

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Азарова Ксения Олеговна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ В ЗА-
ВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ БЕРЕМЕННОЙ И
ПЛОДА**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор М.Б. Охапкин

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Яльцев

Ярославль – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ И ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Изменения центральной гемодинамики у беременных: распространенность, факторы риска	11
1.2 Роль изменений центральной гемодинамики в развитии осложнений беременности	15
1.3 Характеристики маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока как предикторы осложнений беременности	19
1.4 Особенности морфологии плаценты при нормальной и осложненной беременности, их взаимосвязь с изменениями центральной гемодинамики беременных	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Организация (дизайн) исследования	35
2.2. Характеристика клинического материала	37
2.3. Методы исследования	41
2.3.1 Клиническое обследование	41
2.3.2 Инструментальные методы исследования	41
2.3.3 Обследование новорожденных	46
2.3.4 Исследование плаценты	48
2.4. Статистическая обработка материала	49
ГЛАВА 3. ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ	51
3.1. Показатели центральной гемодинамики при различных клинических формах артериальной гипертензии	51
3.2. Показатели ЦГД при различных ее вариантах	53
3.3. Особенности течения родов и состояние новорожденного в зависимости от типа гемодинамики и клинических диагнозов рожениц	56

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО, ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА И ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	68
4.1 Результаты доплерографии у беременных с различными клиническими формами артериальной гипертензии	68
4.2 Результаты поиска взаимосвязей между исходами беременности, возрастом, показателями центральной гемодинамики, доплерометрии и наличия протеинурии у беременных с артериальной гипертензией.....	70
4.3 Оценка прогностической значимости показателей центральной гемодинамики и доплерометрии в отношении характеристик течения родов и состояния новорожденного.....	72
ГЛАВА 5. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ГИПО- И ЭУКИНЕТИЧЕСКИМ ВАРИАНТАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Плацента является органом, обеспечивающим поддержание тесной связи плода с организмом матери. Нормальное функционирование этого органа обеспечивает плодово-материнский обмен, адекватный потребностям плода, и определяет в дальнейшем качество его роста и развития [8, 34, 35, 41, 42, 124].

Морфология плаценты в последние десятилетия интенсивно изучается, описаны гистологические характеристики органа при различных осложнениях беременности [3, 28, 38, 114]. Патогенез клинических форм акушерской патологии может существенно различаться, в связи с чем определенные сложности представляет выбор диагностически значимых морфологических характеристик последа, а также прогнозирование исходов беременности в зависимости от особенностей патологических изменений в тканях плаценты [6, 23, 26, 69].

Общепризнанно, что основой функциональной состоятельности плаценты является строение ее сосудистой сети [29, 33, 71, 129]. Установлено, что структурные изменения артериальных сосудов плаценты в значительной степени определяют характеристики плацентарной гемодинамики и выступают в качестве важного фактора, влияющего на антенатальное развитие плода [11, 34, 95, 193]. В связи с этим изучение особенностей сосудистого русла плаценты у беременных с нарушениями гемодинамики высокоактуально в аспекте прогнозирования течения и исходов беременности.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на наличие большого количества сообщений, в которых изучалась связь структуры плаценты с особенностями фето- и маточно-плацентарного кровотока, практически отсутствуют работы, посвященные оценке влияния центральной гемодинамики беременной на морфологическое строение плаценты. В то же время очевидно, что состояние сердечно-сосудистой системы определяет уровень кровоснабжения всех органов, в том числе и плаценты, и в значительной степени определяет течение беременности [4, 5, 7, 83, 183].

В последние десятилетия опубликован ряд сообщений о высокой прогностической значимости показателей центральной гемодинамики (ЦГД) при беременности в отношении ее течения и исхода [16, 148, 163, 211]. Показано, что изменения гемодинамических показателей, в частности, повышение периферического сосудистого сопротивления, могут предшествовать клиническим проявлениям осложнений беременности, таких как преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода, невынашивание, преждевременная отслойка плаценты [17, 22, 110, 139].

Наиболее значимыми в этом отношении представляются характеристики артерий хориальной пластины и стволовых ворсин, которые являются артериями крупного калибра, что позволяет им обеспечивать магистральный кровоток. Описаны различные варианты компенсаторно-приспособительных изменений сосудов хориальной пластины плаценты при хронической плацентарной недостаточности [116, 117].

В то же время в доступной литературе практически не представлены сведения о морфофункциональных особенностях артериальных сосудов хориальной пластины и стволовых ворсин плаценты при различных типах гемодинамики у беременных женщин. Не выработаны четкие представления о роли изменений гемодинамики беременной и гистологических характеристик плаценты в отношении течения и исходов беременности, не изучена взаимосвязь этих показателей. Исследование вышеперечисленных аспектов представляется крайне важным для понимания этиологии и патогенеза осложнений беременности и определяет возможности их прогноза, а в перспективе - разработку и совершенствование методов профилактики и лечения осложнений беременности.

Цель исследования

Повышение эффективности прогноза и улучшение исходов беременности у женщин с артериальной гипертензией на основании учета показателей центральной гемодинамики и морфологических характеристик плаценты.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязь показателей центральной гемодинамики беременных с особенностями течения и исходами беременности для матери и плода.
2. Оценить возможность использования показателей центральной гемодинамики беременных и маточно-плацентарного кровотока в качестве прогностических факторов течения и исходов беременности у женщин с проявлениями артериальной гипертензии.
3. Определить морфологические особенности последа при различных проявлениях артериальной гипертензии у беременных.
4. Установить зависимость между особенностями гистологического строения плаценты, показателями центральной гемодинамики беременной, характеристиками фето- и маточно-плацентарного кровотока при нормальном и осложненном течении беременности.

Научная новизна исследования

Получены новые данные об особенностях течения беременности и перинатальных исходах у женщин с различными клиническими формами артериальной гипертензии и типами гемодинамики.

Впервые установлены особенности изменений структуры плаценты у беременных с артериальной гипертензией в зависимости от типа центральной гемодинамики.

Впервые охарактеризованы морфологические характеристики плаценты в зависимости от варианта артериальной гипертензии, осложняющей беременность, показана роль структурных изменений плаценты в регуляции регионарной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией.

Впервые охарактеризована прогностическая значимость показателей доплерографии и параметров центральной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией в отношении течения и исходов беременности. Продемонстрирована возможность применения полученных данных в дифференциальной диагностике этиологии различных форм артериальной гипертензии беременных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволяют сформировать доказательную базу для четкой дифференцировки экстрагенитальной и акушерской патологии, сопровождающейся артериальной гипертензией, часто неразличимых клинически, но имеющих принципиально различные последствия в отношении исходов беременности для матери и плода. Полученные данные позволяют повысить эффективность диагностики в ходе консультирования беременных, а также осуществлять выбор тактики необходимых лечебно-профилактических мероприятий.

Совокупность полученных данных позволяет совершенствовать тактику ведения беременных с артериальной гипертензией, уменьшить частоту и тяжесть осложнений беременности у этой категории пациенток, что в целом будет способствовать снижению перинатальных потерь.

Результаты исследования позволяют повысить обоснованность экспертных заключений при анализе неблагоприятных исходов беременности, осложненных артериальной гипертензией, для матери и новорожденного.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ характера течения беременности и родов у пациенток с артериальной гипертензией, а также состояние плодов и новорожденных. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного нерандомизированного открытого исследования в параллельных группах с использованием клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования и статистических методов обработки полученного массива данных – корреляционного и регрессионного анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выделение клинических форм артериальной гипертензии беременных не позволяет достаточно точно предсказывать перинатальные исходы. Определение

вариантов центральной гемодинамики с расчетом сердечного выброса у беременных с артериальной гипертензией дает возможность надёжно прогнозировать исходы родов для новорожденного и обоснованно формировать группы риска по перинатальной патологии.

2. Показатели маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, полученные с использованием метода доплерометрии, по точности прогноза перинатальных исходов уступают методу оценки центральной гемодинамики с определением сердечного выброса.

3. Особенности гистологического строения плаценты позволяют ретроспективно выявлять наличие гиповолемии и судить о степени выраженности плацентарной ишемии, что обеспечивает обоснованность экспертных заключений при анализе неблагоприятных исходов беременности, осложненных артериальной гипертензией, для матери и новорожденного.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения патологии беременности ГБУЗ ЯО «ОПЦ» и акушерского отделения ГБУЗ ЯО КБ № 2. Основные положения диссертации используются в процессе обучения студентов на кафедре акушерства и гинекологии ЯГМУ, врачей на циклах ДПО, ординаторов кафедры.

Апробация работы

Основные положения проведенного исследования доложены на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018» (Санкт-Петербург, 2018), на XI региональном научно-образовательном форуме Мать и Дитя (Ярославль, 2018), на заседаниях регионального общества акушеров-гинекологов и кафедры акушерства и гинекологии Ярославского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, включающего 230 источников: 59 отечественных и 171 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 19 рисунками, содержит 30 таблиц.

ГЛАВА 1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ И ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Во время беременности организм женщины претерпевает ряд адаптационных физиологических изменений, охватывающих в частности, процессы регуляции центральной гемодинамики. Частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается в первом триместре беременности на 10–30 ударов в минуту [157]. По результатам крупного метаанализа было показано, что в третьем триместре ЧСС достигает своего максимального уровня и превышает обычные значения на 24% [163]. Минутный объем кровообращения (МОК) в течение нормальной беременности увеличивается на 30–50%, в основном за счет увеличения ударного объема УО [199]. Уровни систолического и диастолического АД обычно снижаются в первой половине беременности, значения этих показателей во втором триместре беременности на 5–10 мм рт. ст. ниже исходных уровней. В третьем триместре АД увеличивается, его показатели в норме достигают привычных для женщины уровней [199].

Значительные изменения в течение беременности претерпевает объем циркулирующей крови (ОЦК): за счет объема плазмы на 6–12 неделях гестации величина этого показателя возрастает на 10–15%, продолжает увеличиваться до 30–34 недель беременности, а затем достигает плато или незначительно снижается [76].

Адекватная деятельность сердечно-сосудистой системы и нормальное состояние центральной гемодинамики являются важнейшими факторами, определяющими благоприятное течение и исход беременности [142]. В то же время у 5-10% женщин во время беременности развиваются гипертензивные расстройства [202]. Артериальная гипертензия (АГ) выступает в качестве важнейшей причины большого числа осложнений беременности, как со стороны матери, так и со стороны плода [147].

1.1 Изменения центральной гемодинамики у беременных: распространенность, факторы риска

Гипертензия, индуцированная беременностью (ГИБ) является наиболее распространенным гипертензивным расстройством, ассоциированным с беременностью [27, 41, 73]. Частота ее диагностики составляет 6-17% у первородящих и 2-4% - у повторнородящих женщин [82, 227]. Согласно данным крупного систематического обзора, распространенность преэклампсии (ПЭ) в общей популяции составляет 4,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 2,7-8,2%) [60]. Тем не менее, в разных странах риски развития ПЭ варьируют, что может быть связано с различиями показателей среднего возраста женщин на момент наступления беременности, и доли первородящих в популяции населения конкретной страны или региона [16, 61].

К модифицируемым факторам риска развития гипертензивных расстройств во время беременности относят курение, употребление алкоголя и психоактивных веществ [39, 60, 154, 226]. У женщин со значениями ИМТ до беременности от 24,0 до 27,9 кг/м² и выше 28,0 кг/м² гипертензивные расстройства во время беременности наблюдают соответственно в 1,79 и в 3,11 раза чаще по сравнению с пациентками, у которых величина ИМТ до беременности ниже 24,0 кг/м² [226]. Мета-анализ 29 проспективных когортных исследований показал, что у женщин со значениями ИМТ в диапазонах 25,0–29,9; 30,0–34,9, а также более 35,0, риск развития гипертензии во время беременности повышен соответственно в 1,7; 2,93 и 4,14 раза соответственно по сравнению с пациентками, у которых величина ИМТ составляет от 20,0 до 24,9 кг/м². В то же время при величине ИМТ менее 20,0 кг/м² риск развития АГ, напротив, снижен до 0,77 [223].

Избыточный вес и ожирение наблюдаются у 40% пациенток с ПЭ. Показано, что у пациенток с ИМТ более 25 кг/м² отношение шансов (ОШ) составляет 2,1 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,0-2,2), у пациенток с ИМТ более 30 кг/м² – 2,8 (95% ДИ 2,6-3,1) [73]. Увеличение ИМТ на каждые 5–7 кг/м² увеличивает риск развития ПЭ в 2 раза [105]. В обоих вышеприведенных исследованиях результаты получены

в отношении женщин с одноплодной беременностью, не страдающих хронической АГ и сахарным диабетом.

Показано, что у первобеременных пациенток риск развития ПЭ в 2 раза выше, чем у повторнобеременных (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,9-2,4) [73].

У пациенток с ПЭ в анамнезе, с многоплодной беременностью, а также у женщин, страдающих ожирением, распространенность АГ выше, чем в общей популяции [115]. В одном из исследований была продемонстрирована связь между употреблением алкоголя и риском развития гипертензивных состояний во время беременности. У пациенток, употреблявших алкоголь, риск повышения АД был в 1,75 раза выше по сравнению с контрольной группой [226].

Исследование связи риска развития гипертензивных состояний в течение беременности с уровнем образования пациенток в китайской популяции показало, что у женщин, окончивших университет или колледж, риск повышения АД в течение беременности на 35% ниже по сравнению с теми, кто закончил только начальную школу [154]. Согласно результатам другого исследования, у пациенток, посещавших школу менее года, а также в течение 5-8 лет, риск развития преэклампсии (ПЭ) соответственно в 1,20 и 1,21 раза выше по сравнению с женщинами, учившимися 11 лет или дольше [61]. Однако, масштабные исследования, проведенные в американской и тайваньской популяциях, не выявили наличия ассоциаций между уровнем образования женщин и риском развития ПЭ [97, 144].

Основным немодифицируемым фактором риска развития АГ при беременности является возраст женщины старше 35 лет. Установлено, что по сравнению с пациентками в возрасте от 25 до 29 лет у женщин возрастной группы 35–39 лет и старше 40 лет риск развития гипертензии во время беременности увеличен в 1,84 и 2,39 раза, соответственно [226]. ГИБ и ПЭ чаще развиваются у первородящих пациенток по сравнению с повторнородящими, а также при многоплодной беременности [97; 226].

Независимым фактором риска развития гипертензивных состояний во время беременности является сахарный диабет (СД) как первого, так и второго типов. Показано, что в китайской популяции наличие СД увеличивает риск повышения АД

во время беременности в 2,48 раза [226], в австралийской популяции – в 3,25 раза и в латиноамериканской – в 1,93 раза [97]. СД первого типа увеличивает риск развития ПЭ в 5,58 раз [200], а общий риск развития гипертензивных состояний сопоставим с таковым при СД второго типа [101].

Предрасположенность к развитию ПЭ определяется широким спектром факторов риска. Установлено, что наличие ПЭ в анамнезе увеличивает риск ее развития при последующих беременностях в 8 раз, ОШ при этом составляет 8,4 (95% ДИ 7,1-9,9) [61]. Тяжесть ПЭ при первой беременности статистически значимо коррелирует с высоким риском ее развития при последующих беременностях. При этом в группе максимального риска находятся женщины с тяжелой ПЭ, развившейся во втором триместре предшествующей беременности: его величина составляет от 25 до 65%. У пациенток без признаков тяжелой ПЭ в анамнезе риск ее развития составляет 5-7%, а при нормотензии на протяжении всей беременности не превышает 1% [104; 121; 220].

Кроме того, факторами риска развития ПЭ является ряд предшествующих беременностей клинических состояний. У пациенток с прегестационным СД риск ПЭ почти в 4 раза выше по сравнению с общей популяцией (ОШ = 3,7; 95% ДИ 3,1-4,3) [73], что может быть связано с сопутствующим поражением сосудов, почек, а также с высокой концентрацией инсулина в плазме, нарушениями липидного обмена [105].

Вследствие вовлечения в патологический процесс эндотелия преэклампсия является системным синдромом, поражающим различные органы, включая центральную нервную систему, печень и почки. Наблюдаемые у беременных при развитии ПЭ метаболические нарушения включают дислипидемию, развитие инсулинорезистентности и появление маркеров воспаления в плазме крови [2; 25; 65; 66; 68; 102; 156].

При ПЭ вследствие снижения перфузии органов происходят изменения в материнской печени, надпочечниках, сердце и головном мозге, при этом выявляемые изменения идентичны таковым, которые обнаруживаются при гиповолемическом

шоке. Характерными являются гистологические изменения в почках, которые проявляются глубоким набуханием эндотелия, изменениями базальной мембраны и подоцитов в почечных клубочках [112; 162].

Пациентки, страдающие хронической АГ, также находятся в группе повышенного риска развития ПЭ (ОШ = 5,1; 95% ДИ 4,0-6,5) [73], однако гипертензивные расстройства у женщин детородного возраста достаточно редки: предшествующую беременности хроническую АГ наблюдают только у 5–10% пациенток с ПЭ. Уровни систолического и диастолического АД свыше 130 и 80 мм рт. ст., зарегистрированные на момент первого пренатального визита, также рассматриваются в качестве фактора риска развития ПЭ, значение ОШ при этом составляет от 1,38 до 2,37 [105]. Также риск этого осложнения увеличен у пациенток с наличием ПЭ в семейном анамнезе (ОШ для родственников первой линии составляет 2,90, 95% ДИ 1,70-4,93). Тяжесть осложнения коррелирует преимущественно с наличием этой патологии у родственников матери, однако отцовский фактор также может влиять на нарушение процессов плацентации и увеличение риска развития ПЭ [105].

К группе повышенного риска относятся и пациентки с многоплодной беременностью (ОШ = 2,9; 95% ДИ 2,6-3,1) [73], показано наличие статистически значимой положительной корреляции уровня риска развития ПЭ с количеством плодов [87].

Анализ такого фактора риска, как сопутствующие заболевания, показывает, что ПЭ чаще наблюдаются у пациенток с системной красной волчанкой (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,5-2,1), антифосфолипидным синдромом (ОШ = 2,8; 95% ДИ 1,8-4,3) и хронической болезнью почек (ХБП) (ОШ = 1,8; 95% ДИ 1,5-2,1) [73]. У пациенток с ХБП уровень риска коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также наличием гипертензии. Согласно данным некоторых исследований, у 40-60% таких беременных с заболеванием 3-5 стадий развивается ПЭ [79, 172]. У пациенток с анемией риск развития ПЭ в 4 раза выше, чем у пациенток с нормальным уровнем гемоглобина [61].

1.2 Роль изменений центральной гемодинамики в развитии осложнений беременности

Для исследования центральной гемодинамики и ее основных показателей используется ряд методов, к основным неинвазивным способам мониторинга относят рутинное измерение АД методом Короткова и ЭХО-кардиографию, в том числе с доплерометрией [57].

При изучении характеристик центральной гемодинамики у беременных следует иметь представление об изменениях значений основных параметров ЭХО-кардиографии и доплерометрии при нормальном течении беременности. Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и сердечного выброса (СВ) во время беременности приводят к дилатации камер сердца. Конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) в этот период несколько возрастает, однако чаще всего остается в пределах нормы. При нормально протекающей беременности нередко наблюдается обратимая физиологическая гипертрофия ЛЖ, отмечается увеличение массы левого желудочка за счет его диаметра и толщины задней стенки. В то же время межжелудочковая перегородка, напротив, истончается. Изменения, происходящие в правом желудочке, аналогичны таковым в левом: происходит увеличение его объема за счет возрастания преднагрузки [201].

Оценка сократимости сердечной мышцы и величины фракции выброса (ФВ) ЛЖ в течение нормально протекающей беременности, как правило, не позволяет выявить у пациенток статистически значимые изменения уровня этого показателя [208]. Тем не менее, в ряде исследований было продемонстрировано некоторое снижение сократимости миокарда и величины ФВ, особенно в третьем триместре беременности [108].

Сведения об изменениях диастолической функции сердца при беременности весьма противоречивы. При этом следует учитывать, что на эту функцию может оказывать влияние изменение ряда характеристик гемодинамики, к которым относятся: ЧСС, сократимость сердечной мышцы, ОЦК, величины пред- и пост-

нагрузки, масса и объем ЛЖ. Тем не менее, большинство авторов сообщают о сохранной диастолической функции сердца у беременных, несмотря на увеличенную преднагрузку [70; 113].

В литературе описаны разнонаправленные влияния ПЭ на сердечно-сосудистую систему беременной [70; 113]. В частности установлено, что ПЭ является независимым фактором риска развития длительно сохраняющихся сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем в настоящий момент активно изучается влияние этого патологического состояния на параметры центральной гемодинамики в течение беременности и после родоразрешения [166].

В ряде клинических исследований было показано, что в доклиническую фазу развития ПЭ реактивность сосудов, гемодинамические индексы и характеристики ЛЖ у беременных существенно изменены, особенно при раннем развитии ПЭ. Во втором триместре беременности отмечается снижение сердечного индекса, ассоциированное с высоким уровнем общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), повышенными значениями среднего АД и ОЦК, а также со сниженным резервом венозного объема [175; 218]. Кроме того, у пациенток, у которых в течение беременности развивалась ПЭ, наблюдаются аномальные паттерны ремоделирования ЛЖ, чаще всего – концентрическое ремоделирование или концентрическая гипертрофия [116; 219].

У пациенток с ранней ПЭ также диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ и сегментарная недостаточная релаксация миокарда, что, в свою очередь, вызывает увеличение постнагрузки на миокард, аномальное ремоделирование ЛЖ, статистически значимое увеличение среднего АД и величины ОПСС, а также концентрическую гипертрофию [175; 205; 218; 219].

После манифестации ПЭ особенности изменений гемодинамики определяются тяжестью течения заболевания, характеристикой принимаемых лекарственных средств и проводимой инфузионной терапии, развивающимися осложнениями, стадией родов [166]. Чаще всего у пациенток наблюдается увеличение ОПСС, вызванное активацией симпато-адреналовой системы и вазоконстрикцией, а также

снижение сердечного индекса, свидетельствующее о значимых нарушениях деятельности миокарда. У 50% женщин с ПЭ развивается изолированная диастолическая недостаточность ЛЖ от легкой до средней степени тяжести при сохранной ФВ, у 20% пациенток диагностируется бивентрикулярная систолическая сердечная недостаточность на фоне выраженной гипертрофии ЛЖ [164-167; 207].

При рассмотрении типов гемодинамики у беременных (гипер-, эу- и гипокинетический) необходимо отметить, что для пациенток с гиперкинетическим типом гемодинамики характерно увеличение значения СИ, повышение как систолического, так и диастолического АД, при нормальных значениях ОПСС. Эукинетический тип характеризуется высокими значениями АД на фоне повышенного уровня ОПСС и нормального СВ, у пациенток с гипокинетическим типом отмечаются высокие уровни АД на фоне увеличенного ОПСС и низкого СВ. В отличие от гипер- и эукинетического, для гипокинетического типа гемодинамики характерно снижение сократительной способности миокарда ЛЖ [57].

Пономаревой Н.А. и др. (2008) был проведен анализ состояния центральной гемодинамики у 340 женщин с неосложненным течением беременности. На момент наступления беременности у 57,6% пациенток был зарегистрирован эукинетический тип гемодинамики, у 25% – гипокинетический и у 17,4% пациенток – гиперкинетический. Независимо от исходного гемодинамического типа у всех пациенток авторы наблюдали сначала неравномерное повышение, а затем снижение величин УО, МО и СИ. В соответствии с динамикой этих показателей на протяжении беременности изменялся тип центральной гемодинамики. У пациенток с исходным эукинетическим типом на сроке беременности 28-32 недели гиперкинетический тип гемодинамики диагностировали в 54,7% случаев, а на момент родоразрешения – в 35,1% случаев, причем в гипокинетический тип гемодинамики к моменту родоразрешения также перешли 21,9% пациенток [37].

В ряде исследований авторы приводят данные о связи клинических проявлений ПЭ с гиповолемией, проявляющейся низкими значениями УО и МО [57; 60; 106]. Другие исследователи сообщают об отсутствии изменений показателя МО при ПЭ по сравнению с таковым в случае неосложненной беременности либо об

его увеличении при нормальном или сниженном ОПСС, что характерно для гиперкинетического типа гемодинамики [181].

В работе Гурьева Д.Л. и др. (2011) было проведено изучение особенностей течения и исходов 98 беременностей, осложненных ПЭ, в зависимости от типа гемодинамики у обследованных пациенток. АГ в течение беременности у пациенток с гипер- и гипокинетическими типами гемодинамики была диагностирована значительно чаще, чем в группе женщин с эукинетическим типом. Полученный результат авторы связывают с генерализованной вазоконстрикцией на фоне низкого уровня СВ у пациенток с гипокинетическим типом гемодинамики при наличии сопутствующей патологии почек, а также с выраженным увеличением ОЦК в группе женщин с гиперкинетическим типом гемодинамики. Частота выполнения кесарева сечения (КС) также была выше у беременных с гипо- и гиперкинетическим типом гемодинамики, как и частота проявления ВЗРП. Развитие эклампсии, HELLP-синдрома (Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelet count), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и перинатальную гибель плода авторы наблюдали только в группе женщин с гипокинетическим типом гемодинамики. Также у пациенток последней группы была максимальной частота преждевременного родоразрешения. Максимальные баллы по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах были отмечены в группе эукинетического типа гемодинамики, минимальные – в группе женщин с гипокинетическим типом [20].

