочного канатика, где регистрировали его отхождение, характеризовали сосуды, извитость, регистрировали наличие или отсутствие патологических очагов. Описание плодных оболочек производили с оценкой цвета и прозрачности, наличия или отсутствия ободка и валика. Для оценки макроскопических изменений плацентарного диска определяли форму, состояние плодовой и материнской поверхности, вид плаценты на разрезе.

2.3.2 Органометрия

Проводили органометрические исследования: взвешивание плаценты, определение ее объема, площади, длины, ширины и толщины. Максимальная толщина плаценты измерялась в центральной зоне, для выявления минимального значения данной величины в учёт брались краевые отделы плацентарного диска.

При изучении пупочного канатика оценивали его длину, диаметр. Вычисляли ППК – отношение массы плаценты к массе плода. Объем плаценты определяли по объему вытесненной воды в мерном цилиндре. Площадь материнской поверхности плаценты определяли по отпечатку свежей плаценты на миллиметровой бумаге.

2.3.3 Пробоподготовка

Вырезка ДЛЯ дальнейшей проводки изготовления последов И стеклопрепаратов выполнялась в соответствии с рекомендациями [31,88,178]. Из плаценты вырезали 8 образцов (2 фрагмента пуповины, 2 ролла оболочек, 2 фрагмента базальной пластины с ворсинчатой частью и 2 фрагмента децидуальной пластины с ворсинами). При исследовании плацентарного диска забор материала проводили как из центральной зоны, так и края. Полоски ткани 1,0x0,5x0,3см укладывались в стандартные кассеты, которые помещались во флаконы заполненные 10% нейтральным формалином (рН=7,2) в соотношении 1:20. Фиксацию проводили в течение 24 часов при комнатной температуре [122]. Вырезку пупочного канатика производили: один фрагмент 1х1 см на расстоянии 4-5 см от места отхождения пуповины и второй 1х1 см – из противоположного конца. Проводку материала проводили по стандартной схеме с использованием изопропилового спирта с дальнейшей заливкой в парафин.

2.3.4 Световая микроскопия

При помощи санного микротома изготавливали парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм. После депарафинирования срезов, для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Для гистохимической окраски применяли Ван Гизон, а так же Массон с анилиновым синим.

Гистологическое исследование плацент проводилось бинокулярным микроскопом «Micros Austria» и «Leica 1000» с настройкой освещения по Кёллеру на увеличении х40, х100 и х400. При световой микроскопии обследовались: пупочный канатик, амниотические оболочки, ворсинчатый хорион из центральных и краевых отелов плацентарного диска. Оценивалось соответствие ворсинчатого дерева сроку гестации, наличие вариантов относительной или патологической незрелости, микроциркуляторные особенности дистрофические, сосудистого русла виллезного дерева, некротические и воспалительных изменений плаценты.

Фотосъемку микропрепаратов производили на увеличении х40, х100, х400, с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, в режиме Photo, время экспозиции 1/20, с чувствительностью камеры — максимальная. Размер получаемых изображений 1280×1024 пикселей, графический формат изображения JPEG (normal). Проводилась фотосъемка по 5 полей зрения для каждого микропрепата основных групп и группы сравнения.

2.3.5 Стереометрическое исследовани

Стереометрическое исследование выполнено методом точечного счёта с использованием компьютерной визуализации гистологических препаратов плаценты при увеличении x40 и x400 с помощью программы Axio Vision (Rel.4.8.2). На увеличении x40 определяли удельный объем: базальной и хориальной пластинок, соотношение стволовых, промежуточных терминальных ворсин, оценивали удельный объём межворсинчастого пространства (МВП), фибриноида, ИЦТ, инфарктов, очагов кальциноза. Соотношение структурных компонентов терминальных ворсин оценивалось при увеличении х400. Стереометрический анализ позволил выявить удельный объём таких составных элементов терминальных ворсин: покровного эпителия, участков повреждённого эпителия, синцитиокапиллярных мембран (СКМ), синцитиальных узлов (СКУ), капилляров, стромы и другого. В понятие другое входил удельный объём точек, не попавших, на выше перечисленные компоненты терминальных ворсин и в основном представляло собой МВП.

Во всех случаях исследования из основной группы и группы сравнения было проанализировано по 3000 точек из центральной и краевой зон плаценты.

2.3.6 Компьютерная морфометрия

Для определения абсолютных и относительных показателей структур плацентарного барьера морфометрию проводили при увеличении х400 с помощью микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, ФРГ) и программы Axio Vision (Rel.4.8.2). Определяли площади терминальных ворсин и их капилляров.

Полученные данные позволили рассчитать диаметры терминальных ворсин и их капилляров при помощи математической формулы

$$D = 2\sqrt{(S/\pi)}$$

Оценивали количество сосудов, синцитиокапиллярных мембран, сумму сосудов, толщину синцитиокапиллярных мембран. На основании полученных морфометрических параметров определили индекс сосудисто-стромального компонента (ИССК), терминальных ворсин, как процентное отношение разницы между площадью терминальной ворсины и суммой площадей капилляров.

2.3.7 Иммуногистохимческое исследование

Для иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы, толщиной 4,0-5,0 мкм, которые затем помещали на заряженные предметные стекла (Leica).

Для исследования CD34, α-SMA применяли стандартный одноэтапный протокол для проведения иммуногистохимической реакции с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере рH-6.0 с использованием аутостейнера Ventana Benemark XT. ИГХ реакцию для исследования VGEF-A, Collagen III и Collagen IV проводили по следующему протоколу:

- 1. На 30 мин стекла со срезами помещались в термостат ($+56^{\circ}$ C).
- 2. Для депарафинизации и дегидратации стекла последовательно помещали в ксилол (2 порции) и изопропиловый спирт (4 порции) по 3 минут в каждом растворителе.
- 3. Осуществляли промывку в дистиллированной воде 2-3 раза в течение 3 минут.
- 4. Блокировку эндогенной пероксидазы проводили путём обработки срезов 0,3% раствором перекиси водорода в течении 10 минут.

- 5. Промывали стеклопрепараты в дистиллированной воде 2-3 раза в течение 3 минут.
- 6. Демаскировку антигена проводили путём кипячения в 0,01 М цитратном буфере рН 6.0. Контейнер со стеклами помещался в кастрюлю на индукционной печи с кипящим буфером, полностью покрывающим стекла. Срезы кипятили 20 минут.
- 7. Затем контейнер со стеклами помещали в холодную воду и после падения температуры, ставили в промывочные буферы (трис-NaCl-буфер) 3 порции по 3 минуты. Промывка в буферах осуществлялась при использовании шейкера орбитального.
- 8. Инкубация первичных антител осуществляли в течении 1,5 часов во влажной камере, которая помещалась в термостат.
- 9. Промывка в дистиллированной воде 1 минута и в трис-NaCl-буфере -3 порции по 3 минуты.
- 10. Инкубация с биотинилированными (вторичными) антителами 30 мин. при комнатной температуре.
- 11. Промывка в дистиллированной воде 1 минута и в трис-NaCl-буфере 3 порции по 3 минуты.
- 12. Выявление пероксидазы хрена диаминобензидином 3 мин. при комнатной температуре. Проявление реакции контролировали под микроскопом.
- 13. Промывка в дистиллированной водой 1 минута и в трис-NaCl-буфере 3 порции по 3 минуты.
 - 14. Промывка в дистиллированной воде по 2 мин. 5 раз
 - 15. Докрашивание срезов гематоксилином Майера в течение 4 мин.
 - 16. Промывка водой -10 мин.
- 17. Для проведения дегидратации стекла помещали в изопропиловый спирт (4 порции) по 2 минут в каждом растворителе.
- 18. Для просветления микропрепараты помещали в ксилол (2 порции) по 2 минуты.

19. Проводили заключение в синтетическую среду (Novomount Permanent Slide, Novocastra).

Для оценки экспрессии использовали следующие первичные антитела:

- 1. Для определения экспрессии VGEF-A в клетках ворсинчатого хориона, как фактора контролирующего все стадии ангиогенеза, использовали моноклональные антитела к VEGF-A (RTU, Spring).
- 2. Для оценки экспрессии в эндотелиальных клетках сосудистого компонента ворсинчатого хориона, применяли эндотелиальный маркер CD34, с использованием мышиных моноклональных антител к эндотелиальному маркеру CD34 (Novocastra, 1:30).
- 3. Для исследования рецепторов α-SMA использовались мышиные моноклональные антитела к α-SMA (Dako, 1:500).
- 4. Для анализа экспрессии фибриллярного белка Collagen III использовали моноклональные антитела (Bioss, титр 1:100).
- 5. Для оценки экспрессии сетеобразующего белка Collagen IV использовали моноклональные антитела (Neomarkers, титр 1:25).

В качестве вторичных антител использовали антитела, конъюгированные с пероксидазой (универсальный набор EnVision Flex, High pH, Dako).

Оценку экспрессии исследуемых маркеров CD34, VGEF-A, α-SMA, Collagen III и Collagen IV проводили с применением системы компьютерной визуализации гистологических препаратов плаценты при увеличении х400 с помощью слайдового сканера Арегіо CS2 и программного обеспечения ScanScope, Leica. Определяли относительную площадь экспрессии сигнальных молекул, которая представляла собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах. Во всех случаях исследования из основной группы и группы сравнения было проанализировано по 3000 точек из центральной и краевой зон плаценты.

2.3.8 Статистическая обработка данных

Полученные результаты обрабатывались при помощи методов математической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Excel и интегрированного пакета STATISTICA V 10.0 компьютерной обработки и анализа, данных фирмы StatSoft Inc., USA в среде WINDOWS. Результаты анализа работы представлены количественными признаками, описанными абсолютными и относительными частотами.

При анализе количественных показателей проверялось подчинения их закону нормального распределения Гаусса.

Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась путем проверки статистической гипотезы о равенстве нулю показателей асимметрии и эксцесса. Найденные выборочные значения данных показателей сравнивались с критическими значениями для выборок заданного объема и принятого уровня значимости р. В данной работе доверительная вероятность выбиралась равной 0,95 (уровень значимости р≤0,05), характерная ДЛЯ медико-биологических исследований [102,136]. При проверке нормальность контролировались также равенство среднего арифметического, моды и медианы для каждой выборки, что характерно для нормального распределения признака. Кроме того, для подтверждения достоверности принятого решения о подчиненности показателей нормальному закону распределения дополнительно применялся W-критерий согласия Шапиро-Уилки.

При нормальном распределении непрерывной случайной величины использовался классический параметрический t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. При условии t статистическое ≥ t критическое, гипотеза о равенстве средних в группах отклонялась, то есть наблюдались статистически значимые различия средних арифметических в группах на уровне р<0,05. Формат описания данных при нормальном распределении величин: М±δ, где М – среднее арифметическое значение; δ – среднее квадратичное отклонение.

В случаях отсутствия нормального распределения признаков использовали непараметрическим критерий Манна-Уитни для независимых выборок

[102,136]. При распределении признаков, отличном от нормального формат описания данных представлен: Me(UQ-LQ), где Me-медиана; UQ-верхний квартиль; <math>LQ-нижний квартиль.

Для анализа линейной связи вычисляли коэффициент корреляции Спирмена [102,136].

ГЛАВА **3**. ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ПЕРЕНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ \mathbf{y} женщин \mathbf{C} **ВРОЖДЁННЫМИ** И ПРИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В основу данной главы взяты показатели структуры неоперированных ВПС и ВПС кор., изучен медико-социальный портрет беременных женщин, репродуктивный анамнез, течение настоящей беременности, перинатальные исходы, состояние новорожденных раннего неонатального периода.

Для осмысления «современного» репродуктивного портрета женщин основной группы (с ВПС и при их хирургической коррекции) необходимо проанализировать и учесть функциональные, анамнестические, соматические факторы, влияющие на полноценность функционирования половой системы.

3.1 Структура пороков сердца у беременных женщин

Изучение документации лечебных учреждений показало, что в группе с неоперированным ВПС наиболее часто встречались дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, которые, соответственно, составили 30% и 15% случаев (Рисунок 1). Значительно реже, с частотой 10% каждый, обнаруживались незаращение артериального протока, коарктация аорты, бикуспидальный аортальный клапан, стеноз легочной артерии. Аномалия Эбштейна и комбинированный аортальный порок с пролапсом митрального клапана зарегистрированы в 5% наблюдений каждый.

ВПС неоперированные

- комбинир.аорт.порок., пролапс мит.клапана-1
- ДМЖП-6
- коарктация аорты 2
- незар.артер. протока-2
- пролапс митрального клапана-1
- ДМПП-3
- Бикусп. аортал.кл-2
- Аномалия Эбштейна-1
- Стеноз легочной артерии-2

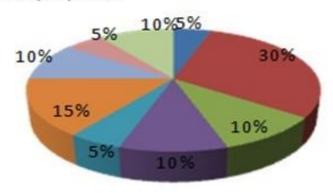


Рисунок 1. Структура нозологических форм врожденных пороков сердца, регистрируемых в 1 группе женщин

У родильниц 2 группы в 26% наблюдений установлено наличие коррекции тетрады Фалло в анамнезе, а также в равных пропорциях (по 16%) до наступления беременности, проведено оперативное лечение дефекта межпредсердной перегородки, артериовенозного соустья и стеноза дуги аорты (Рисунок 2). Стеноз легочной артерии выявлен в 11% наблюдений. Тетрада Фалло после хирургической коррекции с остаточным стенозом легочной артерии и аномалия Эбштейна после оперативного лечения встречались с частотой по 5%.

Стоит отметить, что коррекция врождённого порока сердца у всех женщин из 2 группы была выполнена в возрасте от 1 до 10 лет.

ВПС с хирургической коррекцией

- коррекция ДМПП-3
- Бикуспидаль. аортал. клапан, устранение коарктации аотры-2
- ВПС, корекция артерио-венозного соустья-3
- Тетрада Фалло состояние после радикальной коррекции-4
- Тетрада Фалло состояние после коррекции, остат.стеноз л.артерии-1
- ВПС, корекция стеноза легочной артерии-2
- ВПС, коррекция стеноза дуги аорты 3
- Аномалия Эбштейна, состояние после хирургической коррекции-1

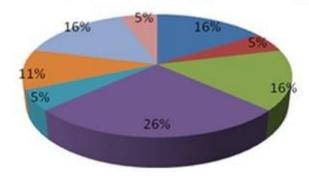


Рисунок 2. Структура нозологических форм врожденных пороков сердца, регистрируемых во 2 группе женщин.

Данные о распределении случаев нозологических форм ВПС в основных группах исследования согласно модифицированной классификации ВОЗ по материнским сердечно-сосудистым рискам представлены в таблице 3.1.1.

В соответствии с модифицированной классификацией материнского риска ВОЗ в зависимости от тяжести сердечно-сосудистой патологии пациентки с неоперированным ВПС, а также в случаях хирургической коррекции ВПС разделились на четыре группы (ВОЗ І-ІІІ) [25,97,117]. Женщины с низким риском осложнения беременности соответствующие ВОЗ І составили 39% от общего числа женщин основной группы исследования (соответственно: 1 группа – 25%, 2 группа – 42%). Беременные с умеренным риском (ВОЗ ІІ) составили наибольший удельный вес – 38,5% при этом женщин из группы с ВПС – 45%, а из ВПС кор. – 32%. Группа ВОЗ ІІ-ІІІ

объединила 8 (20,5%) женщин, тяжесть патологии которых соответствовала группе умеренного риска материнской смертности или высокого риска осложнений. При этом 15% беременных были из 1 группы и 26% беременных из 2 группы. Наименьший удельный вес занимали женщины (15%) с материнским риском ВОЗ III характеризующийся, как значительный риск материнской смертности и высокий риск осложнений. Все беременные этой группы имели неоперированный ВПС.

Таблица 3.1.1.

КЛАССИФИКАЦИЯСЛУЧАЕВ ИССЛЕДОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ СВОЗМАТЕРИНСКОГО РИСКА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХЗАБОЛЕВАНИЯХ; (АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО; % В ПРЕДЕЛАХ ГРУППЫ)

Критерии	материнский	материнский	материнский	материнский
	риск	риск	риск	риск
Группи	BO3 I	BO3 II	BO3 II-III	BO3 III
Группы				
1 группа	5 (25%)	9 (45%)	3 (15%)	3 (15%)
2 группа	8 (42%)	6 (32%)	5 (26%)	0

Показатели, представленные в таблице 3.1.1, свидетельствовали о том, что в основной группе исследования (1 и 2 группы) встречались различные материнские риски согласно классификации ВОЗ. При этом достоверных различий между группами не установлено.

1.2. Социальный портрет и гестационные исходы у родильниц основной группы и группы сравнения

При изучении данных анкетирования установлено, что 70% женщин с неоперированным ВПС имели среднее образование и всего лишь 30% - высшее. Род занятий у большинства родильниц данной группы до наступления беременности был связан с ведением домашнего хозяйства (40%), реже встречались рабочие (35%), служащие (20%) и учащиеся (5%).

В результате исследования социального портрета женщин с корригированным ВПС выявлено, что значительная часть пациенток так же, как и в 1 группе имела среднее образование (63%). При этом, остальные 37% окончили высшее учебное заведение. Причем число женщин с высшим образованием во 2 группе было выше показателей 1 группы. Рабочие, домохозяйки, служащие и учащиеся встречались с убывающей частотой (соответственно: 47%, 36,84%, 10,53% и 5,26%). Анализ семейного положения женщин как в 1, так и во 2 группе, показал, что в большинстве случаев они состояли в зарегистрированном браке.

При изучении вредных привычек во всех группах исследования злоупотребления алкоголем и курением у матерей не было выявлено.

Во время анализа массо-ростовых соотношений у обследованных женщин отклонений от популяционных норм выявлено не было. Средняя масса тела перед наступлением беременности в 1 группе исследования составила 66,98±4,05 кг, средний рост - 166,00±3,40 см. У женщин 2 группы показатели массы колебались в пределах 66,04±4,44 кг, роста -163,66±2,57см (группа сравнения – соответственно: 70,41±5,50; 165,27±3,21 см, р>0,05). Все женщины имели правильный тип телосложения.

Данные о возрастной структуре в основных группах (1 и 2) и группе сравнения указанны в таблице 3.2.1.

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА РОДИЛЬНИЦ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА (1 И 2 ГРУППЫ) И ПРИ НЕ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ; (АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО; % В ПРЕДЕЛАХ ГРУППЫ)

Таблица 3.2.1

Группы Возраст	1 группа	2 группа	ГС
18-25 лет	10(50%)	7(37%)	6(40%)
25-30 лет	7(35%)	7(37%)	5(33%)
31 и старше	3(15%)	5(26%)	4(27%)

Показатели, представленные в таблице 3.2.1, свидетельствовали о том, что беременность у женщин, имевших ВПС, наступала в различные возрастные периоды. При этом достоверных различий возраста женщин 1, 2 группах и в Γ С не установлено (p>0,05).

Данные о менструальной функции свидетельствовали о том, что средний возраст наступления менархе в группах с ВПС статистически не отличался от показателей в группе сравнения, составлял в 1 группе – 13(13,25; 12,75) лет, во 2 группе – 14(14,5; 13,0) лет, (в ГС – 14(14,0; 13,0) лет; р>0,05). У подавляющего большинства женщин группы сравнения так же, как и в группах с ВПС в анамнезе, продолжительность менструального цикла до наступления беременности составляла 24-30 дней. Однако, средняя продолжительность менструаций в 1 группе имела тенденцию к повышению в сравнении с показателями 2 группы наблюдений (соответственно: 5(5,25; 5,0), 4(5,0; 4,0) дня, р<0,05; ГС – 5(5,0; 5,0) дня, р>0,05).

Таблица 3.2.2 СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РОДИЛЬНИЦ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА; (АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО; % В ПРЕДЕЛАХ ГРУППЫ)

Группы Патология	1 группа	2 группа
Болезни пищеварительной системы	3(15%)	1(5%)
Болезни костно-мышечной системы	2(10%)	1(5%)
Заболевания органа зрения	2(10%)	2(10%)
Гинекологические заболевания	2(10%)	0(0)

Примечание: в группе сравнения соматическая патология отсутствовала

Средний возраст начала половой жизни у женщин с ВПС практически не отличался от величин в группе сравнения. В 1 группе он составил в среднем 17(18,0; 16,0) лет, во 2 группе 18(19,0; 16,0) лет (в ГС - соответственно 18(19,0; 17,5) лет, р>0,05).

При изучении данных обменных карт беременных выявлено, что женщины с ВПС часто имели соматическую патологию в анамнезе (таблица 3.2.2).

Представленные в таблице 3.2.2 данные свидетельствуют о том, что родильницы с неоперированным ВПС к моменту наступления беременности чаще имели гинекологические заболевания, а так же болезни костномышечной и пищеварительной системы.

Анализ данных о течении беременности у женщин с ВПС показал, что на фоне неоперированного порока резко возрастал риск гестационных осложнений в сравнении с группой беременных, имевших хирургическую коррекцию ВПС. Кроме того, в 1 группе наблюдений были выявлены такие осложнения, как маловодие, ранний гестоз и симфизит, которые отсутствовали во 2 группе (Рисунок 3).

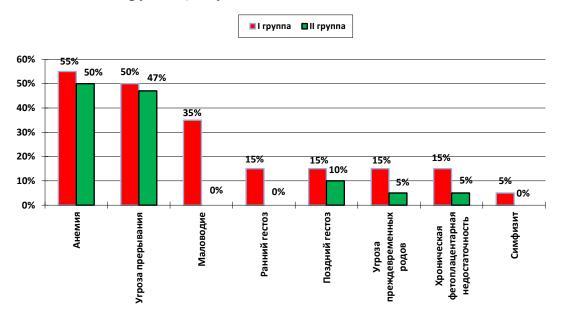


Рисунок 3. Осложнения беременности у женщин с врожденным пороком сердца; (% наблюдений в пределах группы).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Д.С. Егорян (2006г.), Н.В. Стрижак (2009г.), В.Е. Дашкевич (2011), Н.В. Паширова (2016г.), И.В. Воробьёв (2017г.) о высокой частоте осложненного течения гестации женщин имеющих ВПС.

Беременные женщины 1 группы в равных соотношениях родоразрешались как методом кесарева сечения (50%), так и через естественные родовые пути (50%). Зачастую выбор метода был продиктован угрозой возникновения тяжелых осложнений в ходе родового процесса. Роды во 2 группе намного чаще проводились естественным путем (68%), а выбор оперативного родоразрешения регистрировался в 32% случаев. В группе сравнения все роды проходили через естественные родовые пути.

Течение родов у женщин на фоне ВПС нередко сопровождалось разнообразными осложнениями, варьирующими по своему характеру и частоте в широких пределах (табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.3 ОСЛОЖНЕНИЯ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА; (АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО; % В ПРЕДЕЛАХ ГРУППЫ)

Осложнения	1 группа	2 группа
Преждевременное излитие околоплодных вод	8(40%)	7(37%)
Обвитие шеи плода пуповиной	4(20%)	4(21%)
Слабость родовой деятельности	4(20%)	2(11%)
Гипотоническое кровотечение	3(15%)	2(11%)
Длительный безводный период	2(10%)	1(5%)
Преждевременная отслойка нормально	1(5%)	0(0)
расположенной плаценты	2(870)	
Разрывы шейки матки, промежности	0(0)	4(21%)

Примечание: в группе сравнения осложнения родов не регистрировались

Материалы таблицы 3.2.3 свидетельствуют, что в группе с неоперированным ВПС удельный вес раннего излития околоплодных вод, длительного безводного периода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, слабости родовой деятельности, а так же

гипотонических кровотечений выявлялись значительно чаще, чем в группе наблюдений ВПС кор.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с имеющимися данными в литературе о возрастании риска возникновения осложнений течения родов у женщин с неоперированным ВПС в сравнении с роженицами с хирургической коррекцией ВПС в анамнезе [18, 25-27].

Данные о состоянии центральной гемодинамики у женщин, как основной группы исследования, так и ГС представлены в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ НЕ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: (М±δ)

ocsiownelmow te lemm bei ememioc in, (m=0)					
Группы Параметр	1 группа	2 группа	ГС		
	при первичном обращении у беременных				
ЧСС в мин	78,50±3,32*	75,78±1,82*	71,20±2,45		
АДс., мм рт. ст.	117,35±6,08*	110,84±3,61*	106,10±2,34		
АДд., мм рт. ст.	71,50±4,01*	67,00±2,37	65,47±2,18		
АДп., мм РТ. ст.	45,85±3,85*	43,84±1,90*	40,60±1,69		
СОК, мл/м ²	44,70±2,11*	45,37±1,25*	73,99±2,83		
МОК, мл/мин	3513,33±229,71*	3433,69±112,29*	5262,00±225,42		
ВП	ериод гестации 30-3-	4 недели беременнос	сти		
ЧСС в мин	91,10±1,96*,•	98,05±2,49	99,46±3,34		
АДс., мм рт. ст.	114,80±2,19*,•	122,16±3,19	120,53±2,41		
АДд., мм рт. ст.	73,60±1,84*,•	70,47±1,59	70,07±0,90		
АДп., мм РТ. ст.	41,20±1,27*,•	51,68±2,94	50,47±2,57		
СОК, мл/м ²	41,91±1,37*,•	47,04±1,64*	77,37±2,27		
МОК, мл/мин	3822,52±171,13*,•	4614,53±216,52*	7702,04±4111,47		
в раннем послеоперационном периоде у родильниц (Здень)					
ЧСС в мин	82,40±3,29*,•	75,90±2,17*	68,93±2,69		
АДс., мм рт. ст.	125,25±7,21*	119,11±13,07	115,67±2,67		
АДд., мм рт. ст.	78,45±5,07•	69,00±2,05*	73,20±1,74		
АДп., мм РТ. ст.	46,80±4,34	50,12±2,51*	42,46±1,61		
СОК, мл/м ²	42,11±2,86*,•	47,03±1,82*	69,74±1,49		
МОК, мл/мин	3444,97±193,23*	3563,96±145,72*	4807,59±217,48		

Примечание: * различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05

[•] различия достоверны по сравнению со 2 группой, р <0,05.

Исследование гомеостаза седечно-сосудистой системы беременных оценивали на основании данных обменных карт и историй родов, где регистрировались ЧСС, АД с последующим вычислением СОК и МОК.

Выше перечисленные параметры состояния здоровья женщин были изучены: при первичном обращении в женскую консультацию, в период гестации 30-34 недели, а так же в ранней послеродовый период (3-й день после родов).

Как видно из представленных в таблице 3.2.4 данных при постановке на учёт у беременных женщин (в сроке 7-11 недель), у женщин с неоперированным ВПС отмечено более высокие значения диастолического давления в отличие от ГС и 2 группы исследования (р≤0,05).Снижение первый период гестании является давления неотъемлемым физиологическим процессом необходимым для обеспечения имплантации плодного яйца и предотвращения его отторжения [32, 85]. Важно так же отметить, что даже в раннем сроке беременности наблюдается снижение гемодинамических показателей СОК и МОК как при неоперированном ВПС, так и в случае его хирургической коррекции в сравнении с физиологической беременности (р≤0,05).

Период гестации 30-34 недели характеризовался максимальным напряжением и даже срывом всех гемодинамических показателейу женщин с неоперированным ВПС. Так число сердечных сокращений, артериальное давления и значения объёмов крови (СОК и МОК) - значительно снижались не только в сравнении с физиологически протекающей гестацией, но и со 2 группой исследования (р≤0,05). В группе женщин с корригированным ВПС отмечена относительная стабилизация значений ЧСС и АД, при этом показатели СОК и МОК, полученные расчетным путём, не достигали параметров ГС (р≤0,05).

Ранний послеродовый период в группе женщин с неоперированным ВПС сопровождался относительно высокими цифрами ЧСС, а так же низкими показателями СОК и МОК, в сравнении с ГС. При этом

соответствующие показатели плацент женщин с ВПС кор. занимали промежуточное положение в ряду 1 группа – 2 группа – ГС. Восстановление гемодинамических показателей в основной группе исследования сопровождалось дефицитом компенсаторных механизмов и сохранением остаточных явлений перестройки сердечной деятельности, вместе с тем, менее выраженной у женщин в случаях наличия хирургической коррекции порока сердца в анамнезе.

Таблица 3.2.5 ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ АПГАР НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ РОДИЛЬНИЦ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ НЕ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ; (АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО; % В ПРЕДЕЛАХ ГРУППЫ)

Группы			
Оценка	1 группа	2 группа	ГС
по шкале Апгар			
8-9	1(5%)*,•	8(42%)	7(47%)
8-8	5(25%)*	6(32%)*	8(53%)
7-8	9(45%)	5(26%)	0(0)
7-7	3(15%)	0(0)	0(0)
6-7	1(5%)	0(0)	0(0)
4-6	1(5%)	0(0)	0(0)

Примечание: * достоверно в сравнении с ГС, р < 0,05;

• достоверно в сравнении с группой II, p <0,05.

В ходе настоящего исследования изучены также данные о состоянии новорожденных от матерей с ВПС. Оценка жизнеспособности плода по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни показала, что минимальные показатели регистрировались у детей, рожденных от матерей 1 группы. Показатели 2 группы, приближались к величинам ГС (таблица 3.2.5).

Подводя итог сказанному, считаем необходимым подчеркнуть, что женщины с неоперированным ВПС при наступлении беременности имеют

высокую степень риска таких осложнений как анемия, угроза прерывания, ранний и поздний гестоз, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), симфизит. Роды у них протекают с угрозой развития преэкламсии и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Имеются достаточные основания полагать, что развивающиеся гемодинамические расстройства при неоперированном ВПС способствуют нарушению компенсаторно-приспособительных процессов в системе «матьплацента-плод». В результате плацентарной недостаточности дети, рожденные от матерей с неоперированным ВПС, отличаются низкой оценкой по шкале Апгар, по сравнению с физиологической гестацией. В тех случаях, где хирургическая коррекция ВПС И восстановление гемодинамики предшествовало наступлению беременности, осложнения гестации и родов регистрировались значительно реже, чем при неоперированных Новорожденные имели более высокие показатели оценки по шкале Апгар.

Вероятно, указанные особенности явились результатом структурнофункциональной адаптации плаценты в условиях частичного восстановления гемодинамики после оперативного вмешательства на сердце.

Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлены результаты собственного уникального морфологического исследования влияния циркуляторной гипоксии на адаптационные возможности последа. Моделью данного вида гипоксии явилась тяжёлая экстрагенитальная патология - ВПС и корригированный ВПС у матерей.

4.1 Обзорная макроскопия и микроскопическая характеристика последов при беременности, осложнённой неоперированным врождённым пороком сердца

Определение органометрических показателей плацент женщин с неоперированным врождённым пороком сердца показало снижение массы органа, его объёма и площади материнской поверхности по сравнению со значениями в группе сравнения (соответственно: $413,50\pm16,88$ г, $390,75\pm12,69$ мл, $266,21\pm15,39$ см², ГС - $494,00\pm8,52$ г, $479,00\pm8,62$ мл, $309,91\pm11,19$ см², p<0,05).

Антропометрические показатели новорожденных в данной группе так же характеризовались снижением массы и длинны тела в сравнении с группой сравнения (соответственно: $3212,50\pm57,96$ г, $51,38\pm0,41$ см, ГС – $3482,67\pm58,67$ г, $54,30\pm0,59$ см, p<0,05;).

Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) является объективным морфометрическим показателем циркуляторно-метаболического равновесия фетоплацентарной системы. Его значения составили 0,1286±0,0040, что в значительной степени ниже в сравнении с группой сравнения (соответственно: 0,1419±0,0031, p<0,05).

В ходе исследования корреляционных взаимосвязей выявлены положительные линейные связи между значениями ППК - массами и объёмами плацент (Рисунок 4, Рисунок 5). Этот факт подтверждает прямую

зависимость данного показателя от низких параметров органометрии плацент женщин. Кроме того установлена положительная корреляция между массой новорожденного - массой и площадью плацент. Полученные данные свидетельствуют, что гипотофия детей, рождённых в 1 группе, напрямую связана с неполноценным развитием детского места (Рисунок 6, Рисунок 7).

Форма плаценты данной группы чаще была неправильной (45%), реже - овальной (35%) и с наименьшей частотой (20%) регистрировалась - округлая. Добавочные доли в исследуемой группе обнаруживались в 35% случаев, в то время как в ГС добавочные доли не определялись.

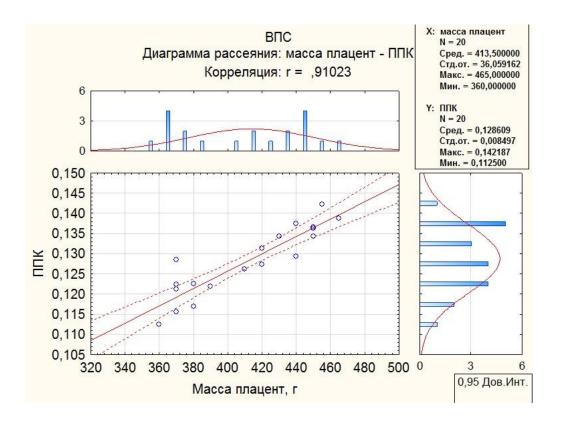


Рисунок 4. Группа 1. Матричная диаграмма корреляции. Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями ППК и массами плацент.

