

РУДЮК ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА

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

3.3.2 – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор

Решетникова
Ольга Сергеевна

Оппоненты

Баринова Ирина Владимировна

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

Руденко Екатерина Евгеньевна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный Медицинский университет им. Сеченова»; кафедры им. академика А.И. Струкова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Защита состоится «___» _____ 20__ года в ___ на заседании диссертационного совета (24.1.177.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» и на сайте www.morfolhum.ru

Автореферат разослан «___» _____ 20__
Ученый секретарь

диссертационного совета:
доктор биологических наук

Косырева Анна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современная демографическая ситуация в Российской Федерации характеризуется кризисными явлениями, сопровождающимися падением рождаемости и снижением продолжительности жизни населения страны (**Проказина Н.В., 2016**). В связи с этим, правительством РФ объявлены ряд инициатив, направленных на повышение рождаемости и заботу о будущем поколении россиян. Становится очевидным, что позитивные сдвиги возможны при активном участии системы здравоохранения страны в решении проблем профилактики осложнений беременности, снижения перинатальной заболеваемости и смертности (**Милованов А.П., 2018, Надеев А.П., 2019**).

Акушерская практика свидетельствует, что важнейшей причиной патологического течения гестации являются экстрагенитальные заболевания матери (**Hay E., 2020**). Среди них ведущее значение имеет сердечно-сосудистая патология. Частота её по данным разных авторов колеблется, нередко превышая 50% (**Милованов А.П., 2018, Надеев А.П., 2019**).

Врождённые и приобретенные пороки сердца - наиболее распространенные нозологические формы сердечно-сосудистых заболеваний в периоде гестации, с заметной тенденцией роста их частоты (**Воробьев И.В., 2017, Дашкевич В.Е., 2011, Стрюк Р.И., 2018**). Этому во многом способствуют успехи кардиохирургии, расширяющие возможности реализации материнства у данного контингента пациенток (**Воробьев И.В., 2014, Казачкова Э.А., 2016, Мравян С.Р., 2010, Паширова Н.В., 2016**).

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 (**Стрюк Р.И., 2018**). И если в норме её адаптационные возможности позволяют компенсировать меняющиеся условия гемодинамики, то у женщин с ВПС высока вероятность развития процессов дизадаптации системы кровообращения (**Давыдова Ю.В., 2011, Казачков Е.Л., 2016, Милованов А.П., 2018, Мравян С.Р., 2010, Datta S., 2010**).

Изменение гомеостаза материнского организма в условиях циркуляторных расстройств стимулирует компенсаторно-приспособительные процессы в фетоплацентарном комплексе, успешность которых влияет на исход беременности и родов (**Милованов А.П., 2012, Aski S.K., 2020, Burton G.J., 2018, Hay E., 2020, Lewis R.M., 2020, Sun C., 2020**). Так, недостаточность адаптационных резервов плаценты при беременности, осложнённой ВПС, сопровождается высоким риском перинатальных потерь (**Иванова Л.А., 2018, Казачкова Э.А., 2017**). Напротив, адекватное структурно-функциональное ремоделирование ворсинчатого хориона лежит в основе позитивного прогноза рождения жизнеспособного ребенка даже при наличии у матери ВПС (**Воробьев И.В., 2017, Паширова Н.В., 2016**).

Вместе с тем, многие вопросы сущности и механизмов морфофункциональной перестройки васкуляризации ворсин при гестации на фоне ВПС у беременных женщин остаются не вполне изученными (**Воробьев И.В., 2017, Егорян Д.С., 2006, Ильина Н.А., 2012, Камалов Э.М., 2007, Паширова Н.В., 2016, Стрижак Н.В., 2009**). 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 структурно-функциональные характеристики фетоплацентарного комплекса описано в отечественных и зарубежных научных публикациях, имеющих как фундаментальный, так и прикладной характер. В большинстве работ рассматриваются процессы адаптации плаценты в ответ на патологические изменения, обусловленные гемической, токсической и гипоксической гипоксиями материнского организма (**Глуховец Б.И., 2002, Милованов А.П., 1999, Ali L.E., 2018, Aljunaidy M.M., 2018, Burton G.J., 2003, Fajersztajn L., 2017, Matheson H., 2016, Parks W.T., 2017**).

Циркуляторная гипоксия, как стимул компенсаторно-приспособительных реакций в плацентарном звене системы «мать-плацента-плод», 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 (**Егорян Д.С., 2006, Ильина Н.А., 2012, Казачков, Е.Л., 2016**). 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 (**Воробьев И.В., 2017, Паширова Н.В., 2016**). Однако в большинстве научных работ плацента изучалась в контексте акушерско-гинекологического профиля беременных с ВПС, без подробного рассмотрения морфогенеза структурных изменений.