Шацкая О. и др. (2009) проанализировали прогностическую ценность гемодинамических показателей в первом триместре беременности для определения риска развития ПЭ, ВЗРП и преждевременного родоразрешения у 157 женщин с одноплодной беременностью. Динамика основных эхокардиографических параметров кровотока значительно различалась у пациенток с неосложненной беременностью по сравнению с пациентками, у которых были диагностированы ПЭ, ВЗРП, в случае преждевременного родоразрешения. Прирост УО в первом триместре беременности в группе контроля составил 48,5%, в группе пациенток с ПЭ – 18,4%, в группе ВЗРП – 17%, в группе преждевременного родоразрешения – 20,8%, выяв-

ленные различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Диагностические характеристики оцененных гемодинамических параметров у беременных в отношении прогнозирования развития ВЗРП составили: чувствительность - 74%, специфичность – 80%.

Установлены также значимые различия показателей МО, СИ и ОПСС ($p < 0,001$, $p < 0,002$ и $p < 0,05$, соответственно) в группах пациенток с различными осложнениями беременности и преждевременными родами по сравнению с соответствующими значениями в группе женщин с неосложненными родами. Авторами был сделан вывод о высокой прогностической ценности определения показателей центральной гемодинамики [49].

Было проведено исследование показателей центральной гемодинамики на разных сроках гестации с целью оценки их прогностического значения в отношении развития ВЗРП. В группу контроля были включены 48 женщин с нормально протекавшей беременностью, в основной группе – 29 женщин с беременностью, осложнившейся ВЗРП. В контрольной группе авторы чаще наблюдали эу- и гиперкинетический типы гемодинамики, в то время как в основной группе у 58,6% женщин был диагностирован гипокINETический тип гемодинамики. Прирост УО у пациентов последней группы был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной (14,9% по сравнению с 34,4%, соответственно, $p < 0,001$) [77].

1.3 Характеристики маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока как предикторы осложнений беременности

Наиболее информативным методом оценки маточно- и фетоплацентарного кровотоков является доплеровская ультрасонография. Метод используется для оценки состояния маточно-плацентарного кровотока и большинства крупных циркуляторных систем плода, в том числе – состояния кровотока в пупочной артерии, пупочной вене, аорте, сердце и средней мозговой артерии [111; 159].

Вне беременности и в самом ее начале результаты доплерометрии маточной

артерии обычно демонстрируют низкую конечную диастолическую скорость кровотока и ранние дикротические выемки. Установлено влияние ряда факторов на импеданс маточной артерии, в том числе уровня ЧСС, а также приема пациентками антигипертензивных препаратов. Кроме того, форма волны в значительной степени определяется гестационным сроком, частотой сердцебиения плода, дыхательными движениями плода и его двигательной активностью [75].

На основании большого количества исследований были установлены референсные значения параметров доплерометрии, начиная с 11-14 недель гестации и заканчивая 41-й неделей для различных популяций [64; 145; 188; 196]. Показано, что уровни ПИ и индекса резистентности (ИР) маточной артерии снижаются с увеличением гестационного возраста плода. Предполагают, что это связано с прогрессирующей инвазией трофобласта и уменьшением импеданса маточных сосудов. В проспективном исследовании, проведенном Lefebvre J. et al. (2012), было установлено, что ПИ маточной артерии продолжает снижаться вплоть до 34-й недели беременности [195].

При неадекватной васкуляризации плаценты, как правило, наблюдаются прогрессирующие нарушения фетопланцентарного кровотока. Показано, что значения доплерометрических индексов начинают увеличиваться в тот момент, когда перестают нормально функционировать от 60 до 70% сосудов плаценты [185].

При установлении диагноза ВЗРП выполняется ряд последовательных ультразвуковых исследований, результаты которых используются для определения дальнейшей тактики ведения беременности и сроков родоразрешения [65; 230]. При проведении доплерометрии маточной артерии увеличение резистентности является признаком неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии и коррелирует с повышенным риском возникновения поздних осложнений беременности, таких как ПЭ, ВЗРП и плацентарная недостаточность [134; 137; 165]. В первом триместре беременности показатели доплерометрии маточной артерии также могут служить предикторами развития осложнений, однако с меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению со вторым триместром [134; 165; 228].

Был проведен крупный мета-анализ данных 18 исследований, в которые были

включены 55974 пациентки, авторы которого оценивали возможность и значимость использования динамики показателей доплерометрии в первом триместре беременности как предикторов развития ПЭ и ВЗРП. В 15 исследований были включены женщины из группы низкого риска развития данных осложнений беременности, при этом отклонением от нормы считали величины ПИ и ИР ниже 90-й перцентили. Было установлено, что аномальные уровни ПИ в первом триместре беременности могут рассматриваться в качестве предиктора развития ПЭ, в частности ее ранней манифестации, однако чувствительность этого показателя была относительно невысокой и составила от 26,4% и 47,8%, соответственно. Если в целом в отношении развития ВЗРП чувствительность метода составила 15,4% (95% ДИ 12,4-18,9%) с высоким уровнем специфичности – 93,3% (95% ДИ 90,9-95,1%), то для раннего прогноза риска возникновения этого осложнения чувствительность составила 39,2% (95% ДИ 26,3-53,8%), специфичность – 93,1% (95% ДИ 90,6-95,0%). Кроме того, чувствительность уровня ПИ в отношении развития плацентарной недостаточности составила 44,4%, в отношении прогноза мертворожденности уровень чувствительности был ниже - 14,5% [221].

В исследованиях последних лет продемонстрирована клиническая значимость результатов доплерометрии маточной артерии в третьем триместре беременности [72; 140; 141; 219]. Так, по данным ряда авторов, прогностическая ценность применения этого метода в отношении вероятности развития поздней ВЗРП в третьем триместре беременности сопоставима с аналогичными характеристиками доплерометрии пупочной артерии [122; 140; 206]. Кроме того, было показано, что сдвиги показателей доплерометрии маточной артерии в третьем триместре статистически значимо ассоциированы с риском мертворождения и перинатальной смертности [136]. Установлено, что повышенное значение ПИ маточной артерии статистически значимо коррелирует с низкой массой плода и более высокой частотой необходимости проведения новорожденному мероприятий сердечно-легочной реанимации [135].

Доплерография применяется при исследовании кровотока в маточных, пупочных артериях, среднемозговой артерии плода и в некоторых других сосудах. В

литературе описаны различные нарушения состояния артериального и венозного русла у плода с ВЗРП, которые позволяет выявить доплеровское исследование [214].

В ряде исследований была произведена оценка прогностической значимости доплерографии в качестве предиктора перинатальных исходов [209; 215]. Согласно результатам крупного исследования PORTO максимальная по силе и статистически значимая корреляция с неблагоприятными перинатальными исходами у детей с ВЗРП была обнаружена в отношении выявления таких аномалий доплерометрии пупочной артерии, как уровень ПИ выше 95-й перцентили, отсутствие или реверсия конечного диастолического потока крови. В то же время не было отмечено неблагоприятных перинатальных исходов даже в случае развития ВЗРП, но при отсутствии сдвигов показателей доплерометрии пупочных артерий [215].

Результаты углубленного анализа данных того же исследования свидетельствовали о том, что в случае беременности, осложненной ВЗРП, но сопровождавшейся нормальными доплерографическими показателями, риск перинатальной смертности был ниже по сравнению с таковым при выявлении сдвигов показателей в период беременности, осложненной ВЗРП (0,3% по сравнению с 1,4%, соответственно, $p = 0,01$). Также выше были такие характеристики, как частота развития осложнений и неблагоприятных исходов: интравентрикулярных кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, гипоксической ишемической энцефалопатии, некротизирующего энтероколита, бронхопупомональной дисплазии, сепсиса или летального исхода (1,3% по сравнению с 11,5%, соответственно, $p < 0,001$) [176].

В ряде рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано увеличение выживаемости новорожденных при развитии ВЗРП и снижение частоты акушерских осложнений при использовании доплерометрии во время беременности. Alfirevic Z. et al. (2017) был выполнен анализ данных 18 рандомизированных исследований, представленных в базе Cochrane, в рамках которого было произведено сравнение исходов беременностей у женщин групп высокого риска, в зависимости от выполнения в период беременности доплеровского исследования

сосудов маточно- и фетоплацентарного кровотоков. Было установлено, что использование доплерографии снижало перинатальную смертность на 29% (ОШ = 0,71; 95% ДИ 0,52-0,98). Смертность новорожденных в группах с использованием и неиспользованием доплерографии составила 1,2% и 1,7%, соответственно. Кроме того, в группе пациенток, которым выполнялась доплерография, реже возникала необходимость индуцирования родовой деятельности (ОШ = 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99), родоразрешение реже осуществлялось путем выполнения операции КС (ОШ = 0,90; 95% ДИ 0,84 до 0,97) [63].

При внутриутробной гипоксии плода происходит перераспределение кровотока в пользу кровоснабжения головного мозга, сердца и надпочечников, в связи с чем исследование среднемозговой артерии также представляет интерес с точки зрения оценки состояния плода с внутриутробной задержкой роста. В работе Cruz-Martínez R. et al. (2011) было показано, что дилатация среднемозговой артерии ассоциирована с более высоким риском родоразрешения путем КС (67,7% пациенток с дилатацией по сравнению с 32,4% пациенток без дилатации, $p < 0,001$), а также с более высокой частотой абдоминального родоразрешения в связи с неудовлетворительным состоянием плода (58,1% по сравнению с 24%, соответственно, $p < 0,001$). Также дилатация среднемозговой артерии коррелировала с высоким риском выявления неонатального ацидоза (ОШ = 9,0) [100].

1.4 Особенности морфологии плаценты при нормальной и осложненной беременности, их взаимосвязь с изменениями центральной гемодинамики беременных

Известно, что в основе нормальной плацентации лежит инвазия ворсин трофобласта в дистальные ветви спиральных артерий и их физиологическая перестройка. Изменения спиральных артерий включают потерю гладкомышечных клеток и эластичной пластинки стенок сосудов. Этот процесс, распространяющийся вплоть до внутренней трети миометрия, обусловлен многократным расширением просвета сосудов и замедлением в них кровотока, что позволяет спиральным артериям полноценно обеспечивать кровоснабжение плода [133; 186].

К моменту окончательного формирования плаценты, которое завершается к 18-20 неделям беременности, спиральные артерии плацентарного ложа теряют чувствительность к воздействию системных вазопрессорных агентов, поэтому регуляция плацентарного кровотока может осуществляться только за счет воздействия на центральную гемодинамику матери [152; 211].

При беременности, осложненной ПЭ или другими типами артериальной гипертензии, ремоделирование спиральных артерий нарушается, в результате чего они остаются чувствительными к воздействию системных вазоконстрикторов, что, в свою очередь, приводит к развитию ишемии и дисфункции плаценты, генерализованной дисфункции эндотелия, а также к возникновению нарушений коагуляции, гипертензии и различных органных дисфункций [40; 128].

Согласно классической двухэтапной модели развития ПЭ плацентарный стресс приводит к развитию дисфункции периферических эндотелиальных клеток матери, системному воспалительному ответу и клиническому синдрому преэклампсии [92]. При этом уменьшается объем кровоснабжения органов матери, развивается спазм сосудов, происходит активация коагуляционного каскада и уменьшение величины ОЦК [190].

Нарушения формирования оболочки цитотрофобласта лежат в основе патогенеза большинства осложнений беременности, связанных с изменениями морфологии плаценты. Было показано, что именно эти нарушения ассоциированы с частотой самопроизвольного выкидыша, даже при кариотипически нормальной беременности [86].

Менее выраженные нарушения образования этой оболочки приводят, как правило, к развитию ПЭ при продолжающейся беременности, поскольку оболочка является источником экстравиллозных клеток трофобласта (extravillous trophoblast cells - EVT), которые участвуют в ремоделировании спиральных артерий матери, кровоснабжающих плаценту. Определенным подтверждением этой гипотезы является выявление дефектов децидуализации в плацентах женщин, у которых развилась ПЭ [98; 119].

EVT образуются на наружной поверхности оболочки трофобласта посредством частичного эпителиального мезенхимального перехода, превращаясь в инвазивные клетки, для которых характерна экспрессия HLA-G [185]. Сигнальные пути, регулирующие этот переход, в настоящее время не установлены [178]. Часть EVT мигрирует под действием ферментов матриксных металлопротеиназ, при этом одно из направлений миграции реализуется через строму к спиральным артериям [194]. В составе стенок артерий имеется достаточно толстый слой гладких мышц, которые весьма чувствительны к эндокринным и вазоактивным раздражителям [132].

При нормальной беременности EVT разрушают гладкие мышцы и эластин, которые замещаются инертным фибрином. Затем эндovasкулярные трофобласты перемещаются по просветам спиральных артерий, образуя скопления клеток, которые способны эффективно закупоривать артерии в течение первых недель беременности [225]. В итоге интерстициальные EVT перемещаются через строму, достигая внутренней трети миометрия, где они сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки [189].

Считают, что при ПЭ изменяется именно степень инвазии этих клеток, хотя сведения, полученные к настоящему времени, противоречивы: некоторые авторы считают, что этот процесс является поверхностным, другие считают, что он простирается столь же глубоко, как и при нормальной беременности, однако при этом EVT не способны разрушать стенки артерий [11; 140; 153]. Ремоделирование сосудов, наблюдающееся при ПЭ, имеет два основных последствия для маточно-плацентарного кровотока. Во-первых, концевые сегменты артерий расширяются в форме воронки при приближении к плаценте. Есть мнение, что ремоделирование оказывает относительно незначительное влияние на объем кровоснабжения плаценты (и, следовательно, ее оксигенацию), однако при этом снижается скорость и пульсовые движения сосудов, обеспечивающие поступление материнской крови. Установлено, что скорость кровотока при этом уменьшается на порядок (в 10 раз), примерно до уровня 10 см/с^{-1} [84]. Описанные процессы предотвращают повреждения деликатных ворсин плаценты и микроворсинок, которые могут быть вызваны

слишком высокой скоростью кровотока [130].

Во-вторых, трофобластная трансформация спиральных артерий обычно простирается до внутренней трети миометрия. При этом в переходной зоне между эндометрием и миометрием локализуется гиперконтрактильный сегмент артерии, что ограничивает кровопотерю во время менструации. Данный сегмент remodelируется для предотвращения нарушений плацентарного кровотока, в то время как более проксимальные элементы маточно-плацентарной сосудистой сети расширяются под действием ряда факторов.

В качестве биологически активных веществ, вносящих значимый вклад в патогенез ПЭ, в настоящее время рассматриваются провоспалительные цитокины [149], эмбриональная ДНК [204], лептин [143], растворимый рецептор Fms-подобной тирозинкиназы 1 типа (sFlt) к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) [88; 151], а также более плацентарный фактор роста (PlGF) [169; 217]. В процессе развития клеточного стресса в клетках плаценты происходит переключение с преимущественно гомеостатического на проапоптотический и провоспалительный пути гомеостаза [212; 229].

Из потенциальных медиаторов развития ПЭ особое значение имеет баланс между уровнями sFlt и PlGF [146]. Считается, что повышенные уровни sFlt связывают и снижают биодоступность VEGF для материнских эндотелиальных клеток, нарушая эндогенную продукцию этими клетками оксида азота, вызывая сужение сосудов. sFlt не вызывает активации эндотелиальных клеток пуповины человека *in vitro*, но делает их более чувствительными к провоспалительным цитокинам [93].

Признание того, что ПЭ связана с дефектом remodelирования спиральной артерии во время ранней беременности, было важным шагом в понимании ее патофизиологии [198]. Однако, последующие гистологические исследования образцов биопсии плацентарного ложа показали, что remodelирование артерий не является специфическим патогенетическим фактором развития ПЭ, подобные изменения наблюдаются и при других нарушениях в тканях плаценты. Тем не менее, в настоящее время большинство авторов признают, что нарушения, наблюдаемые в материнских сосудах, в большей степени проявляются развитием ПЭ, чем случаями

других изолировано развивающихся осложнений беременности, в частности, ВЗРП [138; 146; 153].

Другая патология сосудов, выявляемая при ПЭ - острый атероз, нередко наблюдается ближе к окончанию срока беременности и при других тяжелых осложнениях. Так, ретроспективное исследование 16 345 плацент показало, что этот патологический признак был обнаружен в 0,4% случаях при неосложненных беременностях по сравнению с 10,2% случаев при беременностях с развитием ПЭ, чаще всего с ранним началом, сочетающейся с ВЗРП [138; 171]. При гистологическом исследовании были выявлены фибриноидный некроз и накопление макрофагов с липидными включениями. Показано, что острый атероз не ограничивается плацентарным руслом и может поражать любые артерии, как деформированные, так и неизмененные. Предполагают, что это патологическое проявление является следствием нарушений гемодинамики, которые в свою очередь являются результатом недостаточного ремоделирования сосудов [85].

Следует отметить, что исследователи достаточно долго не уделяли внимания изучению состояния проксимальных отделов сосудистой сети матки. К настоящему времени установлено, что лучевая, дугообразная и маточная артерии подвергаются значительной дилатации независимо от инвазии трофобласта. Эти эффекты опосредованы влиянием эстрогенов и плацентарного фактора роста. Измерения, выполненные с помощью микрокомпьютерной томографии в экспериментах на мышах, показывают, что на лучевые артерии приходится ~ 90% общего сопротивления маточно-плацентарных сосудов [195], аналогичные характеристики были получены и в клинических исследованиях [94]. Эти данные свидетельствуют о необходимости изучения состояния проксимальных элементов маточно-плацентарного сосудистого дерева и роли этого фактора в развитии осложнений беременности [213].

Gansburgskii A.N. et al. (2018) изучали гистологические особенности строения плацент у женщин с артериальной гипертензией (АГ). Было продемонстрировано увеличение пульсационного индекса в пупочных артериях и снижение минутного объема кровообращения у матери. Авторы наблюдали гипертрофию стенок

артерий хориона и увеличение количества спиральных артерий замыкающего типа с сохраненным гладкомышечным слоем в центре плацентарного ложа. Наличие значительного количества гладкомышечных клеток в стенках спиральных артерий сопровождалось снижением объемной скорости кровотока, развитием острой или хронической плацентарной недостаточности и гипоксии плода. Кроме того, у обследуемых пациенток авторы обнаружили признаки дистрофии миоцитов артерий, отек тканей плаценты и тромбозы ее сосудов [118].

В доступной литературе достаточно широко представлены описания результатов гистологических исследований плацент у пациенток с ПЭ и ВЗРП. При макроскопическом осмотре плаценты этих женщин, как правило, были бледными на вид, на них выявлялись зоны инфарктов, гематомы и кальцификаты. Подобные морфологические изменения наблюдались в 50% случаев при тяжелой ПЭ [188].

Рассматривая изменения плаценты, наблюдаемые при ПЭ, исследователи отмечают, что выявляемые грубые изменения участков тканей отражают преимущественно отсутствие перфузии с инфарктами ворсинчатой ткани на разных стадиях разрешения. При этом наблюдаются так называемые плацентарные озера без ворсин, отложения фибрина и признаки воспаления. Эти поражения не являются специфичными, однако, как показывают результаты мета-анализов, в 4-7 раз чаще встречаются при ПЭ, чем при физиологической беременности [109; 203].

Инфаркты плаценты могут быть ассоциированы как с ПЭ, так и с осложнениями со стороны плода, в первую очередь - с ВЗРП. Средняя масса и диаметр плаценты у пациенток с ПЭ ниже по сравнению с таковыми у женщин с нормально протекающей беременностью [173].

При микроскопическом исследовании часто обнаруживаются склерозированные участки артерий и артериол. При беременностях, осложненных развитием ПЭ, как правило, наблюдаются менее глубокая инвазия трофобласта и нарушения трансформации спиральных артерий.

На микроскопическом уровне наблюдается очаговый некроз синцитиотрофобласта с потерей и деформацией микроворсинок, дилатацией цистерн эндоплаз-

матического ретикулума и отеком митохондрий [125]. Может выявляться гиперплазия нижележащих клеток цитотрофобласта, часть клеток подвергается дегенерации или апоптозу [150; 192].

Частицы с поверхности синцитиотрофобластов попадают в материнский кровоток в виде микровезикул или выделяются из внутренних мультивезикулярных тел в виде экзосом (нановезикул). Эти частицы содержат комплекс веществ, включая микроРНК [96]. Выделение микрочастиц плаценты является более выраженным при ПЭ с ранним началом, чем при более позднем начале ее развития [91], также наблюдается появление экзосом сыворотке матери [187], которые рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров плацентарного стресса [1, 62, 197].

В качестве одного из звеньев патогенеза ПЭ рассматривается нарушение дифференциации клеток трофобласта [104]. Аномальное развитие плацентарных ворсин, сопровождающееся сниженной пролиферацией трофобласта, может приводить к недостаточно глубокой его инвазии, ассоциированной с плацентарной недостаточностью [173]. Клетки трофобласта продуцируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и другие ангиогенные факторы, которые посредством ауто- и паракринных механизмов индуцируют васкуляризацию плаценты [81]. Снижение синтеза VEGF и увеличение синтеза sFlt-1 негативно влияют на формирование сосудов плаценты [161], в результате чего снижается максимально возможный уровень кровотока через нее. Положения этой концепции основана на результатах исследований биоптатов плацент женщин, страдавших ПЭ [104].

В работе Newhousei S.M. et al. (2007) была осуществлена сравнительная оценка исходов дифференциации трофобласта у пациенток с ПЭ, ВЗРП и у здоровых беременных. Продемонстрировано, что синцитиализация при ПЭ и ВЗРП значительно различается по сравнению с характеристиками плаценты у женщин с нормально протекавшей беременностью. При этом авторы отмечают, что минимально выраженная пролиферация трофобласта наблюдается при беременностях, осложненных и ПЭ, и ВЗРП, одновременно [173].

В последние годы внимание исследователей привлекают особенности

апоптоза клеток трофобласта и значение этого процесса в развитии ПЭ. Была обнаружена важная роль аутофагии – клеточного процесса, характеризующегося лизосомальным перевариванием поврежденных органелл. Аутофагию часто наблюдают при быстром remodelировании или заживлении тканей, при этом установлено, что чрезмерная активность этого процесса инициирует запуск апоптоза. Ряд исследований сообщает о высоком уровне аутофагии и вызванной ею гибели клеток в плацентах пациенток с ПЭ и ВЗРП [127; 177]. В одном из исследований было продемонстрировано, что аутофагию в клетках трофобласта может индуцировать гипоксия [90].

Гурьев Д. и др. (2009) изучали особенности морфологии плаценты при различных типах АГ беременных, сочетающихся и не сочетающихся с ВЗРП. Авторы описали 4 варианта морфологических изменений последа: ишемию ворсин хориона, воспалительные изменения плаценты, ее гипоплазию или нормальное строение. В группе пациенток с АГ и ВЗРП наблюдали все 4 варианта строения плаценты, наиболее часто встречалась ишемия органа (73,7% случаев). В группе женщин с АГ без признаков ВЗРП ишемию наблюдали в 28,6% случаев, воспалительные изменения – в 57,1%, нормальное строение последа - в 14,3% случаях; плацент с признаками гипоплазии в данной группе обнаружено не было.

В группе женщин с ВЗРП без АГ были описаны только два морфологических варианта: ишемизированные (33,3%) и гипоплазированные (66,7%) плаценты. Была обнаружена статистически значимая корреляция ишемических изменений ворсин хориона с гипокинетическим типом гемодинамики матери ($p = 0,04$), наличием ПЭ ($p = 0,039$), признаками ВЗРП ($p = 0,04$), нарушениями маточно-фетоплацентарного кровотока ($p = 0,001$) [19].

Установлено, что при рутинном макроскопическом и гистологическом исследовании плацент пациенток с беременностью, осложненной ВЗРП, какие-либо морфологические изменения наблюдаются в среднем в 25% случаев [168]. Наиболее часто обнаруживаются инфаркты плацент, которые при ВЗРП выявляются в 25% случаев по сравнению с 10% у женщин с нормально протекавшей беременностью

[179; 182; 224]. Кроме того, при осложненных ВЗРП беременностях наблюдают инфаркты ворсин хориона, ретроплацентарные гематомы, снижение маточно-плацентарного и/или фето-плацентарного кровотоков, истончение базальной мембраны трофобласта, фиброзные изменения ворсин, сниженную васкуляризацию ворсин на периферии, уменьшение объема ворсин и межворсинчатого пространства, неспецифические воспалительные изменения [60; 210]. Гистологические изменения также включают нарушение ремоделирования спиральных артерий, развитие в них очагов фибриноидного некроза или острого атероза [39; 54-56; 80].