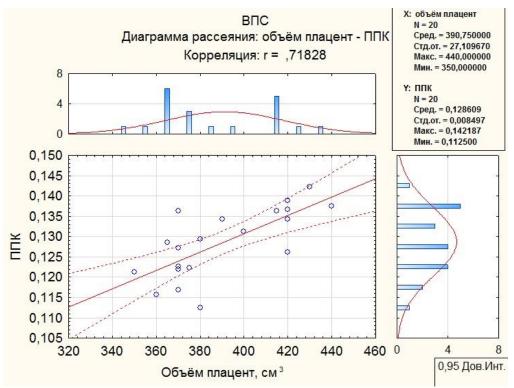


Рисунок 5. Группа 1. Матричная диаграмма корреляции. Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями ППК и объёмами плацент.

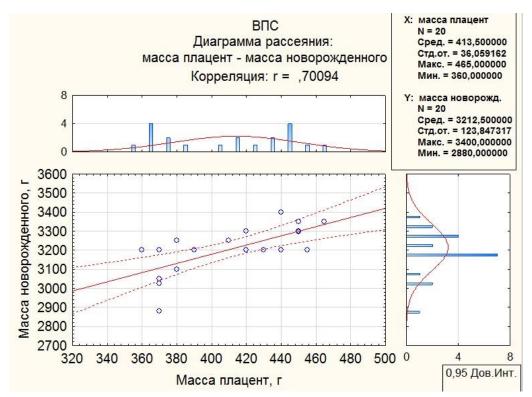


Рисунок 6. Группа 1. Матричная диаграмма корреляции. Положительные корреляционные взаимосвязи между массами новорожденных и массами плацент.

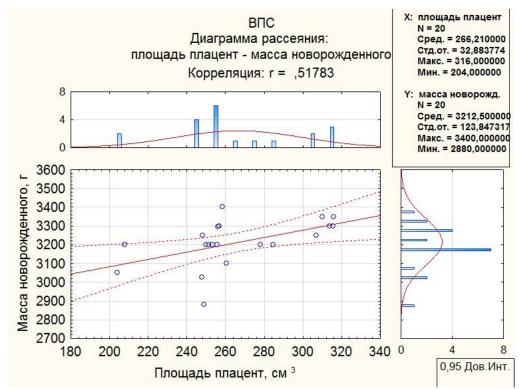


Рисунок 7. Группа 1. Матричная диаграмма корреляции. Положительные корреляционные взаимосвязи между массами новорожденных и площадями плацент.

Средняя длина и диаметр пупочного канатика в исследуемой группе последов составили $31,37\pm1,43$ см и $1,01\pm0,11$ см и были с достоверной вероятностью меньше показателей ГС (соответственно: $34,40\pm1,76$ см и $1,55\pm0,22$ см, p<0,05).

Почти в два раза чаще пупочный канатик прикреплялся парамаргинально (в 65% наблюдений в сравнении с ГС - 33%). Краевое прикрепление установлено в чуть менее трети плацент (30% против 0% - в ГС). Центральный вариант прикрепления пуповины в плацентах женщин с неоперированным врождённым пороком сердца встречался крайне редко (5%), в то время как при физиологической гестации это был наиболее распространенный вариант прикрепления (67%).

Крупные стволы пупочных артерий и вен, достигая хориальной пластинки, разветвлялись под эпителием амниона преимущественно по магистральному типу, реже - по рассыпному типу (55% против 45%

наблюдений). В группе сравнения, при этом, рассыпной тип превалировал над магистральным (соответственно: 80% и 20%).

В каждом клиническом наблюдении при осмотре пуповины оценивалось взаиморасположение вены и артерий с определением «индекса закручивания» и «вектора закручивания» [238]. В тех случаях, когда при вертикальном положении пуповины, витки сосудов направлялись сверху слева вниз, а затем - вправо, - такая извитость считалась левой (левый спин). Это напоминало написание левого фрагмента латинской буквы «V», при движении руки против часовой стрелки.

При противоположном направлении извитости, а именно - сверху справа вниз, и затем - налево (правая часть латинской буквы «V»), подобный вариант регистрировался как правый спин. Иными словами, речь шла о правой извитости, по часовой стрелке.

Сочетание правого и левого спина расценивалось как смешанный спин. В тех наблюдениях, когда сосуды располагались относительно вертикально, без заметного закручивания регистрировали отсутствие спина.

При макроскопическом исследовании пупочного канатика во всех последах определяли отношение между числом витков пуповины и ее длиной в сантиметрах, так называемый «индекс закручивания» [119, 238]. Во время диагностики индекса закручивания нормальным спином называли 2 витка пуповины на каждые 10 см её длины, или 0,2 витка на 1 см. Снижение количества витков расценивалось, как слабый спин, а повышение - как выраженный. В связи с тем, что общепринятого определения перекрута нет, то чрезмерная извитость, расценивалась в случае более 3 витков на 10 см её длины, или 0,3 витка на 1 см.

Полученные нами данные об особенностях взаиморасположения артерий и вены пуповины при гестации, осложненной врождённым пороком сердца в сравнении с ГС представлены в табл. 4.1.1.

Как видно из представленных в таблице 4.1.1 данных, в плацентах женщин с ВПС наиболее частым вектором закручивания сосудов был

смешанный спин, несколько реже регистрировался правый спин и с равной частотой (5%) выявлялся и левый спин, и его отсутствие.

Таблица 4.1.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИЯ СОСУДОВ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА В ПЛАЦЕНТАХ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ, %)

Группы	ВПС (1 группа)	ГС	
Показатель	Вектор закручивания		
Левый спин	5%	87%	
Правый спин	25%	13%	
Смешанный спин	60%	0	
Отсутствие спина	5%	0	
	Индекс закручивания		
Слабый спин	70%	6%	
Нормальный спин	10%	67%	
Выраженный спин	20%	27%	
Перекрут	0	0	

Сравнение индекса закручивания артерий и вены пуповины в 1 группе и в ГС показало, что в отличие от физиологической гестации, нормальный спин обнаруживался лишь в 10 % плацент при врожденных пороках сердца (в ГС - 67%). Наиболее часто при рассматриваемой патологии выявлялся слабый спин, и более чем в три раза реже - выраженный спин (таблица 4.1.1).

Осмотр последов показал, что плодные оболочки в группе плацент с врождённым пороком сердца без хирургической коррекции были слегка утолщёнными, полупрозрачными с умеренным отёком и наслоениями

свёртков крови. При неосложненном течении беременности и родов оболочки, как правило, – тонкие, полупрозрачные.

Плодовая поверхность характеризовалась серо-голубой окраской, была гладкой, блестящей.

В трёх наблюдениях контурировался валик плаценты, в восьми – обнаруживался ободок. Данные морфологические особенности в группе сравненияне регистрировались.

Материнская поверхность плацент женщин с неоперированным врождённым пороком сердца выглядела крупнобугристой. На базальной поверхности плацент данной группы с большим постоянством определялись, желтовато-белесоватые очаги ишемических инфарктов. Причем, как правило, в одном последе выявлялось от одного до четырёх инфарктов. Частота выявления фокусов сосудистого некроза у матерей с врожденными пороками сердца регистрировалась в 9 раз чаще, чем в норме (45% против 7% в ГС).

В основном, инфаркты выявлялись в краевых, реже - в парацентральных отделах. При этом, такая тенденция была характерна не только для осложенной пороком сердца гестации, но и для физиологической беременности.

Отложение солей кальция, в виде серовато-желтоватых, каменистой плотности кристаллов, встречалось в виде ограниченных очагов в 40% случаях данной группы. В последах из ГС - кальциноз не выявлялся.

На разрезе плацентарный диск имел форму односторонне выпуклой линзы со средней толщиной в центре около 2,28 см, а по краям — 1,33 см. В наблюдениях ГС плаценты были несколько толще, с соответствующими средними показателями толщины ткани в центре и на периферии диска - 3,16 см и 1,59 см.

Вид поверхности разреза плацент, как правило, характеризовался заметной пестротой. Множественные бледно-розовые котиледоны чередовались с полнокровными, красными. Очаги некроза, обнаруженные при осмотре поверхности серийных срезов плацентарной ткани, обычно

имели неправильную или треугольную форму с вершиной, обращённой к хориальной пластинке, но редко её достигавшие.

Гистологический анализ особенностей тканей последа проводился с учетом клинических рекомендаций [31, 88, 178]. Согласно правилам проведения патологоанатомических исследований плаценты алгоритм микроскопии включал изучение пуповины, плодных оболочек, хориальной и базальной пластинок, ворсинчатого хориона и межворсинчатого пространства (МВП) с его содержимым.



Рисунок 8. Группа 1. Просвет артерии с фестончатым просветом. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х40.

При гистологическом изучении артерий пупочного канатика стенки их, как и в группе сравнения, состояли из внутреннего и наружного слоя с тонкой эластической мембраной, расположенной на их границе. Просветы артерий сосудов пуповины, в отличие от физиологического течения беременности, выглядели фестончатыми, слегка расширенными (Рисунок 8). Стенка вен пуповины плацент анализируемой группы была образована, как и в ГС, мышечными и эластическими волокнами. Просветы их зачастую - умеренно расширены. По периферии от двух артерий и вены располагались

сети микрофибрилл с выраженным количеством коллагеновых волокон. Ячейки и щели, заполненные Вартоновым студнем, практически отсутствовали в сравнении с наблюдениями из ГС. Амниотический покров пуповины, в виде однослойного цилиндрического, кубического, местами уплощённого эпителия, не отличался какими-либо гистологическими особенностями.

плодных оболочек обращалось микроскопии внимание морфологические характеристики их компонентов. Так, клетки покровного многослойно-сквамозного эпителия амниальной оболочки четкими контурами, округлыми или овальными базально-расположенными ядрами. Компактный слой представлен рыхлыми пучками коллагеновых волокон с умеренным отёком. Основным клеточным компонентом оболочек плацент данной группы явился слой цитотрофобласта. В толще последнего значительно чаще, чем в ГС, регистрировались атрофичные ворсины (Рисунок 9 А-В). Последние были в значительной степени крупнее, а иногда занимали, практические 2/3 толщены амниальных оболочек (Рисунок 9 В-Г).

Массы фибриноида в толще слоя цитотрофобласта плодных оболочек плацент первой группы имели большую протяженность, чем при физиологической гестации (Рисунок 9 Г).

Соотношение вакуолизированного и эозинофильного цитотрофобласта, в сравнении со значениями ГС, имело тенденцию к сдвигу в сторону повышения эозинофильного цитотрофобласта за счет снижения вакуолизированного (Рисунок 9 Г). Клетки децидуального слоя имели выраженные дистрофические изменения цитоплазмы, нередко регистрировались кариорексис, кариопикноз и, даже кариолизис. Сосудистое оболочек русло децидуального слоя плодных соответствовало характеристикам группы сравнения. Также не удавалось выявить заметных отличий, в единичных маточных железах с иволютивными изменениями, от ΓC.

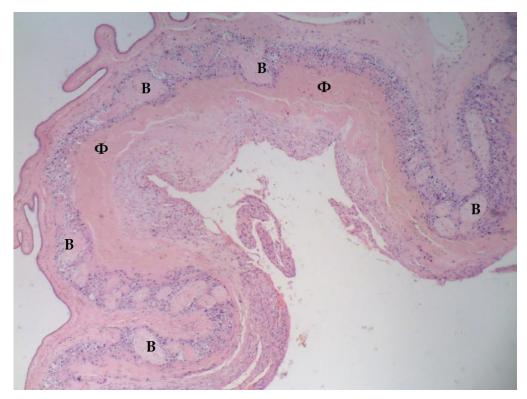


Рисунок 9 А. Группа 1. Плодная оболочка с множественными крупными атрофичными ворсинами в слое цитотрофобласта (В). Широкая прослойка фибриноида (Ф). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х40.

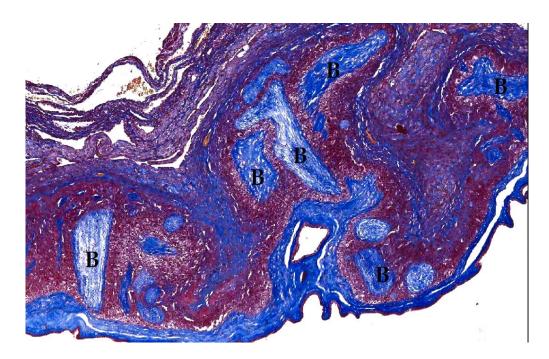


Рисунок 9 Б. Группа 1. Плодная оболочка с множественными крупными атрофичными ворсинами в слое цитотрофобласта (В). Окр. по Массону с анилиновым синим. Ув. х40.

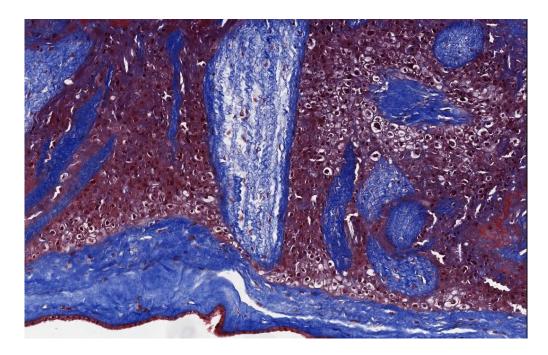


Рисунок 9 В. Группа 1. Крупная атрофичная ворсина в слое цитотрофобласта.

Окр. по Массону с анилиновым синим. Ув. х400.

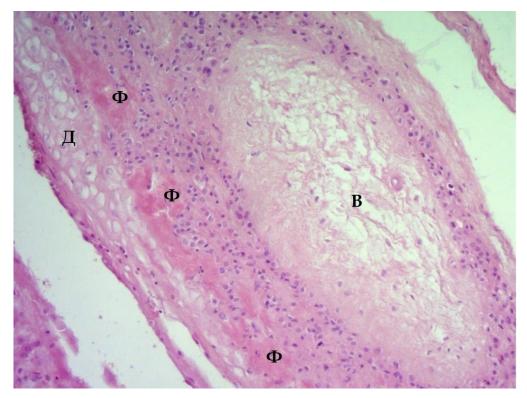


Рисунок 9 Г. Группа 1. Массы фибриноида в толще слоя цитотрофобласта плодных оболочек (Ф). Атрофичная ворсина (В). Дистрофические и некротические изменения клеток децидуального слоя (Д).

Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Признаков воспаления в плодных оболочках плацент женщин с врожденными пороками сердца, равно как и в ГС, выявлено не было.

Гистологические препараты ткани плацентарного диска изучались через всю толщу органа начиная от хориальной пластинки до базальной.

Со стороны, обращенной к плоду, хориальная пластинка выстилалась эпителием амниона, который имел строение однослойного кубического, местами - уплощенного эпителия. Последний, как и при физиолоческой гестации, имел четкие границы, характерные очертания внутриклеточных структур. Базальная мембрана, на которой располагался амниотический эпителий, была узкая, состояла из нежного пучка коллагеновых волокон, интимно связанных с соединительнотканными волокнами хориальной пластинки.

Просветы крупных артерий выглядели эктазированными, заполненными эритроцитами, часто - с истончёнными стенками в сравнении с наблюдениями гестаций с физиологическим течением (Рисунок 10).

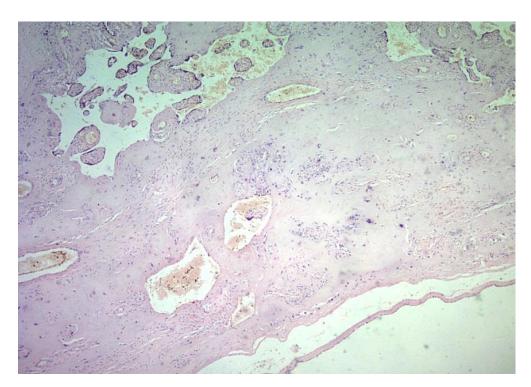


Рисунок 10. Группа 1. Резкое полнокровие артерий и вен хориальной пластинки.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

В стенках вен значительных изменений не было зарегистрировано. Их гистологические характеристики соответствовали физиологической гестации. С материнской стороны хориальную пластинку выстилал слой фибриноида Лангханса. Последний регистрировался в виде мономорфной эозинофильной субстанции неравномерной толщины с сохранившимися изменёнными элементами цитотрофобласта. В области основания стволовых ворсин I порядка слой фибриноида Лангханса в отдельных случаях достигал 50 мкм, в других отделах хориальной пластинки, он резко истончался и был едва заметным в отличие от параметров в группе сравнения.

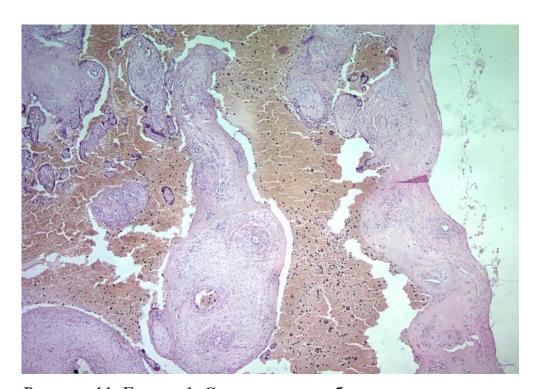


Рисунок 11. Группа 1. Скопление тромботических масс в субхориальном пространстве краевой зоны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Субхориальное пространство в 15% случаях плацент женщин, страдающих врождёнными пороками сердца, преимущественно в краевых зонах, было заполнено тромботическими массами в отличие от аналогичных зон группы сравнения (Рисунок 11). В парацентральной и центральной

областях плацент субхориальное пространство соответствовало морфологическим характеристикам ГС.

Следующим этапом микроскопического исследование было изучение особенностей ворсинчатого дерева плацент исследуемой группы.

Опорные ворсины отходили от хориальной пластины и, делясь дихтомически, образовывали промежуточные и многочисленные терминальные ворсины. В единичных случаях удавалось обнаружить отхождение концевых ветвей от опорных ворсин хориона (Рисунок 12).

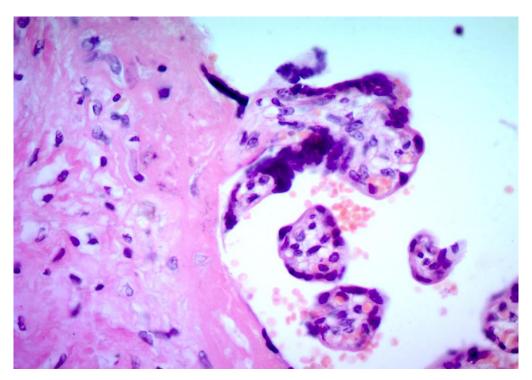


Рисунок 12. Группа 1. Ответвление терминальной ворсины от стволовой.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Покровный эпителий, в отличие от ГС, в большинстве случаев на поверхности стволовых ворсин имел дефекты, прикрытые фибриноидом (Рисунок 13). В краевой и парацентральной зонах мономорфные эозинофильные белковые массы окутывали опорные ворсины по типу футляра с субтотальным замещением покровного эпителия. Сосуды стволовых ворсин I и II порядка имели признаки уменьшения сосудистой резистентности на уровне артерий, это происходило вследствие исчезновения

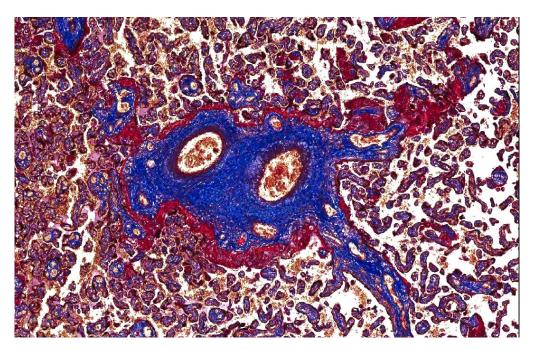


Рисунок 13. Группа 1. Опорная ворсина с субтотальным замещением фибриноидом покровного эпителия. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х40.

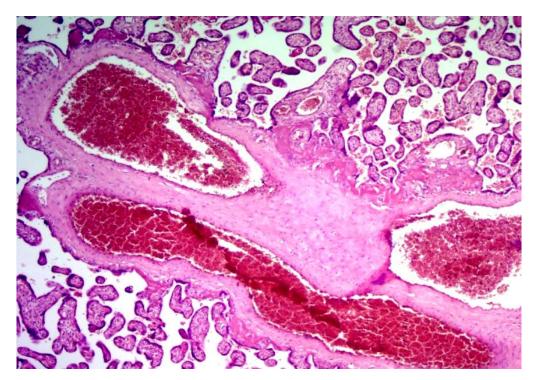


Рисунок 14. Стволовая ворсина с резко полнокровными просветами сосудов.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

в них продольного мышечного слоя и резкого расширения просвета (Рисунок 14). Строма стволовых ворсин была представлена грубыми коллагеновыми волокнами с участками гомогенизации, в отличие от стромы аналогичных ворсин при физиологическом течении беременности.

Промежуточные ворсины располагались по периферии от опорных ворсин. Их эпителий в многочисленных полях зрения был также с признаками дистрофических изменений. Как и в плацентах женщин при не осложнённой беременности, они имели умеренно полнокровные сосуды и строму с характеристиками, близкими ГС. В 20% случаев выявлялись малокровные промежуточные ворсины с рыхлой ячеистой стромой, богатой фиброзными каналами (Рисунок 15 A, Б).

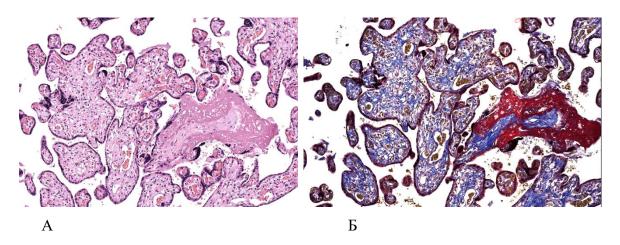


Рисунок 15. Группа 1. Группа промежуточных незрелых ворсин с участком фибриноидной дегенерации покровного эпителия.

- А. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.
- Б. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х100.

В отличие от плацент женщин, в анамнезе которых имела место хирургическая коррекция врождённого порока сердца, и, в особенности, по сравнению с ГС, отмечалось избыточное ветвление терминальных ворсин II и III порядка. В свою очередь, концевые отделы были представлены двумя группами ворсин, одна из которых имела все признаки зрелости, другая – аваскуляризированные ворсины и характеризовались выраженной склерозированной стромой (Рисунок 16).

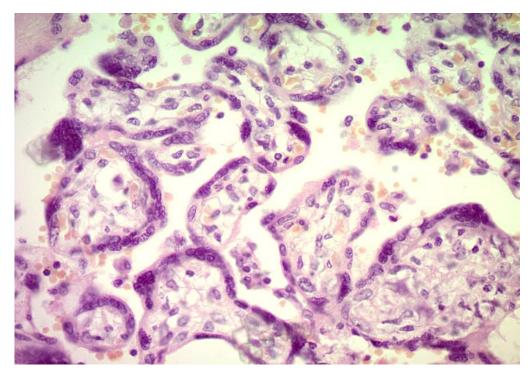


Рисунок 16. Группа 1. Склерозированные гиповаскуляризированные терминальные ворсины с рыхлой ячеистой стромой.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

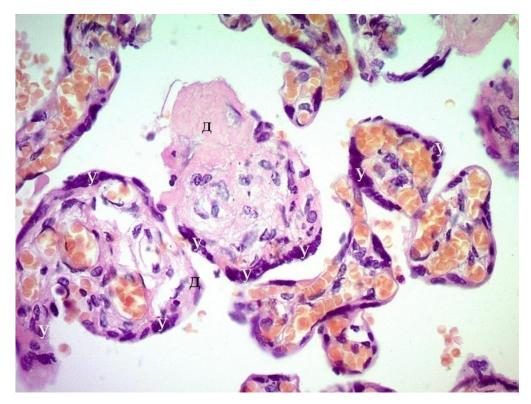


Рисунок 17. Группа 1. Мелкие полнокровные терминальные ворсины с дефектами эпителия (Д) и синцитиальными узлами (У). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Все терминальные ворсины выглядели мелкими, с многочисленными синцитиальными узлами и дефектами в покровном эпителии (Рисунок 17).

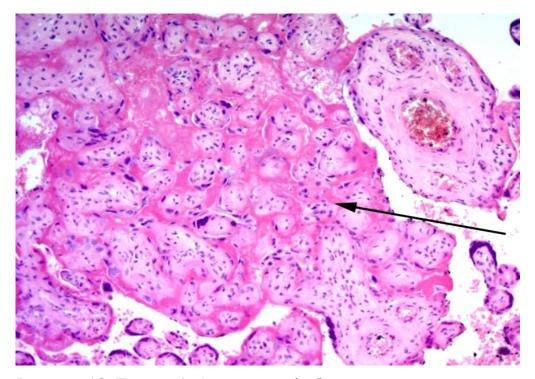


Рисунок 18. Группа 1. Окутанные фибриноидом терминальные ворсины с формированием ишемического инфаркта (→). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Межворсинчатое пространство, в отличие от плацент группы сравнения, представлялось резко суженным не только за счёт избыточного ветвления ворсинчатого дерева, но и в результате повышенного отложения фибриноида. Последний окутывал и замуровывал группы ворсин с развитием очагов микроинфарктов (Рисунок 18). Существенно чаще регистрировались и очаги крупных ишемических инфарктов в группе плацент, беременность в фоне врождённого которых протекала на порока сердца. Данные патоморфологические изменения занимали высокий удельный вес и распространялись в отдельных участках на всю толщину плацентарного диска (Рисунок 19). Фокусы кальциноза регистрировались не только в виде пылевидных отложений, как в группе сравнения, но зачастую и виде крупных депозитов (Рисунок 20).

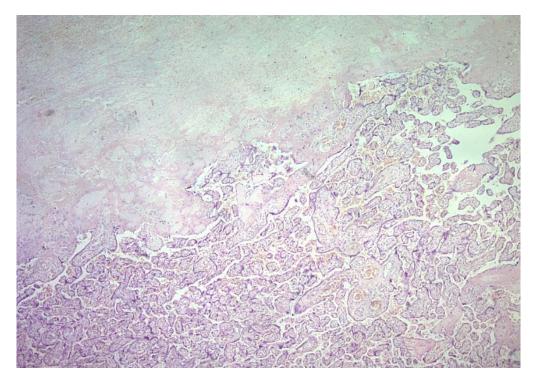


Рисунок 19. Группа 1. Ишемический инфаркт. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

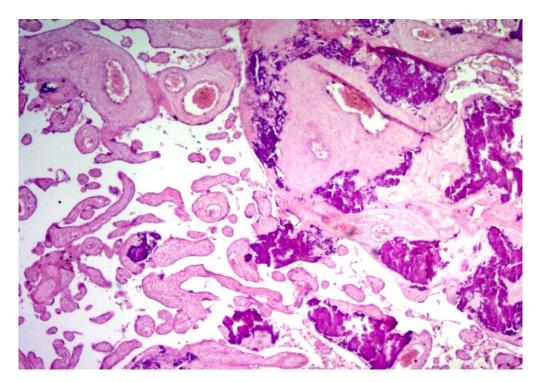


Рисунок 20. Группа 1. Очаги кальциноза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Распространенные обызветвленные очаги в значительной степени сужали МВП, тем самым негативно влияя на плацентарное кровообращение.

Участки межворсинчатого пространства, представленные интерстициальным цитотрофобластом, встречались чаще, чем в группе сравнения. Зачастую в септах между котиледонами, а так же в отдельных участках интерстициального цитотрофобласта были выявлены микрокисты, заполненные прозрачной жидкостью (Рисунок 21 А, Б, Г). Кистозная трансформация выявлялась в 15% случаев. При этом размеры и форма кист широких пределах от нескольких варьировала миллиметров микроскопических размеров (Рисунок 21 А, Б). Клетки цитотрофобласта, в отличие от ГС и группы, где была хирургическая коррекция ВПС, имели вакуольной дистрофии, деструкции ядер разной степени выраженности (Рисунок 21 В).

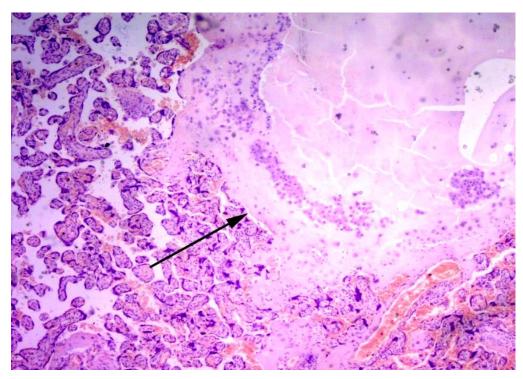


Рисунок 21 А. Группа 1. Кистозная трансформация интерстициального цитотрофобласта (→). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

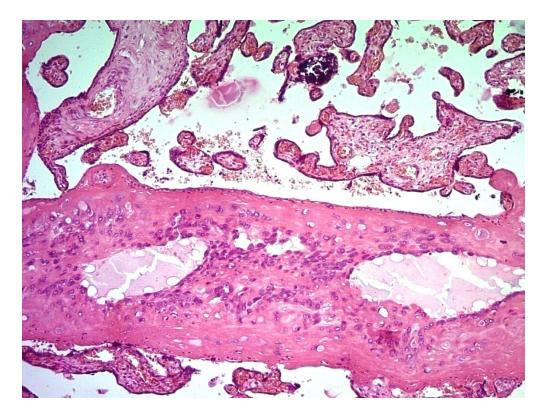


Рисунок 21 Б. Группа 1.Септа с несколькими мелкими кистами в цитотрофобласте колонки.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

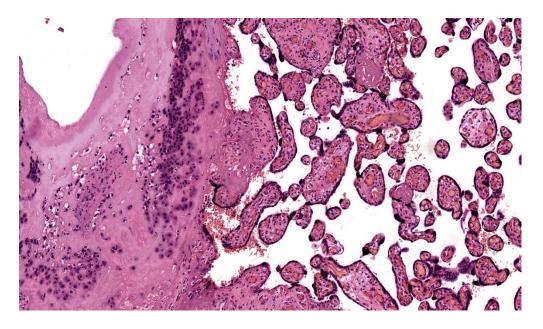


Рисунок 21 В. Группа 1. Вакуольной дистрофия цитоплазмы и деструкцией ядер интерстициального цитотрофобласта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

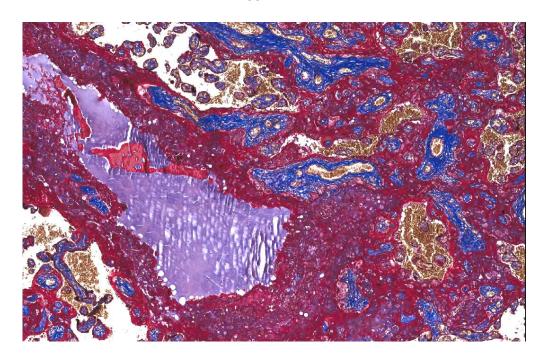


Рисунок 21 Г. Группа 1. Кистозная трансформация интерстициального цитотрофобласта. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х40.

Базальная пластинка в плацентах женщин, страдавших врождённым пороком сердца, имела сходное строение с ГС и была представлена децидуальными клетками неправильной или округлой формы, с крупным, умеренно окрашенным ядром. В 50% процентах случаев, в отличие от физиологически протекающей гестации, на её поверхности удавалось обнаружить напластование свёртков крови и фокусы кальциноза (Рисунок 22). Слои фибриноида Нитабух и Рора были слабо выражены в данной группе наблюдений.

Результаты стереометрии плацент женщин с ВПС в анамнезе представлены в таблице 4.1.2.

Согласно приведенным в таблице данным, удельный объём хориальной и базальной пластинки, в отличие с параметров из ГС, оставался неизменным.

Показатели удельной плотности стволовых, промежуточных статистически не отличались от таковых в группе сравнения. Вместе с тем,

отмечено увеличение удельного объема терминальных ворсин, как в центре, так и на периферии ворсинчатого хориона (р≤0,05).

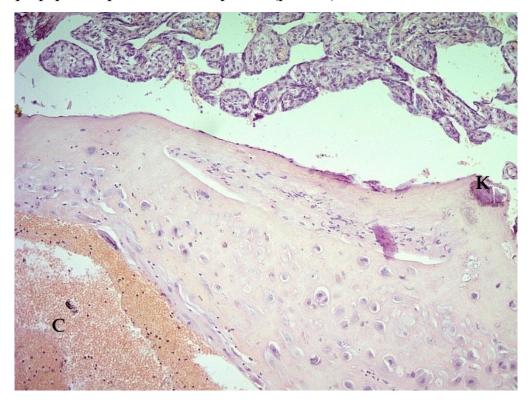


Рисунок 22. Группа 1. Базальная пластинка с наложением свёртков крови (С) на поверхности и мелкими кальцинатами (К). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Параметры интерстициального цитотрофобласта оставались тождественными значениям группы сравнения. Однако учитывая его гистологическую структуру: вакуольную дистрофию цитоплазмы, деструкцию ядер и кистозную трансформацию - можно предположить, что роль и функции последнего находились на гране срыва в условиях циркуляторной гипоксии.