Резюмируя сказанное, считаем, возможным заключить, что выбранное нами направление морфологического исследования особенностей стромально-сосудистого ремоделирования при 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 VEGF-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-патологоанатомом разработанных морфологических и иммуногистохимических критериев повреждения и адаптации ворсинчатого хориона позволит объективизировать патологоанатомическую диагностику гипоксических состояний в фетоплацентарном комплексе. Материалы исследования могут быть 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 развития 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 отечественных и зарубежных авторов по патологической анатомии, эмбриологии, плацентологии, акушерству и гинекологии. В результате систематизации и анализа материалов публикаций была сформулирована цель работы – установление механизмов повреждения и адаптивно-сосудистого ремоделирования фетоплацентарной системы при циркуляторной гипоксии, обусловленной ВПС у матерей и при их хирургической коррекции. В работе применены морфологические методы, в том числе: гистологические, стереоморфометрические, иммуногистохимические, а также методы статического анализа.

Объектом исследования явились плаценты, полученные после срочных самопроизвольных родов у 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 клинικο-морфологическим 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 с 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. 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. При нормальном распределении непрерывной случайной величины использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В случаях отсутствия нормального распределения признаков использовали непараметрическим критерий Манна-Уитни. Для анализа линейной связи вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения и результаты проведенного исследования были доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы 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 научно-практической 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 2019г.); 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 изучены и обобщены современные данные источников литературы по теме диссертации. Проведено планирование и реализация исследования со статистической обработкой данных, обобщением и анализом полученных результатов, подготовкой материалов публикаций и докладов.

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 методов, 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. 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.

Материалы и методы исследования.

Работа выполнена на материале 54 плацент, рождённых от матерей в сроке гестации 38-40 недель. Сбор и обработку данных проводили в период 2009-2013г.г. на базе родильного дома Луганской областной клинической больницы (Украина), специализирующегося на оказании помощи женщинам с экстрагенитальной патологией. Материал основной группы – 39 плацент женщин, у которых беременность протекала на фоне ВПС, в том числе: 1 группа – 20 плацент женщин, с гестацией, осложнённой неоперированным ВПС; 2 группа – 19 плацент женщин, у которых имела место хирургическая коррекция ВПС. Выборка материала для группы сравнения (ГС) осуществлялась на базе Луганского родильного дома №3. ГС - составила 15 плацент женщин с физиологическим течением беременности и родов, наступивших в срок. План исследования был одобрен этическим комитетом ГУ «ЛГМУ», с учетом данных информированного согласия в каждом случае.

Поведен ретроспективный анализ медицинской документации 54 пациенток основной группы и ГС. На основе данных анкетирования женщин, а так же изучения 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; наличие экстрагенитальной и гинекологической патологии; осложнения течения беременности и родов; состояние ЧСС и АД (при первичном обращении, в период гестации 30-34 недели и в раннем послеоперационном периоде); оценка по шкале Апгар и массо-ростовые показатели новорожденных. На основании полученных данных были рассчитаны: пульсовое артериальное давление (пАД), систолический объём крови (СОК) по модифицированной формуле Старра и минутный объём крови (МОК).

Макроскопическое и органомерметрические исследования последа проводили по общепринятой методике. Вычисляли плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) – отношение массы плаценты к массе плода.

Для гистологического исследования из плацентарной ткани вырезали 8 образцов. При исследовании плацентарного диска забор материала проводили как из центральной зоны, так и края. Ткань последа фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 часов при комнатной температуре. Проводку материала осуществляли по стандартной схеме с использованием изопропилового спирта с дальнейшей заливкой в парафин. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм гематоксилином и эозином. Для гистохимической окраски применяли Ван Гизон, а так же Массон с анилиновым синим.

Гистологические, стереоморфометрические, ИГХ исследования были выполнены на микроскопе «MicrosAustria», «Leica 1000» и с помощью слайдового сканера Aperio CS2, оснащенных лицензионным программным обеспечением, при разных увеличениях. На увеличении x40 определяли удельный объем: базальной и хориальной пластинок, соотношение стволовых, промежуточных и терминальных ворсин, оценивали удельный объем МВП, фибриноида, интерстициального трофобласта (ИЦТ), инфарктов, очагов кальциноза. Соотношение структурных компонентов ТВ оценивали при увеличении x400. Стереометрический анализ позволил выявить удельный объем составных элементов ТВ: покровного эпителия, участков повреждённого эпителия, СКМ, синцитиальных узлов СКУ, капилляров, стромы. При компьютерной морфометрии на ув. X400 определяли: площади ТВ, оценивали количество сосудов и СКМ, сумму сосудов, толщину СКМ. Определяли индекс сосудисто-стромального компонента (ИССК), терминальных ворсин, как процентное отношение разницы между площадью терминальной ворсины и суммой площадей капилляров.

Морфологическое изучение экспрессии белков проводили ИГХ методом на препаратах плацент с использованием моноклональных мышиных антител к VEGF-A (RTU, Spring), CD34 (Novocastra, 1:30), α -SMA (Dako, 1:500), Collagen III (Bioss, 1:100), Collagen IV (Neomarkers, 1:25). Использованы стандартные одноэтапные протоколы с высокотемпературной демаскировкой антигенов в 0,01 М цитратном буфере (pH 7,6). Определяли относительную площадь экспрессии маркеров, которая представляла собой отношение площади структур ворсинчатого хориона с иммунопозитивной реакцией, к общей площади иммунонегативных структур в поле зрения, выражаемое в процентах.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с помощью стандартных программ Microsoft Excel XP и Statistica 10.0. Выполнена проверка данных на нормальность распределения. В случаях нормального распределения непрерывной случайной величины использовался параметрический t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Формат описания данных при нормальном распределении величин: $M \pm \delta$, где M – среднее арифметическое значение; δ – среднее квадратичное отклонение. При отсутствии нормального распределения признаков использовали непараметрическим критерий Манна-