Согласно данным различных исследований, морфологические аномалии плаценты ассоциированы с изменениями показателей доплерографии маточной артерии. Так, продемонстрирована связь между снижением кровотока в маточной артерии и нарушением ремоделирования спиральных артерий, в том числе с наличием в них участков фибриноидного некроза и/или атероза [180]. В другом исследовании было установлено, что такие признаки, как экстенсивное гипоксическое повреждение ворсин хориона, инфаркты более чем 5% непериферической паренхимы плаценты и плацентарная недостаточность выявляются только у пациенток с аномалиями доплерометрии маточной артерии [139]. Кроме того, показано, что повышенное сопротивление в маточной артерии ассоциировано с нарушениями миграции трофобласта [120].

В ряде исследований при морфологическом исследовании плацент были продемонстрированы признаки виллита неизвестной этиологии, характеризующиеся инфильтрацией ворсин хориона клетками хронического воспаления, преимущественно гистиоцитами и лимфоцитами. Частота этих изменений при беременности, осложненной ВЗРП, в различных работах варьировала от 8 до 90% [161; 170; 196].

Необходимо отметить также патогенетическую роль в развитии ПЭ и такой гистологической характеристики, как гладкомышечные и соединительно-тканые комплексы сосудов плаценты - полиповидные подушки. Это образования, впервые описанные Conti G. в 1951 г., обнаруживаются во всех органах человека, за исключением малого круга кровообращения. В условиях нарушенного кровообращения их количество значительно возрастает, в связи с чем в литературе высказывались

предположения о роли гемодинамического фактора в формировании данных структур [63; 80; 150].

Гансбургским А.Н. и др. (2018) впервые были охарактеризованы полиповидные подушки артерий хориальной пластины. Авторами было проведено морфологическое исследование 65 плацент женщин с нормально протекающей беременностью. В 47,3% случаев в tunica media спиральных артерий были обнаружены полиповидные подушки – гладкомышечные и соединительно-тканые комплексы размером от 80 до 250 мкм. При изучении гистологических срезов были уточнены детали их строения. Так, на поперечном сечении подобного образования определялось тело овальной или округлой формы на ножке различных размеров и конфигурации. Поверхность полиповидной подушки была покрыта расположенным на эластической мембране эндотелием, внутри обнаруживались разнонаправленные пучки гладкомышечных клеток, окруженных соединительноткаными волокнами. В отличие от обычных миоцитов средней оболочки артерий в клетках полиповидных подушек была отмечена высокая концентрация гликогена. Авторы установили, что сокращение гладкомышечных клеток вызывало перемещение полиповидной подушки в просвет артерии и, как следствие, снижение или прекращение кровотока по соответствующему сосуду [15].

В последующих работах авторы изучали роль дополнительных гладкомышечных структур, представленных в основном полиповидными подушками, в преждевременном развитии инфарктов плаценты. Было проведено сравнение гистологических характеристик плацент женщин, беременность у которых завершилась антенатальной гибелью плода на сроке 28-29 недель и была осложнена ВЗРП, с показателями группы контроля, в которую также были включены случаи, завершившиеся на том же сроке внутриутробной смертью плода, однако не осложненные ВЗРП. В основной группе полиповидные подушки были обнаружены в 38% случаев, в контрольной группе – у 10% пациенток. Исследователями был сделан вывод, что гладкомышечные элементы, возникающие как адаптационные структуры во время беременности, при гипертрофии могут полностью перекрывать просвет сосудов, тем самым вызывая ишемию и инфаркты плаценты [15].

По мнению ряда авторов, изучавших особенности строения полиповидных подушек, их локализацию и механизмы образования, эти образования участвуют в локальной регуляции кровообращения за счет блокады кровотока в определенных сосудах и его перераспределения [52; 173; 179]. С учетом полученных данных очевидной является необходимость дальнейшего изучения этих внутрисосудистых образований, в частности, для получения представлений о механизмах гистологических изменений в плаценте у пациенток с артериальной гипертензией.

Заключение

Гипертензивные расстройства в течение беременности и внутриутробная задержка роста плода являются наиболее распространенными причинами неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Анализ литературных данных показал, что в большом количестве сообщений представлены доказательства связи развития этих осложнений беременности с морфологическими изменениями плаценты, выявляемыми как на макро-, так и на микроскопическом уровнях. Тем не менее, патогенез гестационной гипертензии и преэклампсии, как и внутриутробной задержки роста плода, изучены недостаточно, в значительной мере невыясненной остается роль в развитии этих осложнений нарушений инвазии трофобласта и функционирования плаценты.

К настоящему времени проведено большое количество исследований, в которых представлены сведения о высокой прогностической значимости показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока на различных сроках гестации в отношении оценки риска развития осложнений беременности и ее неблагоприятных исходов. Ряд исследователей обращают внимание на связь типа центральной гемодинамики матери и степени изменений гемодинамических показателей во время беременности с риском развития гипертензивных состояний и внутриутробной задержки роста плода. При этом показано, что гемодинамические параметры матери наряду с доплерометрическими признаками нарушений маточно-

и фетоплацентарного кровотока могут служить предикторами развития преэклампсии, задержки роста плода и других осложнений беременности, что позволяет врачу определять и в дальнейшем корректировать тактику ведения конкретной пациентки.

В то же время связь типа гемодинамики матери с особенностями строения плаценты остается неизученной. Также в литературе недостаточно освещено влияние изменений параметров гемодинамики на морфологические изменения, происходящие в плаценте в течение беременности, как нормально протекающей, так и осложненной. Актуальным представляется проведение дальнейших исследований, направленных на выявление взаимосвязей между гемодинамическими характеристиками организма женщины и особенностями морфологии плаценты при беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация (дизайн) исследования

На базе Областного перинатального центра и Клинической больницы № 2 г. Ярославля проведено обследование 145 беременных на сроке гестации от 28 до 41 недель и в дальнейшем - их новорожденных.

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное открытое исследование в параллельных группах.

В зависимости от наличия сдвигов показателей центральной гемодинамики пациентки были разделены на группы:

- контрольная группа - 44 беременные с нормальным АД и отсутствием экстрагенитальной патологии;
- основная группа – 101 беременная с гипертензивными расстройствами.

Критериями включения пациенток в основную группу были:

- наличие признаков АГ;
- одноплодная спонтанная беременность;
- срок беременности не менее 28 полных недель.

В качестве **критериев невключения** рассматривали:

- многоплодную беременность;
- беременность после ЭКО;
- подтверждённые пороки развития плода;
- срок беременности менее 28 недель.

Пациентки основной группы (n = 101) были дифференцированы

А) по клинической форме АГ и срокам развития патологии:

1-я подгруппа (n = 31) - хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) (АД повышалось до беременности);

2-я подгруппа (n = 70) - гипертензивные расстройства, развившиеся во время беременности (ГБер).

Б) По степени тяжести АД:

подгруппа А - гипертензия без протеинурии (n = 45);

подгруппа В - преэклампсия умеренная (n = 42);

подгруппа С - преэклампсия тяжелая (n = 14) [66].

В) По вариантам ЦГД:

подгруппа D – гипокINETический вариант (n = 62);

подгруппа E – эукинетический вариант (n = 39).

Также отдельно была выделена подгруппа пациенток с признаками ВЗРП (n = 20). Диагноз выставлялся при массе плода менее 10-го перцентиля с учетом гестационного возраста для популяции г. Ярославля.

Диагноз ХАГ (пациентки **подгруппы 1**) выставлялся в случаях, когда АД повышалось до беременности, о чём свидетельствовали данные анамнеза, регистрация его повышения до 20 недель гестации и заключения врачей других специальностей (терапевт, окулист).

Подгруппа 2 (гипертензивные расстройства, развившиеся во время беременности) была выделена на основании регистрации повышения АД после 20 недель беременности, при этом его значения превышали 140/90 мм рт. ст. при двукратном измерении через 6 часов [66].

В **подгруппу В** (умеренная преэклампсия) были включены пациентки, у которых протеинурия характеризовалось содержанием в суточном количестве или в разовой порции мочи не менее 0,3 г/л белка.

Пациенткам **подгруппы С** (тяжелая преэклампсия) диагноз был поставлен с учетом величин АД более 160/110 мм рт.ст. и наличие протеинурии более 2,0 г за 24 ч [66; 156; 184; 222].

При дифференцировке пациенток по вариантам ЦГД определяли величину по меньшей мере трех показателей, характеризующих ЦГД: УО, МО или СИ. При этом были выявлены 2 пациентки с гиперкинезом, которые были включены в подгруппу эукинеза, ввиду малого размера выборки.

Обследование пациенток проводили, начиная со срока 28 недель беременности.

Всем пациенткам основной и контрольной групп было проведено клиниче-

ское, инструментальное и лабораторное обследование. Также обследовано 123 новорождённых основной и контрольной групп. Все данные заносили в специально разработанную индивидуальную карту наблюдения. Клинические исследования были выполнены на базе отделения патологии беременных, акушерского и послеродового отделений Областного перинатального центра и клинической больницы № 2 г. Ярославля. Морфологическое исследование последа проведено на кафедре патологической анатомии ЯГМУ.

Выполнено сравнение показателей пациенток основной и контрольной группы, также произведена оценка характеристик обследуемых беременных с АГ в зависимости от их принадлежности к различным подгруппам. При этом сравнивали клинические характеристики, данные акушерского и общего анамнеза, наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, результаты инструментальных исследований, особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных в зависимости от особенностей развития гипертензивных расстройств и тяжести ПЭ у матери, а также от типа центральной гемодинамики.

На основании полученных значений показателей был произведен поиск взаимосвязей характеристик маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока с изменениями показателей центральной гемодинамики обследуемых беременных.

На заключительном этапе исследования выполнен поиск факторов прогноза исходов беременности у пациенток с нарушениями гемодинамики (артериальной гипертензией) с оценкой их прогностической значимости. Произведено определение силы влияния установленных факторов на изучаемые исходы беременности, в частности, на течение родов и состояние новорожденного.

2.2. Характеристика клинического материала

Средний возраст пациенток основной группы составил $30,5 \pm 2,4$ года, контрольной – $29,5 \pm 3,7$ лет ($p > 0.05$).

Среди беременных основной и контрольной групп преобладали первородящие: 24 пациентки (54,5 %) в контрольной группе и 60 (59,4%) в основной группе

($p < 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение обследуемых беременных по количеству родов

Заболевания	Контрольная группа (n = 44)		Основная группа (n = 101)	
	Абс.	%	Абс.	%
Первородящие	24	54,5	60	59,4
Повторнородящие	20	45,5	41	40,6

Срок родоразрешения в контрольной группе у женщин, включенных в исследование, составил 38,5 (36,7; 40,9) недель, в основной группе - 36,9 (33,1; 38,5) недель.

В Таблице 2 представлены сведения акушерского анамнеза у пациенток, включенных в исследование. Как видно, в контрольной группе все роды (у 20 пациенток) произошли через естественные родовые пути,

В то же время в основной группе такие роды были отмечены у 23 женщин (22,8%), тогда как 18 женщинам (17,8%) выполнялось кесарево сечение. Значительно чаще у пациенток с гипертензией были отмечены самопроизвольные выкидыши, тогда как относительное количество искусственных аборт было зафиксировано в контрольной группе.

В Таблице 3 приведены сведения о гинекологической патологии у обследуемых пациенток. Как видно, в группе женщин с АГ чаще, чем в контрольной группе диагностировалось бесплодие, а также выявлялись такие заболевания, как синдром поликистозных яичников, гипоталамическая ановуляторная дисфункция, аденомиоз, хронический эндометрит, доброкачественные заболевания шейки матки, миома матки.

Таблица 2 - Акушерский анамнез у обследуемых пациенток к моменту наступления текущей беременности

Заболевания	Контрольная группа (n = 44)		Основная группа (n = 101)	
	Абс.	%	Абс.	%
Роды через естественные родовые пути	20	44,4	23	22,8
Кесарево сечение	–	–	18	17,8
Самопроизвольные выкидыши	4	9,1	26	25,7
Искусственные аборты	12	27,3	19	18,8
Неразвивающаяся беременность	1	2,3	–	–
Внематочная беременность	–	–	2	2,0

Существенных различий по частоте генитального эндометриоза, миомы матки и вульвовагинальных инфекций отмечено не было.

Таблица 3 - Гинекологическая патология у обследуемых пациенток к моменту наступления беременности

Патология	Контрольная группа (n = 44)		Основная группа (n = 101)	
	Абс.	%	Абс.	%
Привычное невынашивание беременности	–	–	14	13,9
Бесплодие	4	9,1	17	16,8
Пороки развития матки	–	–	11	10,9
Синдром поликистозных яичников	3	6,8	16	15,8
Гипоталамическая ановуляторная дисфункция	1	2,3	4	4,0
Аденомиоз	6	13,6	21	20,8
Генитальный эндометриоз	2	4,5	7	6,9
Хронический эндометрит	4	9,1	18	17,8
Доброкачественные заболевания шейки матки	15	34,1	47	46,5
Миома матки	6	13,6	18	17,8
Рецидивирующая вульвовагинальная инфекция	7	15,9	14	13,9

Частота экстрагенитальной патологии в группах беременных представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Частота выявления экстрагенитальных заболеваний у беременных основной и контрольной групп

Заболевания	Контрольная группа (n = 44)		Основная группа (n = 101)	
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, АГ)	-	-	28	27,7
Болезни органов дыхания (хронический бронхит)	-	-	25	24,7
Заболевания органов пищеварения (гастрит, гастродуоденит)	-	-	18	17,8
Болезни мочевыводящей системы (цистит, пиелонефрит)	-	-	15	14,9
Варикозная болезнь нижних конечностей	-	-	13	12,9
Болезни эндокринной системы и обмена веществ (гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение)	-	-	42	41,6
Миопия	2	4,5	13	12,9

Как видно, в контрольной группе случаи наличия экстрагенитальной патологии были единичны - только у 2 женщин (4,5%) была выявлена миопия. В то же время у беременных с АГ сопутствующие заболевания выявлялись достаточно часто, что, возможно, связано с развитием гиперинсулинемии, развивающейся гиповолемией, предрасположенность к которой имеется у данной категории больных и вне беременности.

Всем пациенткам основной группы проводилась гипотензивная терапия препаратом метилдопа, перорально, с целью стабилизации АД на цифрах ниже 150/100 мм рт ст. При наличии признаков АГ с поражением органов-мишеней целевое артериальное давление составляло ниже 140/90 мм рт ст. С этой целью применяли нифедипин или метилдопу перорально.

При тяжелой гестационной гипертензии и тяжелой преэклампсии проводили противосудорожную терапию с использованием сульфата магния.

2.3. Методы исследования

2.3.1 Клиническое обследование

Проводили стандартное обследование беременных и рожениц в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". (Зарегистрирован 12.11.2020 № 60869)». Диагноз ВЗРП выставляли при массе плода менее значений 10-го перцентиля с учетом региональных нормативов [50].

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Допплер-эхокардиография (ЭхоКГ). При проведении настоящего исследования использовали метод импульсной ЭхоКГ, исследование проводили на аппарате ToshibaNemioXG (Япония). УО рассчитывали согласно рекомендациям Шиллера Н. и др. (2005) [51]. Определение интеграла скорости потока в выносящем тракте левого желудочка производили из пятикамерной апикальной позиции. Диаметр аорты на уровне створок аортального клапана устанавливали из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ при помощи М – метода.

Для расчета УО была использована формула:

$$УО = V_{\text{средн}} \times D_{\text{аорты}} \times T_{\text{выброса}} \quad (1),$$

где

$V_{\text{средн}}$ - средняя скорость кровотока мл*см*с ;

$D_{\text{аорты}}$ – диаметр аорты, см;

$T_{\text{выброса}}$ – время сердечного выброса, с;

МО рассчитывали по формуле и выражали в л/мин:

$$МО = УО \times ЧСС \quad (2),$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений.

Кроме вышеуказанных показателей рассчитывали величины сердечного индекса (СИ) и общего периферического сосудистого сопротивления.

СИ позволяет соотнести объемные показатели с площадью поверхности тела с целью объективизации исследования. При расчете СИ использовали формулу:

$$\text{СИ} = \text{МО} / \text{ОПТ} \quad (3),$$

где ОПТ – площадь поверхности тела.

ОПТ рассчитывали по формуле DuBois:

$$\text{ОПТ (л/мин/м}^2\text{)} = 0,007184 (W^{0,425} \times H^{0,725}) \quad (4),$$

где

W – масса, кг;

H – рост, см.

ОПСС отражает резистентность сосудов большого круга кровообращения кровотоку. Расчет этого показателя осуществляли на основании значений среднего артериального давления (САД):

$$\text{САД} = \text{АДсисст} \times 0,42 + \text{АДдиаст} \times 0,58 \quad (5),$$

ОПСС рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС (дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}\text{)} = \text{САД} \times 80 / \text{МО} \quad (6),$$

где 80 – эмпирический коэффициент.

ЭхоКГ выполняли всем беременным, включенным в исследование, в положении лежа на левом боку с целью исключения кавальной компрессии, с приподнятым головным концом, после 10-минутного отдыха.

Все вышеуказанные параметры определяли дважды. При небольших различиях значений повторных определений (менее 10%) рассчитывали среднее арифметическое, которое принималась за итоговый показатель. При более существенных различиях выполняли третье определение.

По окончании исследования измеряли АД на левой плечевой артерии. В качестве референтных значений использовали показатели пациенток контрольной группы данного исследования.

Допплерометрия кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Исследование проводили на аппарате ToshibaNemioXG (Япония) по общепринятой методике [31]. Расположение контрольного объема оптимизировали путем использования цветового картирования и режима реального времени с минимальным углом инсонации (менее 10°).

Все исследования проводили в горизонтальном положении беременной. Определяли максимальную систолическую и конечную диастолическую скорости кровотока в маточной артерии (МА), в артерии пуповины (АП) и средней мозговой артерии (СМА) плода. На основании анализа 3-5 циклов с последующим их усреднением учитывали только ПИ, как уголнезависимый параметр. ПИ определяли автоматически с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата. Патологической считалась спектрограмма кровотока в МА, если ПИ выходил за пределы 90 перцентиля для данного срока беременности и/или регистрировалась дикротическая выемка, вершина которой достигала либо находилась ниже уровня конечной диастолической скорости кровотока. Критериями нормы ПИ в МА, АП и СМА плода служили величины значений 10-го и 90-го перцентиля пациенток группы контроля данного исследования.

Методы исследования плода. Всем плодам обследуемых беременных проводилась динамическая ультразвуковая фетометрия с 20 недель беременности до родоразрешения с интервалом 14-21 день на аппарате Toshiba Nemio XG по общепринятой методике [44]. Выполняли измерение бипариетального размера головки плода (БПР), длины бедренной кости (ДБ), окружности живота (ОЖ). Оценивали положение плода, предлежание, локализация плаценты.

При определении ультразвуковой структуры плаценты учитывали степень ее зрелости в соответствии с общепринятой классификацией Grannum P. et al. (1979) [123]. При решении вопроса о соответствии размеров плода сроку беременности и при оценке темпов роста плода использовали разработанные Хитровым М.В. и др. (1999) региональные нормативы фетометрических параметров [46].

Предполагаемую массу плода рассчитывали по формулам F. Hadlock, разработанным для плодов со сроком гестации до 32 недель:

$$\text{Масса} = \text{БПР} \times \text{ОЖ} \times 9,337 - 299,076 \quad (7),$$

где

БПР - бипариетальный размер головки плода, см;

ОЖ - окружность живота, см.

При сроке гестации более 32 недель:

$$\text{Масса} = 13,645 \times \text{БПР} \times \text{ОЖ} + \text{ДБ} / \text{БПР} \times 2753,97 - 3153,1 \quad (8),$$

где

ДБ - длина бедренной кости.

Всем плодам антенатально, еженедельно, начиная с 32 недели беременности проводилась кардиотокография в течение 20 минут на фетальных мониторах Corometric-118 (США) и Sonicaid-Team «Oxford» (Англия). Обычно запись проводили в первую половину дня после еды в положении беременной лежа на левом боку или в полуфowlerовском положении. Интерпретацию КТГ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Королевского Колледжа акушеров-гинекологов (2001).

Учитывали наличие реактивного или нереактивного нестрессового теста (НТ). Реактивным считали тест при наличии двух и более акцелераций длительностью не менее 15 с с амплитудой 15 и более ударов. Тест, неудовлетворяющий указанным критериям, считался нереактивным.

Учитывая незрелость нервной системы недоношенного плода и связанные с этим особенности миокардиального рефлекса, в сроки до 32 недель реактивным считали НТ с наличием не менее двух акцелераций с длительностью до 10 с и амплитудой не менее 10 ударов. При нереактивном НТ запись продолжали до 40 мин., повторяли через 2-3 ч и на следующие сутки. Кроме учета НТ осуществляли балльную оценку КТГ, включавшую наряду с оценкой количества и амплитуды акцелераций, определение базальной частоты сердечного ритма, амплитуды и частоты мгновенных осцилляций, качество и количество децелераций, а также количество шевелений плода.

Оценку биофизического профиля плода проводили по методу Manning F.A. et al. (1984) [158]. Время тестирования по 5 признакам (дыхательные движения плода, двигательная активность плода, мышечный тонус плода, объем амниотической жидкости, реактивность НТ) составляло 30 мин. Схема оценки представлена в Таблице 5.

Таблица 5 - Схема оценки биофизического профиля плода

Признак	Баллы	
	0	2
Нестрессовый тест	Ареактивный	Реактивный
Дыхательные движения	Отсутствуют или эпизоды менее 30 с	Хотя бы один эпизод длительностью 30 и более с
Двигательная активность	Два и менее движений туловища	Наличие 3 движений туловища
Мышечный тонус	Конечности в разогнутом положении	Один или более эпизодов разгибания и сгибания конечностей
Объем амниотической жидкости	Свободный карман менее 1 см в двух перпендикулярных плоскостях, либо ИАЖ < 5 см	Вертикальный размер свободного кармана более 2 см, либо ИАЖ > 5 см

Сумма баллов от 8 до 10 соответствует норме.

Сумма 5-7 баллов свидетельствует об умеренно выраженном нарушении состояния плода с необходимостью повторного исследования через 24 ч.

Сумма 4 балла и менее расценивается как страдание плода и свидетельствует

о высоком риске развития перинатальных осложнений, является показанием к родоразрешению.

С учетом имеющихся данных о возможной недооценке маловодия при измерении в двух перпендикулярных плоскостях единственного свободного кармана амниотической жидкости в большинстве случаев объем амниотической жидкости (особенно при динамическом наблюдении) оценивали по индексу амниотической жидкости (ИАЖ) [155]. ИАЖ определяли по сумме вертикальных размеров максимальных водных карманов в четырех квадрантах (2 в верхних и 2 в нижних отделах полости матки). Маловодие диагностировали при значениях ИАЖ 5 см и менее, многоводие - при величине ИАЖ 25 см и более. При серьезных осложнениях течения беременности оценку ИАЖ выполняли 2 раза в неделю.

При необходимости родоразрешения на сроке беременности менее 34 нед. и отсутствии зрелости легкого плода проводили антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденного. Профилактика осуществлялась путем введения матери четырех доз дексаметазона 6 мг внутримышечно через 12 ч, оптимальная эффективность при этом наблюдается, как правило, через 24 часа после начала терапии и продолжается в течение 7 дней [67].

2.3.3 Обследование новорожденных

Состояние всех новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. За критерий гипоксии принята общепризнанная оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни при величине менее 7 баллов. Всем новорожденным выполняли следующие исследования:

- клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Microsc-20 (США), с реагентами «Cellpack DCL», изготовитель «Sysmex» (Россия),
- оценку гликемии в крови пуповины ферментативным колориметрическим методом без депротеинизации с использованием реагентов «HUMAN» (Германия). В крови пуповины патологическими считались значения менее 2,6 ммоль/л для доношенных и менее 2,2 ммоль/л для недоношенных новорожденных. В пери-

ферической крови патологическими считались значения менее 2,3 ммоль/л для доношенных, и менее 2 ммоль/л для недоношенных новорожденных.

В качестве дополнительной характеристики наличия гипоксии и степени ее выраженности при рождении использовали результаты оценки кислотно-основного состояния (КОС) крови из сосудов пуповины, взятой при рождении до первого вдоха. КОС оценивали на микроанализаторе Ciba-Corning-187 (США). Результаты интерпретировали следующим образом: норма ($\text{pH} > 7,25$), преацидоз ($\text{pH} 7,20 - 7,25$), ацидоз ($\text{pH} < 7,20$) [78].

Зрелость новорожденных оценивали по балльной системе Дементьевой Г.М. (1984). Наличие СДР диагностировали в соответствии с оценкой новорожденных по шкале Сильвермана-Андерсена. Течение раннего неонатального периода оценивали по количеству баллов шкалы заболеваемости новорожденных (ШЗН). Содержание шкалы представлено в Таблице 6.