Фокусы некроза, интервиллезные скопления фибриноида и солей кальция также нередко обнаруживались в основной группе наблюдений. Показатели их удельного объема в исследованных плацентах значительно превышали величины ГС. Прослеживалась также тенденция к повышению значений от центра к периферии плацентарного диска.

Удельный объем межворсинчатого пространства был достоверно ниже значений плацент группы сравнения, а также не достигал параметров

ворсинчатого хориона при беременности с корригированным ВПС. Примечательно так же и то, что наименьшие его значения были вывалены в центральных отделах плаценты. Данный факт, вероятно, обусловлен более выраженным развитием инволютивно-дистрофических процессов, которые в свою очередь усугубляли обменные процессы в фетоплцентарном комплексе.

Таблица 4.1.2

СЕРЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ, %), Me(UQ-LQ)

Группы	ГС		ВПС	
Показатель	Центр	Периферия	Центр	Периферия
Межворсинчатое пространство	35,0 (5)	36,0 (8)	29,5 (5)*	32,0 (8)*
Стволовые ворсины	11,5 (10)	13,0 (12)	11,0 (7)	13,0 (4)
Промежуточные ворсины	15,0 (6)	15,0 (5)	15,0 (2)	15,0 (4)
Терминальные ворсины	35,0 (5)	27,0 (8)	40,0 (6)*	32,5 (8)*
Инфаркты	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,0 (3)*
Интервиллёзный фибриноид	0,5 (1)	2,0 (3)	1,5 (1)*	2,5 (3,25)
Очаги обызвествления	0,0 (0)	0,0 (0)	1,0 (1)*	1,0 (2)*
Интерстициальный цитотрофобласт	2,0 (2)	2,0 (2)	2,0 (2)	2,0 (3)
Базальная пластинка	1,0 (3)	1,5 (8)	1,0 (3)	1,0 (3)
Хориальная пластинка	1,0 (4)	1,0 (10)	1,0 (2)	1,0 (2)

Примечание:

Анализ данных стереометрического исследования терминальных ворсин женщин с неоперированным ВПС выявил ряд закономерностей характерных для данной группы (таблица 4.1.3). Удельный объём повреждённого эпителия терминальных ворсин в центре и на периферии плацентарного диска оказался

^{*} различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05

достоверно выше величин ГС и составил 2,0 (4) и 4,0(4)% (соответственно в ГС - 0,0 (0)% и 0,0 (0)%, p<0.05).

Таблица 4.1.3 СЕРЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕВЫХ ОТДЕЛОВ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ, %), Me(UQ-LQ)

Группы	ГС		ВПС	
Показатель	Центр	Периферия	Центр	Периферия
Эпителий	10,0 (11)	10,0 (12)	8,0 (8)	8,0 (8)*
Повреждённый эпителий	0,0(0)	0,0(0)	2,0 (4)*	4,0 (4)*
Синцитиальные узлы	18,0 (8)	14,0 (12)	20,0 (8)*	16,0 (8)
Капилляры	28,0 (12)	28,0 (16)	24,0 (8) *	24,0 (12)
Синцитиокапиллярные мембраны	12,0 (8)	12,0 (8)	18,0 (10)*	16,0 (8)
Строма	24,0 (12)	20,0 (8)	20,0 (11)	16,0 (11)
Другое	6,0 (16)	8,0 (7)	8,0 (8)	8,0 (12)

Примечание:

Синцитиальные узлы крупных и средних размеров с большим постоянством регистрировались на поверхности терминальных ворсин рассматриваемой группы плацент (Рисунок 23). Однако достоверное увеличение их удельного объема наблюдалась исключительно в центральных отделах плацентарного диска, где они составляли 20,0 (8)% (ГС соответственно 18,0 (8)%), p<0,05). В перифериферических отделах их значения достигали 16,0 (8)% в сравнение с ГС 14,0 (12)%, $p \ge 0,05$).

Фетальные капилляры концевых ворсин хориона в плацентах женщин, страдавших врождённым пороком сердца, занимали меньшую площадь по отношению к группе сравнения и при хирургической коррекции порока. При этом показатели удельного объема капиллярного русла концевых ворсин составили в центре - 24,0 (8)%*, а на периферии плаценты - 24,0 (12)% (ГС

^{*} различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05

соответственно: 28,0 (12)% и 28,0 (16)%, p<0,05; 2 группа: 28,0 (11)% и 26,0 (12)%).

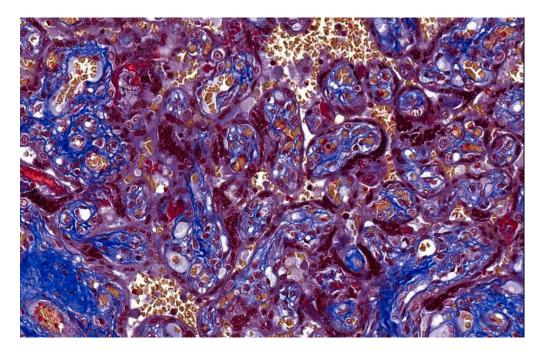


Рисунок 23. Группа 1. Терминальные ворсины с множественными синцитиальными узлами. Окр. по Массону с анилиновым синим. Ув. х400.

Однако, считаем необходимым подчеркнуть наличие протяженных синцитиокапиллярных мембран в плацентах анализируемой группы (Рисунок 24). При этом их удельный объём превышал параметры значений физиологически протекающей гестации, величины которых убывали в направлении от центра к периферии: 18,0 (10)%* и 16,0 (8)% (в ГС соответственно: 12,0 (8)% и 12,0 (8)%), p<0,05).

Удельный объём стромы терминальных ворсин имел тенденцию к снижению значений, как в центральных, так и в периферических отделах плацентарного диска и составлял 20,0 (11)% и 16,0 (11)% по сравнению с ГС 24,0 (12)% и 20,0 (8)%, при p>0,05.

В категорию «другие» учитывались фокусы межворсинчатого пространства с массами фибриноида, межворсинчатых тромбов, участками интерстициального цитотрофобласта. Упомянутая категория

морфологических структур занимали удельный объем, близкий показателям ГС.

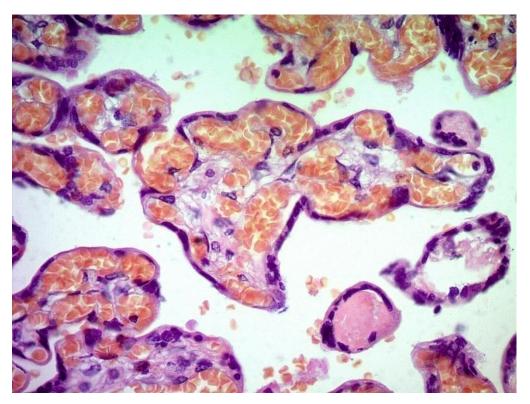


Рисунок 24. Группа 1. Терминальные ворсины с удлинёнными синцитиокапиллярными мембранами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Морфометрическое исследование гистологических препаратов терминальных ворсин плацент группы некоррегированных ВПС при увеличении х400 показало изменение абсолютных характеристик их структурных компонентов в отличие от неосложненной гестации (таблица 4.1.4). Так, в сравнении с ГС, отмечено снижение значения медиан площади поперечного сечения и диаметра терминальных ворсин в 1,15 и 1,07 раз в центральных отделах; 1,13 и 1,05 раз в периферических отделах плаценты, (р<0,05).

Аналогичная тенденция была отмечена нами в отношении показателей площади поперечного сечения и диаметра одного капилляра. Их значения были меньше ГС в 1,50 и 1,25 раз в центральных отделах и 1,56 и 1,23 раз в периферических отделах плаценты, p<0,05. При этом суммарная площадь

капилляров в ворсине снижалась (соответственно: центр - в 1,24 раза, периферия – в 1,25 раз, p<0,05).

Важно подчеркнуть, что при этом наблюдалась увеличение количества капилляров и СКМ в одной ворсине, что составило: 1,3 и 1,5 раз в центре; 1,2 и 1,75 раз на периферии плацентарного диска. Данный факт можно трактовать как адаптивную реакцию терминальных отделов плаценты в условиях циркуляторной гипоксии материнского организма.

Таблица 4.1.4

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕВЫХ ОТДЕЛОВ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГС, мкм, мкм², %), Me(UQ-LQ)

Группы	ГС		ВПС	
Показатель	Центр	Периферия	Центр	Периферия
Площадь терминальной ворсины, мкм ²	3309,94(216,75)	3105,61 (162,15)	2876,09 (146,48)*	2749,25 (324,82)*
Диаметр терминальной ворсины, мкм	64,92 (2,13)	62,21 (1,88)	60,51 (1,54)*	59,16 (3,51)*
Площадь одного капилляра в ворсине, мкм ²	189,74 (52,48)	213,56 (63,54)	126,55 (50,39)*	137,10 (75,19)*
Диаметр одного капилляра в ворсине, мкм	16,49 (2,42)	15,54 (2,07)	13,21 (3,78)*	12,69 (2,49)*
Количество капилляров в одной ворсине	5,0 (2,0)	5,0 (1,0)	6,5 (2,0) *	6,0 (1,0)*
Суммарная площадь капилляров в ворсине, мкм ²	1086,79(117,16)	998,14 (99,87)	880,16 (65,13)*	801,82(102,52)*
Индекс васкуляризации концевых ворсин, %	32,87 (2,34)	32,03 (1,41)	30,73 (0,64)*	29,83 (1,50)*
Количество синцитиокапиллярных мембран в одной ворсине	2,0 (1,0)	2,0 (0,0)	3,0 (1,0)*	3,5 (1,0)*
Толщина синцитиокапиллярной мембраны, мкм	3,58 (0,15)	3,54 (0,14)	3,98 (0,25)*	4,14(0,53)*

Примечание:

^{*} различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05

Несмотря на то, что ИВКВ как в центре, так и на периферии плаценты, был ниже (в 1,07 раза, р<0,05), нами зарегистрировано утолщение СКМ в ТВ. Данный параметр достоверно повышался, по сравнению с физиологически протекающей гестацией, в центре — 1,11 раза, на периферии — 1,17 раз. Увеличение толщины СКМ очевидно ухудшало и осложняло обменные процессы между матерью и плодом.

Анализ корреляционных связей между толщиной СКМ и показателями материнской гемодинамики (СОК и МОК) - установил наличие отрицательных линейных связей в период 30-34 недели гестации в центральных отделах плацентарного диска (Рисунок 25, 26). При этом, стоит подчеркнуть, что в краевых отделах плацент данные закономерности отсутствовали.

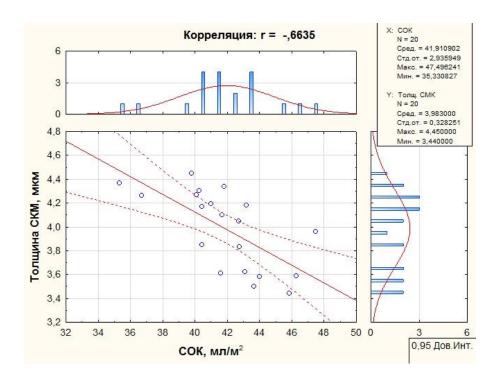


Рисунок 25. Группа 1. Матричная диаграмма корреляции (центральные отделы плаценты). Отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателями толщины СМК и СОК материнской гемодинамики в период 30-34недели гестации.

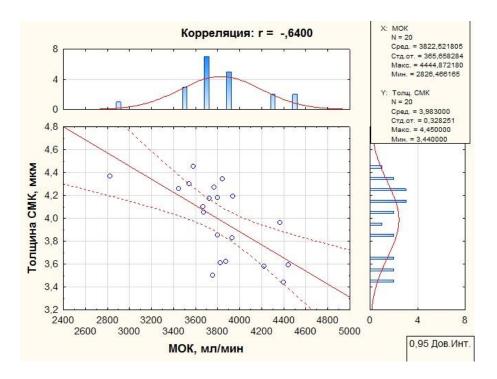


Рисунок 26. Группа 1. Матричная диаграмма корреляции (центральные отделы плаценты). Отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателями толщины СМК и МОК материнской гемодинамики в период 30-34недели гестации.

Как видно из представленных графиков (Рисунок 25, 26) утолщение СКМ в терминальных отделах ворсин хориона 1 группы сопровождается дизадаптацией материнской гемодинамики, что обусловлено падением СОК и МОК.

4.2 Обзорная макроскопия и микроскопическая характеристика последов при беременности, протекающей на фоне корригированного врождённого порока сердца

Изучение органометрических показателей плацент женщин с корригированным врождённым пороком сердца показало увеличение массы органа (457,89±25,48г, p<0,05), его объёма (430,79±23,83мл, p<0,05) и площади материнской поверхности (283,87±18,32см2, p>0,05) по сравнению органометрическими параметрами плацент 1 группы (соответственно:

 $413,50\pm16,88$ г, $390,75\pm12,69$ мл, $266,21\pm15,39$ см²). При этом, указанные показатели хотя и имели тенденцию к росту, однако, не достигали уровня ГС (соответственно: $494,00\pm8,52$ г, $479,00\pm8,62$ мл, $309,91\pm11,19$ см², p<0,05).

Новорожденные рассматриваемой группы наблюдений обладали большей массой и длиной тела в сравнении с 1 группой, хотя дети, рожденные в исходе физиологической гестации характеризовались еще более высокими показателями (соответственно: 2 группа - $3311,58\pm114,44$ г, $53,08\pm1,19$ см; 1 группа - $3212,50\pm57,96$ г, $51,38\pm0,41$ см; ГС – соответственно: $3482,67\pm58,67$ г, $54,30\pm0,59$ см, р<0,05 $^{\bullet}$; р<0,05 $^{\bullet}$).

Анализ динамики ППК, рассчитанный на основании значений масс плода и плаценты, показал приближение указанного индекса к величине физиологической гестации (2 группа. - $0,1385\pm0,0084$; ГС – $0,1419\pm0,0031$, p>0,05). При этом, ППК достоверно превышал аналогичный показатель 1 группы наблюдений ($0,1286\pm0,0040$, p<0,05).

Наличие более высоких показателей коэффициента в группе с хирургической коррекцией ВПС может свидетельствовать об относительной компенсации гемодинамических нарушений и более благоприятном течении беременности.

Корреляционный анализ органометрических параметров плацент данной группы и соответствующих значений ППК установил наличие положительных линейных связей между массами и объёмами плацент и плацентарно-плодовым коэффициентом (Рисунок 27, 28).

При осмотре детского места установлено, что форма плацент данной группы, как правило, была овальная (53%), реже округлая (26%) и неправильная (21%). Значительно с меньшей частотой во 2 группе, по сравнению с плацентами женщин с неоперированным ВПС, обнаруживались добавочные доли. Последние регистрировались в 11% случаев (в 1 группе - 35% случаев; в ГС добавочные доли не регистрировались).

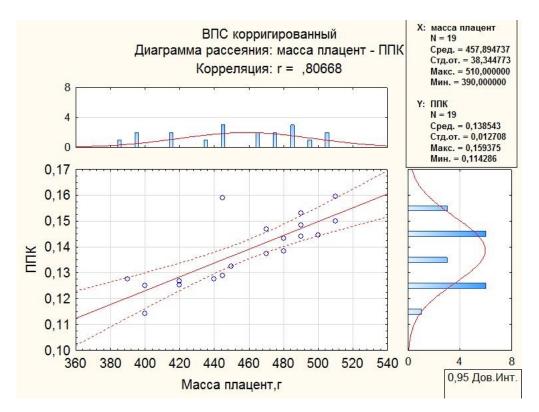


Рисунок 27. Группа 2. Матричная диаграмма корреляции. Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями ППК и массами плацент.

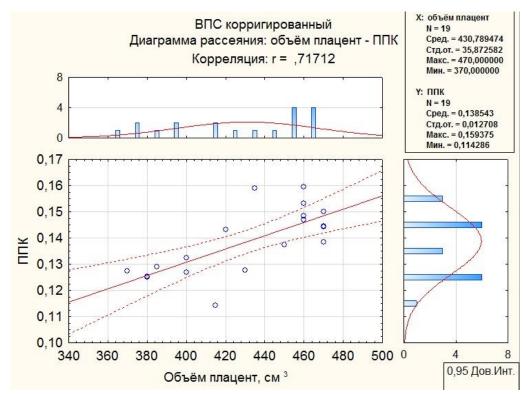


Рисунок 28. Группа 2. Матричная диаграмма корреляции. Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями ППК и объёмами плацент.

В ходе вычисления средней длины и диаметра пупочного канатика выявлено их увеличение в сравнении со значениями 1 группы, приближение к показателям из группы сравнения, хотя и не достигали необходимой величины (соответственно: 2 группа- $33,84\pm2,61$ см, $1,38\pm0,20$ см; 1 группа - $31,37\pm1,43$ см, $1,01\pm0,11$ см; ГС- $34,40\pm1,76$ см, $1,55\pm0,22$ см, p<0,05•; p>0,05)

Пупочный канатик в 53% случаев прикреплялся парацентрально, в 47% - центрально (соответственно: в 1 группе - 65%, 5%; в ГС-33% и 67%). Как и плацентах из группы сравнения, краевое прикрепление пупочного канатика не регистрировалось.

Разветвление сосудов, достигших хориальной пластинки в исследуемой группе, как и при физиологическом течении гестации, чаще встречалось по рассыпному типу (соответственно: 68% против 80%; в 1 группе – 45%). Магистральный тип разветвления, в отличие от значений ГС регистрировался чаще (32% против 20%), однако частота такого типа отмечалась реже, чем плацентах с неоперированным ВПС.

В ходе исследования вектора закручивания и индекса закручивания нами были выявлены определённые закономерности, которые представлены в таблице 4.2.1.

Наиболее частым вектором закручивания сосудов, в плацентах женщин, в анамнезе которых проведена хирургическая коррекция ВПС, в отличие от 1 группы, явился, как и в ГС, левый спин. Несколько реже в исследуемой группе регистрировались смешанный и правый спин.

При сопоставлении данных индекса закручивания артерий и вены пуповины, во второй группе и ГС, выявлено, что так же, как и при физиологической гестации, наиболее часто регистрировался нормальный спин. Обращал на себя внимание и тот факт, что слабый спин выявлялся во 2 группе в два раза реже, чем в 1 группе и пять раз чаще, чем в ГС, а выраженный спин - реже (16% против 27% в ГС; 1 группа 20%).

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИЯ СОСУДОВ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА В ПЛАЦЕНТАХ ЖЕНЩИН С КОРРИГИРОВАННЫМ ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ, %)

Группы	ВПС кор. (2 группа)	ВПС (1 группа)	ГС
Показатель	Вектор закручивания		
Левый спин	42%	5%	87%
Правый спин	21%	25%	13%
Смешанный спин	37%	60%	0
Отсутствие спина	0	5%	0
	Индекс закручивания		
Слабый спин	31%	70%	6%
Нормальный спин	53%	10%	67%
Выраженный спин	16%	20%	27%
Перекрут	0	0	0

Макроскопически плодные оболочки в группе плацент с корригированным врождённым пороком сердца, так же, как и в 1 группе наблюдений, выглядели слегка утолщёнными, полупрозрачными. Нередко они были со слабым и умеренным отёком, наслоениями свёртков крови. В группе сравнения оболочки, как правило – тонкие, полупрозрачные.

Плодовая поверхность характеризовалась серо-голубой окраской, была гладкой, блестящей, как и при физиологическом течении гестации.

Гораздо реже в плацентах женщин с хирургической коррекцией ВПС обнаруживался еле заметный ободок (5 случаев против 8 в 1 группе наблюдений; Γ С – 0 случаев). Валик плаценты на плодовой поверхности не регистрировался, что соответствовало физиологическим характеристикам последа (1 группа – 3 случая).

Рельеф материнской поверхности плацент женщин с корригированным ВПС не отличался от 1 группы наблюдений. При этом борозды различной глубины позволяли определить макроскопически отдельные, слегка выбухающие над поверхностью, котиледоны, которые создавали картину умеренной бугристости. В ГС, как правило, материнская поверхность последов была относительно ровной.

Нередко на базальной поверхности регистрировались очаги ишемических инфарктов. В отличие от неоперированного ВПС, их частота снижалась, однако превышала показатели физиологически протекающей гестации (2 группа - 26,32%; 1 группа – 45%; ГС – 7%).

Фокусы некроза обычно имели форму клина с вершиной, обращённой к хориальной пластинке. Макроскопически - желтого цвета, с чёткими контурами, небольшой площади. Максимальный размер инфарктов не превышал 3,0см². Так же, как и в 1 группе, и в ГС, инфаркты преимущественно определялись в краевых зонах плацентарного диска. Вместе с тем, сосудистые некрозы в парацентральных отделах, обнаруженные в плацентах 1 группы, для плацент 2 группы не были характерны.

Почти в два раза реже, чем в 1 группе наблюдений, в случаях корригированного ВПС при осмотре материнской поверхности последа выявлялись пылевидные очажки солей кальция в виде серовато-жёлтого налёта, имевших в краевых отделах вид точечных песчинок. Базальная поверхность плацент ГС не имела признаков дистрофического кальциноза.

На разрезе толщина плацентарного диска в данной группе наблюдений была минимальной в сравнении не только с плацентами Γ С, но и с 1 группой. Так, в центральных отделах толщина плаценты в среднем составила 1,94±0,32см, а в краевых 1,16±0,35см (соответственно: 1группа – 2,28 и 1,33см, p>0,05; Γ С - 3,16±0,13 и 1,59±0,07см, p<0,05).

Ткань плаценты при осмотре поверхности среза имела, в отличие от плацент 1 группы, более равномерную окраску, близкую по внешнему виду к

характеристикам ГС. Умеренное кровенаполнение регистрировалось в большинстве плацент анализируемой группы. При этом указанная характеристика отмечалась в 74% плацент (в 1 группе – 55% в ГС – 87%). В редких случаях ворсинчатый хорион имел очаги ишемии и выглядел бледным (11% плацент против 35% - в 1 группе). Признаки диффузного полнокровия регистрировались чаще (16% плацент против 10% - в 1 группе; ГС – 13%). При осмотре поверхности среза плацент группы сравнения, признаков расстройств кровообращения в виде ишемии не обнаруживалось.

Гистологическое исследование тканей последа начиналось с изучения морфологических особенностей пупочного канатика. В парных артерий пуповины выявлена умеренная гипертрофия внутреннего и продольного слоев гладких мышечных волокон. В отличие от наблюдений ГС и 1 группы артериальные просветы выглядели более спавшимися (Рисунок 29).

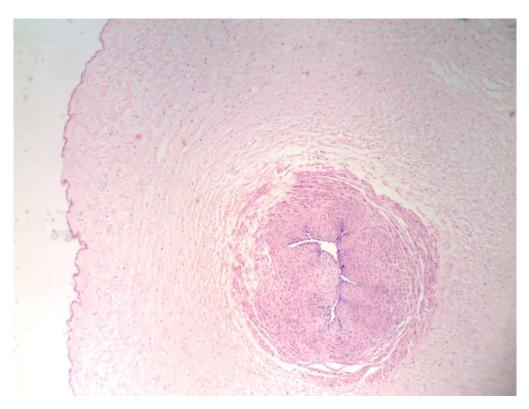


Рисунок 29. Группа 2. Спавшийся просвет артерии пупочного канатика. Гипертрофия внутреннего и продольного слоя гладких мышечных волокон умеренный периваскулярный отёк. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х40.

При исследовании вен пупочного канатика примечателен был тот факт, что в двух случаях (11%) нами выявлено два сосуда. Вероятно, вследствие гемодинамических нарушений во время гестации вторая вена не подверглась атрофии во время второго месяца беременности, а продолжила своё функционирование.

Мышечно-эластическая стенка вен исследуемой группы, как и в случаях ГС, морфологических отличий не имела (Рисунок 30). Просветы вен, в отличие от 1 группы, выглядели эктазированными, в единичных случаях имели признаки стаза (Рисунок 30, 31).

В плацентах группы сравнения вены пупочного канатика имели умеренно расширенный просвет, не содержали признаков расстройств кровообращения.

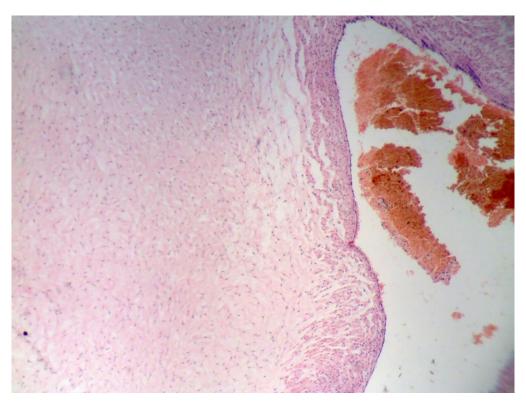


Рисунок 30. Группа 2. Эктазированный просвет вены пупочного канатика. Умеренный отёк стромы. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х40.

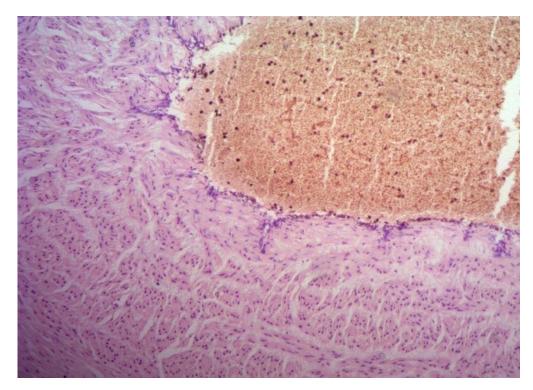


Рисунок 31. Группа 2. Стаз эритроцитов в расширенном просвете вены пупочного канатика. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х200.

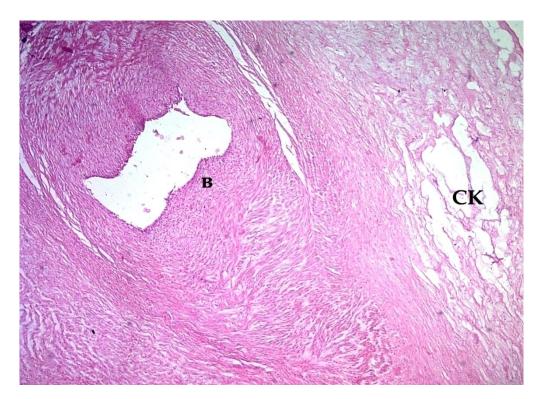


Рисунок 32. Группа 2. Эктазированный просвет второй вены пупочного канатика (В). Выраженный отёк стромы, расширение периваскулярных стромальных каналов (СК). Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Соединительная ткань пуповины — так называемый Вартонов студень, как и при физиологической гестации, содержала многочисленные стромальные каналы (Рисунок 32), что заметно отличало ее от 1 группы наблюдений. При этом, в отличие от ГС и 1 группы плацент, с большим постоянством регистрировался периваскулярный отёк (Рисунок 29, 30).

Эпителий амнионы, покрывающий пупочный канатик, чаще выглядел кубическим и уплощенным, нежели цилиндрическим, в отличие от случаев ГС. При этом, явных гистологических изменений при исследовании амниотического покрова пуповины выявлено не было.

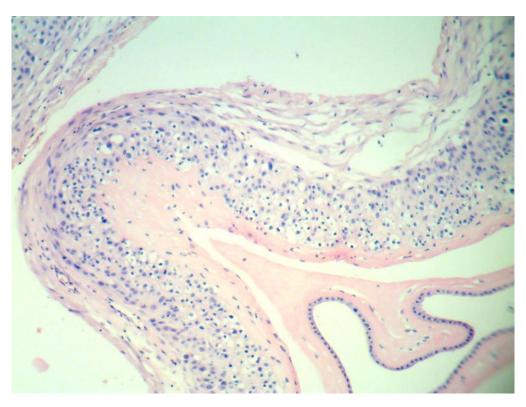


Рисунок 33. Группа 2. Выросты амниального эпителия плодной оболочки, уплотнённый компактный слой. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. x100.

Гистологическое исследования плодных оболочек показало структурное сходство амниотического слоя с последами группы сравнения. Покровный эпителий амниона с подлежащими соединительнотканными волокнами компактного слоя цитотрофобласта образовывал многочисленные выросты (Рисунок 33). Слой цитотрофобласта плодной оболочки был менее

выражен (в сравнении с 1 группой), включал единичные, достаточно редко встречающиеся, мелкие, атрофичные ворсины (Рисунок 34). Фибриноидные массы, в сравнении с 1 группой наблюдений, имели менее выраженную протяженность, приближаясь по своим характеристикам к параметрам ГС.

В ходе гистологического исследования установлено, что соотношение вакуолизированного и эозинофильного цитотрофобласта соответствовало не осложненной беременности. В большинстве случаев в плодных оболочках превалировал эозинофильный цитотрофоласт, являющийся продуцентом плацентарного лактогена (hPL) [85, 150]. Его клетки имели чёткие округлые контуры, окруженные тонкими, едва заметными прослойками фибриноида.

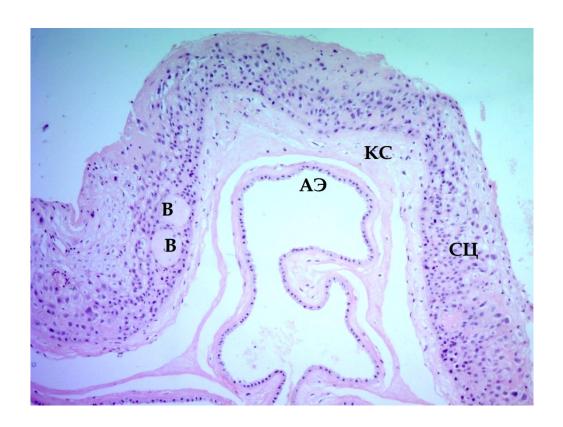


Рисунок 34. Группа 2. Плодная оболочка с единичными, мелкими атрофичными ворсинами (В) в слое цитотрофобласта (СЦ).

АЭ – амниальный эпителий.

КС – компактный слой цитотрофобласта

Окр. гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Строма децидуальной оболочки, маточные железы, и кровеносные сосуды, входящие в состав плодной оболочки, достоверных морфологических отличий от аналогичных элементов в 1 группе и группе сравнения не имели.

Воспалительная инфильтрация в плодных оболочках плацент женщин с корригированным ВПС во всех случаях исследования отсутствовала.

Плодовая поверхность плаценты в анализируемой группе наблюдений была покрыта однослойным уплощенным эпителием. Строму хориальной пластинки образовывали пучки коллагеновых волокон, без признаков морфологических изменений в сравнении с физиологической гестацией.

Артериальные сосуды плодовой поверхности, в отличие от гистоморфологической картины группы сравнения и, особенно, 1 группы плацент, имели толстые стенки, образованные как гладкомышечными волокнами, так и соединительнотканными элементами. Ширина их просвета была максимально низкой в ряду 2 группа — ГС — 1 группа. В последней группе просвет артерий, как правило, был расширенным.

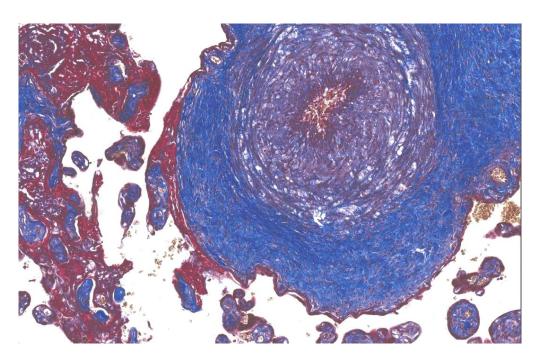


Рисунок 35. Группа 2. Стволовая ворсина с утолщённой медиальной стенкой и резко суженным просветом. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х100.

Вены плацент женщин с корригированным ВПС, напротив, характеризовались полнокровием, с большой частотой имели эктазированные просветы сосудов.

Со стороны межворсинчатого пространства хориальная пластинка, в отличие от плацент при некорригированном пороке сердца, была выстлана тонким, как и в ГС, слоем фибриноида Лангханса.

Степень дифференцировки ворсинчатого дерева в большинстве плацент (63%) соответствовала доношенной беременности. Число артерий и вен в стволовых ворсинах отвечало физиологическим показателям. Артериальные сосуды, в отличие от последов группы сравнения, и в еще большей степени, 1 группы, имели тенденцию к сужению просвета за счёт утолщения медиальной стенки. В средней оболочке артерий опорных ворсин, как правило, преобладали не только гладкомышечные клетки, но и соединительнотканные волокна (Рисунок 35). При этом просвет сосуда зачастую принимал щелевидную форму, вплоть до полной облитерации в стволовых ворсинах II и III порядка.

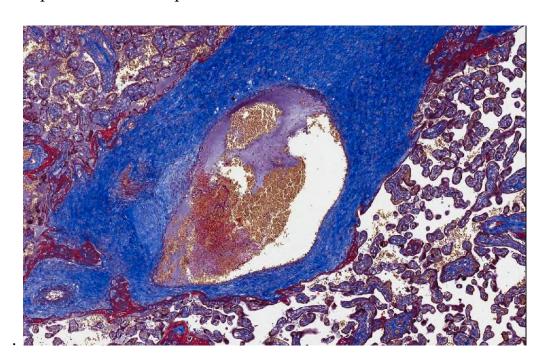


Рисунок 36. Группа 2. Стволовая ворсина с эктазированной веной и суженым просветом артерии окутанная фибриноидом. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х40.