Уитни для независимых выборок. Их показатели представлены в виде: $Me(UQ-LQ)$, где Me – медиана; UQ – верхний квартиль; LQ – нижний квартиль. Различия между группами считали достоверными, при значении $p < 0,05$. Для анализа линейной связи вычисляли коэффициент корреляции Спирмена, где $r=1$ обозначает максимально сильную положительную линейную взаимосвязь.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе с неоперированным ВПС наиболее часто встречались дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, которые, соответственно, составили 30% и 15% случаев. Значительно реже, с частотой 10% каждый, обнаруживались незаращение артериального протока, коарктация аорты, бicuspidальный аортальный клапан, стеноз легочной артерии. Аномалия Эбштейна и комбинированный аортальный порок с пролапсом митрального клапана зарегистрированы в 5% наблюдений каждый. 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. 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%.

Родильницы из 1 группы, в отличие от женщин с корригированным пороком, к моменту наступления беременности чаще имели гинекологические заболевания, а также болезни костно-мышечной 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 со 2 группой.

При изучении показателей АД из медицинской документации исследованных женщин выявлено, что у беременных женщин с неоперированным ВПС в период постановки на учёт отмечались более высокие показатели дАД (ГС - $p < 0,05$). При этом в группе беременных с корВПС диастолическое давление практически соответствовало параметрам ГС. Сеем предположить, что отсутствие физиологической гипотонии в первый период беременности у женщин 1 группы способствовал нарушению имплантации плодного яйца, что способствует прогрессированию гипоксии.

Анализ состояния гестационных колебаний центральной гемодинамики полученный расчётным путём, как у женщин неоперированным ВПС, так и с корВПС 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 ($p < 0,05$). При этом наши результаты исследования согласуются данными, как отечественных, так и зарубежных специалистов (Заболотских И.Б., 2002, Окли С., 2010, Foeller M.E., 2018). Известно, что период максимального напряжения для нарастающих показателей гемодинамики в материнском организме это 30-34 недели. В связи, с чем важно отметить, что в 1 группе наблюдались снижение

объёмных показателей работы сердца. По-видимому, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что женщин с неоперированным ВПС в условиях циркуляторной гипоксии наблюдается нарушение насосной функции сердца, что обусловлено снижением ЧСС, в условиях повышенной нагрузки при циркуляторной гипоксии.

При анализе состояния новорожденных у пациенток рассматриваемых групп установлено, что дети, рожденные от матерей с неоперированным ВПС, отличаются низкой оценкой по шкале Апгар в сравнении с физиологической гестацией. При этом во 2 группе новорожденные имели более высокие показатели оценки по шкале Апгар.

Морфологическое исследование **последов при беременности, осложнённой неоперированным ВПС** начиналось с органометрии. Установлено снижение массы органа ($413,50 \pm 16,88$ г), его объёма ($390,75 \pm 12,69$ мл) и площади материнской поверхности ($266,21 \pm 15,39$ см²) по сравнению с показателями ГС ($494,00 \pm 8,52$ г, $479,00 \pm 8,62$ мл, $309,91 \pm 11,19$ см², соответственно, $p < 0,05$). Новорожденные в данной группе характеризовались меньшей массой и длиной тела в сравнении с физиологической гестацией (соответственно: $3212,50 \pm 57,96$ г, $51,38 \pm 0,41$ см, ГС – $3482,67 \pm 58,67$ г, $54,30 \pm 0,59$ см, $p < 0,05$). ППК составил $0,1286 \pm 0,0040$, что существенно ниже физиологических параметров ($0,1419 \pm 0,0031$, $p < 0,05$).

В ходе исследования корреляционных взаимосвязей выявлены положительные линейные связи между значениями ППК, массами и объёмами плацент. Кроме того, установлена положительная корреляция между массой новорожденного, массой и площадью плацент. Полученные данные свидетельствуют, что снижение массы детей, рождённых в 1 группе, напрямую связано с неполноценным развитием детского места.

Средняя длина и диаметр пупочного канатика в исследуемой группе последов составили $31,37 \pm 1,43$ см и $1,01 \pm 0,11$ см и были меньше показателей ГС (соответственно $34,40 \pm 1,76$ см и $1,55 \pm 0,22$ см, $p < 0,05$). Индекс и вектор закручивания сосудов пуповины в группе с неоперированным ВПС характеризовался преимущественно смешанным и слабым спином. Указанные изменения свидетельствовали о наличии условий для развития хронической внутриутробной гипоксии плода.

На плодовой поверхности плацент женщин с ВПС в отличие от ГС наблюдались множественные дополнительные дольки, валик и ободок плаценты. При этом, материнская поверхность характеризовалась избыточным количеством инфарктов, кальцинозом.

Гистологическое изучение пупочного канатика плацент 1 группы выявило ряд закономерностей: контуры просвета артерий пуповины выглядели фестончатыми, слегка расширенными, просветы вен, как правило, характеризовались умеренным расширением, Вартонов студень практически отсутствовал в сравнении с наблюдениями ГС.