Таблица 6 - Шкала заболеваемости новорожденных

Признак	Присутствует (количество баллов)	Отсутствует (количество баллов)
Респираторный дистресс	0	1
Инфекционные заболевания	0	1
Необходимость вспомогательного дыхания	0	1
Неинфекционные заболевания	0	1
Метаболические расстройства	0	1
Судороги	0	1
Необходимость лечения по поводу желтухи	0	1
Температурные нарушения	0	1
Начало грудного кормления в пределах 48 часов	1	0

При сумме ЗН 8-9 баллов период новорожденности является неосложнен-

ным, при сумме 5-7 баллов - результат оценивается как промежуточный, предполагающий в целом благоприятный прогноз. При сумме 4 балла и менее имеет место серьезная заболеваемость новорожденного с угрозой его гибели.

Каждому новорожденному было проведено клиничко-неврологическое обследование с выявлением симптомов и синдромов, свидетельствующих о возможном перинатальном повреждении ЦНС [18]. Диагноз церебральной ишемии 1 степени устанавливался неонатологом на основании наличия признаков возбуждения и/или угнетения ЦНС в течение не более 5-7 суток. Церебральная ишемия 2 степени определялась при наличии угнетения ЦНС и/или возбуждения более 7 суток, а также при наличии судорог, признаков внутричерепной гипертензии, вегетативно-висцеральных нарушений [48]. Обследование осуществлялось квалифицированным неонатологом, который предварительно не имел информации о результатах антенатальной оценки плода.

2.3.4 Исследование плаценты

Для гистологического исследования из хориальной пластины иссекали ткань в нескольких областях. Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и жидкости Карнуа. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Массону и ван Гизону. Содержание гликогена выявляли посредством ШИК-реакции (контроль с амилазой). Иммуногистохимическое исследование выполняли на депарафинированных срезах непрямым иммунопероксидазным методом маркером пролиферации Ki-67 (Ventana, США) с последующим докрасиванием гематоксилином Майера.

Определение индекса пролиферации в трофобластическом эпителии терминальных ворсин выполняли на иммуногистостейнере Roche Benchmark XT (Ventana, США). Морфометрию артериальных сосудов осуществляли с помощью винтового окулярмикрометра типа МОВ-1-15^x. При этом измеряли наружный и внутренний диаметры сосудов. Получив при измерении данные о наружном и внутреннем диаметрах, рассчитывали толщину стенки меди артерий по формуле:

$$m = D-d/2 \quad (9),$$

где

D - наружный диаметр средней оболочки, мкм;

d - ее внутренний ее диаметр, мкм.

Площадь поперечного сечения меди вычисляли по формуле [54]:

$$S = \pi m (D-m) \quad (10),$$

где

D - наружный диаметр средней оболочки, мкм;

m – толщина, мкм;

$\pi = 3,14$.

Определяли количество артерий, в которых вся средняя оболочка представлена пучками косо- и продольно ориентированных гладкомышечных клеток, а сосуды, имеющие слой подобной мускулатуры, называют функциональным. Также оценивали калибр сосудов, имеющих адаптационные регуляторные структуры, определяли степень их выраженности. Измеряли диаметр капиллярных синусоидов терминальных ворсин, являющихся основным звеном виллезного дерева.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета Statistica for Windows v.10.0 и Microsoft Excel 2016. Проверка значимости отклонения распределения показателей от нормального производилась с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Поскольку распределение показателей отличалось от нормального, были использованы непараметрические методы исследования: данные были представлены с помощью медианы (Me) и межквартильных интервалов (25-й и 75-й перцентили). Сравнение показателей несвязанных выборок выполнялось с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Для дискретных показателей было определено абсолютное количество субъектов с определенным признаком и рассчитана частота встречаемости признака в процентах от числа субъектов в соответствующей группе. Межгрупповые различия по частотным показателям выявляли с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 10 в ячейках таблицы 2×2).

Поиск корреляционных взаимосвязей маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока с показателями центральной гемодинамики обследуемых беременных осуществляли с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена при уровне значимости $p < 0,05$.

Определение факторов прогноза исходов беременности у пациенток с нарушениями гемодинамики (артериальной гипертензией) и оценка их прогностической значимости были выполнены с использованием метода многофакторного регрессионного анализа. При этом осуществлялась оценка силы влияния на изучаемые исходы (течение родов, состояние новорожденного) ряда факторов, в качестве которых рассматривали показатели состояния гемодинамики беременной и морфологические характеристики плаценты.

Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.

ГЛАВА 3. ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

3.1. Показатели центральной гемодинамики при различных клинических формах артериальной гипертензии

В Таблице 7 представлены показатели центральной гемодинамики беременных основной и контрольной групп. Анализ показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$) по большинству сравниваемых показателей.

Таблица 7 - Показатели центральной гемодинамики беременных основной и контрольной групп в зависимости от сроков развития АГ

Показатели	Контрольная группа (n = 44)	Основная группа (n = 101)	Подгруппа 1 (ХАГ) (n = 31)	Подгруппа 2 (ГБер) (n = 70)
УО, мл	86,5 (79,0; 95,0)	76,0* (66,5; 88,0)	77,0* (68,0; 88,0)	76,0* (66,0; 81,5)
МО, л/мин	7,4 (6,3; 7,9)	5,7* (5,2; 7,3)	5,8* (5,2; 7,3)	5,7* (5,2; 6,9)
СИ, л/мин/м ²	3,6 (3,0; 3,9)	3,1 (2,6; 3,4)	3,0 (2,6; 3,6)	3,1 (2,6; 3,4)
ОПСС, дин х с х см	1138 (1024; 1284)	1368* (1084; 1524)	1212 (1095; 1685)	1516* (1226; 1594)
САД, мм рт. ст.	113 (110; 120)	141* (130; 160)	150* (140; 160)	140* (130; 140)
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	90* (90; 100)	90* (90; 100)	90* (85; 95)
Протеинурия, г/л	0,01 (0; 0,04)	0,30* (0; 0,35)	0,40* (0; 0,30)	0,20 (0; 0,35)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

У пациенток основной группы и обеих подгрупп 1 и 2 значения показателей УО и МО были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. В то же время уровни ОПСС, показатели АД и протеинурии у женщин с АГ были статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно соответствующих уровней в группе

контроля.

Как видно, увеличение АД у обследуемых беременных сочеталось со снижением объемных показателей Эхо-КГ. Эти признаки отражали наличие сосудистого спазма и гиповолемии, что в свою очередь определяет гипокинетический тип гемодинамики, характерный для истинной ПЭ. При ХАГ, как правило, превалировал эукинетический тип гемодинамики, не сопровождающийся сдвигами объемных параметров. Увеличение значения ОПСС связано с периферическим вазоспазмом у беременных с признаками АГ.

Анализ показателей центральной гемодинамики беременных в зависимости от тяжести преэклампсии и наличия ВЗРП показал, что у пациенток подгрупп В и С, то есть с умеренной и тяжелой ПЭ, статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе А (беременные без протеинурии), были значения показателей УО и МО (Таблица 8). В то же время величины ОПСС и ДАД была достоверно выше ($p < 0,05$) соответствующих уровней этих показателей в подгруппе А.

Таблица 8 - Показатели центральной гемодинамики беременных в зависимости от тяжести преэклампсии и наличия ВЗРП

Показатели	Подгруппа А (без протеинурии) (n = 45)	Подгруппа В (ПЭ умеренная) (n = 42)	Подгруппа С (ПЭ тяжелая) (n = 14)	ВЗРП (n = 20)
УО, мл	82,3 (78,0; 94,5)	75,0* (63,5; 82,0)	67,5* (59,0; 77,0)	77,5 (61,5; 86,5)
МО, л/мин	7,1 (6,1; 7,7)	5,6* (5,5; 9,2)	5,3* (4,7; 5,3)	5,4* (5,2; 7,2)
СИ, л/мин/м ²	3,3 (2,9; 3,7)	2,8 (2,2; 3,4)	3,0 (2,9; 3,1)	2,7 (2,7; 3,8)
ОПСС, дин х с х см	1324 (1202; 1638)	1614* (1440; 1758)	1697* (1408; 1968)	1441 (1112; 1742)
САД, мм рт. ст.	152 (134; 160)	148 (140; 160)	155 (150; 165)	140* (115; 155)
ДАД, мм рт. ст.	88 (73; 92)	98* (90; 100)	103* (100; 110)	88 (70; 100)
Протеинурия, г/л	0,02 (0; 0,05)	0,31* (0,13; 0,80)	2,65* (0,06; 4,31)	0,12* (0; 0,38)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе А по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

В нашем исследовании величина показателя ОПСС у пациенток подгруппы ХАГ статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля, что, по-видимому, обусловлено тем, что наполнение сосудистого русла сохранялось, несмотря на наличие спазма. У пациенток с ВЗРП отмечено статистически значимо меньшее ($p < 0,05$) значение МО, а также систолического АД по сравнению с соответствующими уровнями показателей у беременных подгруппы А (без протеинурии).

3.2. Показатели ЦГД при различных ее вариантах

В Таблице 9 представлены параметры гемодинамики в группах обследуемых беременных в зависимости от вариантов гемодинамики. Как видно, у пациенток подгруппы Е (эукинетический вариант) по сравнению с группой Г (гипокинетический вариант) были статистически значимо выше ($p < 0,05$) уровни УО, МО наряду с меньшими значениями показателей ОПСС и выраженности протеинурии.

В подгруппах эукинеза и гипокинеза значения показателей САД и ДАД существенно не различались. Полагаем, что это было обусловлено тем, что беременные, включенные в эти группы, были отобраны в исследование только на основании наличия у них артериальной гипертензии. При эукинетическом варианте ЦГД активный вазоспазм определяет сосудистый тонус, а при гипокинезе вазоспазм развивается вследствие снижения объёмных показателей, представляя собой компенсаторную реакцию на гиповолемию.

Средний уровень протеинурии в обеих подгруппах находился в пределах нормы (до 0,3 г/л), значение этого показателя было несколько выше у пациенток с гипокинетическим вариантом, что объясняется превалированием в этой подгруппе диагноза ПЭ и, следовательно, наличием гиповолемии, вызывающей гипоперфузию почек, что в свою очередь может выступать в качестве причины протеинурии.

Таблица 9 - Показатели центральной гемодинамики беременных в зависимости от варианта ЦГД

Показатели	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)	Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)
УО, мл	71,0 (59,0; 79,5)	84,0* (76,0; 92,5)
МО, л/мин	5,3 (4,8; 5,6)	7,3* (6,2; 8,2)
СИ, л/мин/м ²	2,8 (2,4; 3,3)	3,6 (2,9; 4,0)
ОПСС, дин х с х см	1665 (1475; 1758)	1113* (1011; 1263)
САД, мм рт. ст.	140 (140; 150)	140 (130; 150)
ДАД, мм рт. ст.	90 (90; 100)	90 (80; 90)
Протеинурия, г/л	0,23 (0; 0,44)	0,11* (0; 0,33)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе D по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

Следует отметить, что беременные с различными формами АГ неравномерно распределялись по вариантам ЦГД, как видно из Таблицы 10. В подгруппах беременных с ГБер и ВЗРП несколько больше было женщин с эукинетическим типом ЦГД. В то же время в подгруппах 1 (ХАГ), В (умеренная) ПЭ и С (тяжелая ПЭ), напротив, было больше пациенток с гипокинетическим типом гемодинамики. При тяжелой ПЭ эукинез отмечался лишь в единичных случаях, поскольку именно гиповолемиа и гипокинез являются патогенетической основой развития этого осложнения беременности.

При анализе распределения пациенток с различными типами гемодинамики было установлено, что в группе беременных гипокинетическим вариантом основная доля приходится на женщин с проявлениями ГБер и умеренной ПЭ. При этом наличие гипертензии без протеинурии у этих пациенток следует рассматривать как угрозу развития ПЭ.

Таблица 10 - Распределение клинических форм АГ в зависимости от вариантов ЦГД у беременных

Группы	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)		Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)	
	Абс.	%	Абс.	%
Подгруппа 1 (ХАГ) (n = 31)	23	72,6	8	20,5*
Подгруппа 2 (ГБер) (n = 70)	39	62,6	31	79,5
Подгруппа А (без протеинурии) (n = 45)	22	35,5	23	59,0*
Подгруппа В (умеренная ПЭ) (n = 42)	28	45,2	14	35,9
Подгруппа С (тяжелая ПЭ) (n = 14)	12	19,4	2	5,1*
ВЗРП (n = 20)	9	14,5	11	28,2

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе D по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

В группе эукинеза основная доля приходилась на пациенток с ГБер и легкими проявлениями ПЭ (без протеинурии). Реже встречались умеренная и тяжелая ПЭ, которые в этом случае следует рассматривать как проявление экстрагенитального заболевания на фоне гипоперфузии проблемной зоны.

Безусловно, АГ может спровоцировать наличие ишемии практически в любых органах и тканях, поэтому подъем АД у беременных при наличии экстрагенитальной патологии является закономерной реакцией на гипоперфузию проблемной зоны с редуцированным кровотоком на фоне снижения периферического сосудистого сопротивления. Выявленные существенные межгрупповые различия по частоте проявлений ПЭ у пациенток с различными типами гемодинамики подчеркивают ведущую роль нарушений гемодинамики в этиологии возникновения ПЭ.

3.3. Особенности течения родов и состояние новорожденного в зависимости от типа гемодинамики и клинических диагнозов рожениц

В группе эукинеза медиана срока родоразрешения составила 38 (36; 40) недель гестации, а в группе гипокинеза - 37 (35; 39) недель гестации. Такого рода различия связаны необходимостью более раннего родоразрешения беременных с гипокинетическим типом гемодинамики с развитием у них ПЭ.

Как видно из Таблицы 11, в основной группе пациенток статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной, была частота преждевременных родов и оперативного родоразрешения. При этом в большинстве случаев было выполнено кесарево сечение - 26 пациенткам, в двух случаях применялась вакуум-экстракция, у одной пациентки - акушерские щипцы.

В контрольной группе было отмечено по одному случаю (2,3%) стремительных и быстрых родов, а также слабости родовой деятельности, в то время как в основной группе значения этих показателей составили 8 (7,9%) и 6 (5,9%) случаев соответственно, однако значимых межгрупповых различий при этом отмечено не было ($p > 0,05$).

Также в основной группе зафиксировано 7 случаев (6,9%) дискоординации родовой деятельности и 6 случаев (5,9%) ПОНРП, тогда как в контрольной группе подобных случаев отмечено не было.

Лечение слабости родовой деятельности проводили путем родостимуляции утеротониками, при наличии целого плодного пузыря производили амниотомию, при утомлении женщины - использовали медикаментозный сон или эпидуральную анестезию. При неэффективности родостимуляции выполняли кесарево сечение. Лечение дискоординации родовой деятельности было направлено на устранение чрезмерного тонуса матки, при этом использовали успокаивающие средства, спазмолитики, обезболивающие и токолитические препараты. При стремительных родах коррекцию родовой деятельности начинали путем проведения токолитической терапии на фоне эпидуральной анестезии. Токолиз осуществляли внутривенным капельным введением гинипрала.

Таблица 11 - Особенности ведения и течения родов у беременных основной и контрольной групп

Характеристики	Контрольная группа (n = 44)		Основная группа (n = 101)	
	Абс.	%	Абс.	%
Стремительные и быстрые роды	1	2,3	8	7,9
Слабость родовой деятельности	1	2,3	6	5,9
Дискоординация родовой деятельности	-	-	7	6,9
Преждевременные роды	2	4,5	30	29,7*
Оперативные роды	2	4,5	29	28,7*
ПОНРП	-	-	6	5,9

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе по критерию χ^2

При анализе данных подгрупп, сформированных в зависимости от форм, сроков проявлений АГ и вариантов ЦГД, было установлено, что частота выполнения пациенткам КС статистически значимо не различалась. Как видно из Таблицы 12, в подгруппе 2 (ГБер) чаще, чем в подгруппе 1 (ХАГ), происходили стремительные и быстрые роды, несколько выше была во второй подгруппе и частота преждевременных родов, хотя выявленные различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

У пациенток группы ВЗРП также достоверно чаще, чем в подгруппе 1, произошли преждевременные роды ($p < 0,05$). Различия по остальным показателям в этой подгруппе по сравнению с соответствующими значениями в подгруппах 1 и 2 были статистически незначимы.

Таблица 12 - Особенности ведения и течения родов у беременных в зависимости от сроков развития АГ и наличия ВЗРП

Характеристики	Подгруппа 1 (ХАГ) (n = 31)		Подгруппа 2 (ГБер) (n = 70)		ВЗРП (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стремительные и быстрые роды	1	3,2	7	10,0	3	15,0
Слабость родовой деятельности	1	3,2	5	7,1	2	10,0
Дискоординация родовой деятельности	2	6,5	5	7,1	1	5,0
Преждевременные роды	6	19,4	24	34,3	9	45,0*
Оперативные роды	7	22,6	22	31,4	6	30,0
ПОНРП	-	-	6	8,6	1	5,0

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе 1 по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

В Таблице 13 приведены особенности ведения и течения родов у беременных в зависимости от тяжести преэклампсии. В подгруппе В у пациенток с умеренной ПЭ был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в подгруппе А (у пациенток без протеинурии) показатель количества случаев слабости родовой деятельности преждевременных родов. В группе С - у пациенток с тяжелой ПЭ - статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в подгруппах А и В, были показатели частоты преждевременных и оперативных родов. При этом у пациенток с ПЭ наблюдались случаи ПОНРП: в подгруппе В - 4 случая (9,5%), в подгруппе С - 2 случая (14,3%). В подгруппе А это осложнение диагностировано не было.

Оперативное родоразрешение во всех подгруппах основной группы выполнялось чаще по сравнению с контролем, при этом в подгруппе С было статистически значимо больше таких случаев по сравнению с подгруппами А и В ($p < 0,001$).

Таблица 13 - Особенности ведения и течения родов у беременных в зависимости от тяжести преэклампсии

Характеристики	Подгруппа А (без протеинурии) (n = 45)		Подгруппа В (ПЭ умеренная) (n = 42)		Подгруппа С (ПЭ тяжелая) (n = 14)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стремительные и быстрые роды	2	4,4	4	9,5	2	14,3
Слабость родовой деятельности	2	4,4	4	9,5	-	-
Дискоординация родовой деятельности	3	6,7	4	9,5	-	-
Преждевременные роды	4	8,9	14	33,3*	12	85,7*#
Оперативные роды	5	11,1	12	28,6	12	85,7*#
ПОНРП	-	-	4	9,5	2	14,3

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе А по критерию χ^2 (при $p < 0,05$);

- различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе В по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

По нашему мнению, полученные данные объясняются тем, что при умеренной ПЭ, как правило, проводятся программированные роды с родовозбуждением окситоцином в связи с необходимостью досрочного родоразрешения по причине повышенных рисков для матери и плода в случае пролонгации беременности.

Не было отмечено преобладания частоты выполнения КС пациенткам подгруппы гипокинеза по сравнению со значением соответствующего показателя в группе эукинеза (Таблица 14). Эти данные, по-видимому, связаны с особенностями тактики ведения беременных с артериальной гипертензией, принятой в данном учреждении, направленной преимущественно на выбор вариантов консервативного родоразрешения даже при тяжелых формах ПЭ.

Анализ характеристики течения родов в зависимости от варианта ЦГД показал, что в подгруппе Е было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе

D, относительное количество преждевременных родов.

Таблица 14 - Особенности ведения и течения родов в зависимости от варианта ЦГД

Характеристики	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)		Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)	
	Абс.	%	Абс.	%
Стремительные и быстрые роды	5	8,1	3	7,7
Слабость родовой деятельности	4	6,5	2	5,1
Дискоординация родовой деятельности	4	6,5	3	7,7
Преждевременные роды	25	40,3	5	12,8*
Оперативные роды	18	29,0	11	28,2
ПОНРП	5	8,1	1	2,6

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе D по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

В Таблицах 15-18 представлены данные по различным осложнениям течения неонатального периода. Как видно из Таблицы 15, в основной группе был зафиксирован 21 случай недоношенности (26,8%), 3 случая внутриутробной инфекции (3,0%). Дистресс плода развился в 25 случаях (25,6%), 14 новорожденных (13,9%) было переведено на 2 этап. В то же время в контрольной группе был отмечен только один случай (2,3%) гипербилирубинемии.

Таблица 15 - Осложнения неонатального периода у пациенток основной и контрольной групп

Характеристики	Контрольная группа (n = 44)		Основная группа (n = 101)	
	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	-	-	21	26,8
Внутриутробная инфекция	-	-	3	3,0
Гипербилирубинемия	1	2,3	8	7,9
Дистресс плода	-	-	26	25,7
Количество переведенных на второй этап	-	-	14	13,9

При сравнении частоты осложнений неонатального периода в зависимости от сроков развития АГ и наличия ВЗРП было установлено, что в группе ВЗРП статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в подгруппе 1, было случаев недоношенности (Таблица 16). Также в группе пациенток с признаками ВЗРП статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в подгруппах 1 и 2, было количество новорожденных, переведенных на 2 этап.

Анализ частоты осложнений неонатального периода в зависимости от тяжести ПЭ показал, что подгруппе С у беременных с тяжелой ПЭ статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в подгруппах А и В, было случаев недоношенности (Таблица 17). Также у пациенток с тяжелой ПЭ статистически значимо чаще развивался дистресс плода и было больше ($p < 0,05$), чем в подгруппах 1 и 2, количество новорожденных, переведенных на 2 этап.

Таблица 16 - Осложнения неонатального периода в зависимости от сроков развития АГ и наличия ВЗРП

Характеристики	Подгруппа 1 (ХАГ) (n = 31)		Подгруппа 2 (ГБер) (n = 70)		ВЗРП (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	4	12,9	17	24,3	8	40,0*
Внутриутробная инфекция	1	3,2	2	2,9	-	-
Гипербилирубинемия	2	6,5	6	8,6	4	20,0
Дистресс плода	8	25,8	18	25,7	4	20,0
Количество переведенных на второй этап	3	9,7	11	15,7	9	45,0*#

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе 1 по критерию χ^2 (при $p < 0,05$);
- различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе 2 по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

Таблица 17 - Осложнения неонатального периода в зависимости от тяжести преэклампсии

Характеристики	Подгруппа А (без протеинурии) (n = 45)		Подгруппа В (ПЭ умеренная) (n = 42)		Подгруппа С (ПЭ тяжелая) (n = 14)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	3	6,7	10	23,8	8	57,1*#
Внутриутробная инфекция	-	-	2	4,8	1	7,1
Гипербилирубинемия	2	4,4	4	9,5	2	14,3
Дистресс плода	4	8,9	15	35,7*	7	50,0*
Количество переведенных на второй этап	3	6,7	6	14,3	5	35,7*#

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе А по критерию χ^2 (при $p < 0,05$);
- различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе В по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

В Таблице 18 представлена частота осложнений неонатального периода в зависимости от варианта ЦГД у обследуемых пациенток. Установлено, что в подгруппе D (гипокинетический вариант) было больше случаев недоношенности и гипербилирубинемии, чем в подгруппе E (эукинетический вариант), хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было.

При сравнении частоты развития дистресса плода было установлено, что в подгруппе D значение этого показателя было в 3,5 раза выше, чем в группе E ($p < 0,05$).

Таблица 18 - Осложнения неонатального периода в зависимости от варианта ЦГД

Характеристики	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)		Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)	
	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	20	32,3	8	20,5
Внутриутробная инфекция	2	3,2	1	2,6
Гипербилирубинемия	6	9,7	2	5,1
Дистресс плода	22	35,5	4	10,3*
Количество переведенных на второй этап	10	16,1	4	10,3

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе D по критерию χ^2 (при $p < 0,05$)

Анализ показателей состояния новорожденных в основной и контрольной группах не выявил статистически значимых различий изученных характеристик (Таблица 19).

В Таблице 20 представлены характеристики новорожденных в зависимости от тяжести преэклампсии и наличия ВЗРП. Как видно, в подгруппе C (тяжелая ПЭ)

значение веса новорожденных было минимальным, статистически значимо меньшим ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими показателями в других подгруппах. Также достоверно меньше, чем в подгруппах А и В, было значение этого показателя у пациенток с ВЗРП ($p < 0,05$).

Таблица 19 - Показатели состояния новорожденных в основной и контрольной группах

Показатели	Контрольная группа (n = 44)	Основная группа (n = 101)	Подгруппа 1 (ХАГ) (n = 31)	Подгруппа 2 (ГБер) (n = 70)
Вес, г	3040 (2300; 3470)	3084 (2200; 3400)	2800 (2150; 3400)	3150 (2900; 3400)
Длина, см	51 (47; 53)	51 (44; 53)	48 (44; 52)	51 (47; 53)
Апгар 1', баллы	8 (6; 8)	8 (7; 8)	8 (7; 8)	8 (7; 8)
Апгар 5', баллы	9 (8; 9)	9 (8; 9)	9 (8; 9)	9 (8; 9)
ШЗН, баллы	9 (9; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (8; 9)

В отношении длины новорожденных и показателей Апгар 5' и 2, а также ШЗН не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий.