При анализе микроскопических особенностей опорных ворсин прослеживалась определённая закономерность: чем меньше диаметры артерий – тем шире зияли полнокровные просветы вен (Рисунок 36). Стенки венозных сосудов, в отличие от 2 группы плацент, истончались, приближались к характеристикам ГС

Так же, как и в плацентах женщин с неоперированным ВПС, покровный эпителий стволовых ворсин исследуемой группы имел дефекты, прикрытые фибриноидом. Последний плавно распространялся на прилежащие ветви промежуточных и терминальных ворсин, нежно окутывая, местами - замуровывая их.

Примечательным являлся и тот факт, что в «афункциональных участках» сохранялись элементы изолированных клеток цитотрофобласта с чёткими округлыми и овальными ядрами по типу «совиного глаза» (Рисунок 37).

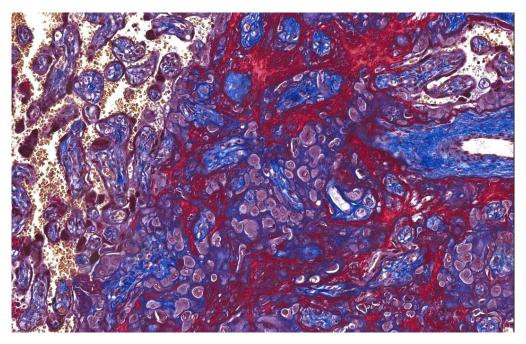


Рисунок 37. Группа 2. Афункциональная зона с сохранившимися клетками цитотрофобласта. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х100.

В 16% случаев промежуточные ворсины имели гистологическую незрелость по типу промежуточных дифференцированных ворсин. При этом,

не только в краевых и парацентральных зонах плацентарного диска, но и зачастую в центре регистрировались продольно расположенные удлинённые слой 38). ворсины (Рисунок Синцитиальный содержал компактно расположенные ядра эпителиальных клеток. В отдельных полях зрения синцитиотрофобласт промежуточных ворсин имел дефекты, прикрытые фибриноидными массами, которые склеивали соседние ворсинки, образовывая между ними соединительные мостики. Строма незрелых ворсин выглядела более плотной, стромальные каналы практически отсутствовали. При этом выявлялись немногочисленные, центрально расположенные, узкие капилляры.

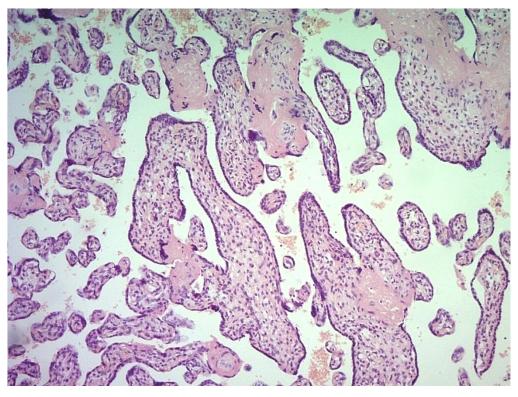


Рисунок 38. Группа 2. Группа промежуточных дифференцированных ворсин склеенных фибриноидными массами.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

В отличие от 1 группы, довольно редкой находкой в группе плацент женщин с хирургической коррекцией ВПС были промежуточные незрелые

ворсины (5,26% против 20% в 1 группе). При этом, в строме их немногочисленной популяции были выявлены довольно крупные очаги, которые замещали рыхлую волокнистую ячеистую ткань на более плотную и строму. По всей видимости, компактную указанные изменения трансформацию характеризуют ворсин незрелого более типа В дифференцированный вид (Рисунок 39).

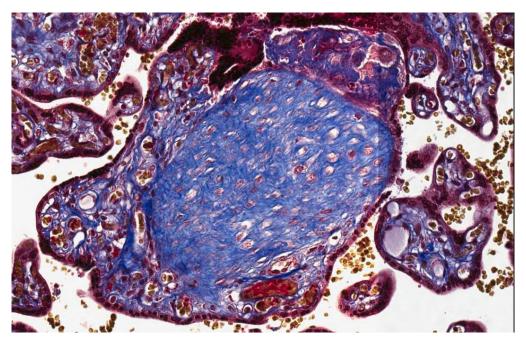


Рисунок 39. Группа 2. Промежуточная незрелая ворсина с участком трансформации.

Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х100.

Наряду с этим, в участках интенсивного ветвления ворсинчатого хориона, нами были выявлены терминальные ворсины с выраженным расширением капилляров. Последние формировали многочисленные синцитиокапиллярные мембраны и субтотально вытесняли строму (Рисунок 40). При этом, эпителий в местах близкого расположения капилляров образовывал максимально тонкие синцитиокапиллярные мембраны.

Концевые отделы ворсинчатого хориона в плацентах женщин с хирургической коррекцией ВПС в основном были представлены мелкими, интенсивно ветвящимися полнокровными терминальными ворсинами, а также участками, в которых присутствовали признаки их дефицита.

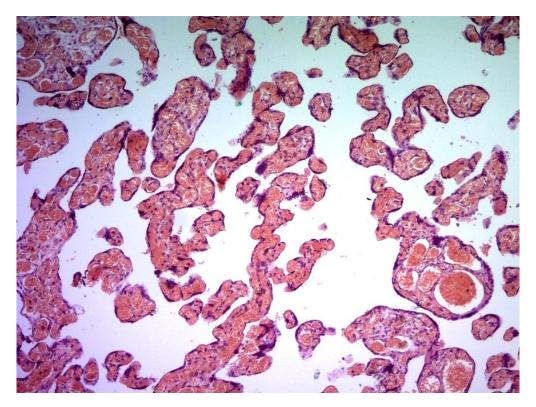


Рисунок 40. Группа 2. Резкое полнокровие терминальных ворсин.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

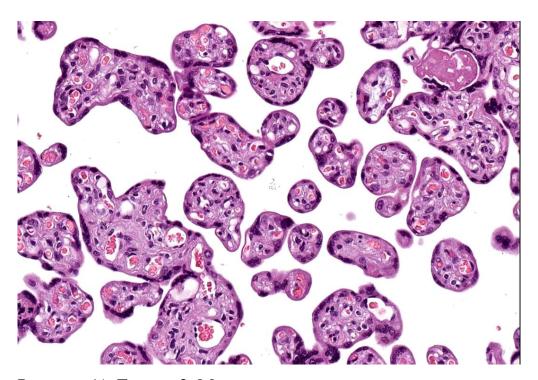


Рисунок 41. Группа 2. Мелкие гиповаскуляризированные терминальные ворсины.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Зачастую недостаточное ветвление терминальных ворсин наблюдалось в полях зрения, где ранее превалировали промежуточные дифференцированные ворсины. В таких участках терминальные ворсины были единичные, беспорядочно ветвящиеся (Рисунок 41). Их строма выглядела склерозированной, а сосуды были единичными, центрально расположенными, с узким, едва заметным просветом.

Дистрофические изменения эпителия терминальных ворсин, в отличие от 1 группы, регистрировались значительно реже. Причем, морфологические особенности синцитиотрофобласта приближались к характеристикам ГС.

Интервиллёзное пространство в исследуемой группе, также как и в плацентах с неоперированным ВПС, нередко было суженным. Вместе с тем, признаки инволютивно дистрофических процессов в виде инфарктов, массивных депозитов фибриноида и дистрофического кальциноза отмечались существенно реже, чем в 1 группе плацент.

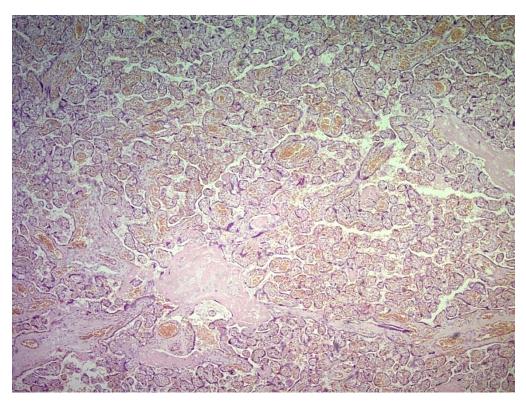


Рисунок 42. Группа 2. Сужение межворсинчатого пространства за счёт пролиферации терминальных ворсин, малозначительный депозит фибриноида. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Очаговое сужение МВП происходило нередко вследствие избыточного ветвления дистальных отделов ворсин хориона (Рисунок 42). Этот факт можно расценивать как компенсаторный механизм, направленный на улучшение обмена между матерью и плодом в условиях гипоксии.

Клетки интерстициального цитотрофобласта расположенные в МВП, имели чёткую округлую или овальную форму и хорошо выраженное ядро (Рисунок 43). Дистрофические изменения эпителия интерстициального цитотрофобласта регистрировалась в единичных клетках островков, в участках, окружённых фибриноидом (Рисунок 44 А, Б). Подобные изменения в группе сравнения не выявлялись. Так же как и в ГС, в анализируемой группе плацент кистозная трансформация, характерная ДЛЯ плацент группы, обнаруживалась.

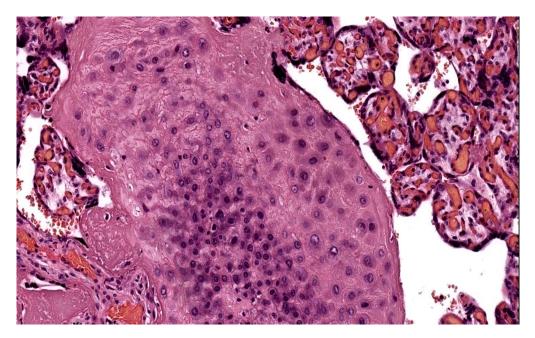


Рисунок 43. Группа 2. Итерстициальный цитотрофобласт. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Базальная пластинка была образована клетками цитотрофобласта, расположенными в несколько слоёв (Рисунок 45). В ней, как и в ГС, отчётливо выявлялись, крупные децидуальные клетки, фиброциты, соединительнотканные волокна.

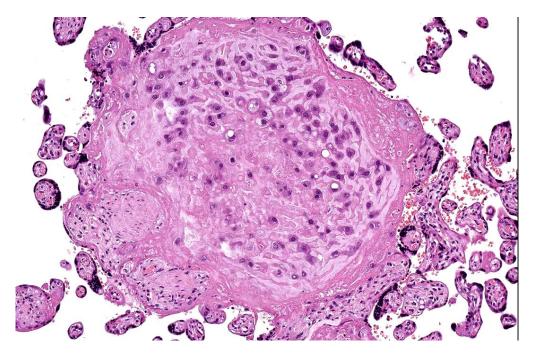


Рисунок 44 А. Группа 2.Острвок периферического цитотрофобласта окружённый фибриноидом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

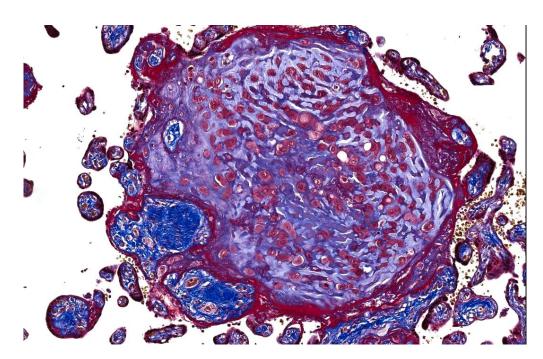


Рисунок 42 Б. Группа 2. Острвок периферического трофобласта окружённый фибриноидом. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х100.

В толще базальной пластинки с большим постоянством регистрировались единичные лимфо-гистоцитарные инфильтраты. Слои фибриноида Нитабух и Рора были слабо выражены.

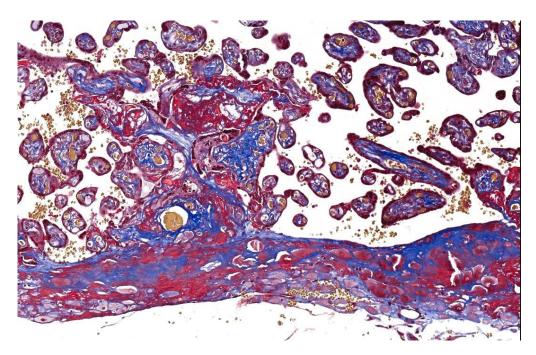


Рисунок 45. Группа 2. Базальная пластинка. Окраска по Массону с анилиновым синим. Ув. х100.

Результаты стереометрического исследования плацент женщин с врождённым пороком сердца и при физиологическом течении беременности и родов представлены в таблице 4.2.2.

Как видно из приведенных в таблицы 4.2.2 данных, хориальная и базальная пластинки занимали примерно одинаковый удельный объём во всех изученных группах плацент.

Стволовые, промежуточные ворсины в плацентах 2 группы имели сходные данные стереометрии как с 1 группой, так и с ГС. При этом регистрировалась тенденция к уменьшению удельного объема терминальных ворсин в сопоставлении со 2 группой плацент. Однако, уровня достоверных различий названные изменения достигали в сравнении лишь с показателями ГС.

Интерстициальный цитотрофобласт занимал относительно одинаковые объемы плацентарной ткани во всех трех сравниваемых группах. Вместе с тем, отсутствие кистозной дегенерации, ярко выраженных дистрофических и некротических изменений, выявленных в 1 группе плацент, вероятно, отражает адекватный уровень функциональной адаптации цитотрофобласта в условиях снижения гипоксического стресса в фетоплацентарном комплексе.

Таблица 4.2.2 СЕРЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА (1 и 2 группы) И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ, %), Me(UQ-LQ)

Группы	ГС		2 группа		1 группа	
Показатель	Центр	Периферия	Центр	Периферия	Центр	Периферия
Межворсинчатое пространство	35,0 (5)	36,0 (8)	29,5 (4) *	34,0 (6)°	29,5 (5)*	32,0 (8)*
Стволовые ворсины	11,5 (10)	13,0 (12)	11,0 (6)	13,0 (6)	11,0 (7)	13,0 (4)
Промежуточные ворсины	15,0 (6)	15,0 (5)	15,0 (4)	15,0 (4)	15,0 (2)	15,0 (4)
Терминальные ворсины	35,0 (5)	27,0 (8)	38,0(5)*	30,0 (4)*	40,0 (6)*	32,5 (8)*
Инфаркты	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,5 (1)*	0,0 (0)	1,0 (3)*
Интервиллёзный фибриноид	0,5 (1)	2,0 (3)	1,0 (2)	2,5 (4)	1,5 (1)*	2,5 (3,25)
Очаги обызвествления	0,0 (0)	0,0 (0)	0,5 (1)*	0,5 (2)*	1,0 (1)*	1,0 (2)*
Интерстициальный цитотрофобласт	2,0 (2)	2,0 (2)	2,0 (1)	1,5 (3)	2,0 (2)	2,0 (3)
Базальная пластинка	1,0 (3)	1,5 (8)	1,0 (4)	1,0 (5)	1,0 (3)	1,0 (3)
Хориальная пластинка	1,0 (4)	1,0 (10)	1,0 (3)	1,0 (5)	1,0 (2)	1,0 (2)

^{*} различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05

Инволютивно дистрофические процессы в плацентах 2 группы обнаруживались чаще, чем при физиологической гестации, однако их выраженность в анализируемой группе плацент снижалась по сравнению с плацентами женщин с некоррегированным пороком сердца.

[•] различия достоверны по сравнению с 1 группой р<0,05

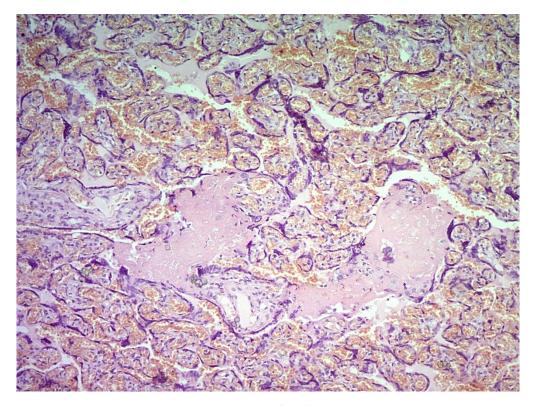


Рисунок 46. Группа 2.Депозиты фибриноида в межворсинчатом пространстве. Пролиферация терминальных ворсин. Полнокровные фетальные капилляры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100.

Интервиллёзный фибриноид обнаруживался в плацентах 2 группы, в отличие от ГС, с большим постоянством (Рисунок 46). Вместе с тем, его удельный объем имел тенденцию к снижению в сравнении с плацентами 1 группы, а уровня достоверности различия достигали лишь в сопоставлении с параметрами физиологической беременности. Указанная закономерность прослеживалась как в центре, так и на периферии.

Учитывая факт, что межворсинчатый фибриноид чаще всего замещал дефекты эпителиального покрова ворсин и способствовал формированию «афункциональных» участков, снижение его стереометрических показателей в сравнении со 2 группой плацент, дополняло представление об уменьшении выраженности инволютивных процессов в плацентах женщин с корригированным врожденным пороком сердца.

Очаги обызвествления обнаруживались в гистопрепаратах плацент женщин с корригированным ВПС не так часто, как в 1 группе наблюдений.

При этом, удельный объем фокусов кальциноза, хотя и имел тенденцию к снижению по сравнению с 1 группой плацент, но все же оставался достоверно выше показателей группы сравнения (табл. 4.2.2). Следует отметить наличие признаков дистрофического обызвествления во всех зонах плацентарного диска, что могло нарушать процессы трансплацентарного обмена.

Ишемические инфаркты, как правило, обнаруживались в маргинальной зоне плацентарного диска. В гистопрепаратах анализируемой группы фокусы некроза встречались реже, чем в группе некорригированного ВПС. Однако уровня достоверных различий указанные показатели не достигали (р>0,05), хотя и были достоверно выше показателей ГС (табл. 4.2.2).

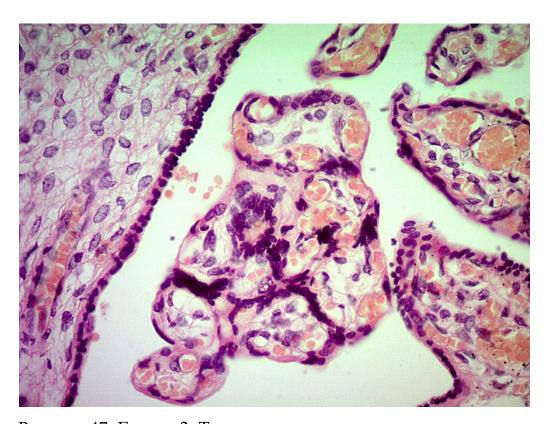


Рисунок 47. Группа 2. Терминальные ворсины с множественными синцитиальными узлами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Удельный объем МВП плацент женщин с корригированным ВПС, в сравнении с первой группой наблюдений, достоверно увеличивался в

краевых зонах органа. При этом, показатели объёма МВП 2 группы приближались к параметрам ГС, достигая уровня достоверных различий в центральных отделах плацент.

Результаты стереометрического исследования терминальных отделов ворсинчатого хориона представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 СТЕРЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕВЫХ ОТДЕЛОВ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С КОРРИГИРОВАННЫМ ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ), % уд. объема, Me(UQ-LQ).

Группы	ГС		2 группа		1 группа	
Показатель	Центр	Периферия	Центр	Периферия	Центр	Периферия
Эпителий	10,0 (11)	10,0 (12)	8,0 (4)*,•	8,0 (8)*	8,0 (8)	8,0 (8)*
Повреждённый эпителий	0,0(0)	0,0 (0)	0,0 (4)	2(4)*,•	2,0 (4)*	4,0 (4)*
Синцитиальные узлы	18,0 (8)	14,0 (12)	20,0 (7)	16,0 (20)	20,0 (8)*	16,0 (8)
Капилляры	28,0 (12)	28,0 (16)	28,0 (11)	26,0 (12)	24,0 (8) *	24,0 (12)
Синцитиокапилляр- ные мембраны	12,0 (8)	12,0 (8)	16,0 (12)	18,0 (8)*.•	18,0 (10)*	16,0 (8)
Строма	24,0 (12)	20,0 (8)	20,0 (4)	18,0 (12)	20,0 (11)	16,0 (11)
Другое	6,0 (16)	8,0 (7)	8,0 (8)	12,0 (12)	8,0 (8)	8,0 (12)

^{*} различия достоверны по сравнению с ГС, p<0,05

В ходе стереометрического исследования дистальных отделов ворсинчатого хориона плацент женщин с корригированным ВПС, была отмечена тенденция сдвига параметров 2 группы в сторону величин ГС (табл. 4.2.3). Так, например, в отличие от неоперированного ВПС, в терминальных ворсинах данной группы участки повреждённого эпителия выявлялись исключительно в краевых отделах плацент, а его стереометрические характеристики занимали промежуточное значение между показателями ГС и плацентами 1 группы (2 группа –2 (4)% уд. объема; 1 группа –4,0(4)%; ГС – 0,0 (0)%; р<0,05°; р<0,05*).

[•] различия достоверны по сравнению со 1 группой, р<0,05

Синцитиальные узлы, как отмечалось ранее, регистрировались в плацентах 2 группы с большим постоянством (Рисунок 47). Их удельная доля, среди прочих структурных компонентов терминальных ворсин, колебалась в пределах показателей 1 группы, не достигая уровня достоверных различий, включая центральные и периферические отделы плацент (табл. 4.2.3).

Коррекция ВПС до наступления беременности у женщин сопровождалась признаками полнокровия капилляров терминальных ворсин плаценты, формированием протяженных синцитиокапиллярных мембран (Рисунок 48). Удельный объём фетальных капилляров, в сравнении с плацентами 1 группы возрастал, достигая достоверных различий в показателях центральных отделов плацент (табл. 4.2.3).

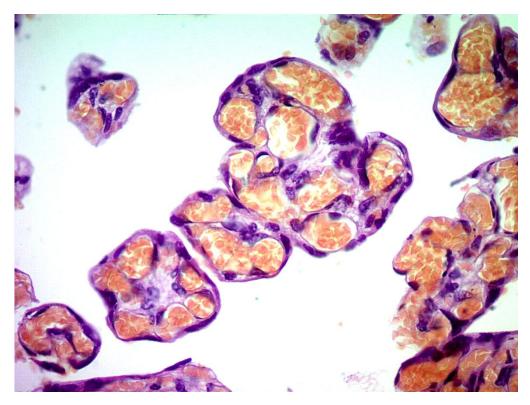


Рисунок 48 Группа 2 Продольно срезанных терминальных ворсин с полнокровными капиллярами и удлинёнными синцитиокапиллярными мембранами.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х400.

Протяжённость синцитиокапиллярных мембран, в плацентах исследуемой группы, достоверно увеличивалась в периферических отделах в сравнении с неоперированным ВПС (табл. 4.2.3). При этом, показатели центральных отделов колебались в широких пределах.

Удельный объем стромы терминальных ворсин в периферических отделах плаценты имел тенденцию приближения к величинам ГС, но не достигал уровня достоверности (табл. 4.2.3).

Стереометрические показатели объема МВП, скоплений фибриноида в интервиллезных промежутках, межворсинчатых тромбов и др. 2 группы не отличались от средних величин категории «другие» плацент 1 группы и ГС.

Результаты морфометрического исследования концевых ворсин хориона представлены в таблице 4.2.4

Как видно из приведённых в таблице 4.2.4 данных, большинство морфометрических показателей терминальных отделов ворсинчатого дерева достоверно отличалось от плацент 1 группы, имели выраженную тенденцию приближения к величинам ГС.

Площади сечения и диаметры терминальных ворсин в исследуемой группе превышали параметры 1 группы в центре — соответенно в 1,05 и 1,03 раз (p<0,05). В гистологических препаратах периферических отделов плаценты регистрировался рост указанных показателей соответственно в 1,06 и 1,03 раз (p<0,05).

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что, несмотря на рост указанных параметров, их величины не достигали уровня ГС.

Сходная тенденция регистрировалась и в отношении параметров площади поперечного сечения и диаметра одного капилляра. Их показатели соответственно превышали таковые 1 группы наблюдений в 1,34 и 1,11 раз в центральных отделах и в 1,26 и 1,17 раз в периферических отделах плацент (p<0,05). При этом, поперечное сечение и диаметр одного капилляра все же не достигали величин ГС ни в центре, ни на периферии плацентарного диска (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕВЫХ ОТДЕЛОВ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН С КОРРИГИРОВАННЫМ ВРОЖДЁННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ГРУППА СРАВНЕНИЯ), Me(UQ-LQ)

Группы	ГС		2 гру	уппа	1 группа	
Показатель	Центр	Периферия	Центр	Периферия	Центр	Периферия
Площадь терминальной ворсины, мкм ²	3309,94 (216,75)	3105,61 (162,15)	3023,35 (118,47) *,•	2924,09 (204,50) *,•	2876,09 (146,48) *	2749,25 (324,82) *
Диаметр терминальной ворсины, мкм	64,92 (2,13)	62,21 (1,88)	62,04 (1,21) *,•	61,02 (2,13) *,•	60,51 (1,54) *	59,16 (3,51) *
Площадь одного капилляра в ворсине, мкм ²	189,74 (52,48)	213,56 (63,54)	169,81 (53,30) *,•	172,13 (28,52) *,•	126,55 (50,39) *	137,10 (75,19) *
Диаметр одного капилляра в ворсине, мкм	16,49 (2,42)	15,54 (2,07)	14,70 (2,44) *,•	14,80 (1,24) *,•	13,21 (3,78) *	12,69 (2,49) *
Количество капилляров в одной ворсине	5,0 (2,0)	5,0 (1,0)	6,0 (1,75) *	5,0 (1,0) *,•	6,5 (2,0) *	6,0 (1,0) *
Суммарная площадь капилляров в ворсине, мкм ²	1086,79 (117,16)	998,14 (99,87)	933,52 (106,99) *,•	911,48 (86,09) *,•	880,16 (65,13) *	801,82 (102,52) *
Индекс васкуляризации концевых ворсин, %	32,87 (2,34)	32,03 (1,41)	30,71 (2,93) *	31,50 (1,84) •	30,73 (0,64) *	29,83 (1,50) *
Количество синцитиокапиллярных мембран в одной ворсине	2,0 (1,0)	2,0 (0,0)	3,0 (0,0) *,•	3,0 (1,0) *,•	3,0 (1,0) *	3,5 (1,0) *
Толщина синцитиокапиллярной мембраны, мкм	3,58 (0,15)	3,54 (0,14)	3,02 (0,17) *,•	2,96 (0,35) *,•	3,98 (0,25)*	4,14 (0,53) *

^{*} различия достоверны по сравнению с ГС р<0,05

[•] различия достоверны по сравнению со 1 группой p<0,05

Данные таблицы 4.2.4, свидетельствуют, что суммарная площадь капилляров в одной ворсине плацент анализируемой группы достоверно возрастала по сравнению с аналогичными показателями центра и периферии плацент 1 группы (p<0,05). Тем не менее, их величины все же были ниже, чем при физиологической гестации (табл. 4.2.4).

Коррекция ВПС приводила к достоверному увеличению индекса васкуляризации терминальных ворсин в сравнении с группой неоперированного ВПС как в центральных, так и в периферических отделах плацент. Причем, в краевых зонах плацентарного диска рост показателя достигал уровня группы сравнения (табл. 4.2.4).

Синцитиокапиллярные мембраны терминальных ворсин регистрировались в анализируемой группе несколько реже, чем в 1 группе наблюдений, а их число на одну ворсину все же не достигало показателей физологической гестации (табл. 4.2.4).

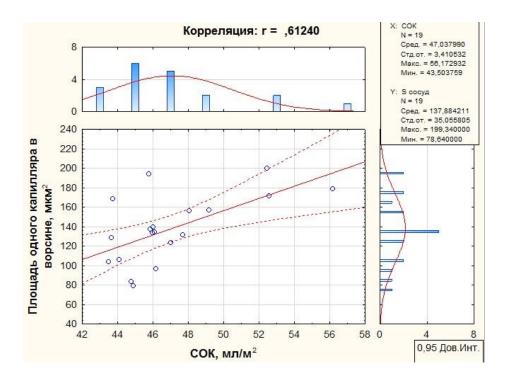


Рисунок 49. Группа 2. Матричная диаграмма корреляции (центральные отделы плаценты).

Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями толщины площадью одного капилляра в ворсине и СОК материнской гемодинамики в период 30-34недели гестации.

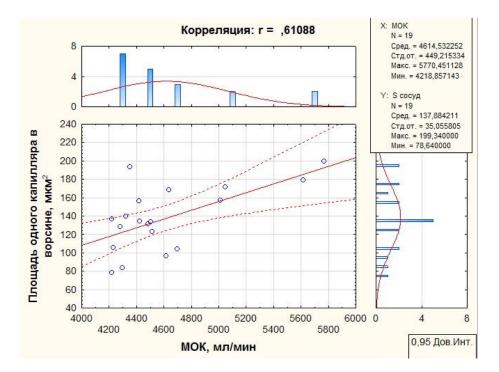


Рисунок 50. Группа 2. Матричная диаграмма корреляции (центральные отделы плаценты).

Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями площади одного капилляра в ворсине и МОК материнской гемодинамики в период 30-34 недели гестации.

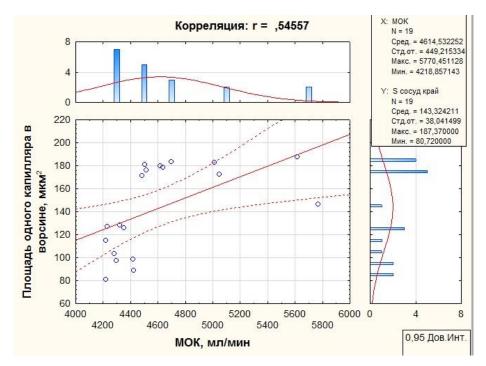


Рисунок 51. Группа 2. Матричная диаграмма корреляции (периферические отделы плаценты).

Положительные корреляционные взаимосвязи между показателями площади одного капилляра в ворсине и МОК материнской гемодинамики в период 30-34 недели гестации.

Показатели толщины плацентарной мембраны 2 группы плацент занимали минимальное значение в ряду: 1группа — ГС — 2 группа. Выявленная закономерность свидетельствовала в пользу компенсаторного усиления обмена веществ и газов между матерью и плодом в условиях гипоксии (табл. 4.2.4).

В ходе исследования корреляционных связей между толщиной СКМ и данными материнской гемодинамики (МОК) - установил наличие отрицательных линейных связей в период 30-34 недели гестации в центральных отделах плацентарного диска (r = -0,53).

При этом наблюдался рост гемодинамического показателя и снижение толщины синцитиокапиллярной мембраны. Периферические отделы плацент 2 группы исследования характеризовались отсутствием корреляции между выше описанными параметрами.

Важно так же отметить, что в период 30-34 недели беременности при корреляционном анализе нами установлено, и наличие положительных линейных связей между площадью сосудов и значениями МОК (как центре, так и на периферии плацентарного диска) и СОК центральных отделов (Рисунок 49-51).

Глава 5. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ЕГО ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

5.1. Экспрессия VGEF-A в ворсинчатом хорионе

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали, что экспрессия VEGF-A как при ВПС, так и в группе сравнения регистрировалась в клетках синцитио- и цитотрофобласта, в стромальных элементах ворсин – макрофагах и фибробластах, а так же в эндотелиоцитах.

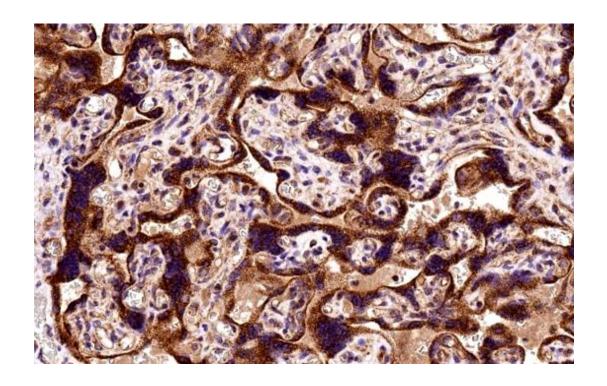


Рисунок 52. Группа 1. Экспрессия VEGF-A в ворсинах плаценты. Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

В плацентах женщин, беременность которых протекала на фоне неоперированного ВПС, относительная площадь экспрессии VEGF-A была достоверно выше, чем в группе сравнения (рис.52, 54, 55). При этом, в центральных отделах плацентарного диска относительная площадь ворсин

хориона с позитивной окраской на VEGF-A составила 42,0(13)% в периферических отделах 35,5(12,75)%, (в Γ C — соответственно: 32,0(12)% и 25,0(6,75)%, p<0,05).