Обзорная микроскопия плодных оболочек последов женщин с неоперированным ВПС позволила установить увеличение масс фибриноида и

повышение количества крупных атрофичных ворсин, сдвиг соотношения вакуолизированного и эозинофильного цитотрофобласта в сторону повышения последнего. Согласно морфологической классификации маловодия, предложенной **А.П. Миловановым** (1993г.), в плацентах женщин с ВПС, имела место дизонтогенетическая форма маловодия. Данная форма сопровождается наивысшей степенью напряжения систем транспорта амниальной жидкости, а также функции оболочек, как эндокринного органа.

Микроскопическое исследование строения ворсинчатого дерева в группе плацент женщин с ВПС выявило преобладание истинно патологических процессов над компенсаторно-приспособительными. При этом в 1 группе исследования доминировала патологическая незрелость с преобладанием промежуточных незрелых ворсин, а также хаотичных склерозированных ТВ. Причем описанные проявления сопровождалось снижением васкуляризации и ангиопатией створочных и опорных ворсин. В ходе стереометрического исследования установлена тенденция к снижению МВП в центральных отделах (29,5 (5)* против 35,0 (5) в ГС, $p < 0,05$), так же заметная в краевых отделах плацентарного диска (32,0 (8)* против 36,0 (8), $p < 0,05$). Сужение интервиллёзных промежутков отмечалось в местах агрегации фибриноида, дистрофического кальциноза, в фокусах ишемических инфарктов, межворсинчатых тромбов. Вместе с тем, отмечено увеличение удельного объема ТВ, как в центре, так и на периферии ворсинчатого хориона ($p \leq 0,05$). При этом в ТВ хориона 1 группы плацент возрастала протяжённость участков десквамации эпителиального покрова, замещённых фибриноидными массами (соответственно 1 группа: центр - 2,0 (4)*, периферия - 4,0 (4)*; ГС: центр - 0,0(0), периферия - 0,0(0), $p < 0,05$). Значительно чаще, в отличие от ГС, регистрировались кистозная дегенерация и некроз клеток вневорсинчатого трофобласта.

Морфометрическое исследование гистологических препаратов ТВ плацент 1 группы при увеличении $\times 400$ показало изменение абсолютных характеристик их структурных компонентов в отличие от неосложненной гестации (таблица 1). Так, в сравнении с ГС, отмечено снижение значения медиан площади поперечного сечения ТВ и одного капилляров в 1,15 и 1,50 раз в центральных отделах; 1,13 и 1,56 раз в периферических отделах плаценты, ($p < 0,05$). При этом суммарная площадь капилляров в ворсине снижалась: в центре - в 1,24 раза, на периферии – в 1,25 раз, $p < 0,05$. Важно подчеркнуть наличие параллельного увеличения количества капилляров и СКМ в одной ворсине, что составило соответственно: 1,3 и 1,5 раз в центре; 1,2 и 1,75 раз на периферии плацентарного диска. Полагаем возможным указанную закономерность рассматривать как адаптивную реакцию ТВ в условиях циркуляторной гипоксии материнского организма. Несмотря на то, что ИВКВ как в центре, так и на периферии плаценты, был ниже (в 1,07 раза, $p < 0,05$), нами зарегистрировано утолщение СКМ в ТВ. Данный параметр достоверно повышался по сравнению с ГС в центре – 1,11 раза, на периферии – 1,17 раз. Увеличение толщины СКМ очевидно ухудшало и осложняло

обменные процессы между матерью и плодом. Данные изменения так же подтверждаются и полученными отрицательными корреляционными связями, между показателями толщины СМК и сниженными показателями материнской гемодинамики (СОК и МОК) в период 30-34 недели гестации.

Таблица 1.

Морфометрические показатели концевых отделов плацент женщин с корригированным врождённым пороком сердца и при физиологическом течении беременности и родов (группа сравнения, мкм, мкм², %), Me(UQ-LQ)

Группы Показатель	ГС		2 группа		1 группа	
	Центр	Периферия	Центр	Периферия	Центр	Периферия
STB, мкм ²	30094(216,75)	310561(162,15)	302335(118,47)*•	292409(204,50)*•	287609(146,48)*	274925(32482)*
SKBB, мкм ²	189,74(52,48)	21356(6354)	169,81(53,30)*•	172,13(28,52)*•	12655(6039)*	137,10(7519)*
ККВ	5,0(2,0)	5,0(1,0)	6,0(1,75)*	5,0(1,0)*•	6,5(2,0)*	6,0(1,0)*
ΣПКВВ, мкм ²	108679(117,16)	99814(99,87)	93352(106,99)*•	91148(86,09)*•	88016(65,13)*	80182(102,52)*
ИБКВ, %	32,87(2,34)	32,03(1,41)	30,71(2,93)*	31,50(1,84)*	30,73(0,64)*	29,83(1,50)*
Кол-во СКМ в ТВ	2,0(1,0)	2,0(0,0)	3,0(0,0)*•	3,0(1,0)*•	3,0(1,0)*	3,5(1,0)*
Толщ.СКМ, 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)*

Примечание:

1. Условные обозначения: площадь терминальной ворсины (S TB), площадь одного капилляра в ворсине (S KBV), количество капилляров в одной ворсине (ККВ), суммарная площадь капилляров в ворсине (Σ ПКВВ), индекс васкуляризации концевых ворсин (ИБКВ), количество синцитиокапиллярных мембран в одной ворсине (Кол-воСКМв ТВ), Толщина синцитиокапиллярной мембраны (Толщ.СКМ).
2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования * различия достоверны по сравнению с ГС p<0,05; • различия достоверны по сравнению со 1 группой p<0,05

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. При этом указанные показатели не достигали уровня ГС. Новорожденные 2 группы наблюдений обладали большей массой и длиной тела в сравнении с 1 группой, однако дети, рожденные в исходе физиологической гестации, характеризовались еще более высокими показателями (соответственно: 2 группа - 3311,58±114,44г, 53,08±1,19см; 1 группа - 3212,50±57,96г, 51,38±0,41см; ГС: 3482,67±58,67г, 54,30±0,59см, p*•<0,05; p*•<0,05). Анализ динамики ППК показал приближение указанного индекса к величине ГС (2 группа - 0,1385±0,0084; ГС – 0,1419±0,0031, p>0,05). При этом ППК достоверно превышал аналогичный показатель 1 группы наблюдений (0,1286±0,0040, p<0,05). Наличие более высоких показателей коэффициента в группе с корВПС свидетельствовало об относительной компенсации гемодинамических нарушений. 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.

Средняя длина и диаметр пупочного канатика увеличивались в сравнении со значениями 1 группы (соответственно: 2 группа - $33,84 \pm 2,61$ см, $1,38 \pm 0,20$ см; 1 группа - $31,37 \pm 1,43$ см, $1,01 \pm 0,11$ см; ГС- $34,40 \pm 1,76$ см, $1,55 \pm 0,22$ см, $p^* < 0,05$; $p^* < 0,05$). Однако тенденция приближения к показателям ГС не достигала соответствующих величин. Наиболее частым вектором закручивания сосудов, в плацентах женщин с корВПС в отличие от 1 группы, явился, как и в ГС, левый спин. При сопоставлении данных индекса закручивания артерий и вены пуповины, во 2 группе, выявлено, что так же, как и при физиологической гестации, наиболее часто регистрировался нормальный спин.

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

При микроскопии пуповины 2 группы, в отличие от наблюдений ГС и 1 группы, установлены следующие её характеристики: артериальные просветы выглядели более спавшимися при этом, вены пупочного канатика имели умеренно расширенный просвет. Вартонов студень, как и при физиологической гестации, содержал многочисленные стромальные каналы.

При гистологическом изучении плодных оболочек плацент женщин с корВПС установлено структурное сходство амниона с последами ГС.

Обзорная микроскопия установила превалирование процессов компенсации над инволютивно-дистрофическими процессами в последах женщин с корВПС. Как и в группе с ВПС, в плацентах женщин с корВПС присутствовали признаки незрелости, однако, среди незрелых ворсин преобладали промежуточные дифференцированные ворсины.

Сосудистое русло стволовых и опорных ворсин без признаков развития облитерационной ангиопатии. Фетальное сосудистое русло таких ворсин отличалось более выраженным ангиоматозом капилляров, что, вероятно, позволяло выравнивать, а порой и компенсировать гемодинамические нагрузки, развивавшиеся в ходе беременности на фоне ВПС.

В ходе стереометрического исследования гистопрепаратов 2 группы патоморфологические изменения в виде ишемических инфарктов, скоплений фибриноида и отложения солей кальция встречались реже. Указанная закономерность приводила к увеличению МВП в сравнении с плацентами 1 группы, но не достигала показателей ГС. Деструктивные процессы в покровном эпителии ворсин и в эпителии ИЦТ, признаки склероза, расстройства кровообращения отмечались реже, чем в 1 группе наблюдений.

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

Площади сечения ТВ и одного капилляра в исследуемой группе превышали параметры 1 группы в центре – соответственно в 1,05 и 1,34 раз ($p < 0,05$). В гистологических препаратах периферических отделов плаценты регистрировался рост указанных показателей соответственно в 1,06 и 1,26 раз ($p < 0,05$). Вместе с тем, следует подчеркнуть, что, несмотря на рост указанных параметров, их величины не достигали уровня ГС. Данные таблицы 1 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. Коррекция ВПС приводила к достоверному увеличению индекса васкуляризации ТВ в сравнении с группой неоперированного ВПС как в центральных, так и в периферических отделах плацент. Показатели толщины плацентарной мембраны 2 группы плацент занимали минимальное значение в ряду: 1 группа - ГС - 2 группа. Выявленная закономерность свидетельствовала в пользу компенсаторного усиления обмена веществ и газов между матерью и плодом в условиях гипоксии. Полученная отрицательная 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.