Таблица 20 - Показатели состояния новорожденных в зависимости от тяжести преэклампсии и наличия ВЗРП

Показатели	Подгруппа А (без протеинурии) (n = 45)	Подгруппа В (ПЭ умеренная) (n = 42)	Подгруппа С (ПЭ тяжелая) (n = 14)	ВЗРП (n = 20)
Вес, г	2830 (2340; 3310)	2660 (2130; 3010)	1995* (1230; 2700)	2350* (1595; 2835)
Длина, см	49 (46,0; 53)	47 (44; 50)	41 (37; 47)	45 (41; 50)
Апгар 1', баллы	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (5; 8)	7 (6; 8)
Апгар 5', баллы	8 (8; 9)	8 (8; 9)	9 (8; 9)	9 (7; 9)
ШЗН, баллы	7 (6; 7)	7 (6; 7)	6 (6; 7)	7 (7; 9)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе А по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

Сравнение характеристик новорожденных в зависимости от варианта ЦГД показало, что в подгруппе D с гипокинетическим вариантом масса тела была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующим параметром в подгруппе E (эукинетический вариант) (Таблица 21).

В отношении длины новорожденных и показателей Апгар 1' и 5', а также ШЗН, статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было.

Таблица 21 - Показатели состояния новорожденных в зависимости от варианта ЦГД

Показатели	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)	Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)
Вес, г	2750 (2130; 3200)	3140* (2640; 3470)
Длина, см	48,0 (45; 51)	51,0 (44; 53)
Апгар 1', баллы	7 (7; 8)	8 (7; 8)
Апгар 5', баллы	9 (8; 9)	9 (8; 9)
ШЗН, баллы	7 (7; 8)	9 (8; 9)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе D по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

Таким образом, анализ показателей ЦГД у обследуемых беременных показал, что уровни этих параметров у женщин с развившейся ПЭ в подгруппах ХАГ и ГБер статистически значимо отличались от контрольных значений. Полученные данные свидетельствуют, что ПЭ можно рассматривать, как гиповолемическое состояние на фоне высокого сосудистого сопротивления, а протеинурию при данном виде АГ - как возможное следствие гипоперфузии почек. Очевидно, что клинические данные, с одной стороны, позволяют достаточно определить, что лежит в основе развития патологического процесса, однако не позволяют точно прогнозировать исходы беременности.

Полученные результаты свидетельствуют, что для обоих вариантов артериальной гипертензии у беременных характерно умеренное повышение уровня ОПСС, сочетающееся с падением сердечного выброса. При этом у пациенток с ПЭ значительное снижение последнего показателя приводит к еще более выраженному росту сосудистого сопротивления. Достаточно четко проявляется у этого пациента относительная и абсолютная гиповолемия, характерная для ПЭ, о чем свидетельствуют уровни показателей СИ и МО.

В группе беременных с ВЗРП достаточно четко выраженной была гиповолемия (низкий сердечный выброс), которая не вызвала явного компенсаторного вазоспазма и повышения АД, что приводило к снижению перфузии плаценты и замедлению роста плода.

Результаты исследования подтверждают целесообразность определения типа гемодинамики у беременных для прогноза исхода беременности и выбора оптимальной тактики ведения данного контингента пациенток. Установлено, что при клинических проявлениях ПЭ чаще формируется гиповолемия, что определяет особенности гемодинамики беременной. Сердечный выброс (величина показателя МО) отражает общее состояние ЦГД, наполняемость сосудистого русла. При этом существует возможность компенсации сердечного выброса за счет изменения величины ЧСС. Определение величины сердечного выброса может быть использовано для формирования групп риска развития ПЭ, преждевременных родов и других вариантов перинатальной патологии, в частности, ВЗРП.

Выявлено отсутствие достоверных различий по частоте развития внутриутробной инфекции и гипербилирубинемии в подгруппах обследуемых. В то же время отмечалось некоторое увеличение частоты развития гипербилирубинемии на фоне ПЭ, ВЗРП, а также у пациенток гипокинетическим вариантом гемодинамики, что, по-видимому, связано с недоношенностью и низкой массой тела плода, чаще наблюдавшихся именно в этих подгруппах обследуемых беременных.

Наиболее часто из всех осложнений в исследуемых группах был диагностирован дистресс плода. Нарастающая гиповолемия при этом осложнении беременности является причиной нарушения маточно-плацентарного обмена, что в свою

очередь может приводить к развитию гипоксии плода. Установлено также, что на второй этап были переведены новорожденные преимущественно из подгруппы пациенток с ПЭ и гипокинетическим вариантом гемодинамики. Выявленные патологии новорожденных, безусловно, требуют проведения дальнейшего наблюдения таких детей в неонатальном периоде.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО, ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА И ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1 Результаты доплерографии у беременных с различными клиническими формами артериальной гипертензии

Известно, что уровни показателей ФПК в значительной степени определяются характером гемодинамики в сосудах матки и плаценты, а также состоянием сосудистого русла беременной в целом. При развитии ПЭ изменения сосудов плаценты происходят значительно раньше третьего триместра, однако показатели МПК при этом могут оставаться в пределах нормы. Изменения показателей ФПК у этих беременных, обусловленные гиповолемией, могут развиваться уже в ранние сроки. На наличие этих сдвигов указывает и увеличение сосудистого сопротивления в маточных артериях при ПЭ, которое определяется снижением инвазии трофобласта в их интиму на 18-26 неделях беременности.

При ВЗРП сосудистое русло плаценты и матки формируется в основном правильно. Однако, снижение трофики плаценты повышает риск нарушения её дыхательной функции и развития гипоксии плода, что может отражаться на показателях скорости кровотока в СМА плода.

В Таблице 22 представлены уровни пульсационного индекса в сосудах матки и плода у беременных с различными клиническими формами АГ. Установлено, что величины этого показателя у пациенток с ХАГ и проявлениями гипертензии во время беременности (ГБер) были статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими уровнями в контрольной группе. У пациенток с умеренной ПЭ были достоверно увеличены ($p < 0,05$) по сравнению с контролем величины ПИ в ПМА, ЛМА и СМА плода. В наибольшей степени отличались от контрольных значений уровни показатели беременных подгруппы С - с тяжелой ПЭ.

Таблица 22 - Значения пульсационного индекса при различных клинических формах АГ

Показатели	Контрольная группа (n = 44)	Подгруппа 1 (ХАГ) (n = 31)	Подгруппа 2 (ГБер) (n = 70)	Подгруппа В (ПЭ умеренная) (n = 42)	Подгруппа С (ПЭ тяжелая) (n = 14)	ВЗРП (n = 20)
ПИ, аптерия пуповины	0,93 (0,86;0,98)	0,98 (0,88;1,31)	1,14* (0,86;1,28)	0,99 (0,95;1,23)	1,12* (0,8;1,44)	0,94 (0,75;1,37)
ПИ, правая маточная арт.	0,82 (0,64;1,02)	1,07* (0,79;1,42)	1,30* (0,95;1,68)	1,05* (0,82;1,2)	1,31* (0,93;1,71)	1,09 (0,69;1,35)
ПИ, левая маточная арт.	0,80 (0,62;1,06)	0,97* (0,79;1,22)	1,12* (0,88;1,43)	1,05* (0,84;1,21)	1,09* (0,98;1,48)	0,91 (0,69;1,31)
ПИ, СМА плода	1,85 (1,54;2,01)	1,61* (1,47;2,01)	1,65* (1,43;1,88)	1,62* (1,4;1,93)	1,63* (1,57;1,71)	1,58* (1,4;2)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

Оценка уровня ПИ при различных вариантах гемодинамики у обследуемых беременных показала, что значения ПИ пуповины, ПМА и ЛМА были статистически значимо выше ($p < 0,05$) при обоих вариантах гемодинамики по сравнению с уровнем контроля. Величина показателя ПИ СМА плода у пациенток подгруппы D (гипокинетический вариант) была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений в подгруппе E (эукинетический вариант), а также у беременных контрольной группы (Таблица 23).

Таблица 23 - Значения пульсационного индекса при различных вариантах ЦГД у беременных

Показатели	Контроль-на группа (n = 44)	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)	Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)
ПИ, АП	0,93 (0,86;0,98)	1,10* (0,77;1,28)	0,99 (0,82;0,99)
ПИ, правая маточная арт.	0,82 (0,64;1,02)	1,08* (0,72;1,18)	0,97* (0,63;0,98)
ПИ, левая маточная арт.	0,80 (0,62;1,06)	0,98* (0,67;1,1)	0,94 (0,62;0,97)
ПИ, СМА плода	1,85 (1,54;2,01)	1,58* (1,34;1,77)	1,72 (1,54;2,05)

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

4.2 Результаты поиска взаимосвязей между исходами беременности, возрастом, показателями центральной гемодинамики, доплерометрии и наличия протеинурии у беременных с артериальной гипертензией

Поиск взаимосвязей особенностей течения и исходов беременности, с одной стороны, и возрастом, клиническими и инструментальными характеристиками обследованных беременных (САД, ЭХО-КГ и доплерометрии в АП, МА и СМА плода), с другой, - показал наличие ряда статистически значимых коэффициентов корреляции Спирмена умеренной силы (Таблица 24). Так, установлено, что развитие преждевременных родов достоверно связано с такими показателями, как уровень САД ($R = 0,415$; $p = 0,012$), а также величинами УО ($R = 0,367$; $p = 0,022$), индекса резистентности (ИР) в ЛМА ($R = 0,429$; $p = 0,016$) и СМА ($R = 0,244$; $p = 0,314$).

Дистресс плода умеренно положительно коррелировал с показателями САД ($R = 0,387$; $p < 0,001$), МО ($R = 0,426$; $p = 0,007$), значениями параметров УЗИ - индексом резистентности ПМА ($R = 0,396$; $p = 0,033$), ЛМА ($R = 0,406$; $p = 0,017$), СМА ($R = 0,415$; $p = 0,021$), а также наличием протеинурии ($R = 0,396$; $p = 0,021$).

Таблица 24 - Взаимосвязь характеристик течения и исходов беременности, возраста, параметров центральной гемодинамики, доплерометрии и наличия протеинурии у беременных с артериальной гипертензией (коэффициенты корреляции Спирмена)

Характеристики	Преждевременные роды	Дистресс плода	Недоношенность	Перевод на 2 этап
Возраст	0,206 (p = 0,145)	0,146 (p = 0,129)	0,388* (p = 0,018)	0,426* (p = 0,028)
САД	0,415* (p = 0,012)	0,387* (p < 0,001)	0,440* (p = 0,011)	0,357* (p = 0,023)
МО	-0,164 (p = 0,075)	0,426* (p = 0,007)	0,260 (p = 0,122)	0,268 (p = 0,135)
УО	0,367* (p = 0,022)	0,221 (p = 0,122)	0,156 (p = 0,213)	0,426* (p = 0,215)
ОПСС	0,229 (p = 0,118)	0,205 (p = 0,176)	0,384* (p = 0,018)	0,185 (p = 0,123)
ИР в АП	0,144 (p = 0,213)	0,158 (p = 0,194)	0,422* (p = 0,006)	0,440* (p = 0,015)
ИР в ПМА	0,206 (p = 0,201)	0,396* (p = 0,033)	0,391* (p < 0,001)	0,376* (p < 0,001)
ИР в ЛМА	0,429* (p = 0,016)	0,406* (p = 0,017)	0,386* (p = 0,014)	0,185 (p = 0,123)
ИР в СМА	0,244 (p = 0,314)	0,415* (p = 0,021)	0,143 (p = 0,145)	0,423* (p = 0,005)
Наличие протеинурии	0,146 (p = 0,142)	0,396* (p = 0,021)	0,376* (p < 0,001)	0,364* (p = 0,013)

Примечание: * - статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена (p < 0,05)

Обнаружены статистически значимые связи умеренной силы признаков недоношенности с такими показателями, как возраст беременных с признаками АГ (R = 0,388; p = 0,018), величина САД (R = 0,440; p = 0,011), уровень ОПСС (R = 0,384; p = 0,018), индексы резистентности в АП (R = 0,422; p = 0,006), ПМА (R = 0,391; p < 0,001), ЛМА (R = 0,386; p = 0,014), а также с протеинурией у обследуемых пациенток с АГ (R = 0,376; p < 0,001).

Перевод новорожденных на 2 этап прямо коррелировал с возрастом пациенток (R = 0,426; p = 0,028), величинами САД (R = 0,357; p = 0,023), УО (R = 0,426; p = 0,215), ИР в АП (R = 0,440; p = 0,015), ПМА (R = 0,376; p < 0,001), СМА (R = 0,423; p = 0,005) и с наличием протеинурии (R = 0,364; p = 0,013).

4.3 Оценка прогностической значимости показателей центральной гемодинамики и доплерометрии в отношении характеристик течения родов и состояния новорожденного

На следующем этапе работы была проведена оценка прогностических возможностей показателей ЦГД, доплерометрии, величины САД и протеинурии, а также анамнестических данных в отношении развития аномалий родовой деятельности и состояния новорожденного у беременных с АГ. Учитывая данные о степени отклонения исследуемых показателей в основной группе от соответствующий значений в группе контроля, а также о вариабельности этих значений, силе и значимости выявленных корреляций, можно было предположить, что прогностическая значимость параметров ЦГД, доплерометрии и других факторов существенно различается.

Результаты многомерного регрессионного анализа показали, что существенную роль в отношении прогноза преждевременных родов у пациенток с АГ играет такой фактор, как уровень САД (ОШ = 3,19; ДИ \dot{y} ,82 – 5,73; $p = 0,023$) (Таблица 25).

Также в качестве важных прогностических факторов исходя из полученных данных следует рассматривать величину показателя УО (ОШ = 4,12; ДИ 2,19–7,25; $p = 0,005$) и значение индекса резистентности в ЛМА (ОШ = 3,78; ДИ 1,46–6,17; $p = 0,012$).

Установлено, что в качестве значимых факторов прогноза развития дистресса плода у беременных с АГ могут быть рассмотрены: уровень САД (ОШ = 4,14; ДИ 2,18–6,21; $p = 0,007$), величина МО (ОШ = 3,89; ДИ 1,19–5,87; $p = 0,031$), а также показатели УЗИ - индексы резистентности ПМА (ОШ = 3,15; ДИ 1,72–7,05; $p = 0,004$), ЛМА (ОШ = 4,24; ДИ 1,19–6,17; $p = 0,012$), СМА (ОШ = 3,19; ДИ 1,97–5,84; $p = 0,003$), наличие протеинурии (ОШ = 2,94; ДИ 1,27–4,22; $p = 0,026$) (Таблица 26).

Таблица 25 - Факторы прогноза преждевременных родов (по результатам многомерного регрессионного анализа)

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,98 (0,38 – 1,61)	0,122
САД	3,19 (1,82 – 5,73)	0,023
МО	0,72 (0,51 – 1,78)	0,113
УО	4,12 (2,19 – 7,25)	0,005
ОПСС	1,02 (0,46 – 1,82)	0,310
ИР в АП	0,89 (0,34 – 1,45)	0,213
ИР в ПМА	0,93 (0,51 – 1,98)	0,143
ИР в ЛМА	3,78 (1,46 – 6,17)	0,012
ИР в СМА	1,13 (0,65 – 2,06)	0,215
Наличие протеинурии	0,94 (0,31 – 1,51)	0,112

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Многомерный регрессионный анализ продемонстрировал, что в качестве факторов прогноза недоношенности плода у обследуемых беременных следует рассматривать: возраст беременных (ОШ = 2,82; ДИ 0,82–5,16; p = 0,032), уровень САД (ОШ = 4,10; ДИ 1,28–7,17; p = 0,002), значение ОПСС (ОШ = 3,78; ДИ 0,92–5,70; p = 0,021), величину ИР в АП (ОШ = 4,82; ДИ 1,94–8,12; p = 0,033), индекс резистентности в ПМА (ОШ = 3,52; ДИ 0,85–6,15; p = 0,003), ЛМА (ОШ = 2,85; ДИ 1,12–5,32; p = 0,019), а также наличие протеинурии (ОШ = 4,63; ДИ 1,21–7,20; p = 0,014) (Таблица 27).

Таблица 26 - Факторы прогноза дистресса плода (по результатам многомерного регрессионного анализа)

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,06 (0,64 – 2,12)	0,214
САД	4,14 (2,18 – 6,21)	0,007
МО	3,89 (1,19 – 5,87)	0,031
УО	0,86 (0,32 – 1,65)	0,122
ОПСС	1,02 (0,56 – 1,88)	0,187
ИР в АП	0,95 (0,49 – 3,12)	0,232
ИР в ПМА	3,15 (1,72 – 7,05)	0,004
ИР в ЛМА	4,24 (1,19 – 6,17)	0,012
ИР в СМА	3,19 (1,97 – 5,84)	0,003
Наличие протеинурии	2,94 (1,27 – 4,22)	0,026

Таблица 27 - Факторы прогноза недоношенности плода (по результатам многомерного регрессионного анализа)

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	2,82 (0,82 – 5,16)	0,032
САД	4,10 (1,28 – 7,17)	0,002
МО	0,93 (0,62 – 1,85)	0,213
УО	1,02 (0,44 – 1,74)	0,139
ОПСС	3,78 (0,92 – 5,70)	0,021
ИР в АП	4,82 (1,94 – 8,12)	0,033
ИР в ПМА	3,52 (0,85 – 6,15)	0,003
ИР в ЛМА	2,85 (1,12 – 5,32)	0,019
ИР в СМА	0,93 (0,47 – 3,14)	0,165
Наличие протеинурии	4,63 (1,21 – 7,20)	0,014

В Таблице 28 приведены факторы прогноза перевода новорожденных на второй этап, как видно, к прогностически значимым факторам могут быть отнесены: возраст пациенток (ОШ = 3,19; ДИ 1,48–5,19; p = 0,043), величина САД (ОШ = 5,12; ДИ 1,75–7,18; p = 0,005); показатели УО (ОШ = 3,76; ДИ 1,09–4,86; p = 0,022), АП (ОШ = 2,68; ДИ 1,04–5,19; p = 0,012), параметры УЗИ - значения индекса резистентности ПМА (ОШ = 4,25; ДИ 1,53–6,35; p = 0,004), СМА (ОШ = 3,29; ДИ 1,03–5,42; p = 0,017) и наличие протеинурии (ОШ = 2,90; ДИ 1,21–4,48; p = 0,010).

Таблица 28 - Факторы прогноза перевода новорожденных на второй этап (по результатам многомерного регрессионного анализа)

Признак	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	3,19 (1,48 – 5,19)	0,043
САД	5,12 (1,75 – 7,18)	0,005
МО	0,87 (0,49 – 2,26)	0,253
УО	3,76 (1,09 – 4,86)	0,022
ОПСС	1,14 (0,75 – 3,27)	0,121
ИР в АП	2,68 (1,04 – 5,19)	0,012
ИР в ПМА	4,25 (1,53 – 6,35)	0,004
ИР в ЛМА	0,97 (0,32 – 1,77)	0,196
ИР в СМА	3,29 (1,03 – 5,42)	0,017
Наличие протеинурии	2,90 (1,21 – 4,48)	0,010

Наблюдавшееся у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ значительное повышение сосудистой резистентности в правой и левой МА являлось, по-видимому, следствием редукции МПК на фоне снижения объёма циркуляции. Учитывая, что МПК формируется к 18-20 неделям, процессы, обуславливающие сдвиги этих показателей (свидетельствующие о развитии гиповолемии), развиваются достаточно рано, уже в первой половине беременности.

Установлено, что сосудистая резистентность в СМА плода при всех клинических формах АГ и ВЗРП снижена по сравнению с соответствующим показателем в контроле, при этом отчетливо проявляются признаки процессов гипоксемии плода и ее компенсации. В то же время в рассматриваемых случаях у пациенток с АГ и при наличии ВЗРП выраженной гипоксемии плода отмечено не было.

Полученные данные позволяют считать, что низкие объёмные показатели гемодинамики беременной с большой вероятности могут сопровождаться снижением ОЦК плода и повышению риска развития гипоксемии, что отражают сдвиги значений пульсационного индекса в СМА, указывая на компенсаторную реакцию плода в ответ на развивающуюся гипоксемию. Следует отметить, что при гипокинетическом типе гемодинамики компенсаторный механизм менее выражен, хотя у отдельных беременных его проявления отмечаются, как и при эукинетическом типе.

Результаты исследования показывают, что при всех видах АГ у обследованных беременных показатели МПК и ФПК близки к норме. Несколько более выраженные сдвиги этих параметров наблюдаются у пациенток с гипокинетическим вариантом гемодинамики, хотя в большинстве случаев их величины остаются в пределах референсных значений. Эти изменения отражают определяющую роль ЦГД в кровоснабжении матки и плода. В свете полученных данных можно предполагать, что уровни МПК и ФПК у женщин с АГ не являются единственными критериями, которые точно характеризуют уровень кровоснабжения плодного яйца, позволяя прогнозировать перинатальные исходы.

Полученные корреляции подтверждают данные о том, что результаты доплерометрии сосудов матки и плода в значительной мере отражают состояние плода. Выявлены закономерные взаимосвязи характеристик течения беременности

и родов, а также исходов беременности, с особенностями кровотока в МА, в большей степени отражающих состояние сосудистого русла матери, но в меньшей степени принимающих участие в формировании плацентарного кровообращения.

Исследование прогностических возможностей показателей ЦГД, доплерометрии, данных анамнеза, наличия и выраженности протеинурии в отношении нарушений родовой деятельности, частоты оперативных родов, перинатальных исходов у обследованных пациенток показало, что у беременных с артериальной гипертензией показатели ЦГД имеют высокую прогностическую ценность в отношении осложнений беременности и родов, а также перинатальных исходов. Параметры МО и УО характеризуются наибольшей прогностической ценностью в отношении нарушений родовой деятельности, преждевременных родов, перевода новорожденных на второй этап. Ряд параметров ЦГД и доплерометрии могут быть использованы в качестве факторов прогноза дистресса плода в родах.

Очевидно, что морфофункциональные характеристики плаценты также могут быть связаны с вышеописанными показателями ЦГД, характеристиками течения беременности и родов у обследуемых пациенток.

ГЛАВА 5. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ГИПО- И ЭУКИНЕТИЧЕСКИМ ВАРИАНТАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Проведено гистологическое исследование 101 последа пациенток основной группы при сроке беременности 28-41 неделю, у которых беременность осложнилась гипертензивными расстройствами. Также были исследованы 40 последов женщин контрольной группы.

В Таблице 29 приведены морфофункциональные характеристики артерий хориальной пластины у пациенток контрольной группы и у беременных с гипертензивными расстройствами. Масса последов в обеих группах составила 450-650 г. При морфометрическом исследовании установлено, что наружный диаметр артерий хориальной пластины и стволовых ворсин в контрольном материале составлял $90,0 \pm 1,6$ мкм. У женщин с гипертензией величина наружного диаметра по сравнению с контролем была незначительно увеличена до $92,2 \pm 1,8$ ($p > 0,05$).

Внутренний диаметр исследуемых артерий в контроле был $52 \pm 0,8$ мкм, в то же время в группе беременных с АГ значение этого показателя было статистически значимо ниже - $37,4 \pm 0,7$ мкм ($p < 0,001$). Видимо это было обусловлено увеличением толщины стенки артерии, о чем свидетельствовало возрастание величины этого показателя: в сосудах контрольной группы ее значение составило $18,8 \pm 0,5$ мкм, тогда как при гипертензии увеличивалось до $27,3 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,001$), т.е. почти в 1,5 раза.

Площадь поперечного сечения медики сосудов беременных с АН была значительно увеличена по сравнению с соответствующим уровнем в контроле, составив соответственно 5546 ± 102 мкм² и 4206 ± 79 мкм² ($p < 0,001$). Эти данные указывают на то, что в основе утолщения стенок изучаемых артерий лежит не только их спастическое состояние, но также гипертрофия циркулярной мускулатуры, что, по-видимому, является реакцией на длительный гипертонус.