Изучение удельного объёма экспрессии VEGF-A в плацентах родильниц с корригированным ВПС показало, что данный фактор роста занимал промежуточное значение между параметрами группы сравнения и 1 группы, находясь в пределах вариации показателей физиологической гестации. Экспрессия VEGF-A в плацентах 2 группы составила 34,5(8,75)% в центральной части плаценты и 30,0(7)% - периферическом отделе плацентарного диска, (в ГС – соответственно: 32,0(12)% и 25,0(6,75)%, р<0,05) (Рисунок 53- 55).

В отличие от ГС, максимальная интенсивность экспрессии VEGF в плацентах 1 и 2 групп, как правило, регистрировалась не только в синцитиотрофобласте терминальных, промежуточных и опорных ворсин, но и в цитотрофобласте клеточных островков и базальной пластинке. В макрофагах, фибробластах и эндотелиоцитах интенсивность хромогенной метки, выявляемой во время ИГХ реакции, не отличалась от показателей ГС.

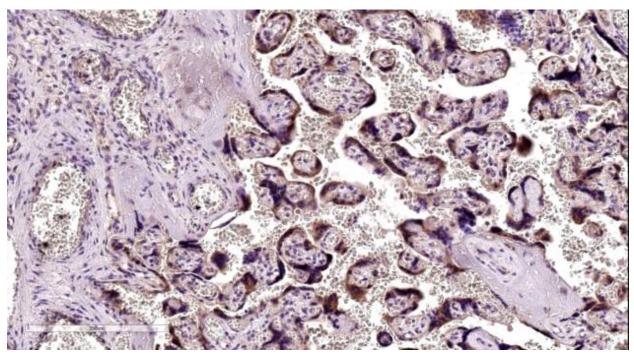


Рисунок 48. Группа 2. Экспрессия VEGF-A в ворсинах плаценты. Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х200.

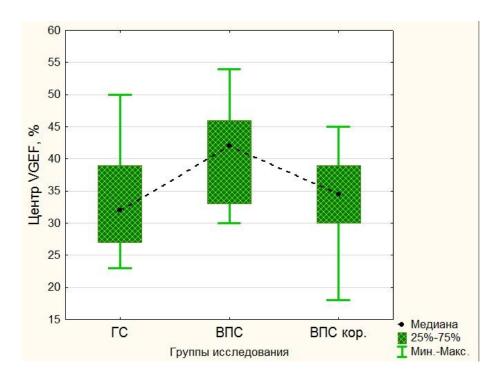


Рисунок 54. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии VGEF-A в терминальных ворсинах центрального отдела плаценты.

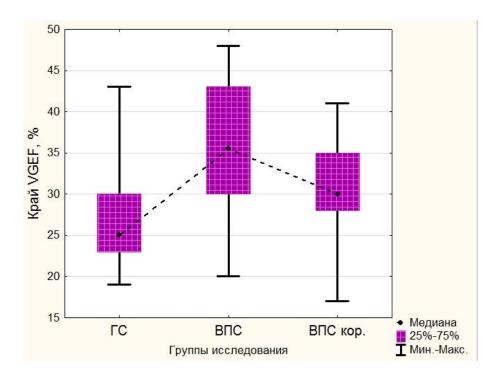


Рисунок 55. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии VGEF-A в терминальных ворсинах периферических отдела плацент

5.2. Экспрессия CD 34 в ворсинчатом хорионе

Экспрессия CD34 регистрировалась во всех эндотелиальных клетках и клетках предшественниках эндотелия, в том числе - популяции клетокпредшественников фибробластов эндотелия крупных сосудов, капилляров и венул интерстиция ворсин плаценты. Морфометрия препаратов плацент, окрашенных иммуногистохимически с использованием антител к CD34, показала уменьшение площади экспрессии CD34 в ворсинчатом хорионе плацент женщин с неоперированным ВПС (Рисунок 56, 58, 59). При этом, в физиологической гестации, отличие OT указанная закономерность прослеживалась в препаратах не только центральной, но и периферической зон последа (соответственно: 28,0(7) и 24,0(13,75)% по сравнению с ГС -31,0(9,25) и 28,5(13)%, p<0,05).

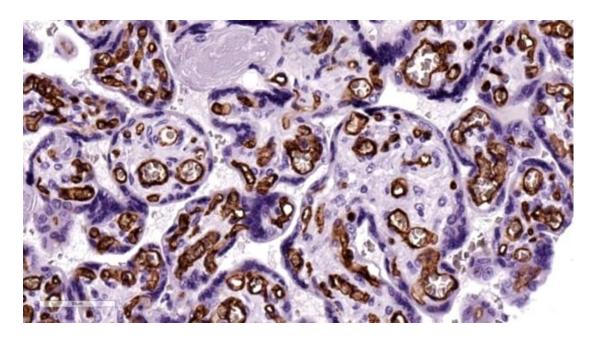


Рисунок 56. Группа 1. Экспрессия CD34 в ворсинах плаценты. Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

В группе плацент женщин с корригированным ВПС отмечено увеличение экспрессии CD34 в сравнении с ГС во всех эндотелиальных клетках в центральных отделах плацентарного диска (соответственно: 34,0(14) против 31,0(9,25), $p \ge 0,05$). Важно отметить, что хромогенная метка

(выявляющаяся диаминобензидиновой реакцией) в плацентах женщин, имеющих в анамнезе хирургическую коррекцию ВПС, была отмечена далеко за пределами эндотелия сосудов терминальных ворсин, в периваскулярной строме.

В периферических отделах плацентарного диска, так же как и в 1 группе исследования капилляры ТВ женщин из группы ВПС кор. имели тенденцию к снижению данного маркера по сравнению с физилогической гестацией (соответственно: 26,0(12,5)% против 28,5(13)%) р $\leq 0,05$). (Рисунок 57- 59).

Вышесказанное, с большой долей вероятности, может свидетельствовать в пользу наличия компенсаторных сосудистых реакций разворачивающихся в теримнальных отделах ворсинчатого хориона при ВПС кор., и на дифецит сосудистой сети при отсутсвии оперативного лечения ВПС в анамнезе. Адаптация ангиогенеза направленна на стабилизацию стенки капилляров ворсин в условиях циркуляторной гипоксии обусловленной корригированным ВПС у матери.

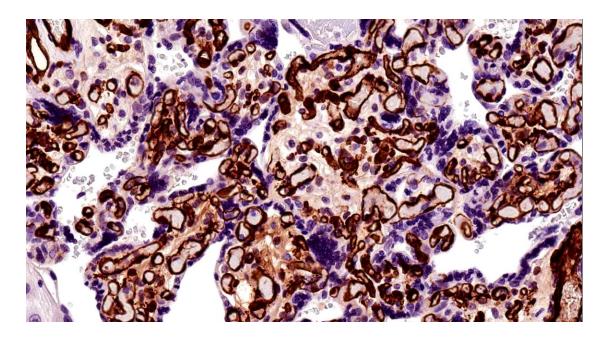


Рисунок 52. Группа 2. Экспрессия CD34 в ворсинах плаценты. Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

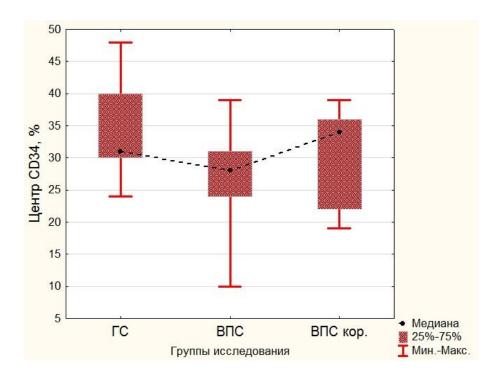


Рисунок 58. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии CD34 в терминальных ворсинах центрального отдела плаценты.

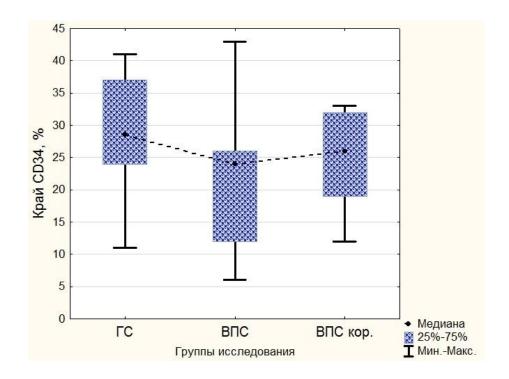


Рисунок 59. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии CD34 в терминальных ворсинах периферического отдела плаценты.

5.3. Экспрессия a-SMA в ворсинчатом хорионе

Для изучения характера сосудисто-стромального компонента концевых ворсин хориона при ВПС исследовано распределение контрактильного белка - α-SMA в миофибробластах сосудов терминальных ворсин и интерстициального цитотрофобласта.

Установлено, что в отличие от показателей ГС, в группе женщин с неоперированным ВПС регистрировалось диффузное повышение экспрессии a-SMA. Удельный объем поверхности клеток с позитивной реакцией на актин достоверно возрастал до 14,0(5)%* в центре и 24,0(5)%*, р<0,05 в периферической зоне (Рисунок 60, 61, 62). При физиологической интенсивность беременности окрашивания иммуногистохимических контрактильный белок была выражена препаратов на умеренно, относительная площадь экспрессии α-SMA составила в центре - 11,0(5)%, а на периферии плацентарного диска - 20,5(9,25)%.

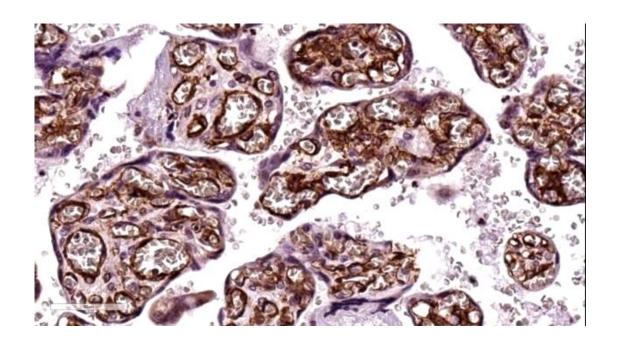


Рисунок 60. Группа 1. Экспрессия α-SMA в ворсинах плаценты. Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

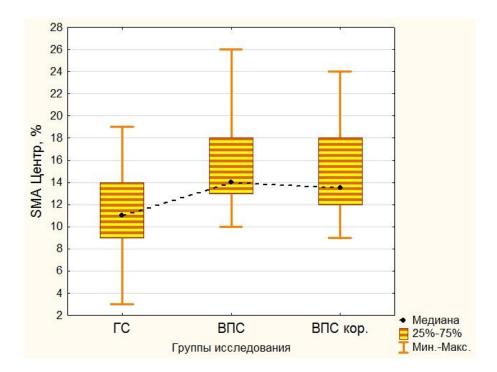


Рисунок 61. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии α-SMA в терминальных ворсинах центрального отдела плаценты.

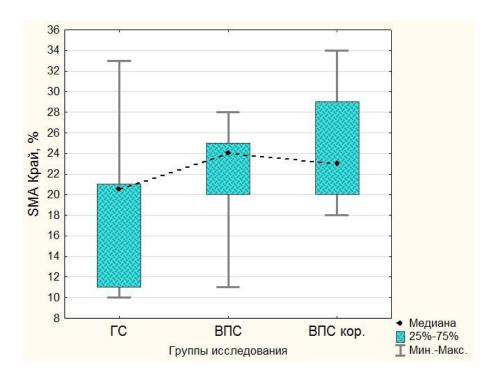


Рисунок 62. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии α-SMA в терминальных ворсинах периферического отдела плаценты.

Данные экспрессии α-SMA в группе женщин с корригированным ВПС свидетельствовали о повышении удельного объема стромального компонента с позитивной реакцией по сравнению с величинами ГС (соответственно: 13,5(5,25) и 23,0(7,75)%, р<0,05). Однако стоит отметить, что данные показатели были существенно ниже, чем в 1 группе наблюдений, как в центральной, так и периферических зонах плаценты (Рисунок 61-62).

5.4. Экспрессия Collagen III и Collagen IV в ворсинчатом хорионе

В ходе исследования экспрессии коллагенов III и IV типов, как при ВПС, так в случаях физиологической гестации, было выявлено неравномерное распределение сигнальных молекул в структурах плаценты.

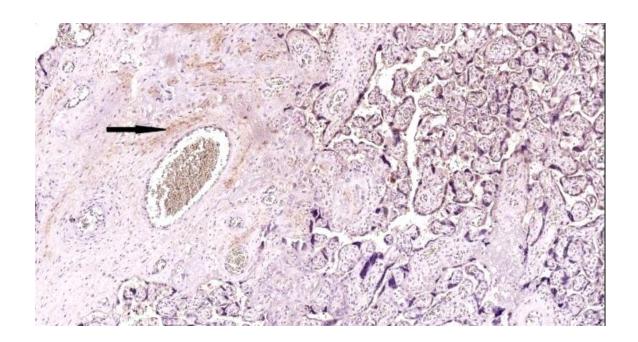


Рисунок 63. Группа 1. (→) Экспрессия Collagen III в строме стволовых ворсин плаценты.

Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х100.

При этом, коллаген III типа был выявлен исключительно в группе женщин с неоперированным ВПС. Данный белок не формировал полноценного каркаса в структурах ворсин хориона, а его распределение носило очаговый характер. Экспрессия белка наблюдалась в строме опорных

и промежуточных ворсин в виде тонких, местами едва заметных, слабо окрашенных волокон.

В стволовых ворсинах коллаген III типа выявлялся очагово в периферических отделах крупных сосудов (Рисунок 63).

Экспрессия данного фибриллярного коллагена в промежуточных ворсинах регистрировался преимущественно в дефектных зонах (Рисунок 64).

В центральных и периферических отделах плаценты регистрировался коллаген III типа, при этом удельный объём ворсин с позитивной окраской сигнальных белковых молекул составил соответственно: 28,0(7) и 24,0(13,75)% (ГС - 0,0(0) и 0,0(0)% соответственно, p<0,05).

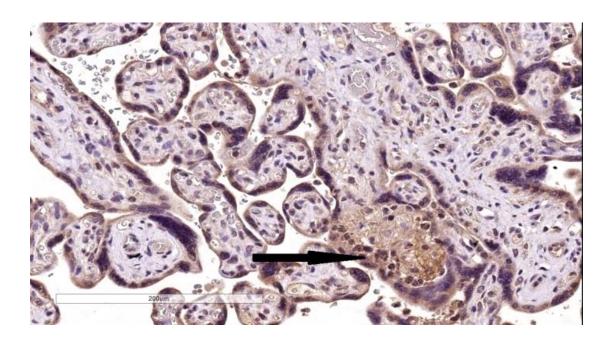


Рисунок 64. Группа 1. (\rightarrow) Экспрессия Collagen III в промежуточных ворсинах плаценты.

Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

В группе плацент женщин, имеющих в анамнезе корригированный ВПС, экспрессия коллагена III типа практически не регистрировалась, а показатель удельного объёма ворсин с положительной ИГХ реакцией колебался в пределах величин группы сравнения (Рисунок 65-66).

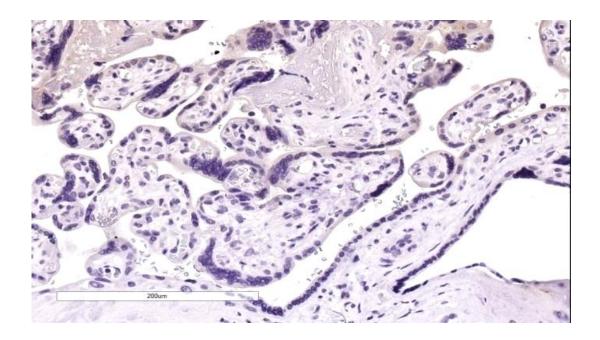


Рисунок 65. Группа 2. Отсутствие экспрессии Collagen III в ворсинах плаценты.

Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

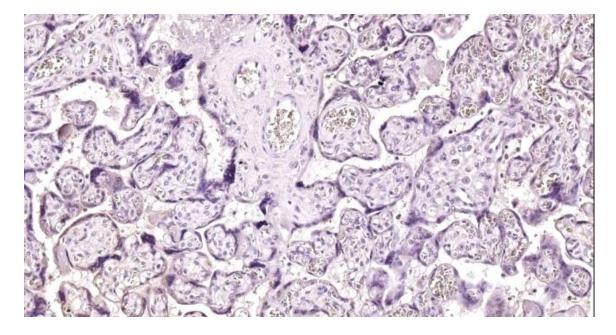


Рисунок 66. Группа сравнения. Отсутствие экспрессии Collagen III в ворсинах плаценты.

Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

Иммуногистогимическое исследование распределения коллагена IV типа выявило более стабильную положительную реакцию на указанный белок во всех трех группах исследования. Этот факт обусловлен тем, что данный тип коллагена считается более стабильным белком сосудистого русла, в отличие от коллагена III типа.

Коллаген IV типа обнаруживался во всех отделах плацентарного диска, в строме стенок капилляров и сосудов опорных, промежуточных и терминальных ворсинах.

Важно отметить такую закономерность, а именно, что данная белковая молекула зачастую регистрировалась в ворсинчатом хорионе вблизи отложения фибриноидных масс, очагов дистрофического кальциноза и в непосредственной близости от инфарктов.

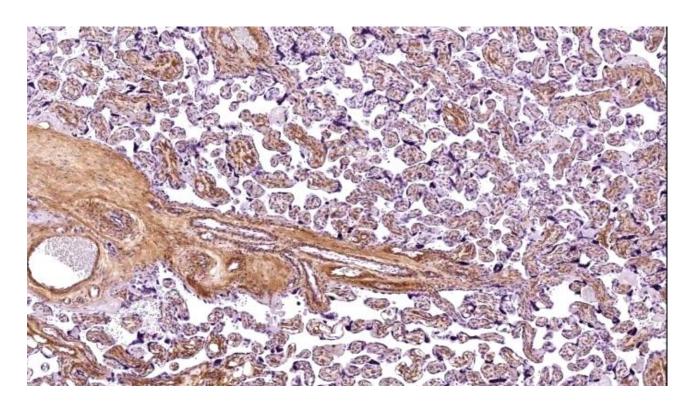


Рисунок 67. Группа 1. Экспрессия Collagen IV в строме ворсин плаценты.

Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х100

В плацентах женщин, беременность которых протекала на фоне ВПС, относительная площадь экспрессии коллаген IV типа была достоверно выше, чем в группе сравнения. В зонах инволюции экспрессия данной сигнальной молекулы в терминальных ворсинах плацент 1 группы выявлялась в виде интенсивно окрашенных, плотно упакованных волокон (Рисунок 67). При этом, в центральных отделах плацент относительная площадь ворсин хориона, с позитивной окраской на сетеобразующий сосудистый белок составила 19,0(6)% в периферических отделах - 26,0(9)%, (группа сравнения – соответственно: 11,5(7,75)% и 18,5(7)%, р<0,05) (Рисунок 68,69).

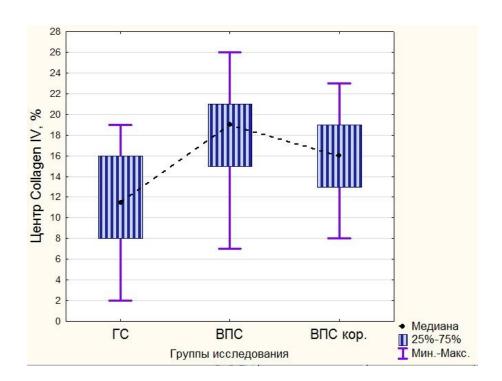


Рисунок 68. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии Collagen IV в терминальных ворсинах центрального отдела плаценты.

При изучении иммуноположительной реакции на коллаген IV типа в концевых отделах плацентах родильниц с корригированным ВПС была выявлена умеренная степень экспрессии и более рыхлое расположение волокон в отличие от данных 1 группы.

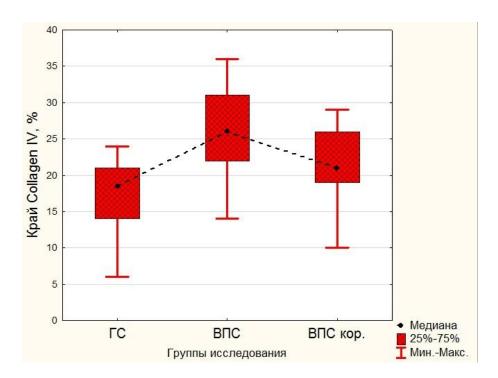


Рисунок 69. Группа 1-2. Диаграмма размаха экспрессии Collagen IV в терминальных ворсинах периферического отдела плаценты.

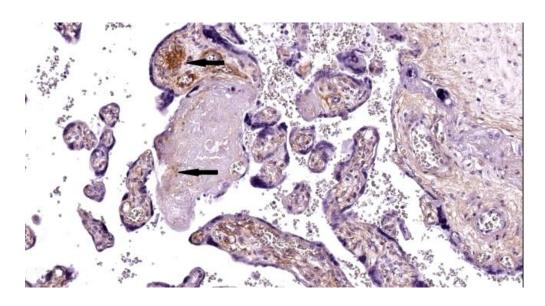


Рисунок 70. Группа 2. (←) Экспрессия Collagen IV в терминальных ворсинах плаценты и в фибриноидных массах.

Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. х400.

При этом, отмечалось увеличение удельного объема терминальных ворсин с позитивной реакцией на коллаген IV типа, особенно заметна эта реакция в центре плаценты: 16,0(5,75)% против 21,0(6,75)% в периферических отделах (группа сравнения – соответственно: 11,5(7,75)% и 18,5(7)% удельного объема, р<0,05) (Рисунок 68, 69, 70).

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной медицине наступил качественно новый этап, требующий от специалистов иновационных подходов к поиску и внедрению скрининговых маркеров физиологического и осложненного течения беременности.

Развитие детской кардиохирургии, высококачественная ранняя диагностика ВПС у новорожденных способствует сохранению жизни младенцев даже со сложно-комбинированными аномалиями сердца [16]. Перечисленные благоприятные факторы кардинально изменили сложившуюся ситуацию в мире, и привели к увеличению в популяции процента женщин, достигнувших репродуктивного возраста реконструкцией сердца и желающих реализовать себя в материнстве [62-65, 103, 117-118].

Данная группа пациенток нуждается в специальном комплексе лечебномероприятий, профилактических отличных от мер предгравидарной подготовки беременных с физиологической гестацией, а так же от группы беременных с ВПС без хирургической коррекции. Крайне важным является дальнейшее изучение особенностей физиологической системы плацента-плод» у женщин с корригированным ВПС для оптимизации технологий подготовки к беременности и родам, а также вопросов их [4-5,62-63]. сопровождения Современные акушерского данные зарубежных источников литературы отечественных И подчёркивают необходимость полидисциплинарного подхода в решении данного вопроса [1, 20, 62-63, 103, 132, 217, 225-226].

Немаловажную роль в изучении ремоделирования фетоплацентарной системы в условиях гипоксических состояний материнского организма играет морфологическое исследование плаценты [17, 135, 159, 187, 219, 227, 230, 243]. При этом, дальнейший поиск плацентарных маркеров адаптации и

дезадаптации позволит обосновать характер лечебных мероприятий с учетом факторов материнского и неонатального риска [37].

Учитывая проблемы, актуальность вышеуказанной настоящее клинико-морфологических сопоставлениях исследование основано на характера беременности и родов с патоморфологическими характеристиками последов женщин, имевших в анамнезе ВПС (включая группу беременных с хирургической коррекцией порока). В ходе работы изучены данные обменных карт беременных, истории родов и новорожденных, параллельным морфологическим анализом структурной перестройки плацент в условиях осложненной гестации.

Так, анализ медицинской документации не выявил существенных различий между основными группами (1 и 2) в уровне образования женщин, их семейном положении, наличии вредных привычек, особенностях менструальной функции, а также в среднем возрасте начала половой жизни.

Примечателен был и тот факт, что в ходе изучения массо-ростовых показателей, как в ГС, так и в 1, и 2 группах исследования все женщины имели правильный тип телосложения, достоверные различия по весу и росту отсутствовали. Выше указанное подтверждает корректность проведенных нами исследований.

В ходе анализа возрастной структуры беременных, как основных групп исследования (женщин с ВПС - 1 и 2 группы), так и группе сравнения, учитывались следующие возрастные интервалы: 18-25 лет, 25-30 лет и 31 и старше. При этом, удельный вес женщин, указанных возрастных интервалов, в группах распределялся соответственно: 1 группа — 50%, 35%, 15%; 2 группа — 37%, 37%, 26%; ГС — 40%, 33%, 27% и не имел достоверных различий в указанных группах наблюдений.

Анализ структуры заболеваемости пациенток рассматриваемых групп позволил установить, что на момент беременности женщины с ВПС (без коррекции) значительно чаще, чем в группе с корригированным пороком имели соматическую патологию. Так, соответственно болезни

пищеварительной системы встречались в 15% случаев против 5%; патология костно-мышечной системы регистрировалась в два раза чаще (10% случаев в сравнении с 5%); гинекологические заболевания выявлены лишь в 1 группе наблюдений. С одинаковой частотой обнаруживались заболевания органов зрения, (10%, как в 1, так и во 2 группах).

Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами исследований акушеров-гинекологов, которые неоднократно указывали на высокую частоту соматической патологии у беременных с ВПС [18, 64, 97, 114-116].

Основываясь на том, что врождённая патология сердца зачастую сочетается с другими аномалиями развития организма, а так же снижает общее соматическое состояние ещё в детском возрасте, возможно предположить, что именно коррекция ВПС способствует повышению реактивных механизмов женского организма [25-27, 103]. Кроме того, заслуживает внимание тот факт, что ухудшение репродуктивного и соматического здоровья во многом определяет увеличение числа осложнений во время беременности и родов [18, 114-116].

Отмеченная выше закономерность вполне соответствует результатам настоящего исследования. Так, при анализе обменных карт беременных женщин с ВПС установлено учащение гестационных осложнений, особенно в случаях отсутствия его хирургической коррекции, в частности, такая акушерская патология, как анемия, угроза прерывания, поздний гестоз (лёгкой степени), преждевременных угроза родов И хроническая фетоплацентарная недостаточность регистрировались в 1 группе наблюдений с большим постоянством. Кроме того, в данной группе были выявлены такие осложнения, как маловодие, ранний гестоз и симфизит, которых у беременных с корригированным ВПС выявлено не было.

Полученные данные согласуются с выводами ряда авторов как отечественной, так и зарубежной литературы [39, 49-50, 55-65, 68-69,169, 175, 180, 195, 199, 217-218, 235, 242, 246].

Несмотря на что клинико-морфологические сопоставления TO, настоящего исследования выявили снижение частоты гестационной и соматической патологии в группе женщин с корригированным ВПС, это не умаляет необходимости активного акушерского мониторинга данной группы беременных. Считаем вполне обоснованным предостережение отдельных авторов о высоком риске развития осложнений гестации у женщин с проведенными ранее успешными реконструктивными операциями на сердце Данный факт диктует акушерам-гинекологам необходимость коррекции гемодинамических нагрузок на прегравидарном этапе и в период беременности [4-5, 97].

При изучении показателей АД из медицинской документации исследованных женщин выявлено, ЧТО V беременных женщин неоперированным ВПС в период постановки на учёт отмечались более высокие показатели диастолического давления (ГС - р <0,05). При этом в группе беременных с корригированным ВПС диастолическое давление практически соответствовало параметрам ГС. Смеем предположить, что отсутствие физиологической гипотонии в первый период беременности у женщин 1 группы способствовал нарушению имплантации плодного яйца, способствовал его отторжению, а так же как следствие нарушению формирования плацентарной ткани.

Анализ состояния гестационных колебаний центральной гемодинамики полученный расчётным путём, как у женщин неоперированным ВПС, так и с ВПС кор. установил снижение показателей СОК и МОК во всех периодах исследования (в сроке 7-11 недель; 30-34 недели и в раннем послеродовом периоде) в сравнении с показателями ГС (р <0,05). При этом наши результаты исследования согласуются данными, как отечественных, так и зарубежных специалистов изучающих вопросы ответа сердечно-сосудистой системы на беременность у женщин, страдающих сердечными заболеваниями [43,95,169,180,195].

Известно, что период максимального напряжения для нарастающих показателей гемодинамики в материнском организме это 30-34 недели [132, 170, 214]. В первую очередь это обусловлено сложными эволюционными циклическими изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, а так же ростом плода и его потребностями в обменных процессах [14,37,113,132,180]. В связи, с чем важно отметить, что в случаях отсутствия заболевания у оперативного лечения основного матери (1 исследования) наблюдались снижение объёмных показателей работы сердца. По всей видимости, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что женщин с неоперированным ВПС в условиях циркуляторной гипоксии наблюдался нарушение насосной функции сердца, что обусловлено снижением ЧСС, в условиях повышенной нагрузки при циркуляторной гипоксии.

К сожалению, на антенатальном этапе развития плода, диагностика плацентарной недостаточности у женщин с ВПС доступными акушерамгинекологам инструментальными методами не всегда оказывается эффективной [97]. Результаты проведенных нами исследований подтверждают необходимость тщательного изучения патоморфологических характеристик последов для выявления структурных маркеров плацентарной недостаточности при ВПС, с целью уточнения параметров формирования беременных, риска a также ДЛЯ адекватного мониторинга неонатального и постнатального развития ребенка.

Изучение историй родов пациенток с ВПС, в ходе настоящего исследования, показало, что родоразрешение во всех анализируемых случаях проводилось в соответствии с принятыми рекомендациями ВОЗ, согласно группам материнского риска. Однако, считаем необходимым подчеркнуть, что в группе с хирургической коррекцией BПC роды pervias naturalis регистрировалось чаще (68% против 50% при некоррегированном ВПС). В родоразрешения специалисты склонялись пользу такого учетом компенсированного, без признаков гемодинамических расстройств,

состояния сердечно-сосудистой системы роженицы на момент родоразрешения.

Полученные нами данные о наличии разнообразных осложнений течения родов у женщин с ВПС не противоречили имеющимся в научной медицинской литературе сведениям [103, 222]. При этом, согласно результатам настоящей работы, частота патологии родов в случаях предгравидарной хирургической коррекции порока сердца у беременной наблюдалась значительно реже. Так, согласно медицинской документации, в исследуемых группах регистрировались: преждевременное излитие околоплодных вод, обвитие шеи плода пуповиной, слабость родовой деятельности, гипотонические кровотечения, длительный безводный период, причем с частотой, убывающей в ряду 1 группа – 2 группа наблюдений. Такое жизне угрожающие состояния, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, отмеченные группе c неоперированным ВПС (5% случаев соответственно), у пациенток с корригированным пороком не выявлялись.

В пользу позитивного влияния хирургической коррекции порока сердца на антропометрические характеристики и состояние новорожденного свидетельствует отмеченная нами динамика росто-весовых показателей ребенка в анализируемых группах в сравнении с физиологической гестацией. Их средние величины увеличивались в группе корригированного ВПС, хотя и не достигали физиологических параметров (рост и масса соответственно: 1 группа - 51,38±0,41см*, 3212,50±57,96г*, 2 группа -53,08±1,19см*, 3311,58±114,44г*; ГС- 54,30±0,59см,3482,67±58,67г, *- различия достоверны по сравнению с ГС р<0,05, • - различия достоверны по сравнению со 2 группой р<0,05).

Весьма вероятно, указанная закономерность явилась результатом дефицита питательных веществ и кислорода, поступающих к плоду в условиях нарушения гемодинамики [240].

Проанализировав современные источники литературы, полагаем необходимым отметить, что гипотрофия новорожденных регистрируется при различных видах гипоксии фетоплацентарного комплекса, включая фоновую тяжелую экстрагенитальную патологию матери, а также физиологическую гестацию в условиях высокогорья (Казахстана, Киргизии, Перу, Тибета и Боливии) [84, 143, 155, 249]. Достаточно убедительным является объяснение низких антропометрических показателей плода следствием его адаптивной «защиты» в условиях дефицита кислорода [84, 140, 143, 155, 177 205, 249].

Выявленные нами данные о снижении массы и длины тела детей, рождённых от матерей страдающих циркуляторной гипоксией, подтверждали закономерность, описанную авторами при гипоксических состояниях иного генеза [15, 84, 155, 177, 216, 240, 249].

Помимо анропометрических данных, результаты оценки по шкале АПГАР, полученные в ходе настоящего исследования, вполне коррелировали с вышеуказанной концепцией. Так, в группе с неоперированным ВПС, превалировали низкие показатели функционального состояния новорожденных по сравнению не только с детьми, рождёнными в ходе физиологической гестации, но и с детьми из 2 группы. Высокая оценка по шкале Апгар (8-9 баллов) с большим постоянством регистрировалась не только в ГС, но и у младенцев матерей с предгравидарной коррекцией врожденного порока (р≤ 0,05).

Считаем необходимым отметить, имеющиеся в литературе весьма противоречивые результаты исследований функционального состояния новорожденных при пороках сердца у матери. Вполне ожидаемым явилось заключение Ranjan R. (2019г.) о том, что протезирование клапанов у женщин с ВПС сопровождается приближением к нормальным значениям среднего балла по шкале Апгар их новорожденных [222]. Клинические характеристики таких младенцев по данным Воробьёва обычно имеют позитивную динамику показателей Апгар на 1-5 минутах неонатальной жизни, что объясняется проявлением патоморфоза в клиническом (узком) смысле [25, 27, 58].