Иммуногистохимическое исследование ворсинчатого хориона плацент женщин в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной врожденным пороком сердца у беременной женщины, в том числе при его хирургической коррекции

В плацентах женщин, беременность которых протекала на фоне неоперированного ВПС, относительная площадь экспрессии VEGF была достоверно выше, чем в ГС. При этом, в центральных отделах плацентарного диска относительная площадь ворсин хориона с позитивной окраской на VEGF составила 42,0(13) % в периферических отделах 35,5(12,75) %, (в ГС – соответственно: 32,0(12) % и 25,0(6,75) %, $p < 0,05$). Изучение удельного объема экспрессии VEGF в плацентах родильниц с корВПС показало, что данный фактор роста занимал промежуточное значение между параметрами ГС и 1 группы, находясь в пределах вариации физиологических показателей. Экспрессия VEGF в плацентах 2 группы составила 34,5(8,75)% в центральной части плаценты и 30,0(7) % - периферическом отделе плацентарного диска. Полученные данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих о том, при дефиците кислорода, вызванного экстрагенитальной патологией матери, происходит активация синтеза проангиогенного фактора роста VEGF (Ali L.E., 2018, Azliana A.F., 2017, Dong P.P., 2018, Istrate M. 2018, Keshavarzi F. 2019, Zeng Y. 2020). При этом наблюдается ремоделирование сосудистого русла, происходящее

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

Морфометрия препаратов плацент, окрашенных ИГХ с использованием антител к CD34, показала уменьшение площади экспрессии CD34 в ворсинчатом хорионе плацент женщин с неоперированным ВПС по сравнению с ГС (соответственно: центр - 28,0(7), периферия - 24,0(13,75) %; ГС: центр - 31,0(9,25), периферия 28,5(13) %, $p < 0,05$).

В группе плацент женщин с корВПС отмечено увеличение экспрессии CD34 во всех эндотелиальных клетках (Рис.1 А), как в центральных отделах плацентарного диска, так и на периферии (соответственно: 34,0(14) и 26,0(12,5)%). При этом достоверная вероятность по сравнению со значениями ГС была отмечена исключительно на периферии плацент.

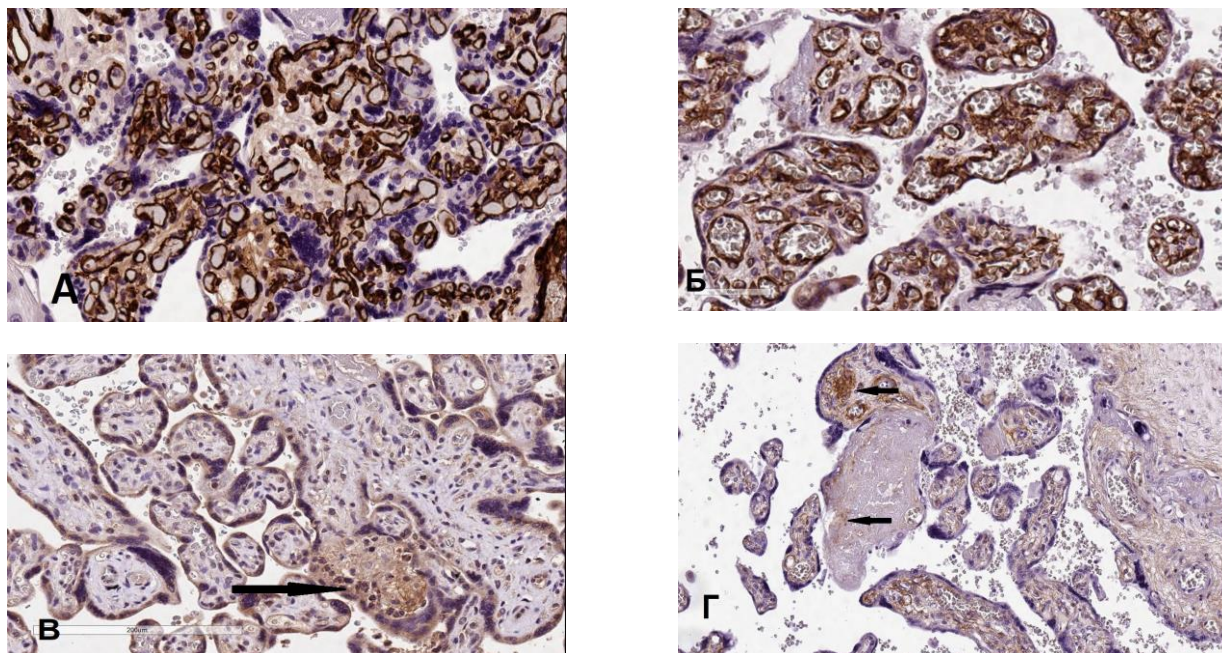


Рисунок 1. Сосудисто-стромальные реакции в ворсинчатом хорионе у женщин с ВПС.

А.Группа 2. Экспрессия CD34 в ворсинах плаценты.

Б.Группа 1. Экспрессия α -SMA в ворсинах плаценты.

В. Группа 1. (→) Экспрессия Collagen III в промежуточных ворсинах плаценты.

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

А, Б, В, Г.Окраска иммунопероксидазный метод. Ув. X400.

На наш взгляд, достаточно обоснованным является представление о том, что усиление экспрессии данного белка носит компенсаторный характер, поскольку верифицирует зоны расположения эндотелиоцитов капилляров ТВ, а следовательно, подтверждает факт активации ангиогенеза. Соответственно, низкий уровень экспрессии 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 40 лет (Соснина А.К., 2016 и 2017, Федорова М.В., 2013).