Таблица 29 - Морфофункциональные характеристики артерий хориальной пластины у беременных контрольной группы и у беременных с гипертензивными расстройствами

Характеристики плаценты	Контрольная группа (n = 44)	Основная группа (n = 101)
Масса плаценты, г	450-650	450-650
Наружный диаметр артерий хориальной пластины, мкм	90,2 ± 1,6	92,2 ± 1,8
Просвет артерий хориальной пластины, мкм	52,0 ± 0,8	52,3 ± 0,8
Толщина сосудистой стенки, мкм	18,8 ± 0,5	19,1 ± 0,8
Площадь поперечного сечения меди, мкм ²	4206 ± 79	5546 ± 102*
Просвет синусоидальных капилляров терминальных ворсин, мкм	18,4 ± 0,3	21,3 ± 0,4*
Относительное количество функциональных сосудов, %	40	62
Особенности функциональных сосудов	-	Дистрофические изменения, выраженный отек пучков косопроходной мускулатуры
Особенности артерий хориальной пластины	-	Интимальная мускулатура, мышечно-эластические сфинктеры, полиповидные подушки
Частота встречаемости полиповидных подушек, %	3,0	10,8

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

Анализ данных гистологических исследований показал, что уменьшение просвета артериальных сосудов хориальной пластины в условиях гипертензии приводит к увеличению просвета синусоидных капилляров терминальных ворсин. Так, в контрольном материале последние имели просвет $18,4 \pm 0,3$ мкм. В то же время, в

условиях гипертензии просвет синусоидов капилляров терминальных волокон составил $21,3 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,002$), т.е. увеличился 1,2 раза.

В Таблице 30 представлены показатели артерий хориальной пластины беременных основной группы в зависимости от варианта ЦГД.

Таблица 30 - Морфофункциональные особенности изменений артерий хориальной пластины у беременных с различным типом гемодинамики

Характеристики плаценты	Подгруппа D (гипокинетический вариант) (n = 62)	Подгруппа E (эукинетический вариант) (n = 39)
Масса плаценты, г	450-650	450-650
Наружный диаметр артерий хориальной пластины, мкм	$93,0 \pm 1,9$	$91,8 \pm 1,1$
Просвет артерий хориальной пластины, мкм	$24,6 \pm 0,4$	$20,3 \pm 0,5$
Толщина сосудистой стенки, мкм	$32,8 \pm 1,2$	$24,6 \pm 1,8^*$
Площадь поперечного сечения меди, мкм ²	6129 ± 134	$4926 \pm 102^*$
Просвет синусоидальных капилляров терминальных ворсин, мкм	$29,1 \pm 0,7$	$19,5 \pm 0,5$
Относительное количество функциональных сосудов, %	68	55
Частота встречаемости полиповидных подушек, %	11,4	9,3

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с соответствующими значениями в подгруппе D по критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$)

Гистологическое исследование плацент беременных с АГ показало, что капилляры окружены рыхлой волокнистой соединительной тканью и занимают периферическое положение под трофобластическим эпителием. Эпителиальный покров терминальных ворсин уплощен, на нем формируются многочисленные синцитиальные почки, представленные скоплениями ядер синцитиотрофобласта. Безъядерные истонченные участки эпителия, находящиеся в непосредственном контакте с синусоидными капиллярами, образуют синцитиокапиллярные мембраны. Просвет синусоидных капилляров терминальных ворсин представлен на Рисунке 1, на Рисунках 2 и 3 видно расширение просвета синусоидных капилляров.

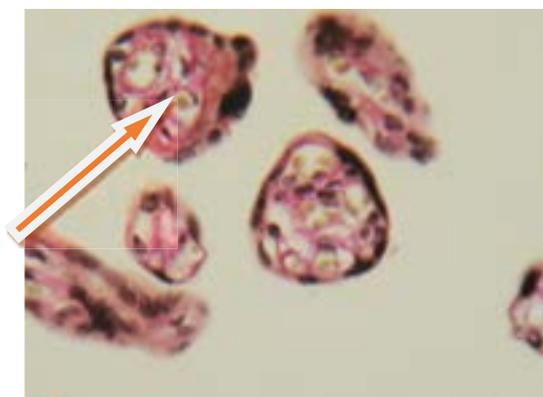


Рисунок 1 - Просвет синусоидных капилляров терминальных ворсин. Контроль. Окр. по ван Гизону (x200)

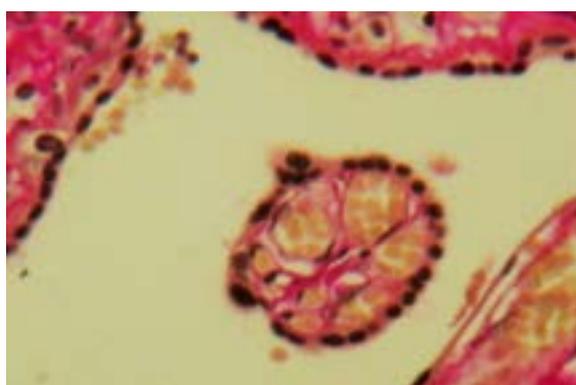


Рисунок 2 - Расширение просвета синусоидных капилляров. Окр. по ван Гизону (x200)

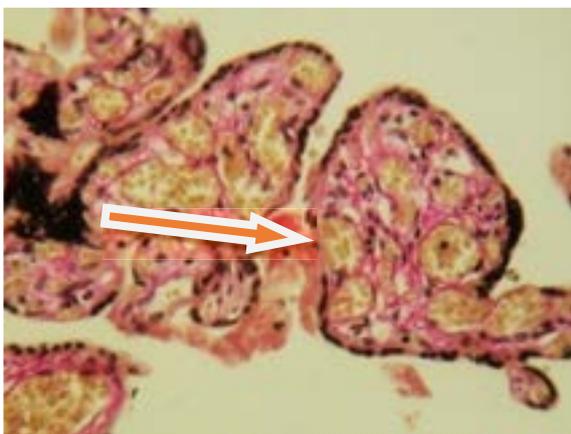


Рисунок 3 - Синусоидные капилляры терминальных ворсин. Выраженное расширение просвета синусоидных капилляров. Окр. по Ван Гизону (x100)

У пациенток с гипокинетическим вариантом ЦГД женщин с артериальной гипертензией величина наружного диаметра артерий хориальной пластины была несколько больше, чем в контрольной группы и у пациенток с эукинетическим вариантом, составив $93 \pm 1,9$ мкм (Таблица 30, Рисунок 4). Внутренний диаметр артерий хориальной пластины и стволовых ворсин у пациенток подгруппы D был уменьшен и составлял $24,6 \pm 1,9$ мкм ($p < 0,001$), что нередко приводило к почти полному сокращению просвета данных сосудов (Рисунок 5 Б).

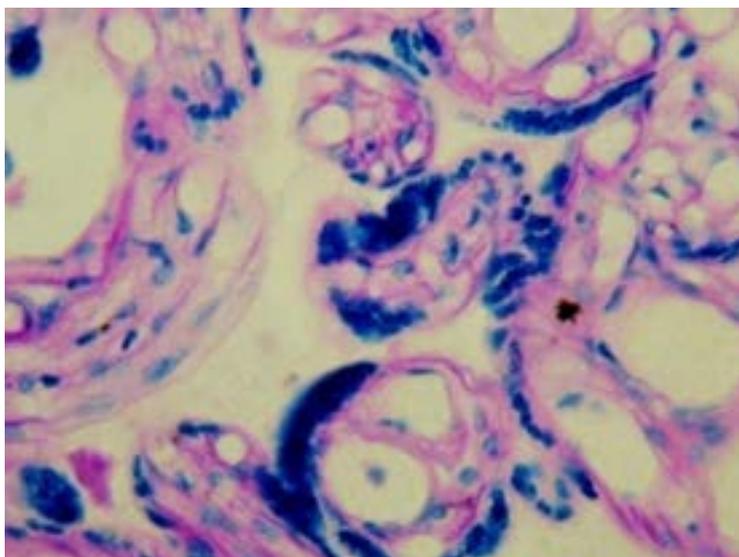
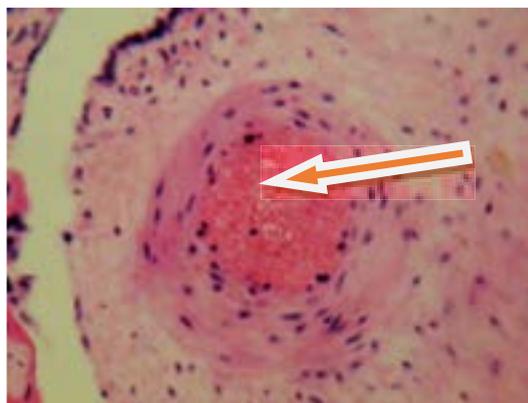
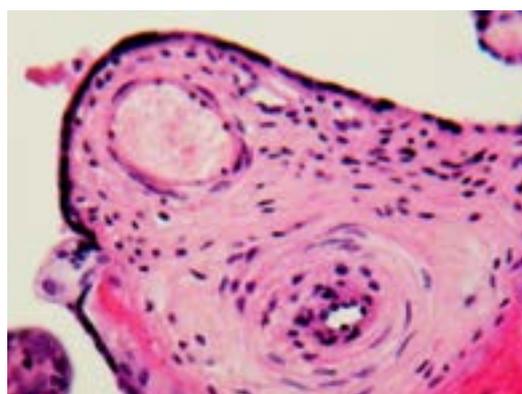


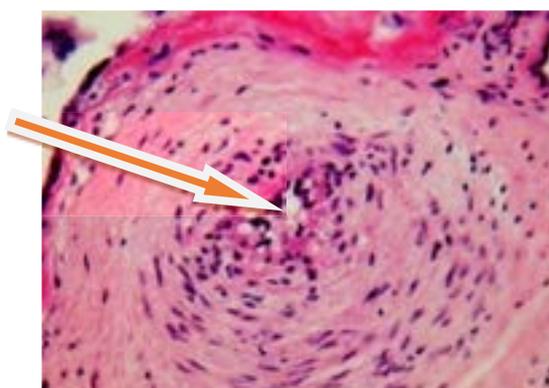
Рисунок 4 - Большое количество синцитиальных узелков при гипертензии с эукинезом. ШИК-реакция (x200)



А



Б



В

Рисунок 5 - Просвет артерии стволочной ворсины. А - контроль, Б - сужение при при гипертензии с эукинезом, В - увеличение просвета артерии при гипертензии с гипокинезом. Окр. гематоксилин-эозин (x 200)

Расчет толщины сосудистой стенки показал ее увеличение у женщин с АГ со снижением сердечного выброса. Так, толщина сосудистой стенки в сосудах группы гипертензии на фоне гипокинеза составляла $32,8 \pm 1,2$ мкм, что было в 1,7 раза больше ($p < 0,05$), чем в контроле и почти в 1,2 раза выше, чем при в группе пациентов с эукинезом - $24,6 \pm 1,8$ мкм. При этом площадь поперечного сечения меди

также была статистически значимо выше и составила $6129 \pm 105 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на то, что дальнейшее утолщение стенок изучаемых артерий связано с прогрессированием спазма и усилением гипертрофии циркулярной мускулатуры по мере снижения ОЦК и сердечного выброса.

Результаты гистологического исследования свидетельствовали о том, что уменьшение просвета артериальных сосудов хориальной пластины в условиях гипертензии и гипокинеза приводит к еще более выраженному увеличению просвета синусоидных капилляров терминальных ворсин. Так, в этой подгруппе значение данного показателя статистически значимо увеличилось до $24,6 \pm 0,4 \text{ мкм}$ ($p < 0,001$), что в 1,3 раза превышало соответствующее значение в контроле, и было в 1,2 раза выше, по сравнению с показателем пациенток с гипертензией на фоне эукинеза - $20,3 \pm 0,5 \text{ мкм}$ ($p < 0,01$). Эти изменения можно рассмотреть как признаки компенсаторной реакции, направленной на снижение риска гипоксии плода на фоне гипоперфузии матки.

Также было установлено, что для значительной части артериальных сосудов хориальной пластины плаценты как в контрольном материале, так и при гипертензии, характерны морфологические изменения, вызванные беременностью. Наличие этих признаков позволяет сделать вывод о том, что плацента не является пассивным «фильтром», а функционирует как активный орган, опосредующий влияние гемодинамики матери на состояние плода. При этом хорошо развитая средняя оболочка артерий плаценты представлена двумя слоями гладких миоцитов: внутренним – косо-продольным и наружным – циркулярным (Рисунок 6). В этих сосудах *tunica media* отличается выраженным ретикулярным и эластическим каркасом, *tunica externa* окружена переплетающимися пучками коллагеновых волокон.

Следует отметить, что в плацентах беременных контрольной группы количество вышеуказанных сосудов в хориальной пластине составляет почти 40 %. В то же время в плацентах в подгруппе пациенток с эукинетическим вариантом ЦГД доля изучаемых артерий составила 55%, то есть была статистически значимо выше - почти в 1,4 раза ($p < 0,01$). В группе гипертензии со сниженным сердечным выбросом относительное количество таких сосудов возрастало до 68 %, увеличиваясь

в 1,7 раза по сравнению с соответствующим значением в контроле. Цитоплазма гладких миоцитов этих сосудов характеризуется высоким содержанием гликогена (Рисунок 7). Выявленные гистологические признаки позволяют сделать заключение о развитии компенсаторной реакции на снижение объемного кровотока в плаценте женщин с гипертензией со сниженным сердечным выбросом.

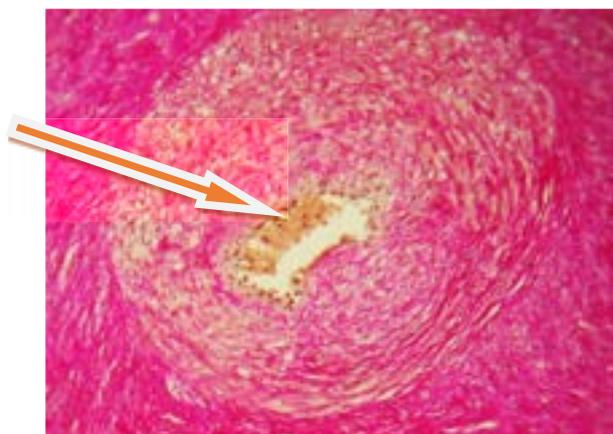


Рисунок 6 - Утолщение стенки артерии артерии хориальной пластины плаценты с резко выраженными двумя слоями косо-продольного и циркулярного слоя гладких миоцитов, окруженных коллагеновыми волокнами при гипертензии на фоне эукинеза. Окр. по Ван Гизону (x 200)

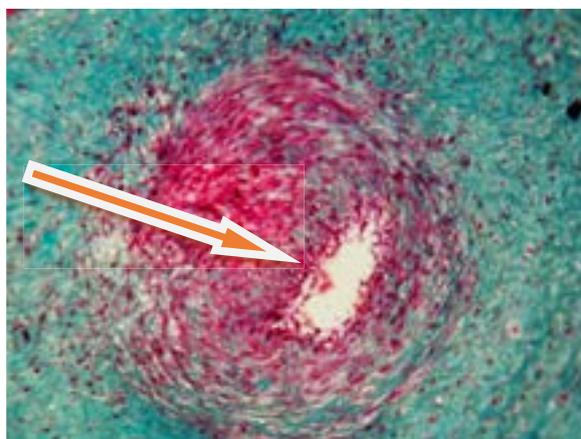


Рисунок 7 - Высокое содержание гликогена в гладких миоцитах средней оболочки артерии при гипертензии на фоне гипокинеза. ШИК- реакция и окраска по Массону (x200)

В артериях хориальной пластины у женщин с артериальной гипертензией как с нормальным, так и с гиповолемическим типом гемодинамики, значительно чаще

выявлялись артериальные сосуды, имеющие регуляторные адаптационные структуры. Эти структуры были представлены косопродольной интимальной мускулатурой, мышечно-эластическими сфинктерами и полиповидными подушками.

Интимальная мускулатура встречалась в артериях с диаметром от 40 до 100 мкм, локализовалась в области их поворота или разветвления и была представлена пучками косо и продольно ориентированных гладкомышечных клеток, расположенных во внутренней оболочке сосудов. Протяженность их была наибольшей в артериях плаценты, а в артериях пупочного канатика эти клетки выявлялись по всей длине сосудов. Эти сосуды называют замыкающими, слой их интимальной мускулатуры является функциональным [9, 15].

По результатам нашего исследования были обнаружены замыкающие артерии различного строения. В одних случаях функциональный слой был тонким, в других - превышал толщину меди сосуда. Подобные артерии отличаются не только по степени развития функционального слоя, но и по особенностям композиции его миоцитов. Так, в одних сосудах слой косопродольной мускулатуры равномерно охватывает просвет, в других – развит неравномерно и имеет вид валика (Рисунок 8) или выглядит в виде мощных пучков из лейомиоцитов (Рисунок 9). Подобные образования называют подушками Эбнера [53]. Цитоплазма их гладких миоцитов характеризуется высоким содержанием гликогена. Важной особенностью описываемых артерий является развитый ретикулиновый и эластический каркас функционального слоя. Сосуды, содержащие в интима косопродольную мускулатуру, при ее сокращении укорачиваются и скручиваются. При этом мышечные пучки в виде подушек выбухают в их просвет, снижая или блокируя кровоток [4, 15, 191]. Блокада кровотока плода может наблюдаться как при отслойке плаценты, так и при резком падении перфузии со стороны матери. Таким образом, подобные артерии могут регулировать объемный кровоток в плацентарном или органном сосудистом бассейне плода, т.е. в полной мере соответствуют названию замыкающих, что можно расценивать как морфологическую основу компенсаторной реакции на гиповолемию.

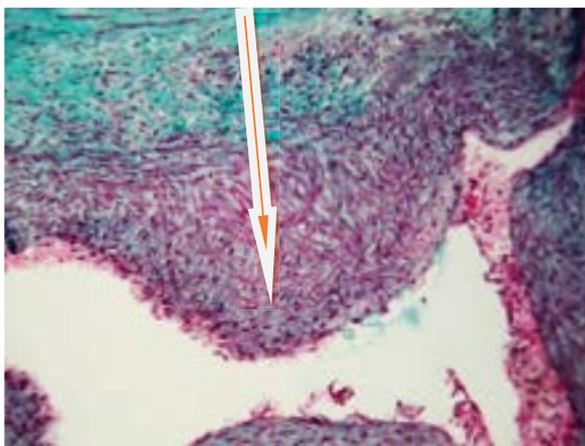


Рисунок 8 - Пучок интимальной мускулатуры в виде валика, выступающий в просвет артерии при гипертензии с эукинезом. Окр. по Массону (x200)

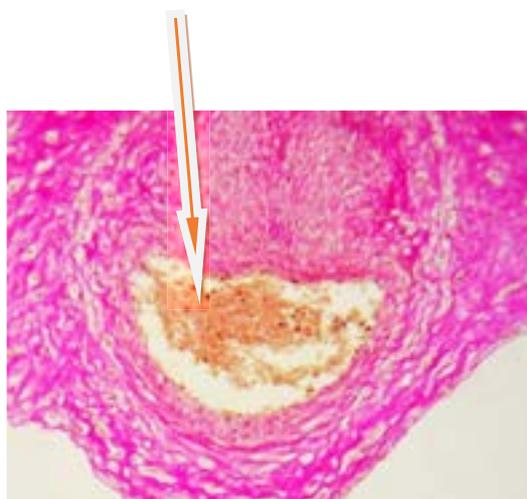


Рисунок 9 – Мощные пучки интимальной мускулатуры, выступающие в просвет артерии при гипертензии с эукинезом. Окр. по ван Гизону (x200)

При изучении материала, полученного от пациенток контрольной группы, было установлено, что доля сосудов с интимальной мускулатурой составила 4%. У пациенток с эукинетическим вариантом ЦГД значение этого показателя статистически было достоверно выше - 11% ($p < 0,05$), а в подгруппе женщин с гипокинетическим типом ЦГД, было максимальным - 14% ($p < 0,05$). Нередко в данной группе такие мышечные пучки почти полностью перекрывали просвет артерий, оставляя только щелевидное пространство для тока крови (Рисунок 10-11), а в ряде случаев полностью облитерировали просвет сосуда (Рисунок 12).

Мышечно-эластические сфинктеры в сосудах плаценты у пациенток всех групп располагались в устьях боковых ветвей артерий хориальной пластины. Изучение пространственной организации сфинктеров позволило выявить два вида

этих анатомических структур. Первые на поперечном срезе устья сосуда имеют вид замкнутого кольца, а на продольном - напоминают два лепестка, вертикальные оси которых расположены под углом друг другу.

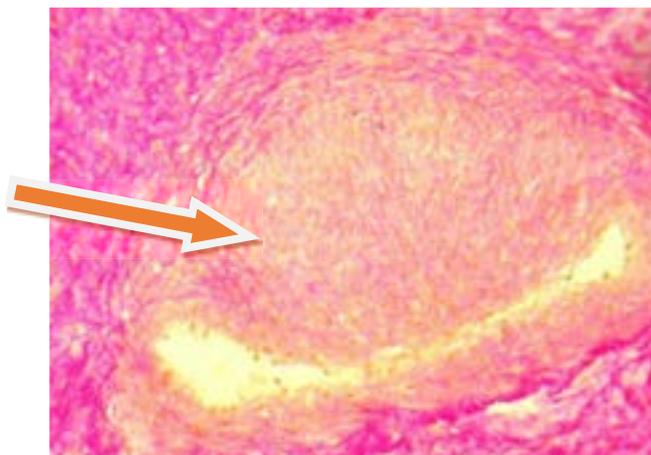


Рисунок 10 – Мощные пучки интимальной мускулатуры, значительно суживающие просвет артерии при гипертензии и эукинезе. Окр.по ван Гизону (x 200)

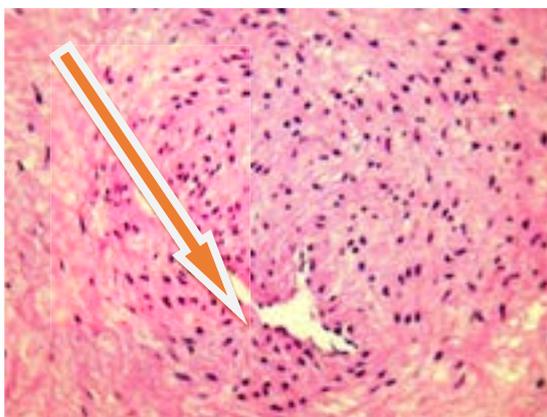


Рисунок 11 - Мощные пучки интимальной мускулатуры, значительно суживающие просвет артерии при гипертензии и гипокинезе. Окр. гематоксилин-эозин (x 200)

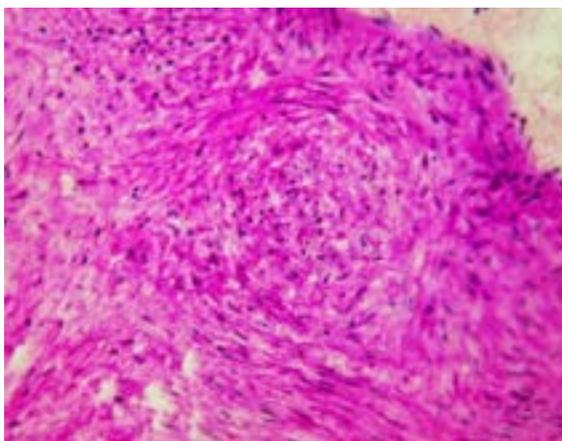


Рисунок 12 - Облитерация просвета артерии пучками интимальной мускулатуры при гипертензии и гипокинезе. ШИК- реакция (x200)

Степень развития их колеблется в широких пределах: в одних случаях валики имеют широкое основание и незначительно выступают в просвет сосуда, в других – величина основания и высота этих структур практически идентичны, в этом случае они напоминают клапаны (Рисунок 13). Выявленные особенности позволяют предположить зависимость морфологии сосудов от степени выраженности артериальной гипертензии и уровня сердечного выброса у обследуемых пациенток.

Второй вид сфинктеров на поперечном срезе начальных отделов коллатералей формирует полукольцо, на продольном срезе эти структуры имеют вид одного валика или клапана (Рисунок 14).



Рисунок 13 - Мышечно-эластический сфинктер в виде валика в устье боковой ветви артерии хориальной пластины. На срезе имеет вид двух клапанов при гипертензии и эукинезе. Окр. гематоксилин-эозин (x 200)

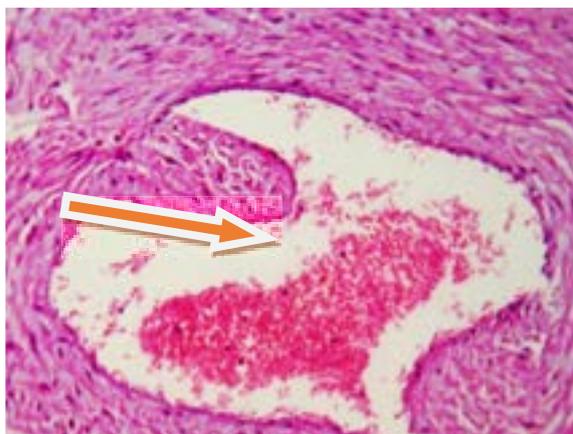


Рисунок 14 – Сфинктер в устье боковой ветви артерии, имеющий на срезе вид одного клапана при гипертензии и гипокинезе. ШИК-реакция (x200)

Анатомические различия рассматриваемых образований определяются особенностями отхождения артериальной ветви от магистрального сосуда. При больших величинах угла отхождения устье сосуда ограничено двумя валиками. По мере сокращения этого угла один из них становится меньше или исчезает.