Анализ медицинской документации настоящего исследования подтвердил отмеченную выше закономерность. Однако, имеющиеся данные противоположного характера – о снижении функциональных характеристик новорожденных у женщин с «оперированным сердцем» [97], диктует необходимость тщательного мониторинга состояния младенцев данной группы.

Высокая вероятность осложнений в период гестации и родов, а также, риск перинатальной патологии при ВПС, явились стимулом дальнейшего исследования последов, поиска комплекса морфологических признаков дезадаптации, обусловленной циркуляторной гипоксией. Поиск критериев структурно-функционального ремоделирования плаценты в условиях корригированного ВПС не теряет своей актуальности и в настоящее время.

Известно, что плацента, являясь важнейшим элементом системы «мать — плацента — плод», обладает значительным арсеналом адаптационных механизмов, реализуемых как при физиологическом течении беременности, так и в условиях патологии. Их адекватное функционирование обеспечивает внутриутробный рост и развитие плода.

Многие вопросы, касающиеся состояния фетоплацентарной системы, могут быть решены ещё на этапе квалифицированного макроскопического исследования последа [15, 31, 36, 88, 178]. В настоящем исследовании впервые подробно проанализированы макроскопические и органометрические характеристики плацент матерей с ВПС в анамнезе (Рисунок 72).

Как видно из представленных на рисунке 71 данных, масса, площадь поверхности и объем детского места достоверно увеличивались в случаях корригированного ВПС, хотя и не достигали физиологической нормы. Сведения о низких показателях органометрии плацент при ВПС вполне коррелировали с характеристиками последов при хронической фетоплацентарной недостаточности на фоне гестозов, экламсии [15, 159, 230, 236].



Рисунок 71. Органометрические показатели плаценты при врожденных пороках сердца у родильницыи при физиологическом течении беременности и родов (ГС).

В отечественной медицине, ретроспективной метод оценки кровоснабжения плацентарно-плодного плода путем вычисления коэффициента (ППК), нашел широкое применение [15, 35, 48]. ППК вычисляется как отношение массы плаценты (детского места без оболочек и пуповины) к массе плода. Его значения при гестации, протекающей в условиях нормы, колеблются в пределах 0,14 - 0,16. При этом ППК рассматривается как объективный показатель уровня обменных процессов в фетоплацентарной системе [85].

В ходе настоящего исследования установлено снижение ППК при ВПС в сравнении с физиологической нормой (1 группа - 0,1286±0,0040, ГС - 0,1419±0,0031, p<0,05). Указанная выше динамика вполне соответствует представлению о снижении массы плаценты при гипоксии фетоплацентарного комплекса [15]. Хирургическая коррекция порока сердца способствовала рождению детей с плацентой, морфометрические показатели которой были близки физиологисеской норме (2 группа-0,1385±0,0084; ГС - 0,1419±0,0031, p>0,05).

Наличие более высоких значений коэффициента в группе с хирургической коррекцией ВПС может указывать на относительную компенсацию гемодинамических нарушений и более благоприятное течение беременности. Этот факт согласуется с работами ряда авторов, которые свидетельствуют о том, что увеличение или уменьшение значений ППК указывает на наличие гиперплазии или гипоплазии плаценты, а также различных вариантов хронической плацентарной недостаточности [15, 35, 48, 85].

взаимосвязей Анализ корреляционных параметров органометрии плаценты, ППК и масс новорожденных установил положительные линейные связи между большинством значений в группе некорригированного ВПС. Полученные результаты подчёркивают, что в 1 группе исследования гипотрофия детей напрямую связана с неполноценным развитием плаценты и её дизадаптацией. В тех же случаях, где женщинам до наступления беременности была проведена хирургическая коррекция $B\Pi C$, положительная корреляция отмечалась лишь между значениями связи ППК с массами и объёмами плацент. В этой группе не наблюдалось положительных линейных связей между параметрами органометрии плаценты и массой плода. Вероятно, данные особенности обусловлены частичной структурноперестройкой плаценты, функциональной В условиях компенсированной гипоксии, наблюдаемой при хирургической коррекции порока.

Аномалии строения плаценты связанные с изменением её формы и прикреплением пупочного канатика зачастую рассматриваются как неблагоприятный прогностический фактор. По данным литературы, клиническое значение данных отклонений до настоящего времени является предметом дискуссий [74, 123]. Вопреки принятому мнению о сохранности функции органа имеются сообщения о сочетании аномалий плаценты с хронической плацентарной недостаточностью [28, 119]. При этом генез указанных отклонений развития последа связывают с нарушением процессов развития плодного яйца на ранних стадиях развития беременности [25, 89].

В материалах проведенного исследования отмечены нами разнообразные аномалии развития. Плацентарный валик ободок, добавочные доли, и, как следствие, аномалии формы плацент, а также краевое прикрепление пупочного канатика чаще обнаруживались плацентах женщин с неоперированным ВПС. Указанные изменения строения органа, служат основанием высокого риска возникновения, гестационных, так и акушерских осложнений у женщин при беременности на фоне ВПС.

Связующим звеном между плацентой и плодом является пуповина [28, 221]. Она выполняет роль дополнительного или «периферического» сердца, способствует кровотоку в артериальном звене системы плацентарноплодового кровообращения [93]. Её макроскопические характеристики позволяют судить об особенностях фетоплацентарного кровотока в условиях нормы и патологии [74, 198, 221].

Пупочный канатик при гестации, протекающей на фоне неоперированных ВПС характеризовался более низкими значениями длины и диаметра в сравнении с физиологической беременностью ($p<0,05^*$).

Данные литературы свидетельствуют, что «короткая» пуповина, или синдром уменьшения длины канатика, характеризуется его укорочением до 30 см. Поскольку последняя величина - меньше длины родовых путей, физиологическое течение родов оказывается в зоне риска интранатальных осложнений [85].

Помимо сказанного, короткие пуповины с большим постоянством сочетаются с пупочно-фетальной дисплазией, сопровождаются развитием дистресс-синдрома плода, задержкой внутриутробного развития ребенка. Причиной тому, как справедливо отмечают патологи, является чрезмерное натяжение сосудов в короткой пуповине [22]. Известно также, что разрывы сосудов, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды и

мертворождения — нередкие осложнения гестации сопутствующие «коротким» пуповинам [74, 85, 119, 123].

Считаем важным отметить факт приближения органометрических показателей пупочного канатика к параметрам ГС в исследованной нами группе плацент женщин с хирургической коррекцией ВПС (соответственно - длина и диаметр: 2 группа- $33,84\pm2,61$ см, $1,38\pm0,20$ см; 1 группа - $31,37\pm1,43$ см, $1,01\pm0,11$ см; ГС- $34,40\pm1,76$ см, $1,55\pm0,22$ см, p<0,05•; p>0,05).

Как видно из приведенных выше данных, диаметры пуповин последов при некоррегированном ВПС достоверно снижались в сравнении с величинами ГС. Известно, что такая аномалия развития, как «тощая» пуповина, является относительно редкой и составляет приблизительно 4-7% случаев беременности [119, 150, 226]. При этом, уменьшение её диаметра, в основном, происходит за счёт гипоплазии Вартонова студня. Подобные изменения отмечены нами преимущественно в плацентах 1 группы. Сходная закономерность обнаруживалась исследователями и при других видах патологии, включая гестозы [119, 238].

Необходимо подчеркнуть, ЧТО наличие «тощей» пуповины сопровождается ухудшением питания пуповинных сосудов, снижением защищённости сосудов в условиях патологии, а также затрудняет проводимость пульсовой волны. Как следствие, повышается риск острой недостаточности кровообращения в анте- и интранаталных периодах [123, 198].

Весьма интересным, на наш взгляд, представляется и анализ направления витков пуповины и степени её извитости. В материалах нашего исследования, в 1 группе плацент, преобладал смешанный спин (60%). При этом, в группе с корригированным ВПС и физиологическом течении гестации доминировал левый спин (соответственно: 2 группа - 42% и ГС - 87%). Патогенез частого закручивания пуповины влево не вполне ясен. Некоторые гипотезы связывают этот феномен с право - или леворукостью, а также с направлениями вращения земли [119].

Степень извитости пуповины обусловлена гемодинамическими факторами: колебанием давления в пупочных артериях, их неравномерным ростом в ранние сроки беременности. Обоснованным, по нашему мнению, является объяснение формирования индекса закручивания в следствие интенсивности вращений зародыша, свободно плавающего в амниотической жидкости [154, 220, 238].

Анализ результатов проведенного исследования дает основания полагать, что плод испытывавший гипоксию в инра- и антенатальном периоде при гестации с неоперированным ВПС матери, отличался слабой что могло способствовать развитию слабого спина в В пользу этого свидетельствовали пуповине. также данные o взаиморасположении сосудов пупочного канатика в плацентах женщин с ВПС (включая случаи хирургической коррекции порока) в сопоставлении с беременности. Настоящее физиологическим течением исследование установило, во 2 группе показатели спина соответствовали характеристикам ГС. В случаях корригированного ВПС преобладал нормальный спин, с 2-я витками пуповины на каждые 10 см её длины, или 0,2 витка на 1 см.

В ГС такие пуповины составили 67% наблюдений, во 2^{-ой} группе – 53%, в 1^{-ой} – 10%. При отсутствии коррекции порока ситуация была иной: здесь доминировал слабый спин (70%) в сравнении со 2^{-ой} группой (31%) и ГС (6%). Таким образом, регистрируемые нами данные о выраженности степени извитости пуповины подтверждают наличие тяжёлых гемодинамических нарушений во время беременности у женщин с неоперированным ВПС и их частичной компенсации при наличии хирургической коррекции.

Данные гистологического изучения пупочного кантика позволили нам сопоставить и объективизировать предположения о наличии адаптационных реакций в пуповине. Так, микроскопия пупочных канатиков в 1 группе показала усиление процессов фиброзирования с исчезновением Вартонова студня в ячейках и щелях стромы. Дефицит гидрофильности тканей, их

склероз приводили к уменьшению эластичности канатика, повышали чувствительность стенок сосудов к повреждающим механическим воздействиям. Травматизация сосудов, снижение метаболизма в сосудистых стенках приобретали существенную роль в патогенезе снижения потенциала пульсовой волны в сосудах пуповины.

При гистологическом исследовании пуповин 2 группы обращало внимание наличие стромальных каналов, заполненных Вартоновым студнем, причем диаметр поверхности среза пуповины возрастал, приближаясь к величинам ГС. Указанные особенности, надо полагать, способствовали оптимизации кровотока, снижению гемодинамической нагрузки и нормализации пульсовой волны в сосудах. При этом артерии пупочного канатика, как и в сравнении, в отличие от 1 группы, выглядели спавшимися, а вены эктазированными.

Стоит отметить, что при микроскопическом исследовании сосудов пуповины, двух плацентах 2 группы (11%)обнаружены два функционирующих венозных сосуда, хотя в норме второй сосуд ко 2 месяцу беременности обычно атрофируется. В редких случаях, не более 1-2%, возможно сохранение двух вен. Роль и значение данной аномалии не вполне ясны, однако единичные сообщения свидетельствуют о её сочетании с пороками развития плода [22]. При этом следует иметь в виду возможную роль генетического фактора, связанного с чувствительностью отдельных звеньев системы «мать-плацента-плод» к тератогенным факторам [163]. Этим вероятно объяснить предрасположенность формированию следует К аномалий развития плаценты у женщин с ВПС.

Влияние окружающей амниотической среды на внутриутробное развитие и дальнейшее здоровье ребёнка весьма велико [29-30, 208]. При этом важно подчеркнуть, что плодные оболочки являются не только продуцентом околоплодной жидкости, но и являются гормоносинтезирующей частью последа [85, 208].

Морфологические особенности плодных оболочках в основных группах наблюдения (1 и 2 группы) также стали объектом проведенного нами клинико-морфологического анализа.

Так, в оболочках плацент группы с неоперированными ВПС нередкой находкой являлись крупные атрофичные ворсины, занимавшие большую часть стенки амниальной оболочки; отмечалось накопление фибриноидных масс, увеличение площади, занятой эозинофильным цитотрофобластом.

Патоморфологические особенности оболочек последов женщин с хирургической коррекцией ВПС оказались близкими характеристикам ГС, - здесь чаще встречались немногочисленные, мелкие атрофичные ворсины, а объёмы фибрина и слоёв цитотрофобласта были значительно меньше, чем при некорригированных пороках сердца.

Согласно морфологической классификации маловодия, предложенной А.П. Миловановым (1993г.), в плацентах женщин с неоперированным ВПС, имела место дизонтогенетическая форма маловодия. Данная сопровождается наивысшей степенью напряжения систем транспорта амниальной жидкости, а также функции оболочек, как эндокринного органа [85]. Таким образом, описанные морфологические изменения свидетельствовали о декомпенсации адаптационных возможностей последа в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной ВПС у матери и относительной компенсации тех случаях, где присутствовала хирургическая коррекция ВПС.

Основываясь на клинико-морфологическом подходе, в настоящей работе проведен сравнительный анализ многокомпонентной системы структурной адаптации ворсинчатого хориона плаценты при ВПС, в том числе после его хирургической коррекции (Схема 6.1). Прежде всего, оценивались признаки зрелости ворсинчатого дерева, их корреляции со сроком гестации.

Важность соответствия выше характеристик указанных физиологическим параметрам заключается материальной основе поддержания адекватного обмена веществ и газов через плацентарную мембрану. Патоморфологические изменения ворсин хориона при фетоплацентарного нарушениях гомеостаза способствуют комплекса формированию плацентарной дисфункции и хронической плацентарной недостаточности [229, 240].

Несоответствие роста и дифференцировки ветвей ворсинчатого хориона сроку гестации, как правило, сопровождалось развитием васкулопатий сосудов базальной пластинки и фетальных сосудов ворсин.

При беременности, протекающей на фоне ВПС, в плацентах женщин с большим постоянством отмечалось нарушение созревания ворсинчатого хориона: диссоциированное развитие ворсин встречалось практически с одинаковой частотой в 1 и 2 группах исследования. Вместе с тем, в плацентах женщин с неоперированным ВПС присутствовали варианты патологической незрелости с преобладанием промежуточных незрелых ворсин, а также хаотичных склерозированных ворсин терминальных отделов хориона.

Гипоплазия дистальных отделов сочеталась с ангиопатией стволовых ворсин и сосудов базальной пластинки. Здесь нередко отмечались признаки эктазии просветов артерий, что расценивалось нами, как проявления материнской мальперфузии в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной ВПС.

В группе плацент женщин с корригированным ВПС, среди незрелых преобладали промежуточные дифференцированные ворсин ворсины. Фетальное сосудистое русло таких ворсин, отличались более выраженным ангиоматозом капилляров, что, вероятно, позволяло выравнивать, а порой и компенсировать гемодинамические нагрузки, развивавшиеся ходе фоне ВПС. беременности на

Циркуляторная гипоксия материнского организма в результате наличия ВПС

Женщины с ВПС без оперативного лечения

Коррекция гемодинамики материнского организма, обусловленная хирургическим лечением ВПС

Пупочный канатик	Хорион	МВП	Гемодинамика 30-34нед
- ↓диаметра, длины пуповины, - ↓относительного объёма Вартонова студня - нарушение трофики сосудов - ↓пульсовой волны	- развитие мальперфузии - кистозная дегенерация ИЦТ; - прогрессивный склероз стромы ТВ (коллагена IV типа, появление нетипичного коллагена III типа,↑α-SMA)	-↑микрофибриновых депозитов; - дистрофические изменения в цитотрофобласте; - склеивание ТВ и появление афункциональных зон, ишемических инфаркто; - ↑ фокусов кальциноза	-↓ ЧСС -↓ АД -↓ СОК -↓ МОК - отрицательная корреляционная связь между СКМ и показателями СОК, МОК в центральных отделах плацент

Пупочный канатик	Хорион	МВП	Гемодинамика 30-34нед
-нормолизация длины и диаметра; - адекватное развитие Вартонова студня в щелях и каналах пуповины; -кровоснабжение собственных сосудов пуповины приближается к параметрам ГС; - выравнивание пульсовой волны в сосудах	- пролиферация ТВ; - сохранность структуры ИЦТ; - ремоделирование миофибробла стического юнита стромы ТВ	- расширение МВП в краевых зонах плаценты; -↓ дистрофических изменений в цитотрофобласте в центральных отделах -↓фибриноида, инфарктов, кальцинатов	-↓ СОК -↓ МОК - отрицательная корреля- ционная связь между СКМ МОК в центре плацент положительная корреляция между SKBB и значениями СОК, МОК в центе и МОК краевых зонах плаценты.

⁻ Нарушение обменных процессов через плацентарный барьер - Активация извращённого неоангиогенеза

- Ремоделирование сосудов с развитием компенсаторного неоангиогенеза

Гипоксия плода

↓ массы и длины новорожденного; ↓ значений Апгар

Умеренная гипоксия плода приближение к значениям ГС массы и длины новорожденного, Апгар

Анализируя регуляции возможные механизмы роста И дифференцирование ворсинчатого дерева в соответствии с потребностями внутриутробного развития плода, нами проведено изучение ИЦТ в плацентах при ВПС. Установлено, что при относительно стабильном удельном объеме ИЦТ в центральных и периферических отделах во всех группах исследования, выраженные структурные изменения экстравиллезного цитотрофобласта обнаруживались лишь в группе ВПС без коррекции.

Исследование особенностей строения ИЦТ в плацентах 1 группы установило наличие кистозной трансформации (в 15%) и выраженные дистрофические и некробиотические изменения. При этом в клеточных островках 2 группы, как и в ГС, отмечалась снижение дистрофических изменений в эпителии интерстициального цитотрофобласта, а кистозная трансформация, характерная для плацент 1 группы, не обнаруживалась.

Полученные результаты исследования согласуются с мнением, что именно гипоксия является основной причиной развития кистозной дегенерации ИЦТ [3, 153]. Имеются достаточные основания полагать, что в плацентах женщин без оперативного лечения порока сердца гипоксия активирует высокую секреторную активность клеток ИЦТ, способствуя образованию внутренних полостей (кист) с последующей декомпенсацией их функции, развитием процессов повреждения и апоптоза [3]. При этом хирургическая коррекция ВПС в анамнезе способствовала сохранению целостности клетки ИЦТ.

Проведенные стереометрические исследования гистологических препаратов ворсинчатого хориона позволили определить комплекс затрудняющих трансплацентарный патологических процессов, обмен веществ и газов между матерью и плодом, а также адаптационные механизмы, функционирующие в условиях гипоксии различной степени тяжести.

Так, при ВПС без хирургической коррекции регистрировались признаки, обусловленные снижением скорости кровотока при увеличении

объёма крови в межворсинчатом пространстве по сравнению с нормальной перфузией. Значительно чаще в плацентах 1 группы в отличие от 2 группы и наблюдений из ГС регистрировались: инфаркты (как правило - в краевых зонах), скопления интервиллёзного фибриноида (в центральных отделах) и диффузно расположенные очаги обызвествления. При этом, в обеих группах плацент с ВПС наблюдалось снижение удельного объема МВП как в центральной, так и краевой зонах в сравнении с физиологической гестацией.

Уменьшение интервиллезных промежутков, накопление фибриноида в МВП и рост частоты и площади ишемических некрозов плаценты на фоне гипоксии согласуются с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов [42, 75, 93, 165, 198, 240]. Последние в своих работах указывают на то, что данные инволютивно-дистрофические изменения плаценты являются признаком маточно-плацентарной недостаточности и одним из прогностических маркеров негативного исхода гестации.

Резюмируя вышесказанное стоит отметить, что удельная доля МВП в периферичеких отделах плацент в случаях беременности с корригированным ВПС практически достигала значений группы сравнения и, надо полагать, способствовала поддержанию обмена веществ между матерью и плодом.

Количественный анализ структуры ворсинчатого дерева в условиях гипоксии позволил установить, ЧТО дефицит кислорода $MB\Pi$ сопровождается пролиферацией мелких, как по площади, так и диаметру, ТВ. Отмеченная закономерность согласуется данными предыдущих исследований [51, 53, 60, 97, 105-106]. Причем, указанная закономерность выявлялась, не, только в центральных, но и в периферических отделах плацентарного диска, в группах плацент женщин с ВПС.

Важно подчеркнуть, что в настоящем исследовании выявлено, что параметры площади и диаметра ТВ, в группе исследования с хирургической коррекцией ВПС в анамнезе, как и в ГС, наблюдалось снижение данных показателей от центра к периферии. В плацентах женщин с неоперированным ВПС такой закономерности мы не наблюдали. Значения

площади и диаметра ТВ 1 группы в обеих зонах были практически равными (табл.4.2.4).

Вместе с тем, полагаем необходимым отметить, что показатели удельного объёма концевых ворсин в плацентах женщин с хирургической коррекцией ВПС были близки величинам группы сравнения (соответственно: 1 группа - 40,0 (6) и 32,5(8)%; 2 группа - 38,0 (5) и 36,0 (4)%; ГС - 35,0 (5) и 27,0 (8)%, p<0,05).

Согласно данным настоящего исследования в условиях дефицита кислорода отмечалась не только пролиферация концевых ворсин хориона, изменялась их морфология.

Разнообразные изменения эпителиального покрова ТВ обнаруживались в плацентах 1 и 2 групп. Установлено достоверное повышение объёма дистрофических изменений с параллельным снижением удельной доли неповреждённого синцитиотрофобласта. Важно подчеркнуть, что, в отличие от плацент 1 группы, участки повреждённого эпителия в плацентах женщин с корригированным ВПС, как и в ГС, отсутствовали в центральных отделах плацент, и изредка регистрировались на периферии плацентарного диска (соответственно: 1 группа - 2,0 (4)%*, 4,0 (4)%*, 2 группа −0,0 (4)%, 2,0 (4)%*; ГС - 0,0 (0)%, 0,0 (0)%;*- различия достоверны по сравнению с ГС р<0,05, • - различия достоверны по сравнению с 2 группой р<0,05).

Подобные изменения в синцитиотрофобласте отмечены в работах Burton G.J. 2001, Devisme L. 2013, Loukeris K. 2010, Sun 2020 и др. Авторы связывают чрезмерное увеличение и дистрофических изменений в эпителиальном покрове с характерным структурным ответом на гипоксию [157, 171, 201, 240].

Поскольку синцититрофобласт участвует в метаболических процесах, способствующих адекватному росту и развитию эмбриона, имеются основания рассматривать указанные морфологические именения как маркер более благоприятного течения гестации в условиях корригированных ВПС у матери.

Помимо дистрофических изменений синцитиотрофобласта в настоящем увеличение сформированных исследовании отмечено достоверное плацент. Указанная синцитиальных узлов В центральных отделах закономерность хорошо согласуется с результатами, указывающими на повышенную способность эпителиального покрова к симпластическому смещению ядер и формированию синцитиальных узлов при ВПС [13, 97]. Однако, зональность проявления этих изменений в пределах одной плаценты, не нашла отражения в вышеуказанных исследованиях.

Весьма вариабельны оценки значения увеличения частоты синцитальных почек в плацентах при различных патологиях беременности. Многие исследователи указывают на компенсаторный характер гиперпластических процессов в хориальном эпителии, проявляющихся увеличением удельного объема синцитиальных почек [29, 135, 230].

Аналогичные изменения отмечены в работе Sankar K.D. 2012, где автор указывает на компенсаторный характер гиперпластических изменений хориального эпителия, проявляющихся увеличением удельного объема синцитиальных почек [230].

Учитывая тот факт, что в 1 группе исследования увеличение удельного объёма сопровождалось достоверным усилением процессов апоптоза в покровном эпителии и тяжёлыми нарушениями в созревании ворсинчатого дерева, считаем возможным принять точку зрения Madita Reimer (2015) о том, что увеличение образования количества синцитиальных почек является маркером созревания ворсин [224].

Анализ ремоделирования стромально-сосудистого соотношения в плацентах исследуемых групп показал, что в обеих группах исследования, как в центре, так и на периферии плацентарного диска, в терминальных варсинах наблюдалось незначительное снижение удельного объёма стромы в ряду $\Gamma C \to 1$ группа $\to 2$ группа. При этом достоверных различий между группами нами не было выявлено. Однако полагаем необходимым отметить, что в условиях снижения площади ТВ, данные морфологические изменения

напротив, могут свидетельствовать о её превалировании. Это согласуется с исследованиями ряда авторов, которые указывают на усиление процессов склерозирования ворсинчатого хориона в ответ на развивитие в условиях гипоксии в фетоплацентарном комплексе [128, 158-158].

Стереометрические показатели объемно-долевых соотношений сосудистого русла ТВ (удельный объём капилляров, их площадь, диаметр, суммарная площадь в 1 ворсине и индекс васкуляризации концевых ворсин), также показали межгрупповые различия в плацентах с неоперированным ВПС и ГС. При этом их значения в группе корригированных ВПС зачастую регистрировались выше показателей 1 группы и приближались к параметрам ГС, нередко достигая физиологических величин в центральных отделах плаценты.

Изучение особенностей васкуляризации ворсинчатого хориона плацент женщин с ВПС в анамнезе показало ремоделирование сосудистого русла терминальных ворсин. При ВПС, в отличие от ГС, отмечалось увеличение количества мелких сосудов в центральных и краевых зонах плаценты (соответственно: 1 группа -6.5 (2,0)%*, 6.0 (1)%*.•; 2 группа -6.0 (1,75)%, 5.0(1,0)%*; ГС – 5,0 (2,0)%, 5,0 (1,0)%;*- различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05, • - различия достоверны по сравнению со 2 группой p<0,05). Вышеуказанные данные согласуются c результатами исследований Воробьёва И.В (2017г.), Пашировой Н.В. (2016г.) и Сажиной Т.В. (2009г.), которые рассматривали увеличение числа капилляров в одной ворсине в качестве компенсаторного механизма плаценты у женщин с ВПС в анамнезе [25, 97, 105-106]. Однако полагаем необходимым отметить выявленное нами включение в компенсаторный механизм периферических отделов плацентах женщин с корригированным ВПС в анамнезе.

Помимо увеличения числа мелких сосудов в концевых ворсинах, весьма важным адаптационным механизмом плаценты при гипоксиях разного генеза является формирование синцитиокапиллярных мембран [128, 187, 209, 233].

Результаты настоящего исследования показали увеличение удельного объёма СКМ, их численной плотности в сравнении с плацентами при физиологической гестации. При этом, важно отметить, что толщина СКМ в группе с неоперированным ВПС превышала значения величин группы сравнения и составила 3.98(0.25)мкм в центре и 4.14(0.53)мкм на периферии плацентарного диска (соответственно ГС: 3,85 (0,15)мкм и 3,54 (0,14)мкм, р<0,05). Подобные изменения в виде утолщения СКМ выявлены авторами при изучении плацент в случаях беременности на фоне преэклампсии [2]. Вполне обоснованным, на наш взгляд, является представление о том, что утолщение СКМ – один из морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности [83]. Данные изменения так же подтверждаются полученными отрицательными И корреляционными связями, между показателями толщины СМК и сниженными показателями материнской гемодинамики (СОК и МОК) в период 30-34 недели гестации.

В материалах настоящего исследования, в плацентах женщин с хирургической коррекцией ВПС, напротив показатели толщины СКМ с достоверной вероятностью снижались и составили в центе -3.02 (0.17)мкм, на периферии - 2,96 (0,35) мкм. Безусловно, уменьшение толщины барьера, плацентарного разделяющего кровотоки матери плода, представляет собой проявление успешной адаптивной ворсинчатого хориона к дефициту кислорода в фетоплацентарном комплексе. При этом показатели материнской гемодинамики выявленные оставались более стабильными, расчетным путём И в условии как физиологической нарастали. Полученная отрицательная нормы корреляционная связь в период 30-34 недели гестации между толщиной СКМ и МОК центральных отделов, а так же положительная корреляция между параметрами площади капилляров и СОК и МОК центральных отделов, а так же МОК на периферии плацентарного диска - указывает на стабилизацию адаптационных процессов и включение в компенсаторный механизм периферических отделов плацент.

Патогенез перестройки терминальных отделов фетальных сосудов ворсинчатого хориона рассматривался нами с учетом сосудистостромального ремоделирования концевых отделов плаценты.

Достаточно обоснованными, на наш взгляд, являются представления о том, что в ходе гестации, начиная с первичной инвазии цитотрофобласта, и, далее на протяжении всей беременности, процессы васкуло- и ангиогенеза проходят синхронно росту и развитию плацентарных структур, при этом отвечая текущим запросам развивающегося плода [89, 109-110].

Васкулогенез представляет собой первоначальное формирование сосудов denovo из коммитированных плюрипотентных мезодермальных клеток [40, 109]. Каркас из новообразованных эндотелиальных клеток во время васкулогенеза является основой для последующих надстроек в течении ангиогенеза. Ангиогенез — это неоваскуляризация из предсуществующих кровеносных сосудов в ответ на увеличение потребности тканей в кислороде, либо на гипоксию [19, 94]. Васкулогенез происходит с 18 по 35 день после зачатия, ангиогенез с 21 дня и продолжается в течение всей беременности [75].

Изученный в ходе настоящего исследования, проангиогенный фактор роста VEGF-A, стимулирующий формирование новых сосудов и увеличение проницаемости, регистрировался чаще, \mathbf{c} обширной зоной представительства сигнальных молекул в структурных образованиях плаценты при ВПС. Причем, наиболее интенсивная экспрессия VEGF-A обнаруживалась некоррегированном В при пороке. случаях же корригированного порока показатели снижались в направлении величин группы сравнения. Полученные данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих о том, что при дефиците кислорода, вызванного экстрагенитальной патологией матери, происходит активация синтеза проангиогенного фактора роста VEGF-A [139, 146, 172, 189, 192, 228, 248, 250]. При этом, наблюдается ремоделирование сосудистого русла,

происходящее по типу усиленного формирования обильно ветвящихся, но коротких капиллярных петель.

В пользу активации компенсаторного новообразования и роста сосудистой системы ворсин хориона при гипоксии в фетоплацентарном комплексе свидетельствовали и проведенные нами иммуногистохимические исследования уровня экспрессии CD34.

Установлено, что наиболее низкие показатели данной сигнальной молекул, как правило, отмечались в группе женщин с неоперированным ВПС как в центре, так и на периферии плацент (соответственно: 28,0(7) и 24,0(13,75)%; ГС - 31,0(9,25) и 28,5(13)%, р<0,05). Напротив, в сосудах ТВ из группы с хирургической коррекцией ВПС величины экспрессии СD34 были выше в центральных отделах плаценты, а в периферических участках приближались к значениям ГС (соответственно: 34,0(14) и 26,0(12,5)*%, р<0,05 в сравнении с ГС). При этом в периферических участках плацентарного диска белковая молекула регистрировалась в ранних гемопоэтических бластах, а также в популяции клеток-предшественников фибробластов эндотелия сосудов.

Вышесказанное, вполне может свидетельствовать о формировании новых сосудистых петель в процессе стимулирования ангиогенеза, степень и локализация которого, зависела от глубины циркуляторной гипоксии при ВПС в группах плацент с коррекцией патологии и без хирургического вмешательства.

На наш взгляд, достаточно обоснованным является представление о том, что усиление экспрессии данного белка носит компенсаторный характер, поскольку верифицирует зоны расположения эндотелиоцитов капилляров ТВ [87],следовательно подтверждает факт активации ангиогенеза. Соответственно, низкий уровень экспрессии белковой молекулы CD34, отмеченный нами при некорригированном пороке, следует рассматривать как неблагоприятный прогностический маркер. Сходная закономерность выявлена и при беременности после вспомогательных репродуктивных

технологий, при переношенном и пролонгированном течении гестации и в плацентах женщин старше сорока лет [9, 96, 111-112, 124].

Поскольку процессы ангиогенеза в плаценте находятся под индуцирующим воздействием экстрацеллюлярного матрикса [245], в настоящей работе изучены морфологические и иммуногистохимические особенности его компонентов при оксидативном стрессе различной степени тяжести (1 и 2 группа плацент).

Микроскопическое исследование показало, что строму ворсинчатого дерева формировала сеть коллагеновых фибрилл, тонкие нити которых концентрическим образом окружали стенки фетальных сосудов. При некорригированном пороке сердца отмечалось усиление склеротических процессов в сравнении с физиологической гестацией. В пользу этого свидетельствовала и активация экспрессии а-SMA в миофибробластах хориона. Гиперэкспрессия данной сигнальной молекулы, на наш взгляд, отражала стимуляцию фибриллогенеза в TB плаценты. Избыточная продукция сетей актина в клеточном цитоскелете усиливала барьерную функцию плацентарной мембраны для молекулярной диффузии, тем самым затрудняя газообмен между матерью и плодом в случаях неоперированного ВПС.

Аналогичную закономерность авторы отечественных и зарубежных публикаций отмечали при изучении экспресиии α-SMA в экспериментальном фиброзе печени и в почках при нефрите Шенлейна-Геноха [21, 166, 191]. В своих работах учёные указывают на связь изоформ актина с процессами склероза.