Для изучения характеристики сосудисто-стромального компонента концевых ворсин хориона при ВПС исследовано распределение контрактильного белка α -SMA в миофибробластах сосудов ТВ. Установлено, что в отличие от ГС, в группе женщин с неоперированным ВПС регистрировалось диффузное повышение экспрессии α -SMA в ТВ ($p < 0,05$) (Рис.1 Б). Гиперэкспрессия данной сигнальной молекулы, на наш взгляд, отражала стимуляцию фибриллогенеза в ТВ 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. Данный факт согласовывался с ранее проведенными исследованиями Великородная Ю.И., 2014, Cherng Sh., 2008, Kawasaki Y. et al., 2008, которые изучали экспрессию α -SMA в экспериментальном фиброзе печени и в почках при нефрите Шенлейна-Геноха. В своих работах учёные указывают на связь изоформ актина с процессами склероза.

Данные об экспрессии α -SMA в ТВ плацент у женщин с корВПС свидетельствовали о повышении удельного объема стромального компонента с позитивной реакцией по сравнению с ГС. Однако стоит отметить, что показатели были существенно ниже, чем в 1 группе наблюдений, как в центральной, так и периферических зонах плаценты.

В ходе исследования экспрессии коллагенов III и IV типов, как при ВПС, так в случаях физиологической гестации, было установлено неравномерное распределение сигнальных молекул в структурах плаценты. 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 (Рис.1 В). В 1 группе коллаген III типа обнаруживался в центральных и периферических отделах плаценты, при этом удельный объем 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, $p < 0,05$). В группе плацент женщин, корВПС, экспрессия коллагена III типа практически не регистрировалась, а показатель удельного объема ворсин с положительной ИГХ реакцией колебался в пределах величин ГС. Данный факт мог свидетельствовать о завершении формирования коллагенового каркаса ворсинчатого дерева плацент с корригированным ВПС в анамнезе.

ИГХ 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. Важно отметить наличие данной белковой молекулы в

ворсинчатом хорионе рядом с отложением фибриноидных масс, очагов дистрофического кальциноза и в непосредственной близости от инфарктов.

В плацентах женщин, беременность которых протекала на фоне ВПС, относительная площадь экспрессии коллагена IV типа была достоверно выше, чем в ГС. При этом, в центральных отделах плацент относительная площадь ворсин хориона с позитивной окраской на сетобразующий сосудистый белок составила 19,0(6)%, в периферических отделах - 26,0(9)%, (ГС – соответственно: 11,5(7,75)% и 18,5(7)%, $p < 0,05$). Вероятно, подобные изменения отражали динамическую перестройку ЭЦМ 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 (Хожай Л.И. 2010). В известной мере, обнаруженная нами повышенная экспрессия данного белка при некорригированных ВПС служила маркером структурной недостаточности плаценты. При изучении ИГХ реакции на коллаген IV типа в концевых отделах плацент родильниц с корВПС была выявлена умеренная степень экспрессии и более рыхлое расположение волокон в отличие от данных 1 группы (Рис.1 Г). При этом отмечалось увеличение удельного объема ТВ с позитивной реакцией на коллаген IV типа, особенно заметная в центре плаценты: 16,0(5,75)% против 21,0(6,75)% в периферических отделах (ГС соответственно: 11,5(7,75)% и 18,5(7)% удельного объема, $p < 0,05$). В плацентах женщин корВПС, наступало снижение экспрессии данного белка в центральных и периферических отделах плацент. Вместе с тем разница в удельном объеме фокусов позитивной окраски на коллаген IV типа 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 ЭЦМ позволяло стабилизировать структурные компоненты плацентарного барьера на фоне роста механических требований к базальным мембранам сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной медицине наступил качественно новый этап, требующий от специалистов инновационных подходов к поиску и внедрению скрининговых маркеров физиологического и осложненного течения беременности, в том числе и с ВПС (схема 1).

Результаты проведенного исследования позволяют 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».

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 30-34 нед
- ↓ 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 инфарктов; - ↑ фокусов кальциноза	- ↓ ЧСС - ↓ АД - ↓ СОК - ↓ МОК - отрицательная корреляционная связь между СКМ и показателями СОК, МОК в центральных отделах плацент

Пупочный канатик	Хорион	МВП	Гемодинамика 30-34 нед
- нормализация 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 миофибробластического юнита стромы ТВ	- расширение МВП в краевых зонах плаценты; - ↓ дистрофических изменений в цитотрофобласте в центральных отделах - ↓ фибриноида, инфарктов, кальцинатов	- ↓ СОК - ↓ МОК - отрицательная корреляционная связь между СКМ МОК в центре плацент. - положительная корреляция между СКВВ и значениями СОК, МОК в центре 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

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 ЭЦМ, базальных мембранах на уровне плацентарного барьера.

Биомаркеры «срыва» адаптивных механизмов плаценты свидетельствуют 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.

Прегравидарная хирургическая коррекция ВПС стимулировала развертывание компенсаторно-приспособительных процессов в мультикомпонентной системе тканей плацентарного барьера. Активация неангиогенеза в сочетании с перестройкой ЭЦМ 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 патологии.