При изучении строения сфинктеров было установлено, что в месте их локализации эластическая мембрана сосуда расщепляется, при этом один листок ее покрывает валики боковой ветви изнутри, а другой - снаружи. Между ними лежат гладкомышечные клетки, расположенные циркулярно и спиралевидно по отношению к устью сосуда. Эти клетки отличаются высоким содержанием гликогена и оплетены густой сетью эластических и ретикулиновых волокон. Сокращение мускулатуры сфинктеров приводит к сужению устья артерии и уменьшению притока крови в обеспечиваемый ею регион кровоснабжения. При расслаблении сфинктера, напротив, соответствующий бассейн переполняется кровью.

При изучении материала контрольной группы было установлено, что мышечно-эластические сфинктеры в устьях боковых ответвлений выражены слабо. Однако в материале, полученном от пациенток с гипертензией, особенно при наличии признаков гипокинеза, такие структуры были развиты гораздо сильнее. Эти признаки свидетельствовали о формировании своего рода «защиты» капиллярного русла, которая обеспечивает сохранение кровенаполнения сосудов при снижении сердечного выброса.

Полипвидные подушки обнаружены преимущественно в крупных артериях

калибром 100 мкм и более. Эти образования выявляются достаточно редко, первое упоминание о них в литературе можно найти в сообщении Conti G. (1951), автор показал наличие полиповидных подушек в сосудах миокарда [99]. В рамках нашего исследования охарактеризованы морфологические особенности данных структур. Так, в случае прохождения среза строго поперек артерии через центр подушки в него попадают все компоненты этого образования – тело и ножка. Тело имеет овальную или круглую форму. Ножка связывает подушку со стенкой артерии, ее размер и форма варьируют в разных наблюдениях. В целом данная структура по внешнему виду похожа на полип, с чем и связано ее название (Рисунок 15).

С поверхности подушки выстланы слоем эндотелия, под которым определяется отчетливо выраженная эластическая мембрана. Она не отграничивает данное образование от средней оболочки артерии, как это имеет место в подушках Эбнера, а переходит со стороны стенки последней сначала на ножку, затем на тело. Внутренняя структура полиповидной подушки неоднородна, можно выделить два типа ее строения. Подушки первого типа состоят из разнонаправленных пучков гладких миоцитов (Рисунок 15-16). В подушках второго типа периферическая часть построена из лейомиоцитов, а центральная из соединительной ткани (Рисунок 17-18).

Реализация функций данных структур осуществляется путем сокращения представленных в них миоцитов. При этом подушки приподнимаются на ножке и выступают в просвет артерии, сокращая или прекращая движение крови. Расслабление мускулатуры подушек приводит к тому, что они отодвигаются потоком крови в сторону, не представляя существенного препятствия для кровотока.

В контрольной группе наблюдений наличие этих структур обнаружено в 3,0% случаев, в группе пациенток с гипертензией - в 10,8% случаях. В группе пациенток с эукинезом доля сосудов, имеющих полиповидные подушки, была выше, составив 9%. В материале, полученном от женщин с гипокинезом, количество таких артерий было статистически значимо выше контрольного значения и составило 11,4% ($p < 0,05$). Эти изменения характеризуют проявления механизма регуляции кровотока при его отклонениях от нормы.

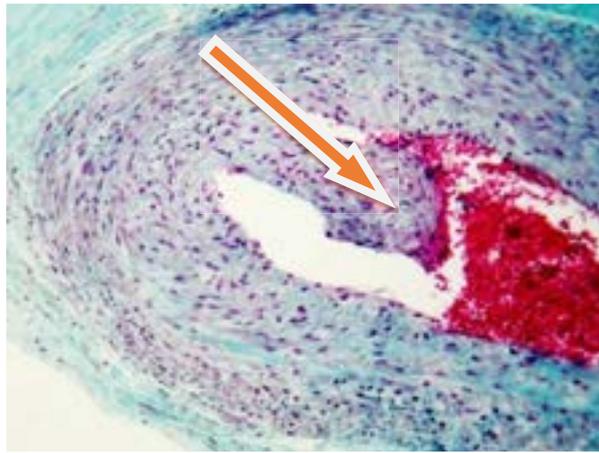


Рисунок 15 - Полиповидные подушки артерий хориальной пластины плаценты при гипертензии с различным типом гемодинамики. Подушка в виде полипа. Окр. по Массону (x 100)

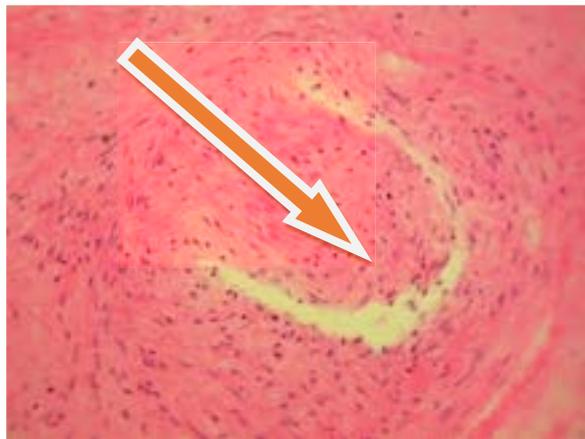


Рисунок 16 - Подушка первого типа. Окр. гематоксилин-эозин (x 200)

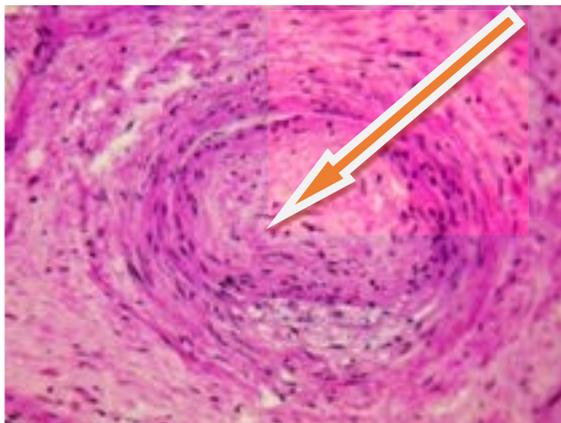


Рисунок 17 - Подушка второго типа. Окр. гематоксилин-эозин (x 100)

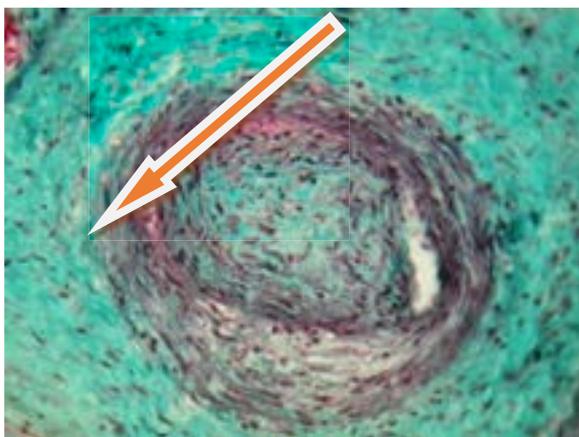
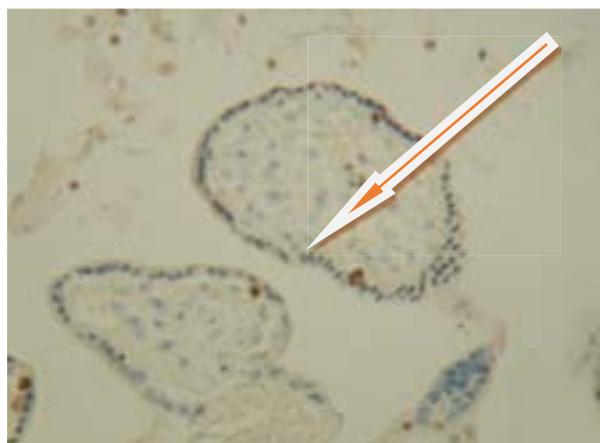
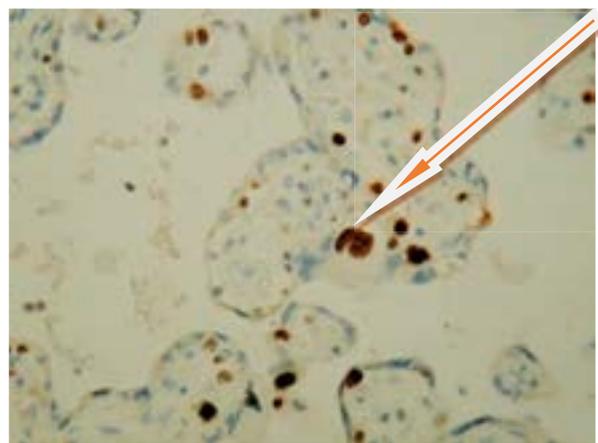


Рисунок 18 - Подушка второго типа. ШИК-реакция (x200)

Наряду с морфологическими признаками перестройки сосудов плаценты у женщин с артериальной гипертензией и различным типом гемодинамики было отмечено увеличение экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (Рисунок 19). Наиболее информативным было наличие этого признака в эпителии терминальных ворсин. Установлено, что у беременных с гипертензией как с эу-, так и гипокитическим типами ЦГД, пролиферативная активность, подтвержденная наличием Ki-67- позитивных ядер, была высокой, значения были сходными, в связи с чем мы объединили величины индекса пролиферации, определяемого по данному маркеру. В эпителии терминальных ворсин индекс пролиферации при артериальной гипертензии был существенно выше и составил $28,2 \pm 3,3$, почти в 3 раза превышая значение в группе контроля - $9,4 \pm 1,5$ ($p < 0,01$).



А



Б

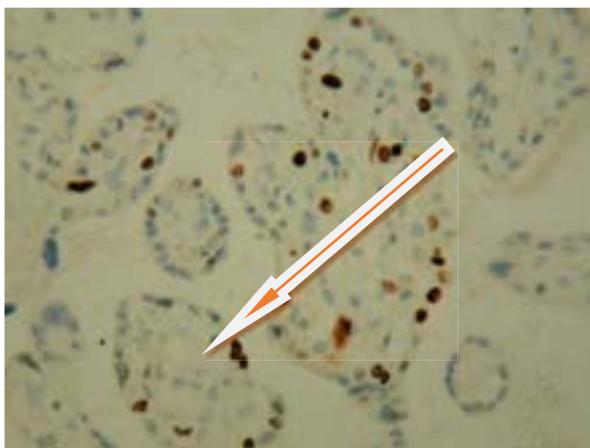
**В**

Рисунок 19 - Содержание Ki-67 в иммунопозитивных ядрах трофобластического эпителия терминальных ворсин хориона: А - контроль, Б, В - гипертензия (x200)

Таким образом, проведенные исследования позволили установить особенности морфологических изменений сосудов плаценты у беременных с проявлениями артериальной гипертензии. Отмечено наличие ряда однотипных регуляторных структур, в частности пучков косопродольной интимальной мускулатуры, полиповидных подушек, мышечно-эластических сфинктеров.

Установлено, что снижение сердечного выброса у обследуемых пациенток с признаками АГ ассоциировано со значительным увеличением количества и степени выраженности вышеперечисленных структурных изменений плаценты.

В целом полученные результаты подтверждают, что повышение АД у беременных вызывает развитие адаптационных и патологических изменений артериальных сосудов плаценты, которые проявляются повышением их тонуса и утолщением стенок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели ЦГД закономерно изменяются у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности. Эти параметры рассматриваются в качестве определенных дифференциально-диагностических критериев, поскольку позволяют уточнять диагноз и выявлять достоверную связь проявлений АГ либо с особенностями течения беременности, либо с наличием экстрагенитальной патологии у данного контингента пациенток.

Результаты проведенного нами исследования показали наличие связей показателей центральной гемодинамики матери и плода с особенностями гистологического строения тканей плаценты при беременности, осложненной различными типами артериальной гипертензии и ВЗРП. Продемонстрировано, что различные формы АГ и ВЗРП при беременности по-разному влияют на характер и частоту осложнений родов для матери и новорождённого. В определенной степени особенности гистологического строения плаценты влияют также на развитие этих осложнений и исходов беременности, о чем свидетельствуют результаты ретроспективной оценки, проведенной в рамках выполненной работы.

Данные доплерометрических исследований маточных сосудов и сосудов плода, являясь стандартным методом оценки внутриутробного состояния плода, в ряде случаев не позволяют специалисту получить полное представление о происходящих процессах и прогнозировать риск развития осложнений и перинатальных исходов. В то же время системный характер осложнений беременности определяет необходимость поиска методов их диагностики и прогноза, которые должны быть патогенетически обоснованы, клинически эффективны, неизвазивны и обладать достаточной информативностью и воспроизводимостью результатов.

В литературе имеются сообщения о взаимосвязи показателей гемодинамики матери с особенностями гистологического строения плаценты, при этом однако не определены морфологические критерии недостаточности функции плаценты, поскольку ее причины нередко не ясны. В данной работе мы попытались установить взаимосвязи между специфическими изменениями структуры плаценты и клинико-

инструментальными показателями беременных с АГ, охарактеризовать морфологические особенности, характерные для различных типов гемодинамики беременной, а также выяснить причины, приводящие к структурной перестройке последа.

В выборке обследуемых беременных, как основной, так и контрольной групп, преобладали первородящие. Сравнение доли этих женщин при различных клинических формах АГ показало, что их относительное количество было больше в подгруппах А и В, тогда как при дифференцировке по вариантам ЦГД первородящие преобладали в подгруппе пациенток с гипокинетическим вариантом гемодинамики. Эти данные согласуются с положением о том, что данное осложнение беременности чаще встречается среди первородящих.

Очевидно, что выявленные в рамках настоящего исследования особенности течения беременности и родов, в первую очередь большее количество осложнений со стороны матери и плода в основной группе, связаны с наличием и формой АГ. В первую очередь это относится к подгруппам пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ, а также беременным с гипокинетическим вариантом ЦГД, в которых достоверно чаще наблюдались недоношенность, быстрые и стремительные роды, оперативное абдоминальное.

При дифференцировке обследуемых пациенток по типам ЦГД было установлено, что в группах с более выраженной ПЭ преобладал гипокинетический тип гемодинамики, что позволяет рассматривать ПЭ, как преимущественно гиповолемическое состояние, возникающее на фоне высокого сосудистого сопротивления. Характер распределения клинических диагнозов по типам ЦГД подтверждает предположение о важности определения типа гемодинамики как важного подхода в отношении прогноза исходов беременности и выбора оптимальной тактики ведения категории пациенток с гипертензивными расстройствами.

Известно, что не только уровень АД определяет клинические проявления гипертензии, в частности, кровоснабжение жизненно важных органов, в том числе матки. В нашем исследовании в подгруппе беременных с эукинетическим типом ЦГД величина САД была сходной с таковой в группе гипокинеза. В то же время не у пациенток с эукинезом не было отмечено худшего прогноза в отношении исхода

родов, эти данные позволяют предположить, что значение вышеуказанного параметра не является существенным для оценки степени тяжести изменений в плаценте. В качестве одного из значимых патогенетических факторов, влияющих в том числе на повышение АД, при эукинетическом варианте ЦГД может рассматриваться активный вазоспазм, определяющий сосудистый тонус, а при гипокинезе вазоспазм развивается вслед за снижением объёмных показателей, являясь компенсаторной реакцией на гиповолемию.

Проведенные исследования с использованием доплерометрии показали увеличение показателя ПИ в артериях пуповины в условиях высокой гипертензии (в подгруппе пациенток с тяжелой ПЭ). В то же время по сравнению с контролем, пульсационный индекс в правой маточной артерии, определяющий кровоснабжение матки, с высокой достоверностью отличался от соответствующего значения в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о различной выраженности изменений ОЦК матери и плода, хотя эти сдвиги являются однонаправленными.

Кровоток в маточных артериях определяется кровотоком матери и уровнем ОЦК, тогда как значение ПИ в АП отражает состояние сосудистого русла плаценты. При этом минутный объем крови у женщин в нашем исследовании при физиологическом течении беременности был значительно выше, чем у пациенток с гипертензией, в частности, при гипокинетическом типе гемодинамики. Уменьшение минутного объема крови (сердечного выброса) в сочетании со снижением кровотока в пуповине и матке, указывает на формирование условий, способствующих возникновению гипоксии плода [15; 59].

Анализ показателей состояния новорожденных и их росто-весовых характеристик показал, что в подгруппах ПЭ у пациенток с гипокинезом отмечаются наименее благоприятные результаты в отношении перинатальных исходов. Эти результаты, по-видимому, определяются нарушениями дыхательной и трофической функций плаценты у данной категории беременных. При этом следует отметить, что в подгруппе эукинеза уровни показателей существенно не отличались от таковых в группе контроля. Данный факт подтверждается и отсутствием серьезных осложнений течения раннего неонатального периода. По-видимому, эти данные

объясняются лучшей перфузией плаценты у таких пациенток ввиду достаточного кровенаполнения маточно-плацентарного русла.

Результаты исследования связи показателей ЦГД и доплерометрии показывают, что при всех видах АГ у обследованных беременных параметры МПК и ФПК близки к норме. Полученные корреляционные взаимосвязи при рассмотрении по клиническим диагнозам указывают на том, что доплерометрия относительно слабо отражает состояние плода, ее показатели неполно связаны с клинической картиной при различных типах АГ. Только у пациенток с гипокинетическим вариантом гемодинамики эти параметры закономерно изменяются, отражая ключевую роль ЦГД в кровоснабжении матки и плода.

Морфометрически было установлено, что у женщин с гипертензией и нормальным сердечным выбросом наблюдается существенное уменьшение внутреннего диаметра артерий хориальной пластины и одновременно расширение синусоидных капилляров терминальных ворсин, что указывает на снижение емкости артериальных сосудов хориальной пластины и изменение плодо-материнского обмена вследствие снижения маточно-плацентарного кровотока и уменьшения ОЦК плода вместе с редукцией сосудистого русла плаценты. Это, в свою очередь, подтверждает риск развития возможной гипоксии плода. Кроме того, расчет толщины и площади поперечного сечения средней оболочки изучаемых сосудов показал их существенное увеличение. Полученные данные свидетельствуют, что в основе утолщения стенок изучаемых артерий лежит не только их спастическое состояние, но также гипертрофия циркулярной мускулатуры, которая, по-видимому, является реакцией на длительный гипертонус [10; 12-14].

Морфологическое и морфометрическое изучение плацент у женщин с гипертензией и гипокинезом показало более выраженное сокращение емкости артериального русла хориальной пластины в этой группе беременных, что нередко приводило к почти полному сокращению просвета артерий. Наряду с этим, обнаруживалось еще большее расширение синусоидных капилляров терминальных ворсин. Эти данные подтверждают структурную основу нарушений плодо-материнского обмена в сосудах микроциркуляции, что способствует увеличению риска развития

гипоксии плода.

Описанные морфологические изменения в плаценте на фоне АГ различного генеза могут быть рассмотрены в качестве основы экспертного заключения о характере осложнений беременности после её завершения. Проведенные исследования показали, что в артериях хориальной пластины плаценты в условиях гипертензии при различных типах гемодинамики формируется различный комплекс морфологических образований, выполняющих регуляторную функцию. Наиболее значимыми из этих структур являются мощные пучки интимальной гладкой мускулатуры, а также полиповидные мышечные подушки. Данные образования были выявлены и в контрольном материале, однако там они обнаруживались значительно реже и были менее развиты.

Установлено, что увеличение количества и степени выраженности выявленных образований у женщин с гипертензией определяются в значительной выраженностью гемодинамических нарушений. Вышеприведенные данные свидетельствуют, что в период антенатального развития плода и плаценты, подобные образования формируются на ранних этапах беременности, это подтверждает генетическую детерминированность возникновения выявленных адаптационных структур сосудистого русла плаценты в особых условиях гипертензии и гиповолемии.

Основной функцией выявленных нами в плаценте адаптационных структур, как было показано выше, является регуляция кровотока в системе циркуляции плода, что реализуется посредством сосудистых реакций типа «сокращение-расслабление». Эти реакции приводят в соответствие уровень кровенаполнения сосудистой сети и потребности в поступлении кислорода и питательных веществ к тем или иным структурно-функциональным единицам плодного яйца. Характер их функционирования находится в полном соответствии с законом перемежающейся активности биологических структур [13; 53]. Сосудистая система с помощью ряда адаптационных механизмов обеспечивает транспортное подкрепление данного закона. Важное регуляторное значение сфинктерных образований различного строения в артериальном русле различных органов человека в антенатальном и постна-

тальном онтогенезе подтверждено в экспериментальных морфологических исследованиях на животных [24].

Имеются сообщения об активном влиянии вышеописанных анатомических структур на органную гемодинамику и их связь с биохимическими процессами в тканях. В частности, как указывают результаты гистохимических исследований, содержание в мышечных клетках сфинктеров такого энергетически важного материала как гликоген, выше, чем в миоцитах средней оболочки соответствующих сосудов. Кроме того, продемонстрирована высокая активность в этих структурах дыхательных ферментов и фосфатаз, что свидетельствует о напряженности окислительных процессов в их мускулатуре, а также отражает концентрацию фосфатных соединений, имеющих отношение к энергии мышечного сокращения [53].

Как показали результаты нашего исследования, при нарушениях кровообращения в плаценте, наблюдающихся у беременных с АГ и низким сердечным выбросом, степень развития адаптационных структур существенно возрастает, что сочетается с увеличением их активности. При этом следует отметить, что распространенность и степень выраженности адаптационных регуляторных образований в сосудистой системе плаценты определяется не только характеристиками гемодинамического режима в органе, но и его особенностями, как кровеносного бассейна.

Ранее было показано сильное развитие данных структур в артериях различных органов. В настоящей работе мы обратили внимание на высокую частоту их встречаемости в плаценте: так, полиповидные подушки в группе пациенток со сниженным сердечным выбросом выявлялись гораздо чаще, чем с у беременных с нормальным сердечным выбросом. Вероятно, это связано с особенностями функционирования данного органа в условиях различного типа перфузии. Сама по себе плацента не может изменять гемодинамику, однако реакции мускулатуры матки во время беременности приводят к сдавливанию ворсин хориона в различных областях плаценты, влияя на микроциркуляцию в этом органе. Кроме того, как при нормальной беременности, так и при артериальной гипертензии, плод, совершая движения, может механически воздействовать на те, или иные зоны плаценты, нарушая кровоток, особенно в условиях снижения его объема. В подобных условиях

адаптационные регуляторные структуры артерий плаценты являются важнейшим материальным субстратом, который переключает потоки крови в пределах ее сосудистого бассейна, обеспечивая необходимое кровенаполнение наиболее активных в функциональном отношении ворсинок хориона и поддержание тем самым снабжения плода кислородом и питательными веществами на оптимальном уровне.

Итак, с одной стороны, выявленные по результатам нашего исследования адаптационные структуры, являются органичной составной частью артерий плаценты, с другой - в условиях нарушенного кровообращения в сосудистом бассейне плаценты степень их развития и количество возрастают. Естественно, возникает вопрос о причинах возникновения и изменений этих образований. На наш взгляд, в упомянутых процессах велика значимость гемодинамического фактора, причинная роль которого продемонстрирована в работах по морфологии плаценты [45]. В области разветвлений сосудов, согласно предположениям некоторых авторов, происходит более выраженное механическое воздействие крови на сосудистую стенку [71].

Приводим известную в гидродинамике формулу, которая позволяет подвести под это предположение математическое обоснование:

$$P = \pi d^2 / 2 \cdot \sin \alpha / 2,$$

где P – сила воздействия крови на стенку артерии в месте ответвления, p – внутрисосудистое давление, π – 3,14, d – диаметр артерии, α – угол ответвления [12, 53].

Возьмем в одном случае угол ответвления $\alpha_1 = 2^\circ$, а в другом $\alpha_2 = 45^\circ$. Подставив в формулу, различные значения α получаем: $P_1 = 0,025d^2p$, $P_2 = 0,580d^2p$, т.е. сила воздействия потока крови на сосуд при увеличении угла его ответвления в заданных пределах возрастает в 23 раза. Воздействие этой силы способствует гиперпластическим изменениям миоцитов в области изгибов и развилок артерий. Эта реакция физиологически обусловлена и в функциональном отношении целесооб-

разна, поскольку итогом ее является формирование в артериальном русле хориальной пластины регуляторного аппарата кровообращения в плаценте.

Механизм развития интимальной мускулатуры и мышечно-эластических сфинктеров сводится к проникновению гладких миоцитов из средней сосудистой оболочки во внутреннюю через окна в эластической мембране. Наличие таких окон, а также феномен миграции миоцитов и значение в этом процессе эндотелина и тромбоцитарного фактора роста, описаны в литературе [53]. В основе формирования полиповидных подушек, лежит инвагинация в просвет артерии либо интимы и средней оболочки (подушки первого типа), либо всей сосудистой стенки вместе с адвентицией, которая и образует их центральную часть (подушки второго типа) или выстилает внутреннюю поверхность полости в подушках третьего типа.