Снижение уровня оксидативного стресса в результате хирургической коррекции порока в плацентах женщин 2 группы, сопровождалось тенденцией приближения экспрессии α-SMA к величинам группы сравнения, однако эти изменения не достигали уровня достоверности.

В ходе адаптивного ремоделирования плацентарного барьера в условиях дефицита кислорода регистрировалась содружественная реакция клеточных

коопераций и компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Имеющиеся в литературе данные подтверждают наличие тесной ассоциации миофибробластов с эластическими и коллагеновыми волокнами [215].

Коллагеновая композиция экстрацеллюлярного матрикса включала протеины различного типа, формировавшие фибриллярную 3-D сеть стромы плацентарных ворсин [245]. Основываясь на представлении динамических параметрах белковых компонентов внеклеточной стромы, их влиянии на функции мезенхимальных клеток [233] нами изучены иммуногистохимические характеристики экстрацеллюлярного матрикса плацентарной мембраны ТВ.

Так в плацентах женщин с неоперированным ВПС коллагеназация мезенхимов сопровождались появлением экспрессии Collagen III в строме опорных и промежуточных ворсин в виде тонких, местами едва заметных, слабо окрашенных волокон. Ряд авторов указывает на исчезновение в строме Collagena III и связывает это с завершением созревания плацентарного дерева [106-107,150].

Аналогичная закономерность прослеживалась учеными в плацентах тяжелой экстрагенитальной патологией. Так, женщин появление экспрессии и повышение уровня уже имеющейся - отмечено при венозной недостаточности у пациенток с варикозным расширением вен нижних конечностей, аутоиммунном тиреоидите, гестозе, диабете, сахарном диффузном токсическом зобе, бронхиальной астме, хроническом пиелонефрите [93, 106, 215]. При этом, следует подчеркнуть, что в работе Саджиной Т.В. (2008г.) посвящённой морфологическому исследованию плацент женщин с ВПС указано отсутствие экспрессии данной белковой молекулы в строме ворсин. Не вполне ясен вопрос о наличии или отсутствии его хирургической коррекции в материале, исследованном автором. [105-107]. Надо III полагать, что появление Collagen типа может свидетельствовать о неполноценном развитии стромального коркасса ТВ и негативно влиять на диффузионные способности СКМ.

Помимо Collagen III типа, важнейшим компонентом интегральной пространственной фибриллярной сети стромы ворсин, служил коллаген IV типа [212]. Наличие этого протеина в составе базальных мембран, определяло его важнейшую роль в структурно-функциональных характеристиках плацентарного барьера, разделяющего кровь матери и плода [141].

Полученные нами результаты свидетельствовали об избыточной продукции коллагена IV типа в ворсинках плацент 1 группы наблюдений, особенно в близи отложений фибриноидных масс, очагов дистрофического кальциноза и в непосредственной близости от инфарктов. Вероятно, подобные изменения отражали динамическую перестройку экстрацеллюлярного матрикса В условиях повреждения структур плацентарной мембраны при оксидативном стрессе. Сходная трансформация в композиции коллагена IV типа отмечена при гистопатологии ворсин, периваскулярной стромы и фетальных сосудов в последах пациенток с плацентарной недостаточностью [128]. В известной мере, обнаруженная нами повышенная экспрессия данного белка при некорригированных пороках сердца служила маркером структурной недостаточности плаценты.

В плацентах женщин, в анамнезе которых имелась хирургическая коррекция ВПС, наступало снижение экспрессии данного сетеобразующего белка в центральных и периферических отделах плацент. Вместе с тем, разница в удельном объеме фокусов позитивной окраски на белок в препаратах плацент 1 и 2 групп не достигала уровня достоверных различий.

Имеются достаточные основания полагать, что в условиях циркуляторной гипоксии гиперэкспрессия коллагеновых протеинов способствовала поддержанию целостности тканей ворсинчатого хориона, обеспечивала структурно-функциональные константы базальных мембран. Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса позволяло стабилизировать

структурные компоненты плацентарного барьера на фоне роста механических требований к базальным мембранам сосудов [94, 219].

Подводя итог сказанному, считаем возможным заключить, что гемодинамические расстройства в организме женщины с ВПС являются триггером морфологического ремоделирования плаценты, направленного на компенсацию изменений, обусловленных циркуляторной гипоксией в системе «мать-плацента-плод» [158-160, 162, 164, 223].

При этом, в случаях беременности на фоне порока сердца без хирургической коррекции отмечаются структурные признаки недостаточности плацентарных функций. Увеличивается удельный объем патологических процессов в плаценте, нарушается рост и дифференцировка фетальных сосудов ворсин хориона, отмечается активация коллагенообразования в экстрацеллюлярном матриксе, базальных мембранах на уровне плацентарного барьера. Биомаркеры «срыва» механизмов плаценты, свидетельствует о нарушении обмена веществ и газов через плацентарную мембрану, позитивно коррелируют с дефицитом репродуктивного и соматического здоровья беременных данной группы, высокой частотой неонатальных патологий новорожденных.

ВПС Прегравидарная хирургическая стимулировала коррекция развертывание компенсаторно-приспособительных процессов В мультикомпонентной системе тканей плацентарного барьера. Активация содружественной перестройкой неоангиогенеза c экстрацеллюлярного матрикса способствовала новому уровню гомеостаза фетоплацентарного комплекса. Формирование измененного, в соответствии с новыми реалиями, «морфотипа» плацент пролонгировало гестацию, внутриутробное развитие плода на уровне динамических констант, приближенных к физиологической норме. Роды, наступившие в срок, сопровождались рождением живых детей с более высокими антропометрическими параметрами, без признаков перинатальной патологии.

выводы

- 1. Социальный портрет родильниц с врождёнными пороками сердца неоперированных характеристики имел сходные В группах И корригированных ВПС. В структуре соматической патологии у женщин с отличие от гестаций с хирургической коррекцией $B\Pi C$, преобладали болезни пищеварительной и костно-мышечной систем, гинекологические заболевания. Беременность, протекавшая на фоне ВПС, в сравнении со случаями корригированных пороков, чаще сопровождалась осложнениями гестации и родов.
- 2. Органометрические параметры последов родильниц с ВПС, в том числе и при его хирургической коррекции, характеризовались снижением показателей массы, диаметра и площади плацентарного диска. Наблюдалось укорочение пупочного уменьшение канатика И его диаметра. Макроскопически материнской обнаруживались на поверхности дополнительные дольки, фокусы ишемических инфарктов, валик и ободок плаценты, убывающие в ряду: ВПС - корВПС - группа сравнения.
- оперативного 3. При отсутствии лечения ВПС плаценте преобладали патологические процессы: уменьшался удельный объём МВП с параллельным увеличением зоны агрегации фибриноида, дистрофического кальциноза, фокусы ишемических инфарктов; чаще выявлялась десквамация кистозная трансформация ИЦТ. Группы эпителия хаотических склерозированных ворсин, а также ворсин с признаками гиповаскуляризации преобладали в данной группе исследования. Беременность сопровождалась отрицательной корреляционной связью между утолщением СКМ и падением показателей материнской гемодинамики.
- 4. Структурная адаптация к условиям циркуляторной гипоксии при неоперированном ВПС включала в себя активное ветвление терминальных ворсин, в т.ч., с многочисленными СКУ. Терминальные ворсины характеризовались ростом численности и протяжённости СКМ. Установлено, что компенсаторная перестройка более выражена в центральных отделах

плацентарного диска. При этом ремоделирование структур ворсинчатого хориона не достигало не только физиологических характеристик, но и уровня плацент женщин с корригированным ВПС.

- 5. Гестация, протекавшая в условиях хронической циркуляторной обусловленной ВПС неоперированным гипоксии, матери, характеризовалась повышением удельного объёма зон экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) при сниженной васкуляризации ворсин (CD34). свидетельствовало о нарушении формирования ворсинчатого хориона, недостаточности ангиогенных механизмов ремоделирования. Параллельно расширялись площади коллагена III в строме терминальных ворсин, и повышалась экспрессия а-SMA в экстрацеллюлярном матриксе. Гиперэкспрессия коллагена IV типа способствовала стабилизации сосудистой стенки, однако, коллагенизация стромы затрудняла обменные процессы в плацентарном барьере.
- 6. В плацентах женщин c корригированным ВПС патоморфологические изменения встречались реже, чем при неоперированных пороках, не достигая показателей группы сравнения. Ишемические инфаркты, скопления фибриноида, солей кальция занимали меньший удельный объем cпараллельным расширением $MB\Pi$. Выраженность деструктивных изменений хориального эпителия и ИЦТ, склероза стромы, расстройств фетального кровообращения снижались, сопровождаясь мене выраженными отрицательными гемодинамическими сдвигами.
- 7. Хирургическая коррекция ВПС характеризовалась активацией неоангиогенза в ворсинах хориона. Фетальные сосуды чаще располагались на периферии ворсины с одновременным увеличением числа и протяжённости СКМ, истончением плацентарного барьера. При этом, показатели не достигали величин группы сравнения. В компенсаторный процесс только центральные, но и периферические включались не отделы

плацентарного диска, вызывая положительную корреляционную связь между показателями материнской гемодинамики и площадью капилляров.

8. ВПС В случаях корригированных отмечалась адаптивная активация неоангиогенеза: снижался удельный объем участков экспрессии VEGF-A диффузно CD34. TB И нарастала экспрессия Строма характеризовалась отсутствием экспрессии коллагена III типа, а ЭЦМ - менее заметными склеротическими изменениями, хотя и более выраженными, чем в условиях физиологической гестации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Внедрение в практическую деятельность врача-патологоанатома нормативных показателей сосудистого русла плацент с последующим определением компенсаторных типов реакций ворсинчатого дерева у женщин, страдающих циркуляторной гипоксией, обусловленной ВПС и при их хирургической коррекции, позволит более дифференцировано подходить к прегравидарной подготовке, прогнозу и целенаправленному лечению хронической плацентарной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Коваленко, В.Л.* Предотвратимость перинатальных потерь в Челябенске и Новосибирске [Электронный ресурс] / В.Л. Коваленко, Е.Л. Казачков, А.П. Надеев [и др.] // Архив патологии. 2018. №2. Режим доступа: https://doi.org/10.17116/patol20188027-10/, свободный. —Загл.с экрана. яз. рус.
- 2. Ляпин, В.М. Синцитио-капиллярные мембраны в ворсинах плаценты при ранней и поздней преэклампсии [Электронный ресурс] / В.М. Ляпин, У.Н. Туманова, А.И. Щеголев // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. Режим доступа : http://science-education.ru/ru/article/view?id=22524/, свободный. Загл.с экрана. яз. рус.
- 3. Ляпин, В.М. Хорионические кисты в плаценте при преэклампсии / В.М. Ляпин, У.Н. Туманова, А.И. Щеголев // Современные проблемы науки и образования. -2015. -№ 5. Режим доступа : http://science-education.ru/ru/article/view?id=22096. -Загл.с экрана. яз. рус.
- 4. *Паширова, Н.В.* Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с «оперированным сердцем» различной степени риска [Электронный ресурс] / Н.В. Паширова, Э.А. Казачкова // Современные проблемы науки и образования. − 2016. − № 5. − Режим доступа : http://www.science-education.ru/article/view?id=25117/, свободный. –Загл.с экрана. − яз. рус.
- 5. *Паширова, Н.В.* Современные организационные и медицинские технологии ведения беременных с «оперированным сердцем» [Электронный ресурс] / Н.В. Паширова, Э.А. Казачкова // Современные проблемы науки и образования. − 2016. − № 3. − Режим доступа : http://www.science-education.ru/article/view?id=24537/, свободный. − Загл.с экрана. − яз. рус.
- 6. Указ Президента РФ "Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года" (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс] / Министерство труда и социальной защиты населения, 2014 год. Режим доступа: https://mintrud.gov.ru/sovet/meetings/2014/4, свободный Загл.с экрана. яз. рус.

- 8. *Айламазян*, Э.К. «Старение» плаценты / Э.К. Айламазян, Е.А. Лапина, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. –№2. –С.4–10.
- 9. *Айламазян, Э.К.* Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты) / Э.К. Айламазян, В.О. Полякова, И.М. Кветной. СПб. : «Изд-во Н-Л», 2012. 176с.
- 10. *Анохин, П.К.* Принципы системной организации функций. М., Наука, 1973. C.5–61.
- 11. *Арутюнян, А.В.* Роль кислорода и его метаболитов в развитии плаценты / А.В. Арутюнян, А.В. Шестопалов, М. Акуева, М.А. Шестопалова, И.О. Буштырёва // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т. LVII В. 4 С.115-121.
- 12. *Бабиченко, И.И.* Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учебное пособие. / И.И. Бабиченко, В.А. Ковязин М.: РУДН, 2008. 109с.
- 13. *Бакашвили, Ш.Б.* Особенности гестационного процесса у женщин с пролапсом митрального клапана / Ш.Б. Бакашвили, З.Т. Бадоева, Л.В. Адамян [и др.] // Материалы X Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 29 сентября 2 октября 2009 г. С.17-18.
- 14. *Барбараш, Н.А.* Организм женщины при беременности: экстрагенитальные изменения (обзор литературы) / Н.А. Барбараш, О.Л. Барбараш, С.В. Калентьева // Охрана материнства и детства. 2005. № 2 (116). С.107-111.
- 15. *Баринова, И.В.* Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса / И.В. Баринова, Ю.Б. Котов, Г.А. Скляренко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. − 2010. − №5 − С.3-6.
- 16. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца / Е.Л. Бокерия // Рос. вестн перинатол и педиатр. -2019. -№ 64(3). -C.5-10.

- 17. *Брусиловский, А.И.* Функциональная морфология плацентарного барьера у человека / А.И. Брусиловский Киев : Здоров'я, 1976. 136с.
- 18. *Бухонкина, Ю.М.* Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с врождёнными пороками сердца / Ю.М. Бухонкина, Р.И. Стрюк, Г.В. Чижова // Дальновосточный медицинский журнал. 2010. №1. С.46-48.
- 19. *Васильев И.С.* Ангиогенез (литературный обзор) / И.С. Васильев, С.А. Васильев, И.А. Абушкин и др. // Человек. Спорт. Медицина. . 2017. Т.17. №1. С.36-45.
- 20. Ведение беременных с нарушениями ритма и проводимости / А.А. Ахобеков, А.М. Григорьян, Р.З. Какиашвили, и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. № 17(1). С. 62–67.
- 21. *Великородная, Ю. И.* Динамика изменений виментина и гладкомышечного актина при экспериментальном фиброзе печени химического генеза / Ю. И. Великородная, А. Я. Почепцов // Вестник ВолгГМУ. 2014. № 3 (51). С.55-58.
- 22. Волков, А.Е. Пренатальная диагностика патологии пуповины / А.Е. Волков // Медицинский вестник Юга России. 2011. № 2. С.38-45.
- 23. Волощук, И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.15 / Волощук Ирина Николаевна Москва, 2002. 48 с.
- 24. Волчкова, Н.С. Ведение беременных с врожденными пороками сердца / Н.С. Волчкова, С.Ф. Субханкулова, А.Ф. Субханкулова // Вестник современной клинической медицины. 2016. № 4. С.83-88.
- 25. *Воробьев, И.В.* Беременность и пороки сердца : патоморфоз, клинические аспекты, перинатальные исходы, морфология плаценты. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01 / Воробьев Иван Васильевич. Челябинск, 2017. 184с.
- 26. *Воробьев, И.В.* Особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с заболеваниями сердца / И.В. Воробьев, Э.А. Казачкова, Е.Е.Воропаева, [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. №2 (57). C74-79.
- 27. *Воробьев, И.В.* Пороки сердца у беременных женщин в свете учения о патоморфозе / И.В. Воробьев, Н.В. Паширова // Материалы V международной (XII

- итоговой) научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 70летию ЮУГМУ. – Челябинск – 2014. – С.36-38.
- 28. *Глуховец, И. Б.* Органо- и гистометрические показатели пуповины в норме и при патологии беременности / И.Б. Глуховец// Архив патологии. 2010. № 6. С.38-40.
- 29. *Глуховец, Б.И.* Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец Спб., ГРААЛЬ. 2002. 448с.
- 30. *Глуховец, Б.И.* Введение в фетальную нозологию / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец, Л.П. Перетятко // Архив патологии. -2010. № 6. С.9-11.
- 31. *Глуховец, Б.И.* Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последа в родильном стационаре / Б.И. Глуховец, Л.А. Иванова // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 4. С.224-238.
- 32. *Глуховец, Б.И.* Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последов новорожденных / Б.И. Глуховец, Л.А. Иванова // Архив патологии. 2010. N 6. C.47-49.
- 33. *Говорка*, Э. Плацента человека / Э. Говорка. Варшава: ПГМИ, 1970. 471с.
- 34. *Голиков, Р. А.* Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) / Р.А. Голиков, Д.В. Суржиков, В.В. Кислицына, В.А. Штайгер // Научное обозрение. Медицинские науки. − 2017. − № 5 − С. 20-31.
- 35. *Гребнева*, *О.С.* Морфологическая характеристика плацент после прежде временной отслойки / О.С. Гребнева, М.Ю. Зильбер, О.Г. Берлит // Фундаментальные исследования. 2014. № 10. С. 1918-1923.
- 36. *Гулькевич, Ю.В.* Патология последа человека и ее влияние на плод / Ю.В. Гулькевич, И.Ю. Маккабеева, Ю.П. Никифоров. Минск. 1968. 232с.
- 37. Давыдова, Ю.В. Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида у беременных с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца / Ю.В. Давыдова, Л.Г. Воронков, К.Г. Апресова та ін. // Український кардіологічний журнал : науково-практичний журнал. 2013. № 6. С.49-52.

- 38. Дашкевич, В.С. Допологова підготовка вагітних з вродженими вадами серця / В.Є. Дашкевич, Л.Б. Гутман, М.Є. Кирильчук, Н.І. Тофан // Здоровье женщины : всеукраинский научно-практический журнал. 2011. №3(59). С.154-156.
- 39. *Дашкевич, В.Е.* Врождённые порки сердца и беременность / В.Е. Дашкевич, М.Е. Кирильчук // Международный медицинский журнал. 2011. №1. С.79-84.
- 40. Дубовая, Е.А. Морфологическая характеристика терминальных ворсин при плацентарной недостаточности / Е.А. Дубовая, Ф.Б. Буранова, Т.А. Фёдорова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 4. С.505-510.
- 41. *Дугина, В.Б.* Структурные и функциональные различия цитоплазматических изоформ актина в немышечных клетках / В.Б Дугина // Цитология. 2012. Т.54(1). С.89.
- 42. *Егорян, Д.С.* Оптимизация подходов к ведению беременных, страдающих врождёнными пороками сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Егорян Диана Суриковна. Ростов-на-Дону, 2006. 141с.
- 43. Заболотских, И.Б. Способ определения ударного объёма сердца / И.Б. Заболотских, И.А. Станченко, А.А. Скопец // Патент РФ 2186520 (13) С1. 2002. 10с.
- 44. *Завьялова*, *О. В.* Васкулоэндотелиальный фактор роста и некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны / О.В. Завьялова, Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненков, О.А. Лукина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. В. 116. № 4. С.44-47.
- 45. *Зайнаева, Т. П.* Система «мать-плацента-плод» при экспериментальном стрессе у животных с различной прогностической стресс-устойчивостью. : дис. ... канд. мед. наук : 03.03.01 / Зайнаева Татьяна Павловна. Архангельск, 2017. 113с.
- 46. *Затикян, Е.П.* Врождённые и приобретённые пороки сердца у беременных / Е.П. Затикян. М.: Триада-Х, 2004. 304 с.
 - 47. Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб. / Росстат. Москва: 2017. 170с.
- 48. *Иванова, Л.А.* Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь / Л.А. Иванова, Е.В. Титкова // Педиатрия. 2018. T.9.- N = 1.- C.5-10.

- 49. *Ильина, Н.А.* Оптимизация акушерской помощи больным с врождёнными пороками сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ильина Надежда Анатольевна. Казань, 2012. 24 с.
- 50. *Ильина, Н.А.* Течение беременности и родов у женщин с оперированными пороками сердца / Н.А. Ильина, Ф.К. Тетелютина // Проблемы репродукции, специальный выпуск. 2012. С.64-65.
- 51. *Казачков*, *Е.Л.* Структурные особенности плацентарного ангиогенеза у женщин с кардиоваскулярной патологией: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика плацент / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, И.В. Воробьев, Н.В. Паширова // Уральский медицинский журнал. 2016. №3. С.101-106.
- 52. *Казачков, Е.Л.* Морфометрический и иммуногистохимический анализ распределения фактора роста сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты у женщин с неосложненным течением беременности и родов / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, И.В. Воробьев, Н.В. Паширова, Ю.С. Чуланова // Актуальные вопросы патологоанатомической практики : материалы науч.-практ. конф. патологоанатомов Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 70-летию Челябинского онкологического диспансера. Челябинск. 2015. С.38-42.
- 53. *Казачков*, *Е.Л*. Структурные изменения плаценты при плацентарной недостаточности у пациенток с заболеваниями сердца / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, И.В. Воробьев, Н.В. Паширова, Ю.С. Чуланова // Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Новосибирск. 2015. С. 86-89.
- Е.Л. 54. Казачков, Заболевания сердца беременность: И иммуногистохимическая характеристика плаценты / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Н.В. Паширова, И.В. Воробьев, Н.А. Онищенко, Ю.А. Фортыгина // Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы ІІ Всероссийской науч.практ. конф. международным участием «Современные подходы К

- морфологической диагностике новообразований человека» / под ред. Е.Л. Казачкова. Челябинск : ЮУГМУ, 2016. С.38-43.
- 55. *Казачков*, *Е.Л.* Ассоциация болезней у беременных женщин с «оперированным сердцем»: перинатальные исходы / Е.Л. Казачков, Н.В. Паширова, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, И.В. Воробьёв //Материалы Всероссийской научнопрактической конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.А. Глубокова. Челябинск. 2013. С.120-122.
- 56. *Казачкова, Э.А.* Особенности течения беременности и перинатальных исходов у женщин с пороками сердца умеренного и высокого риска / Э.А. Казачкова, И.В. Воробьев // Трансляционная медицина: X междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина здоровый новорожденный». СПб, 2017. С.11.
- 57. *Казачкова*, Э.А. Клинико-анамнестические детерминанты осложнений гестации у пациенток с врожденными пороками сердца различного риска. / Э.А. Казачкова, И.В. Воробьев, Е.Е. Воропаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. − 2017. − № 5. − С.44-50.
- 58. *Казачкова, Э. А.* Проявления патоморфоза у беременных с пороками сердца. / Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков, И. В. Воробьев // Саратовский научномедицинский журнал. 2017. –№ 13 (2). С.233–238.
- 59. *Казачкова, Э.А.* Обоснование необходимости профилактики плацентарной недостаточности у беременных при кардиоваскулярной патологии низкого риска / Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, И.В. Воробьев, Н.В. Паширова // Мать и дитя : материалы XVI Рос. Форума. Москва. 2015. С.87-88.
- 60. *Казачкова*, Э.А. Плацентарная недостаточность у беременных с заболеваниями сердца: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика / Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, Н.В. Паширова // Лазерные технологии в медицине: сб. науч.-практ. работ. Челябинск. 2016. С.182-185.
- 61. *Казачкова, Э.А.* Особенности анамнеза, течения беременности, состояния плаценты и перинатальная патология у женщин с «оперированным сердцем» / Э.А.

- Казачкова, Е.Л. Казачков, Н.В. Паширова // Уральский медицинский журнал. 2016. $N_{2}5.$ С. 33-40.
- 62. *Казачкова*, Э.А. Междисциплинарные аспекты особенностей течения беременности и родов у женщин с «оперированным сердцем» / Э.А. Казачкова, Н.В. Паширова, Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, И.В. Воробьев // Мать и дитя : материалы XIV Рос. Форума. Москва. 2013. С.79-80.
- 63. *Казачкова, Э.А.* Особенности течения и ведения беременности у женщин после хирургической коррекции пороков сердца / Э.А. Казачкова, Н.В. Паширова, Е.Л. Казачков // Уральский медицинский журнал. 2013. №1 (106). С. 100-106.
- 64. *Камалов*, Э. М. Оптимизация акушерской помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.01 / Камалов Эрнст Маснавиевич. Уфа, 2007. 23 с.
- 65. *Камалов*, Э. М. Современная стратегия повышения качества кардиоакушерской помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией / Э. М. Камалов, У. Р. Хамадьянов, Р. А. Утяшева // Мать и дитя: матер. І регион, науч. форума. Казань. 2007. С.62-63.
- 66. *Кветной, И.М.* Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты / И.М Кветной, Э.К. Айламазян, Е.А. Лапина, А.В. Колобов //– М.: «МЕдпресс-информ», 2005. 96с.
- 67. *Кильдиярова*, *Р.Р.* Адаптация новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии / Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова // Сборник научных трудов межрегиональной научнопрактической конфернции «IV Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель». Архангельск. 2013. С. 57-59.
- 68. *Кирельчук*, *М*.Э. Вроджені вади серця як причина материнської смертності / М.Э. Кирельчук // Репродуктивное здоровье женщины. 2008. № 2. С.97-102.
- 69. *Кирельчук*, *М*.Э Перебіг вагітності пологів та післяпологового періоду у вагітних з природжанніми пороками серця залежно від стадії серцевої недостатності / М.Э Кирельчук, Г.В. Тутченко, Л.М. Бублик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010. № 6. С66-70.

- 70. *Климова, Л.Е.* Особенности строения плацент у женщин с оперированными врожденными пороками сердца и сосудов, родоразрешенных в сроке 33-36 недель / Л.Е. Климова, Л.Е. Осипова, О.Ю. Севостьянова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2013. №11. С. 30-34.
- 71. *Кожухова, В.К.* Динамика общего периферического сопративления сосудов в течение года у женщин / В.К. Кожухова // Евразийский союз учёных. 2019. №7 (64). C4-9.
- 72. *Коваль, С.Н.* Факторы ангиогенеза при заболеваниях внутренних органов (Обзор литературы) / С.Н. Коваль, Д.К. Милославский, А.И. Снегурская, Е.Н Щенявская // Весник проблем биологии и медицины. 2012. В. 3. Том 2 (95). С.11-15.
- 73. *Ковальчук*, Π .В. Антигенные маркёры клеток иммунной системы человека. CD (Cluster Differentiation) система / Π .В. Ковальчук. М. : РГМУ МЗ и СР РФ 2005. 82 с.
- 74. *Коган, Я.Э.* Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнения / Я.Э. Коган // Практичекая медицина. 2016. №1 (59). С.22-25.
- 75. *Колобов, А.В.* Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции / А.В. Колобов, Д.И. Соколов, Л.И. Королёва [и др.] // Весник Санкт-Петербургского университета. 2008. № 2. С.157-167.
- 76. *Кочерова, В.В.* Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдалённые последствия. / В.В. Кочерова, В.А Щербак // Российский педиатрический журнал. 2015. №2. С.36-42.
- 77. *Краснопольский, В.И.* Плацентарная недостаточность и особенности индукции коллагена / В.И. Краснопольский, С.В. Савельев, С.В. Новикова [и др.]. // Материалы VIII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 3 октября-6 октября 2006 г. С.129-130.
- 78. Курманова, А.М. Иммунопатологические процессы при приэкламсии (обзор литературы) / А.М. Курманова, А.С. Дзоз, З.О. Базылбекова, Ж.А. Утешева, Н.В.

- Кравцова // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. -2015. -№ 3-4. C.6 12.
- 79. *Лысяк, Д.С.* Патофизиологические механизмы формирования плацентарной недостаточности / Д.С. Лысяк, Н.Н. Волкова // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. N = 4. C.134-137.
- 80. *Макаров, И.О.* Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учебн. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. 3-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2016. 56с. : ил.
- 81. *Медведь*, *В.И.* Основные вопросы экстрагенитальной патологии / В.И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. -2011. № 6(46). C.7-13.
- 82. *Медведь, В.И.* Профилактика осложнений беременности при экстрагенитальной патологии важнейшая задача женской консультации (обзор литературы) / В.И. Медведь, Т.В. Авраменко, О.Е Данылкив, В.Е. Исламова // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». Харьков. 2006. № 12 (720). С. 145-152.
- 83. *Мельникова, В. Ф.* Концепция плацентарной недостаточности / В. Ф. Мельникова, О. А. Аксенов, Т. А. Боронина, Р. А. Насыров // Педиатрия. 2013. $T.4.-N_{2}4.-C.28-32.$
- 84. *Милованов, А.П.* Функциональная морфология плаценты при неосложненной беременности у постоянных жительниц среднегорных районов Киргизии / А.П. Милованов, О.С. Решетникова, Е.И. Фокин и др.// Тезисы докладов конференции «Морфофункциональное состояние системы «мать плацента плод новорожденный» в экстремальных условиях. Фрунзе; 1987: 23–26.
- 85. *Милованов*, $A.\Pi$. Патология системы мать- плацента- плод. / $A.\Pi$ Милованов. M.: 1999. 448c.: ил.
- 86. *Милованов, А.П.* Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России / А.П. Милованов, А.В. Добряков // Архив патологии. $2018. \mathbb{N}2. \mathbb{C}.3$ -6.

- 87. *Милованов, А.П.* Морфология плаценты человека во II и III триместрах беременности. / А.П. Милованов, Л.М. Ерофеева, Н.В. Александрович, И.А. Золотухипа // Морфология. 2012. Т. 142, №5. С.64-67.
- 88. *Милованов*, *А.П.* Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей / А.П. Милованов, С.В. Савельев. М.: МДВ, 2006. 384 с.: ил.
- 89. *Милованов, А. П.* Цитотрофобластическая инвазия важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности. / А.П. Милованов // Архив патологии. 2019. №81(4). С.5-10.
- 90. *Мравян, С.Р.* Пороки сердца у беременных / С.Р. Мравян, В.А Петруухин, В.П. Пронина. М. : «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 160с.
- 91. *Надеев, А. П.* Экстрагенитальные заболевания, коморбидные состояния и полиморбидность при материнской смерти. / А.П. Надеев, Г.С. Карпович // Архив патологии. 2019. N 81(4). C.11-16.
- 92. *Нефедова, Н.А.* Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н.А. Нефедова, О.А. Харлова, Н.В. Данилова, П.Г. Мальков, Н.М. Гайфуллин // Архив патологии. 2016. № 2. С.55-62. doi: 10.17116/patol201678255-62
- 93. *Новикова, С.В.* Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / С.В. Новикова с соавт. под ред. член-корр. РАМН профессора В.И. Краснопольского М.: Медкнига, 2008. 298с.: ил.
- 94. *Новикова, С.В.* К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности. / С.В. Новикова, С.В. Савельев // РМЖ Акушерство, гинекология, педиатрия 2014. №14. С.1030-1033.
- 95. *Окли, С.* Заболевания сердца у беременных. / С. Окли, К.А. Уоренс [Перевод с английского]. М.: БИНОМ, 2010. 368с.: ил.
- 96. *Пальцев, М.А.* Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, В.О. Полякова. [и др.].— СПб.: Наука, 2012.- 463с.

- 97. *Паширова, Н.В.* Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с «оперированным сердцем». : дис. ...канд. мед. наук. : 14.01.01 / Паширова Надежда Валерьевна. Челябинск, 2016. 179с.
- 98. Пинаев, Г.П. Сократительные системы клетки: от мышечного сокращения к регуляции клеточных функций. / Г.П. Пинаев // Цитология. 2009. Т. 51 № 3. С.172—181.
- 99. *Питиримова*, *О.А.* Основные принципы оказания кардиохирургической помощи беременным женщинам и новорожденным с патологией сердечнососудистой системы / О.А. Питиримова, И.И. Питиримов, Е.Д. Беспалова // Детские болезни сердца и сосудов. 2007. С.14-17.
- 100. *Попова, В.С.* Изменение показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с угрозой преждевременных родов. / В.С. Попова, С.В. Хлыбова, А.В. Герасимова [и др.] // Медицинский Альманах. 2015. № 4. С.49-51.
- 101. *Проказина, Н.В.* Особенности демографического развития в центральном федеральном округе российской федерации / Н.В. Проказина, Л.М. Перевозкин // Среднерусский вестник общественных наук. 2016. Т. 11 №1 С.66-70.
- 102. *Реброва, О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О. Ю. Реброва. М.: Медиа Сфера, 2006. 305с.
- 103. *Рудаева*, *Е.В.* Врожденные пороки сердца и беременность / Е.В. Рудаева, В.Г. Мозес, В.В. Кашталап, и др. // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. T. 4. N = 3. C.102-112.
- 104. *Савельева, Г.М.* Плацентарная недостаточность. / Г. М Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава М. : Медицина, 1991. 27 с.
- 105. Сажина, Т.В. Морфологические и иммуногистохимические особенности терминальных ворсин плацент при беременности у женщин с врожденными пороками сердца / Т.В. Сажина // «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины»: сб. материалов республиканской науч.-практ. конф. Екатеринбург. 2007. С.111-113.