ВЫВОДЫ

1. Социальный портрет родильниц с врождёнными пороками сердца имел сходные характеристики в группах неоперированных и корригированных ВПС. В структуре соматической патологии у женщин с ВПС, в отличие от гестаций с хирургической коррекцией порока, 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 канатика и уменьшение его диаметра. Макроскопически на материнской поверхности обнаруживались дополнительные дольки, фокусы ишемических инфарктов, валик и ободок плаценты, убывающие в ряду: ВПС - корВПС - группа сравнения.

3. При отсутствии оперативного лечения ВПС в плаценте преобладали патологические процессы: уменьшался удельный объём МВП с параллельным увеличением зоны агрегации фибриноида, дистрофического кальциноза, фокусы ишемических инфарктов; чаще выявлялась десквамация эпителия и кистозная трансформация ИЦТ. Группы 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 remodelирование структур ворсинчатого хориона не достигало не только физиологических характеристик, но и уровня плацент женщин с корригированным ВПС.

5. Гестация, протекавшая в условиях хронической циркуляторной гипоксии, обусловленной неоперированным ВПС у матери, характеризовалась повышением удельного объёма зон экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) при сниженной васкуляризации ворсин (CD34). Это свидетельствовало о нарушении формирования ткани ворсинчатого хориона, недостаточности ангиогенных механизмов его remodelирования. Параллельно расширялись площади нетипичного коллагена III в строме терминальных ворсин, и повышалась экспрессия α -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 с корригированным ВПС патоморфологические изменения встречались реже, чем при неоперированных пороках, не достигая показателей группы сравнения. Ишемические инфаркты, скопления фибриноида, солей кальция занимали меньший удельный объём с параллельным расширением МВП. Выраженность деструктивных изменений хориального эпителия и ИЦТ, склероза стромы, расстройств фетального кровообращения снижались, сопровождаясь менее выраженными отрицательными гемодинамическими сдвигами.

7. Хирургическая коррекция ВПС характеризовалась активацией неоангиогенеза 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 включались не только центральные, но и периферические отделы плацентарного диска, вызывая положительную корреляционную связь между показателями материнской гемодинамики и площадью капилляров.

8. В случаях корригированных ВПС отмечалась адаптивная активация неоангиогенеза: снижался удельный объём участков экспрессии VEGF-A и диффузно нарастала экспрессия CD34. Строма ТВ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук и учёной степени доктора наук

1. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Макроскопические изменения плаценты при беременности, осложненной врожденными пороками сердца / Рудюк Л.А., Решетникова О.С. // **Клиническая и экспериментальная морфология.** – 2019. – № 1 (29). – С. 19-25. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-19-26
2. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца / Рудюк Л.А., Решетникова О.С. // **Архив патологии.** – 2019. – №81(4). – С.33-38. DOI: 10.17116/patol20198104133
3. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Морфологические признаки сосудистостромального ремоделирования ворсинчатого хориона плаценты человека в условиях циркуляторной гипоксии / Рудюк Л.А., Решетникова О.С. // **Морфология.** – 2020. – Т.158. – № 4. – С 78-86. DOI: 10.34922/AE.2020.158.4.012
4. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Врожденный порок сердца и беременность: современный взгляд на механизмы плацентарной адаптации к циркуляторной гипоксии / Рудюк Л.А., Решетникова О.С. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2020. – № 19(6) – С. 70–82. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-70-82

Другие публикации

1. Рудюк Л.А., Статистический анализ стереометрических характеристик ворсинчатого хориона при гестации, осложненной врождённым пороком сердца / Рудюк Л.А., Решетникова О.С., Гальченко В.Я // **Український медичний альманах.** – 2014. – Т17, №4. – С. 86-88. (журнал ВАК Украины).
2. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Врождённый порок сердца как, фактор диспропорций в развитии фетоплацентарного комплекса / Рудюк Л.А.,

Решетникова О.С. // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 86-89. (журнал ВАК України).

3. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Социальный портрет и гестационные исходы у родильниц с врождёнными пороками сердца / Рудюк Л.А., Решетникова О.С. // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – 2014. – збірник наукових праць. - Випуск 28, Київ-Луганськ. – С. 14-25. (журнал ВАК України).

4. Rudiuk L., Reshetnikova O. Structural profile of the placental terminal villi stroma remodeling with emphasis on oxidative stress during pregnancy / Rudiuk L., Reshetnikova O. // Virchows Archiv. – 2020. – V. 477 (Suppl 1). – P. 118.

Список сокращений:

АД	– артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ПАД	– пульсовое артериальное давление
САД	– систолическое артериальное давление
ВПС	– врождённый порок сердца
корВПС	– врождённый порок сердца с хирургической коррекцией
ГС	– группа сравнения
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•<0,05	– уровень статистической значимости по сравнению с ГС
p* < 0,05	– уровень статистической значимости по сравнению с 1 группой
α-SMA	– актин гладкомышечных клеток
S KBB	– площадь одного капилляра в ворсине
S TV	– площадь терминальной ворсины
VEGF-A	– фактор роста эндотелия сосудов
Σ ПКВВ	– суммарная площадь капилляров в ворсине