- 106. *Сажина, Т.В.* Структурные основы компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при экстрагенитальной патологии. : автореф. дис. д-ра мед. наук : 03.00.25 / Сажина Татьяна Вениаминовна. Новосибирск, 2009. 29с.
- 107. Сажина, Т.В. Исследование состояния экстрацеллюлярного матрикса терминальных ворсин плацент у женщин с врожденными пороками сердца / Т.В. Сажина, Т.А. Агеева // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения. Вопросы экологической патологии. Современные методы морфологической диагностики в патологоанатомической практике: мат. всероссийской научн.-практ. патологоанатомической конф. Челябинск. 2008. С.281-283.
- 108. *Сидельникова, В.М.* Гемостаз и беременность. / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенков М. : Триада-X, 2004. 208c.
- 109. *Соколов, Д.И.* Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI В. 3 С.129-133.
- 110. *Соколов, Д.И* Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты / Д.И. Соколов // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10 С.122-138.
- 111. *Соснина, А.К.* Морфофункциональные особенности плацент при многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, В.М. Болотских, В.О. Полякова / XI юбилейный международный конгресс по репродуктивной медицине. Материалы. Москва. 2017 С.231-233.
- 112. *Соснина А.К.*, Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. LXV. № 3. С.43-51.
- 113. *Соснова, Е.А.* Беременность и роды у больных с пороками сердца / Е.А. Соснова, М.В. Беришвили // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. -2015. N = 4. C.4-9.

- 114. *Стрижак, Н.В.* Течение беременности, родов, перинатальные исходы и организация акушерской помощи беременным женщинам с врожденными пороками сердца (на примере г. Красноярска). : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.33, 14.00.01 / Стрижак Наталья Владимировна. Красноярск, 2009. 20с.
- 115. *Стрижак, Н.В.* Беременность, роды и перинатальные исходы на фоне врождённых пороков сердца / Н.В. Стрижак, А.Т. Егорова // Сибирское медицинское обозрение. 2008. №5. С8-12.
- 116. *Стрижак, Н.В.* Социальный статус и соматическая патология беременных женщин с пороками сердца / Н.В. Стрижак, А.Т. Егорова, Д.А. Моисеенко // Русский мед. журн. 2016. №5. С.334-335.
- 117. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации / Р.И. Стрюк, Ю.А. Бунин, В.М. Гурьева, и др. // Российский кардиологический журнал. 2018. № 3(155). С.91—134.
- 118. *Стрюк, Р.И.* Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность. / Р.И. Стрюк М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 280с.: ил.
- 119. Тактика ведения беременности и родов при различной патологии пуповины : учеб. пособие / В. И. Бойко, Н. А. Иконописцева, И. Н. Никитина, В. Ю. Яблуновская Сумы : Сумский государственный университет, 2015. 50 с.
- 120. *Теодореску-Эксарку, И.* Физиология и патофизиология воспроизводства человека. / И. Теодореску-Эксарку, И. Думитру Бухарест : Мед изд-во, 1998. 712 с.
- 121. *Тетелютина, Ф.К.* Ранняя постнатальная адаптация детей, родившихся у матерей с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии / Тетелютина Ф.К., Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф., Сушенцова Т.В. // Информационное письмо. Ижевск. 2013. 9с.
- 122. *Тимофеев, А. В.* Конспект лаборанта-гистолога. Основы гистологического процесса / А. В. Тимофеев, М. М. Агапов, А. Н. Ваганова, В. С. Симонов // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. 64 с.

- 123. Усманова, Н.К. Взаимосвязь исходов родов и морфологических особенностей пуповины / Н.К. Усманова, Н.П. Артыкова // Вестник Авицены. 209. №3(40). С.142-149.
- 124. *Федорова*, *М.В.* Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переношенной беременности / М.В. Федорова, Т.Л. Смирнова // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С.560-563.
- 125. *Федорова*, *М.В.* Плацента и ее роль при беременности. / М.В. Федорова, Е.П. Калашникова // М.: Медицина; 1986. 253 с.
 - 126. Физиологические основы здоровья человека / Под ред. акад. Б.И. Ткаченко.
- СПб.; Архангельск: Изд. центр Северного госуд. мед. универ., 2001. 728с.
- 127. Φ илиппов, O.C. Плацентарная недостаточность / O.C. Филиппов. M. : МЕДпресс-информ, 2009. 160c. : ил.
- 128. *Хожай, Л.И.* Экспрессия контрактильных белков α-актина и миозина гладкомышечных клеток и коллагена IV типа в плаценте человека при плацентарной недостаточности в III триместре беременности. / Л.И. Хожай, В.А. Отеллин, К.М. Пожарисский, Н.Г. Павлова // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. Т. 46. № 3. 2010. C.232-237.
- 129. *Чабанова, Н. Б.* Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н.Б. Чабанова, С.И. Матаев, Т.Н. Василькова, Т.П. Шевлюкова, И.А. Трошина // Вопросы питания. $2017. T. 86. N \cdot 4. C.6-21.$
- 130. *Шабалов, Н.П.* Неонатология : Учебн. пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. т1 704с., т2– 736с.
- 131. *Шарифканова, М.Н.* Тактика ведения беременных с хирургической коррекцией пороков сердца / М.Н. Шарифканова, Э.К. Жакашева, Т.П. Занилова, [и др.] // Вестник КазНМУ. 2013. №5 (2). C14-15.
- 132. *Шехтман, М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. / М.М. Шехтман М.: Триада-Х, 2013. 896с.: ил.
- 133. *Шляхто*, *Е.В.* Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Е.В. Шляхто // 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 816 с.

- 134. *Шулькина, С.Г.* Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в диагностике функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова, В.Г. Желобов // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI. − 2016. − № 5. − С.19-24.
- 135. *Щеголев, А. И.* Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии / А.И. Щеголев, В.М. Ляпин, У.Н. Туманова, Д.Н. Воднева, Р.Г. Шмаков // Архив патологии. − 2016. − № 78(1) − С.13-18.
- 136. *Юнкеров*, *В.И*. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. ЭЛБИ-СПб, 2011. 318с.
- 137. Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И.Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 4. С.17-19.
- 138. *Abe*, *S*. Autonomic nervous function during normal pregnancy and postpartum / S. Abe, M. Toyoda, I. Yamaguchi [el al.] // Hypertens. Pregnancy. 2000. Vol. 19. P.121.
- 139. *Ali*, *L.E*. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor- 1α in the placentas of women with pre-eclampsia. /L.E. Ali, M.M. Salih, E.M. Elhassan, A A. Mohammed, I. Adam // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. -2018. Vol. 28. No. 2. P.1-5.
- 140. *Aljunaidy*, *M.M.* Maternal treatment with a placental-targeted antioxidant (MitoQ) impacts offspring cardiovascular function in a rat model of prenatal hypoxia. / M.M. Aljunaidy, J.S. Morton, R. Kirschenman, [el al.] // Pharmacological Research − 2018. − №5. − P.7.
- 141. Amenta, P. S. The extracellular matrix is an integrated unit: ultrastructural localization of collagen types I, III, IV, V, VI, fibronectin, and laminin in human term

- placenta / P.S. Amenta, S. Gay, A. Vaheri, A. Martinez-Hernandez // Collagen and related research. 1986. Vol. 6 (2). P.125-152.
- 142. *Asgari*, *M*. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics / Asgari M., Latifi N., Heris H.K., Vali H. and Mongeau L. // Scientific reports. 2017. Vol. 7 (1). P.1392.
- 143. *Aski*, *S. K.* A bibliometric analysis of Intrauterine Growth Restriction research / S.K. Aski, R. Akbari, S. Hantoushzadeh, F. Ghotbizadeh // Placenta. 2020. Vol. 95. P.106-120.
- 144. *Aughwane, R.* Micro-CT and histological investigation of the spatial pattern of feto-placental vascular density / R. Aughwane, C. Schaaf, J.C. Hutchinson, [et al.] // Placenta. 2019. Vol. 88. P.36-43.
- 145. *Autio-Harmainen, H.* Simultaneous expression of 70 kilodalton type IV collagenase and type IV collagen alpha 1 (IV) chain genes by cells of early human placenta and gestational endometrium. / H. Autio-Harmainen, T. Hurskainen, K. Niskasaari, M. Höyhtyä, K. Tryggvason // Journal of Technical Methods and Pathology. 1992. Vol. 67(2). P.191-200.
- 146. *Azliana, A.F.* Vascular endothelial growth factor expression in placenta of hypertensive disorder in pregnancy. / A.F. Azliana, M.R. Zainul-Rashid, S.F. Chandramaya, W.I. Farouk, A. Nurwardah, Y. P. Wong, G.C. Tan // Indian journal of pathology & microbiology. 2017. Vol. 60 (4). P.515-520.
- 147. *Bagheri*, A. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage / A. Bagheri, P. Kumar, A. Kamath, P. Rao // Bratislava medical journal 2017. Vol. 118 (5). P.258-264.
- 148. *Bedir Findik*, *R*. Vitamin D deficiency and placental calcification in low-risk obstetric population: are they related? / R. Bedir Findik, A.O. Ersoy, V. Fidanci, Y. Tasci, Y. Helvacioglu, J. Karakaya // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. Vol. 29 (19). P.3189-3192.
- 149. *Bella, J.* Fibrillar Collagens. / J. Bella, D.J. Hulmes // Sub-cellular biochemistry. 2017. № 82. P.457-490.

- 150. *Benirschke*, *K*. Pathology of the Human placenta / K. Benirschke, G.J. Burton, R.N. Baergen 6th ed. –Springer, 2012. 1070 p.
- 151. *Bhatia*, *J*. Immediate metabolic consequences of intrauterine growth restriction and low birth weight. / J. Bhatia, A. Gates // Nestle Nutr. Inst. Workshop. 2013. № 74. P.157-164.
- 152. *Bhuvanesh*, *T*. Collagen type-IV Langmuir and Langmuir-Schäfer layers as model biointerfaces to direct stem cell adhesion / T. Bhuvanesh, R. Machatschek, L. Lysyakova, K. Kratz, B. Schulz, N. Ma, A. Lendlein // Biomedical Materials. 2019. Vol. 14 (2). P. 024101.
- 153. *Bischof, P.* The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon / P. Bischof, I. Irminger-Finger // The international journal of biochemistry & cell biology. $-2005. N_{\odot} 37. P.1-16.$
- 154. *Blickstein, I.* Implications of differences in coiling indices at different segments of the umbilical cord / I. Blickstein, Y. Varon, E. Varon // Gynecol. Obstet. Invest. 2001. Vol. 523. P. 203-206.
- 155. *Borowicz, P.* «Placental programming»: more may still be less/ P. Borowicz// J.Physiol.–2010 Vol. 2. P.588-393.
- 156. Buehlmeyer, A. The volume of villi with γ -sm-actin positive perivascular cells correlates with placental weight and thickness / A. Buehlmeyer, N. Barapatre, C. Schmitz [et al.] // Placenta. 2019. Vol. 85. P.24-31.
- 157. *Burton*, *G.J.* Nutrition of the human fetus during the first trimester / G.J. Burton, J. Hempstock, E. Jauniaux // Placenta. 2001. № 22. P. 70-76.
- 158. *Burton, G.J.* Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies / G.J. Burton, J. Hempstock, E. Jauniaux // Reprod. Biomed. Online -2003. N = 6. P.84-96.
- 159. *Burton, G.J.* Hypoxia-reoxygenation: a potential source of placental oxidatives stress in normal pregnancy and preeclampsia / G.J. Burton, T.H. Hung// Fetal and Maternal Medical Review. 2003. –Vol. 14. P. 97-117.
- 160. Burton, G.J. What is the placenta? / G.J. Burton, E. Jauniaux // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015. Vol. 213(4 Suppl):S6.e1-S8.

- 161. *Burton, GJ.* Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent? / G.J. Burton, E. Jauniaux // Frontiers in physiology. 2018. Vol. 4. P.373.
- 162. *Burton, G. J.* Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. / G.J. Burton, E. Jauniaux // American journal of obstetrics and gynecology. 2018. Vol. 2. P.S745-S761.
- 163. *Cassina, M.* Human teratogens and genetic phenocopies. Understanding pathogenesis through human genes mutation / M. Cassina, G.A. Cagnoli, D. Zuccarello, E. Di Gianantonio, M. Clementi // Eur J Med Genet. 2017– Vol. 60(1) P.22-31.
- 164. *Catov*, *J. M.* Preterm birth with placental evidence of malperfusion is associated with cardiovascular risk factors after pregnancy: a prospective cohort study. / J. M. Catov, M. F. Muldoon, S. E. Reis, [et al] // BJOG. -2018. $-N_{\odot}$ 6 P.1009-1017.
- 165. *Chen, K.H.* The role of preterm placental calcification on assessing risks of stillbirth / K.H. Chen, K.M. Seow, L.R.Chen // Placenta. 2015. Vol. 36 (9). P.1039-1044.
- 166. *Cherng, Sh.* Alpha-Smooth Muscle Actin (α-SMA) / Sh. Cherng, J. Young, H. Ma // The Journal of American Science. 2008. Vol. 4 P.7-9.
- 167. Cheung, C.Y. Effects of maternal western-style diet on amniotic fluid volume and amnion VEGF profiles in a nonhuman primate model. / C.Y. Cheung, V.H.J. Roberts, A.E. Frias, R.A. Brace // Physiological Reports. 2018. Vol. 6 (20) Pe13894.
- 168. *Chou, H. H.* Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. / H.H. Chou, M.J. Chiou, F.W. Liang, [et al]. CMAJ. 2016. № 6. P.E438-E446.
- 169. *Connolly, H. M.* Pregnancy in women with congenital heart disease / H.M. Connolly // Current Cardiology Reports. 2005. Vol. 7. (4). P.305-309.
- 170. *Datta, S.* Obstetric Anesthesia Handbook / S. Datta, B.S. Kodali, S. Segal. 5th ed. The USA: Springer-Verlag New York, 2010. 480 p.
- 171. *Devisme*, *L*. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia / L. Devisme, B. Merlot, A. Ego, V. Houfflin-Debarge, P. Deruelle, D. Subtil // Int J Gynaecol Obstet. 2013. Vol. 120 (2). P.165-168.

- 172. *Dong*, *P.P.* Association of vascular endothelial growth factor expression and polymorphisms with the risk of gestational diabetes mellitus. /P.P. Dong //Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2018. Vol. 33 (2). P.22686.
- 173. *Drăgoi, G. S.* Forensic significance of phenotypical transformations of villus terminalis in human placenta / G.S. Drăgoi, E. Pătrașcu, I. Dincă, M.M. Botoran, P.R. Melinte // Romanian Journal of Legal Medicine. − Vol. XXV. − № 25. − 2017. − P.131-139.
- 174. *Dragoi*, *G.S.* Collagen III (Reticulin) A Location Marker of Pre-Sinusoid Arteriole Sphincters in the Villous System of Human Placenta / G.S. Drăgoi1, E. Pătrașcu, I. Marinescu, E. Dincă, P.R. Melinte // Journal of Forensic Research. 2017. Vol. 8 (2). P.1000373.
- 175. *Elkayam*, *U*. How to Predict Pregnancy Risk in an Individual Woman With Heart Disease. / U. Elkayam // Journal of the American College of Cardiology. 2018. Vol. 71 (21). P.2431-2433.
- 176. *Elston*, *M*. Transposase-mediated gene modulation in the placenta. / M. Elston, J. Urschitz // Placenta. 2017. № 59. P.S32-S36.
- 177. *Fajersztajn, L.* Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming / L. Fajersztajn, M.M. Veras // Birth Defects Research. 2017. №109(17). P.1377-1385.
- 178. Faye-Petersen, O.M. Handbook of Placental Pathology / O.M. Faye-Petersen, D.S. Heiier, V.V. Joshi. 2nd ed. United Kingdom: Taylor &Francis Group, 2006. 328p.
- 179. *Fekete*, *A*. Chronic vasodilation produces plasma volume expansion and hemodilution in rats: consequences of decreased effective arterial blood volume / A. Fekete, J.M. Sasser, C. Baylis // American Journal of Physiology. − 2011. − № 300 (1). − P.F113–F118.
- 180. *Foeller, M.E.* Maternal Congenital Heart Disease in Pregnancy. / M.E. Foeller, T.M. Foeller, M. Druzin // Obstet Gynecol Clin North Am. 2018. Vol. 45(2). P.267-280.

- 181. *Fowden, A.L.* The placenta and intrauterine programming / A.L. Fowden, A.J. Forhead, P.M. Coan, G.J. Burton // Journal of Neuroendocrinology. − 2008. − № 4. − P.439–450.
- 182. *Frendo, J.-L.* Involvement of Connexin 43 in human trophoblast cell fusion and differentiation / J.-L. Frendo, L. Cronier, G. Bertin, [et al.] //Journal of Cell Science. − 2003. − № 116. − P.3413-3421.
- 183. *Frendo, J.-L.* Modulation of copperzinc Superoxide Dismutase expression and activity with in vitro differentiation of human villous cytotrophoblast / J.-L. Frendo, P. Thérond, J. Guibourdenche, [et al] // Placenta. − 2000. − №21. − P.773-781.
- 184. *Goldman-Wohl*, *D*. United we stand not dividing: the syncytiotrophoblast and cell senescence. / D. Goldman-Wohl, S. Yagel // Placenta. 2014. Vol. 35 (6). P.341-344.
- 185. *Graf, R.* Molecular anatomy of the perivascular sheath in human placental stem villi: contractil apparatus and its association to the extracellular matrix. / R Graf; D Matejevic; D Schuppan; H Neudeck; M Shakibaei; K Vetter // Cell and Tissue Research. 1997. Vol. 290 (3). P.601-607.
- 186. *Gumina, D. L.* Endothelial Progenitor Cells of the Human Placenta and Fetoplacental Circulation: A Potential Link to Fetal, Neonatal, and Long-term Health / D.L Gumina, E.J. Su // Front Pediatr. 2017. Vol. 15(5). P.41.
- 187. *Hay, E.* Differential expression of several factors involved in placental development in normal and abnormal condition / Hay E, Lucariello A, Contieri M, [et al.] // Placenta. 2020. Vol. 95. P.1-8.
- 188. *Hunter, L. E.* Prenatal screening for structural congenital heart disease. / L.E. Hunter, J.M. Simpson // Nature Reviews Cardiology. 2014. Vol. 11 (6). P.323-334.
- 189. *Istrate, M.* Highlighting the R1 and R2 VEGF receptors in placentas resulting from normal development pregnancies and from pregnancies complicated by preeclampsia. / M. Istrate, C. Mihu, S. Şuşman, [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. 2018. Vol. 59 (1). P.139-146.
- 190. *Jaworski*, *J*. Microtubule plus-end tracking proteins in differentiated mammalian cells / Jaworski J., Hoogenraad C.C., Akhmanova A. // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2008. Vol. 40 (4). P 619—637.

- 191. *Kawasaki, Y.* Renal expression of alpha-smooth muscle actin and c-Met in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis. / Kawasaki Y, Imaizumi T, Matsuura H [et al.] // Pediatric Nephrology. 2008. Vol. 23 (6). P.913-919.
- 192. *Keshavarzi*, *F*. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. / F. Keshavarzi, M. Shahrakipoor, B. Teimoori, [et al.] // Clinical and Experimental Hypertens. 2019. Vol. 41 (3). P.274-279.
- 193. *Khoshnoodi*, *J.* Mammalian collagen IV / J. Khoshnoodi, V. Pedchenko, B.G. Hudson // Microscopy research and technique. 2008. Vol. 71 (5). P.357-370.
- 194. *Kim, M.* VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy / M. Kim, H.J. Park, J.W. Seol, [et al.] // EMBO Molecular Medicine. 2013. Sep. 5(9). P.1415-30.
- 195. *Kim*, *S.Y*. Cardiovascular outcomes of pregnancy in Marfan's syndrome patients: A literature review. / S.Y. Kim, D.S. Wolfe, C.C. Taub // Congenital Heart Disease. 2018. Vol. 13 (2). P.203-209.
- 196. *Lameijer*, *H*. Biological versus mechanical heart valve prosthesis during pregnancy in women with congenital heart disease. / H. Lameijer, Y.J. Van Slooten, M.R.M. Jongbloed, [et al.] // International Journal of Cardiology. 2018. Vol. 268. P.106-112.
- 197. *Langston-Cox*, A. Sulforaphane improves syncytiotrophoblast mitochondrial function after in vitro hypoxic and superoxide injury / Langston-Cox A, Muccini AM, Marshall SA, [et al.] // Placenta. 2020. Vol. 96 P.44-54.
- 198. *Lewis, R. M.* Placental perfusion and mathematical modeling / R.M. Lewis, J.K. Cleal, B.G. Sengers // *Placenta.* 2020. Vol. 93. P.43-48.
- 199. *Lima, F. V.* National Trends and In-Hospital Outcomes in Pregnant Women With Heart Disease in the United States. / F.V. Lima, J. Yang, J. Xu, K. Stergiopoulos // The American Journal of Cardiology. 2017. Vol. 119 (10). P.1694-1700.
- 200. *Lin, S.* Maternal ambient heat exposure during early pregnancy in summer and spring and congenital heart defects A large US population-based, case-control study. / S. Lin, Z. Lin, Y. Ou, [et al.] // Environment International. − 2018. − № 118. − P.211-221.

- 201. *Loukeris, K.* Syncytial knots as a reflection of placental maturity: reference values for 20 to 40 weeks' gestational age / K. Loukeris, R Sela, RN Baergen // Pediatr. Dev. Pathol. 2010. Vol. 13 (4). P.305-309.
- 202. *Lu*, *H*. Nanobacteria may be linked to calcification in placenta / H. Lu, Y.N. Guo, S.N. Liu, D.C. Zhang // Ultrastructural Pathology. 2012. Vol. 36(3). P.160-165.
- 203. *Lu*, *H*. Isolation, cultivation and identification of nanobacteria from placental calcification / H. Lu, Y.N. Guo, S.N. Liu, H. Zhu, D.C. Zhang // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2012. Vol. 25 (11). P.2182-2185.
- 204. *Ma*, *C*. Lysosome-targeted two-photon fluorescent probe for detection of hypobromous acid in vitro and in vivo. / C. Ma, M. Ma, Y. Zhang, [et al.] // Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. − 2019. − № 212. − P.48-54.
- 205. *Matheson, H.* Morphological and molecular changes in the murine placenta exposed to normobaric hypoxia throughout pregnancy. / H. Matheson, J.H. Veerbeek, D.S. [et al.] // The Journal of Physiology. 2016. Vol. 594 (5). P.1371-1388.
- 206. *Matsumura*, *S.* Biochemical and immunohistochemical characterization of the isoforms of myosin and actin in human placenta / S. Matsumura, K. Sakurai, T. Shinomiya // Placenta. 2011. Vol. 32 (5). P.347-355.
- 207. *Meyers, M.A.* Biological materials: Structure and mechanical properties/ M.A. Meyers, P.-Y. Chen, A. Y.-M. Lin, Y. Seki // Progress in Materials Science. Vol. 53 (1). 2008. P.1-206.
- 208. *Miremberg, H.* The association between isolated oligohydramnios at term and placental pathology in correlation with pregnancy outcomes / H. Miremberg, E. Grinstein, H.G. Herman, [et al.] // Placenta. 2020. Vol. 90. P.37-41.
- 209. *Mutema*, *G*. Numerical criteria for the diagnosis of placental chorangiosis using cd34 immunostaining/ G. Mutema J. Stanek // Trophoblast Research. 1999 Vol. 13. P.443-452.
- 210. *Nadkarni*, *N. A.* Gelsolin is an endogenous inhibitor of syncytiotrophoblast extracellular vesicle shedding in pregnancy. / N.A. Nadkarni, A. Rajakumar, N. Mokhashi [et al.] // Pregnancy Hypertension. 2016. Vol. 6 (4). P.333-339.

- 211. *Nanaev*, *A.K*. Confocal and conventional immunofluorescent and immunogold electron microscopic localization of collagen types III and IV in human placenta. / A.K Nanaev, V.S. Rukosuev, V.P. Shirinsky, A.P. Milovanov et al. // Placenta. 1991. Vol. 12 (6). P.573-595.
- 212. *Oefner*, *C. M.* Collagen type IV at the fetal-maternal interface / C.M. Oefner, A. Sharkey, L. Gardner [et al.] // Placenta. 2015. Vol. 36 (1). P.59-68.
- 213. *Okada, M.A* A current perspective of canstatin, a fragment of type IV collagen alpha 2 chain. / M. Okada, H. Yamawaki // J Pharmacol Sci. 2019. Vol. 139 (2). P.59-64.
- 214. *Oltra*, *L*. Trophoblast-induced spiral artery remodelling and uteroplacental haemodynamics in pregnant rats with increased blood pressure induced by heme oxygenase inhibition / L. Oltra, V. Reverte, B. Garcés, [et al.] // Placenta. 2020. Vol. 89. P.91-98.
- 215. *Ortega, M.A.* Remodelling of collagen fibres in the placentas of women with venous insufficiency during pregnancy / M.A. Ortega, Á. Asúnsolo, M.J. Álvarez-Rocha [et al.] // Histology and Histopathology. 2018. Vol. 33 (6). P.567-576.
- 216. *Parks*, *W.T.* Manifestations of Hypoxia in the Second and Third Trimester Placenta. / W. T. Parks // Birth Defects Research. 2017. № 109. P.1345-1357.
- 217. *Phillips*, *S* Congenital Heart Disease and Reproductive Risk: An Overview for Obstetricians, Cardiologists, and Primary Care Providers / S. Phillips, M. Pirics // Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. − 2017. − № 13 (4). − P.238-242.
- 218. *Plesinac*, S. Pregnancy after heart surgery challenges. / S. Plesinac, I. Pilić, I. Babović // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2016. №43 (1). P.48-51.
- 219. *Pöschl*, *E*. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development / E. Pöschl, U. Schlötzer-Schrehardt, B. Brachvogel, [et al.] // Development (Cambridge, England). 2004. Vol. 131 (7). P.1619-1628.
- 220. *Predanic, M.* Antenatal umbilici coiling index and Doppler flow characteristics / M. Predanic, S.C. Perni, F.A. Chervenak // Ultrasounc Obstet. Gynecol. -2006. Vol. 28. No 5. P. 699 703

- 221. *Price*, *H. R.* Umbilical cord as an analytical matrix A technical note / Price HR, Chehroudi C, Knight SJ, [et al.]// Placenta. 2020. Vol. 90. P.42-44.
- 222. Ranjan, R. Impact of prosthetic heart valves on pregnancy in Bangladeshi women / R. Ranjan, D. Adhikary, S.K. Saha, [et al.] // Perfusion. 2019. Vol. 34(6). P.446-452.
- 223. *Redline*, *R.W.* Fetal vascular malperfusion, an update / R.W. Redline, S. Ravishankar // APMIS. 2018. Vol. 137 (7). P.561-569.
- 224. *Reimer*, *M*. Syncytial nuclear aggregates as markers for villous maturation in placentas from preterm birth / M. Reimer // Biomedical and Health Sciences Research. 2016. Vol. 6. P.202-211.
- 225. *Rodríguez-Rodríguez, P.* Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. / P. Rodríguez-Rodríguez, D. Ramiro-Cortijo, C.G. Reyes-Hernández [et al.] // Front Physiol. 2018. Vol. 23 (9). P.602.
- 226. *Romeo, J.L.R.* Outcomes of Pregnancy After Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction With an Allograft Conduit. / J.L.R. Romeo, J.J.M. Takkenberg, J.W. Roos-Hesselink, [et al.] // Journal of American College of Cardiology. − 2018. − № 71(23). − P.2656-2665.
- 227. *Saarikangas*, *J.* Regulation of the actin cytoskeleton-plasma membrane interplay by phosphoinositides. / J. Saarikangas, H. Zhao, P. Lappalainen // Physiological Review. 2010. Vol. 90 (1). P.259-289.
- 228. *Sáez, T.* Fetoplacental endothelial exosomes modulate high d-glucose-induced endothelial dysfunction. / T. Sáez, P. de Vos, J. Kuipers, L. Sobrevia, M.M. Faas // Placenta. 2018. Vol. 66 (6). P.26-35.
- 229. *Sander, K. N.* Pharmacological profile of vascular activity of human stem villous arteries / Sander KN, Ali TY, Warren AY, [et al.] Placenta. 2019. Vol. 88. P.12-19.
- 230. *Sankar*, *K.D.* Vasculosyncytial membrane in relation to syncytial knots complicates the placenta in preeclampsia: a histomorphometrical study / K.D. Sankar, P.S. Bhanu, S. Kiran, B.A. Ramakrishna, V. Shanthi // Anatomy & Cell Biology. 2012. Vol. 45 (2). P.86-91.

- 231. *Sati*, *L*. Arrangement of collagen fibers in human placental stem villi. / L. Sati, A.Y. Demir, L. Sarikcioglu, R. Demir // Acta Histochem. 2008. Vol. 110 (5). P.371-379.
- 232. *Schoots*, *M. H.* Oxidative stress in placental pathology. / M. H. Schoots, S. J. Gordijn, S. A. Scherjon, [et al.] // Placenta. 2018. № 69. P.153-161.
- 233. *Schwarzbauer*, *J.* Basement membranes: Putting up the barriers / J. Schwarzbauer // Current Biology. 1999. Vol. 9 (7). P.242-244.
- 234. *Sferruzzi-Perri*, A. N. Assessment of Placental Transport Function in Studies of Disease Programming / A. N.Sferruzzi-Perri // Methods in Molecular Biology. 2018. № 1735. P.239-250.
- 235. *Silversides, C. K.* Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. / C. K. Silversides, J. Grewal, J. Mason, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2018. Vol. 71 (21). P.2419-2430.
- 236. *Sharashenidze*, A. Morphological changes of rat placenta in different periods of pregnancy under modeled preeclampsia. / A. Sharashenidze, L. Kikalishvili, T. Turmanidze, T. Sanikidze // Georgian Medical News. − 2016. − № 253. − P.115-120.
- 237. *Smith, S.D.* Changes in vascular extracellular matrix composition during decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. / S. D. Smith, G. H. Choudhury, P. Matos, [et al.] // Histology and Histopathology. 2016. V. 31 (5). P.557-571.
- 238. *Strong*, *T. H.* The umbilical-coiling index / T.H. Strong, D.L. Jarles, J.S. Vega, D.B. Feldman // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 40, № 1. P. 29 32.
- 239. *Struzik*, *J*. Manipulation of Non-canonical NF-κB Signaling by Non-oncogenic Viruses. / Struzik J·, Szulc-Dąbrowska L. // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2018. Vol. 67 (1). P.41-48.
- 240. *Sun*, *C*. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? / C. Sun, K.M. Groom, C. Oyston, et al. // Placenta. 2020. Vol. 96 –: P.10-18.
- 241. Turienzo, A. Prevalence of candidate single nucleotide polymorphisms on p53, IL-11, IL-10, VEGF and APOE in patients with repeated implantation failure (RIF) and pregnancy loss (RPL) / Turienzo A., Lledó B., Ortiz JA., Morales R., Sanz J., Llácer J., Bernabeu R. // Hum Fertility (Cambridge, England). 2020. Vol.23(2). P.117-122.

- 242. *Ueland, K.* Pregnancy and cardiovascular disease. / K. Ueland // The Medical Clinics of North America. 1977. Vol. 61 (1). P.17-41.
- 243. *Vandré*, *D.D*. A placental sub-proteome: the apical plasma membrane of the syncytiotrophoblast. / D.D. Vandré, W.E. Ackerman 4th, A. Tewari [et al.] // Placenta. 2012. Vol. 33 (3). P.207-213.
- 244. *Varga*, *I*. Analysis of maternal circulation and renal function in physiologic pregnancies: parallel examinations of the changes in the cardiac output and the glomerular filtration rate. / I. Varga, J.Jr. Rigo, P. Somos, J.G. Joo, B. Nagy // The Journal of Maternal- Fetal Medicine. $-2000. N_{\odot}9. P.97-104.$
- 245. *Vizza*, *E*. 3-D ultrastructural distribution of collagen in human placental villi at term in relation to vascular tree / E. Vizza, S. Correr, F. Barberini [et al.] // Journal of Reproduction and Development. 2005. Vol. 51 (4). P.433-443.
- 246. *Warnes, C.A.* Pregnancy and Delivery in Women With Congenital Heart Disease. / C.A. Warnes // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. 2015. № 79(7). P.1416-1421.
- 247. *Wheeler, K.C.* VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. / K.C. Wheeler, M.K. Jena, B.S. Pradhan, [et al.] // Public Library of Science one. 2018. Vol. (1). P.11.
- 248. *Xiong, Z-H.* Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on preserving the morphology and angiogenesis of placenta in rats with preeclampsia. / Z.-H. Xiong, J. Wei, M.-Q. Lu, M.-Y. Jin, H.-L. Geng // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018. Vol. 105. P.1240-1247.
- 249. *Zamudio*, *S*. The placenta at high altitude / S. Zamudio // High. Alt. Med. Biol. 2003. Vol.4.– №2.– P.171–191.
- 250. Zeng, Y. miR-150-5p mediates extravillous trophoblast cell migration and angiogenesis functions by regulating VEGF and MMP9 / Y. Zeng, L. Wei, M.S. Lali, [et al.] // Placenta. 2020 Vol. 93. P.94-100.