Анализ исследуемого материала показал, что в артериальном русле плаценты в условиях гипертензии при различных типах гемодинамики при сокращении просвета артериальных сосудов усиливается развитие комплекса адаптационных структур. Наиболее полного развития эти структуры достигают у беременных женщин с артериальной гипертензией и гипокинезом. Эти образования способствуют рациональному распределению потоков крови в плаценте, обеспечивая максимально возможное снижение риска трофического и кислородного голодания плода. Описанные структуры являются инструментом реализации одним из механизмов адаптации плаценты, а также организма плода в антенатальном периоде к условиям нарушенного кровообращения.

В условиях повышения АД происходит утолщение и гипертрофия стенок изучаемых артерий, увеличении числа функционирующих артерий, а также сосудов замыкающего типа, которые способны активно участвовать в регуляции органного кровообращения. Эти изменения носят, по нашему мнению, как и поданным других авторов, компенсаторно-приспособительный характер [32]. Данные сосуды обладают высокой сократительной способностью, на что указывает высокое содержание гликогена, что играет важную роль в энергетическом обеспечении мышечного сокращения [15].

Гистологическое строение функциональных артерий хориальной пластины

во многом совпадает с морфологией артерий пуповины. Их гладкомышечные структуры также состоят из хорошо очерченных продольного и циркулярного слоев, которые способны активно сокращаться и обладают перистальтической активностью [33].

В артериальном русле плаценты в условиях гипертензии с различным типом гемодинамики развиваются комплексы дополнительных гладкомышечных структур, оптимально распределяющие потоки крови и обеспечивающие снижение трофического и кислородного голодания плода. С течением времени гиперплазия гладких миоцитов пучков интимальной мускулатуры и полиповидных подушек значительно усиливается, что может приводить к полному перекрытию просвета артерий, вызывая в свою очередь резкое сокращение притока крови, как следствие, плацентарную недостаточность и гипоксию плода. Исходя из этого, можно предположить, что, возникнув в условиях нарушенного кровообращения, выполняя необходимую функцию регуляции плацентарной гемодинамики, выявленные образования, достигнув чрезмерного развития, вероятно, сами могут способствовать нарушению плацентарного кровообращения [21].

В ходе проведенного исследования установлено, что в плацентах женщин с артериальной гипертензией с различными типами центральной гемодинамики обнаруживается высокая пролиферативная активность трофобластического эпителия терминальных ворсин, что подтверждает имеющиеся литературные данные [55; 191]. Эти результаты согласуются со сведениями о том, что в клетках периферического цитотрофобласта в динамике беременности синтез ДНК не сопровождается вступлением в митоз, а происходит эндомитотическая репродукция, клетки становятся полиплоидными и приобретают способность к миграции [32].

Таким образом, зарегистрированный уровень пролиферативной активности эпителия терминальных ворсин, очевидно, свидетельствует о росте ветвей ворсинчатого дерева в соответствии с функциональными запросами при беременности в условиях уменьшения емкости артериального русла при гипертензии. Следует отметить, что относительная «незрелость» плацентарного барьера может являться одним из факторов, инициирующих развитие аномалий плода и плаценты [32]. Важно

подчеркнуть, что в условиях гипертензии происходит расширение фетальных синусоидных капилляров, что приводит к депонированию крови в них и замедлению кровотока. Это, в свою очередь, способствует увеличению времени контакта эритроцита с плацентарным барьером, что является компенсаторной реакцией, направленной на предупреждение гипоксии плода [131].

В настоящей работе показано наличие значительного количества синцитиальных почек на поверхности терминальных ворсин в условиях гипертензии. Известно, что синцитиальные почки или резорбционные узелки являются производными синцитиотрофобласта и представлены скоплением ядер синцитиотрофобласта [103], количество синцитиальных почек увеличивается к окончанию беременности [85]. О роли синцитиальных почек нет единого мнения. Некоторые авторы считают их продуктом деградации синцитиотрофобласта в ответ на гипоксию [193] или ишемию [36]. Количество синцитиальных почек может увеличиваться при преэклампсии [174], что совпадает и с результатами наших исследований

Предполагают, что синцитиальные почки участвуют в возникновении новых ворсин или способны отшнуровываться, образуя в межворсинчатом пространстве свободные многоядерные симпласты. Также эти образования могут разноситься кровью, обнаруживаясь в удаленных органах [11; 32]. Вероятно, свободные симпласты отражают постоянство количественных соотношений между цито- и синцитиотрофобластом либо являются регуляторами гемостаза, а также мигрируя в легочную паренхиму матери, индуцируют иммунную толерантность к плоду [55].

Наличие признаков пролиферации основных клеточных популяций синцитиотрофобласта, продемонстрированное в настоящей работе, подтверждает наблюдения, свидетельствующие о васкуляризации ворсин в III триместре беременности, тесно связанной с кровоснабжением плаценты при различных типах гемодинамики [12].

Таким образом, полученные в исследовании данные позволяют заключить, что ворсинчатое дерево плаценты в условиях АГ с нормальным и сниженным сер-

дечным выбросом в позднефетальном периоде развития человека, по всей видимости, характеризуется незавершенным гистогенезом основных структурных компонентов терминальных ворсин, который зависит от кровоснабжения плаценты, обусловленного типом ЦГД беременной: эу- или гипокинезом.

Важно отметить, что при рассмотрении подгрупп по клиническим формам АГ, в отличие от различий по типу гемодинамики, характерных отличий в плацентах выявлено не было, что согласуется с фактом отсутствия выраженных отличий между клиническими формами АГ по особенностям течения родов и исходов для плода и заболеваемости новорожденного в целом. Обобщая полученные результаты, следует сказать, что определение типа ЦГД превосходит по своей диагностической значимости и ценности принцип формирования групп АГ по клиническим диагнозам. Это положение подтверждено данными изучения гистологического строения плаценты в норме и при гипертензивных расстройствах у беременных.

ВЫВОДЫ

1. Исходы беременности и родов у женщин с артериальной гипертензией беременных определяются преимущественно типом гемодинамики, в меньшей - клинической формой заболевания. При этом низкая величина сердечного выброса существенно повышает риск осложненного течения беременности для матери и новорожденного.

2. Использование показателей маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, полученных с помощью метода доплерометрии, характеризуется меньшей прогностической значимостью в отношении перинатальных исходов по сравнению с оценкой центральной гемодинамики с определением значения сердечного выброса. Определение вариантов центральной гемодинамики с расчетом сердечного выброса у беременных с артериальной гипертензией позволяет осуществлять прогноз исходов родов для новорожденного и точно формировать группы риска по перинатальной патологии.

3. Морфологические изменения сосудов плаценты у беременных с артериальной гипертензией характеризуются образованием при ее формировании ряда однотипных регуляторных структур: пучков косопродольной интимальной мускулатуры, полиповидных подушек, мышечно-эластических сфинктеров. Снижение сердечного выброса ассоциировано со значительным увеличением количества и степени выраженности вышеперечисленных структурных изменений плаценты.

4. Патологические изменения сосудистого русла плаценты при артериальной гипертензии беременных приводят к снижению емкости его кровенаполнения. Уменьшение сердечного выброса усиливает этот процесс и сопровождается депонированием значительного объема крови в синусоидных капиллярах терминальных ворсин. Повышение артериального давления у беременных с различным типом гемодинамики способствует развитию адаптационных и патологических изменений в артериальных сосудах плаценты, которые проявляются повышением их тонуса и утолщением стенок, более выраженных при гипокинезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных с проявлениями артериальной гипертензии в начале третьего триместра целесообразно осуществлять оценку варианта центральной гемодинамики: при выявлении гипокинеза следует отнести пациентку в группу риска по развитию преэклампсии при данной беременности, внутриутробной задержке развития плода и заболеваемости новорожденного.

2. При анализе показателей доплерометрии в сосудах матки и плода необходимо учитывать, что при всех клинических формах артериальной гипертензии беременных наибольшая прогностическая значимость в отношении перинатальных исходов характерна для индекса пульсации в артерии пуповины и правой маточной артерии.

3. При гистологическом исследовании плаценты в качестве признаков истинной преэклампсии следует рассматривать: наличие полиповидных подушек, дистрофические изменения и резкий отек пучков косопродольной мускулатуры, расширенный просвет синусоидальных капилляров терминальных ворсин более $21,3 \pm 0,4$ мкм, увеличение толщины сосудистой стенки свыше $39 \pm 3,1$ мкм, сужение просвета артерий хориальной пластины до уровня $18 \pm 0,6$ мкм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АП - артерии пуповины
- ВЗРП – внутриутробная задержка роста плода
- ГИБ – гипертензия, индуцированная беременностью
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ИАЖ - индекс амниотической жидкости
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс резистентности
- КС - кесарево сечение
- КТГ – кардиотокография
- ЛЖ - левый желудочек
- ЛМА - левая маточная артерия
- МА – маточная артерия
- МО – минутный объем
- МПК – маточно-плацентарный кровоток
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ОШ – отношение шансов
- ПИ – пульсационный индекс
- ПМА - правая маточная артерия
- ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПЭ – преэклампсия
- САД – систолическое артериальное давление
- СВ – сердечный выброс
- СД - сахарный диабет
- СДО – систоло-диастолическое отношение
- СИ – сердечный индекс

СМА - средняя мозговая артерия

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФПК - фетоплацентарный кровоток

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦПО – цереброплацентарное отношение

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЗН – шкала заболеваемости новорожденных

HELLP–Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count

sFlt- – Fms-подобная тирозинкиназа типа

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В., Мартюшова Е.А. Оксидативный стресс и преэклампсия // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 107-117.
2. Башкова Д.И. Патогенетические основы HELLP-синдрома // *Научное обозрение. Педагогические науки*. – 2019. – № 5-3. – С. – 20-22.
3. Бекмухамбетов Е.Ж., Умбетов Т.Ж., Тусупкалиев А.Б. и др. Морфофункциональная характеристика плаценты у женщин с физиологическим течением беременности и при его нарушении // *Морфология*. – 2017. – Т. 151, № 1. – С. 57-61.
4. Брянцев М.Д. Оценка центральной гемодинамики и органного кровотока при артериальной гипертензии в третьем триместре беременности: диссертация кандидата медицинских наук: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ярославль, 2010. - 25 с.
5. Брянцев М.Д., Охупкин М.Б., Троханова О.В., Марченко А.И. Прогностическое значение определения центральной гемодинамики и портального кровотока при артериальной гипертензии в третьем триместре беременности в отношении перинатальных исходов // *Хирург*. - 2010. - № 5. - С.55-61.
6. Вишнякова П.А., Кан Н.Е., Ходжаева З.С., Высоких М.Ю. Митохондрии плаценты в норме и при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 5. – С. 5-8.
7. Воронова О.В., Акименко М.А. Облитерационная ангиопатия сосудов стволовых ворсин плаценты при преэклампсии // *Морфология*. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 65-66.
8. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В., Азарова К.О. и др. Дополнительные мышечные структуры артерий и их роль в развитии инфарктов плаценты // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2018b. — Т. 25. — № 3. — С. 96–100.
9. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2015. - Т. 60, № 3. - С.45–49.

10. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Адаптационные структуры стенки артерий при гипоплазии плаценты // Морфология. - 2013. - Т.144 (5). - С.71-72.
11. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Гладкие миоциты артерий хориальной пластины человека // Морфология. - 2016. - Т. 149 (3). - С.59-60.
12. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Морфология и плоидность гладких миоцитов артерий хориона в условиях разной гемодинамики // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т.162, № 10. - С.507-510.
13. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Регуляторные структуры ветвей легочных артерий плода // Морфология. - 2014. - Т.146 (6). - С. 50-62.
14. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Структурные особенности монохориальной плаценты однойцовых плодов //Морфология. - 2017. - Т. 152, № 4. - С. 61-65.
15. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В., Азарова К.О., Политова Д.А. Артерии хориальной пластины при гипертензии беременных // Морфология. - 2018. - Т.153, № 3. - С.71-71а.
16. Герасимович Г.И. Преэклампсия как осложнение артериальной гипертензии при беременности // Здоровоохранение (Минск). – 2019. – № 5. – С. 16-28.
17. Германов В.Т. Некоторые звенья патогенеза преэклампсии, потенциально поддающиеся коррекции (обзор литературы) // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 60-65.
18. Гомелла Т.Л. Неонатология: руководство для неонатологов и детских реаниматологов / Пер. с англ. О.Б. Милениной. - М.: Медицина, 1998. – 640 с.
19. Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Хитров М.В. и др. Морфологические особенности строения последа при артериальной гипертензии, индуцированной беременностью, и задержке роста плода // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2009. — Т. 5. — С. 12–20.
20. Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Карпов Н.Ю., Блинов Д.В. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 7. - С.14-19.

21. Данилов Р.К., Боровая Т.Г. Краткий очерк эмбриологии человека / Руководство по гистологии / Под ред. Р.К. Данилова. 2-е издание, исправл. и дополн. Т.2. - СПб.: СпецЛит, 2011. - С. 443–509.
22. Зиганшина М.М., Бовин Н.В., Щеголев А.И., Сухих Г.Т. Гликоиммунология толерантности в системе мать-плацента-плод: патогенез преэклампсии с позиции гипотезы фето-эмбриональной защиты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – С. 26-27.
23. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Куликова Г.В. и др. Гликопатология в системе мать-плацента-плод при развитии больших акушерских синдромов, связанных с дефектами плацентации // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 267-269.
24. Киладзе А.Б., Джемухадзе Н.К. Квалиметрия в гистохимии ферментов.- Вологда: Инфра-Инженерия, 2013. - 128 с.
25. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 19-25.
26. Кожухметова Б.Н. Влияние преэклампсии на исходы родов // Студенческий вестник. – 2018. – № 12-2 (32). – С. 9-11.
27. Копытина П.А. Артериальная гипертензия при беременности // Аллея науки. – 2020. – Т. 1, № 1 (40). – С. 94-105.
28. Кулида Л.В., Рокотянская Е.А., Малышкина А.И. и др. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 27-32.
29. Кулида Л.В., Перетятко Л.П. Патоморфологические особенности плацентарной недостаточности при иммунодефицитных состояниях у новорожденных с экстремально низкой массой тела // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, № 1. - С.51-55.
30. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Выраженность синцитиальных узелков в ворсинах плаценты зависит от формы преэклампсии // В сборнике:

XI Международный конгресс по репродуктивной медицине. Материалы. – 2017. – С. 258-259.

31. Медведев М.В., Кряк А.В., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. - М.: Реальное время, 1999. -191 с.

32. Милованов А.П., Савельев С.В. Внутриутробное развитие человека. - М.: МДВ, 2006. - 382 с.

33. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Морфология плаценты человека во II и III триместрах беременности // Морфология.- 2012.- Т.142, вып. 5. - С.64–67.

34. Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А. и др. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 97-106.

35. Низяева Н.В., Куликова Г.В., Наговицына М.Н. и др. Экспрессия микроРНК-146А и микроРНК-155 в ворсинах плаценты при ранней и поздней преэклампсии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 3. – С. 381-387.

36. Новиков В.Д., Правоторов Г.В. Гистология, цитология, эмбриология. Справочник. - М.: Изд-во ЮКЭА, 2003. - 426 с.

37. Пономарева Н.А., Иванова О.Ю., Газазян М.Г. и др. Критерии адаптационных изменений центрального и маточного звена гемодинамической системы мать–плацента–плод // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — Т. 25. — № 3. — С. 182–185.

38. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Пылаев А.В. и др. Прогнозирование осложнений преэклампсии // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 108-117.

39. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Перспективы лечения преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 5-10.

40. Симонова М.С., Горюнова А.Г., Мурашко А.В., Тимофеев С.А. Артериальная гипертензия при беременности и плацентарная васкуляризация // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 15-19.
41. Столяров Г.С., Минаева О.В., Фоминова Г.В. и др. Особенности состояния центральной гемодинамики и гемостаза у беременных с преэклампсией // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 73.
42. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 17-28.
43. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 55-61.
44. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. - М.: Медицина, 1990. - 239 с.
45. Фомин А.М. Особенности углов отклонения и распределения артериальных ветвей в сердце человека // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2004.- Т.10, № 3. - С.50.
46. Хитров М.В., Охупкин М.Б., Карпов А.Ю. и др. Значение региональных нормативов фетометрии в диагностике задержки внутриутробного роста плода // Ультразвук. Диагн. Акуш. Гин. Педиат. - 1999. - Т.7, №4. - С. 295-297.
47. Ходжаева З.С., Вавина О.В., Вишнякова П.А. и др. Клинико-лабораторная оценка состояния митохондрий плаценты при тяжелой преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 72-76.
48. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие для студентов, интернов и врачей: в 2 т. – М.: МЕДпресс – информ, 2006. – 380 с.
49. Шацкая О.Ю., Охупкин М.Б., Гурьев Д.Л. и др. Показатели центральной гемодинамики матери в первом триместре беременности в прогнозе перинатальных исходов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2009. — Т. 6. — С. 239–244.

50. Шацкая О.Ю. Показатели центральной гемодинамики в ранние сроки беременности в прогнозе перинатальных исходов: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Иваново, 2009. – 23 с.
51. Шиллер Н., Осипов М. Клиническая эхокардиография [Текст]: руководство для кардиологов. 2-е изд. - М.: Практика, 2005. – 344 с.
52. Шорманов С.В., Яльцев А.В., Куликов С.В. и др. Полиповидные подушки артериального русла и их роль в регуляции регионального кровообращения // Морфология. — 2007. — Т. 131, № 1. — С. 44–49.
53. Шорманов С.В., Яльцев А.В. Регуляторные мышечные структуры артерий головного мозга и почек в условиях различного режима гемоциркуляции // Морфология. - 2003. - Т.131, № 6. - С. 54-58.
54. Щеголев А.И. Ультраструктурная характеристика периферических артериовенозных и венозных ангиодисплазий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - Т. 147. - С.463-468.
55. Щеголев А.И. Клиническая значимость поражений плаценты // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 3. - С.16-23.
56. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии // Гинекология. – 2018. – Т. – 20, № 4. – С. 12-18.
57. Юпатов Е. Типы гемодинамики и терапия гестоза // Практическая медицина. - 2005. - Т. 3, № 12. - С. 8–10.
58. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии - патогенез, диагностика, прогнозирование // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 45-51.
59. Яльцев А.В. Морфологические изменения гладких миоцитов артерий головного мозга при экспериментальной гипертензии и после ее устранения // Морфология. - 2002. - Т.122, № 6.- С. 34-37ю
60. Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L. et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2013. — Vol.170. — № 1. — P. 1–7.

61. Abalos E., Cuesta C., Carroli G. et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* — 2014. — Vol.121. — P. 14–24.
62. Adu-Gyamfi E.A., Lamptey J., Duan F. et al. The transforming growth factor superfamily as possible biomarkers of preeclampsia: a comprehensive review // *Biomark Med.* – 2019. – Vol. 13 (15). – P. 1321-1330.
63. Alfirevic Z., Stampalija T., Dowswell T. et al. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. - Vol.6(6):CD007529
64. Alves J.A.G. Silva B.Y., de Sousa P.C. et al. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil // *Rev. Bras. Ginecol.e Obs.* — 2013. — Vol.35 (8) — P. 357–362.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol.122 (5). — P. 1122–31.
66. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 134: fetal growth restriction // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol.121 (5). — P. 1122–1133.
67. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. National Institutes of Health Consensus development Conference Statement. - USA, 2000.
68. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline №7. - London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1996.
69. Armistead B., Kadam L., Drewlo S., Kohan-Ghadr H.R. The Role of NF B in Healthy and Preeclamptic Placenta: Trophoblasts in the Spotlight // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (5). – P. 1775.

70. Ayala D.E. Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. // *Hypertens.* (Dallas, Tex. 1979). — 1997. — Vol.30 (3 Pt 2). — P. 611–618.
71. Baerger R.N. Manual of pathology of the human placenta. - New York: Springer; 2011. - 400 p.
72. Bakalis S., Stoilov B., Akolekar R. et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30-34 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol.45. — № 6. — P. 707–714.
73. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // *BMJ.* — 2016.— Vol.353.— P. 1753.
74. Bayoumi M.A.A., Ali A.A.H., Hamad S.G. et al. Effect of Maternal Preeclampsia on Hematological Profile of Newborns in Qatar // *Biomed. Res. Int.* – 2020. – Mar 12. doi: 10.1155/2020/7953289. [eCollection 2020].
75. Benny P.A., Alakwaa F.M., Schlueter R.J. et al. A review of omics approaches to study preeclampsia // *Placenta.* – 2020. – Vol. 92. – P. 17-27.
76. Bernstein I.M., Ziegler W., Badger G.J. Plasma volume expansion in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol.97, № 5 Pt 1. — P. 669–672.
77. Bhorat I. Pre-eclampsia and the foetus: a cardiovascular perspective // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2018. – Vol. 29 (6). – P. 387-393.
78. Bornstein M.S., Nunnley L. Cord blood gases to determine umbilical artery Acid-Base analysis. Clinical Guideline. ACOG. 1996.
79. Bramham K., Briley A.L., Seed P.T. et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study // *Reprod. Sci.* — 2011. — Vol.18, № 7. — P. 623–630.
80. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 437-456.

81. Brouillet S., Hoffmann P., Feige J.J., Alfaidy N. EG-VEGF: a key endocrine factor in placental development // Trends Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol.23, № 10. — P.501–508.
82. Buchbinder A., Sibai B.M., Caritis S. et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol.186, № 1. — P. 66–71.
83. Burton G.J., Cindrova-Davies T., Yung H.W., Jauniaux E. Oxygen and development of the human placenta // Reproduction. – 2020. – May 1. doi: 10.1530/REP-20-0153. [Epub ahead of print].
84. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy // Placenta. - 2009. - Vol.30. - P.473-482.
85. Burton G.J., Jones C.J. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta // Taiwan J. Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol.48, № 1. - P. 28–37.
86. Burton G.J., Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy // Placenta. - 2017. - Vol.60. - P.134-139.
87. Cassell K.A., O'Connell C.M., Baskett T.F. et al. The origins and outcomes of triplet and quadruplet pregnancies in Nova Scotia: 1980 to 2001 // Am. J. Perinatol. — 2004. — Vol.21, № 8. — P. 439–445.
88. Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gotsch F. et al. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation // J. Matern. Fetal Neonatal Med. - 2008. - Vol.21.- P.25-40.
89. Chamley L.W., Chen Q., Ding J. et al. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or antigen sharing? // J. Reprod. Immunol. - 2011. - Vol. 88(2), № 3. - P.99–105.
90. Chen B., Longtine M.S., Nelson D.M. et al. Hypoxia Induces Autophagy in Primary Human Trophoblasts // Endocrinology. — 2012.— Vol.153, № 10. — P.4946–4954.

91. Chen Y., Huang Y., Jiang R., Teng Y. Syncytiotrophoblast-derived micro-particle shedding in early-onset and late-onset severe preeclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2012. - Vol.119. - P.234-238.
92. Cindrova-Davies T., Fogarty N.M., Jones C.J. et al. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, postmature and pathological human placentas // *Placenta.* - 2018. - Vol.68. - P.15-22.
93. Cindrova-Davies T., Sanders D., Burton G.J., Charnock-Jones D.S. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling // *Cardiovasc. Res.* - 2011. - Vol.89. - P.671-679.
94. Clark A.R., James J.L., Stevenson G.N., Collins S.L. Understanding abnormal uterine artery Doppler waveforms: A novel computational model to explore potential causes within the utero-placental vasculature // *Placenta.* - 2018. - Vol.66. - P.74-81.
95. Cocqueberi M., Bernodt S., Stgond N. Comparative expression of hCG β -genes in human trophoblast from early and late first-trimester placentas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2012. - Vol.303 (8). - P. 950-958.
96. Collett G.P., Redman C.W., Sargent I.L., Vatish M. Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules // *Oncotarget.* - 2018. - Vol.9. - P.6707-6717.
97. Conde-Agudelo A., Belizán J.M. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women // *BJOG.* — 2000.— Vol.107, № 1. — P.75–83.
98. Conrad K.P., Rabaglino M.B., Post Uiterweer E.D. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia // *Placenta.* - 2017. - Vol.60. - P.119-129.
99. Conti G. Dispositifs de regulation du courant sanguin le long des arteres du systeme de conduction du coeur humain // *Acta Anat.* — 1951. — Vol.11, № 4. — P.383–400.
100. Cruz-Martínez R., Figueras F., Hernandez-Andrade E. et al. Fetal Brain Doppler to Predict Cesarean Delivery for Nonreassuring Fetal Status in Term Small-for-Gestational-Age Fetuses // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol.117, № 3. — P.618–626.

101. Cundy T., Slee F., Gamble G., Neale L. et al. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes // *Diabet Med.* — 2002. — Vol.19.— P. 482–489.
102. Demirci O., Tuğrul A.S., Dolgun N. et al. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2011. - Vol.37.- P.1427-1432.
103. Devisme L., Merlot B., Ego A et al.. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2013. - Vol. 120, № 2. - P.165–168.
104. Dokras A., Hoffmann D.S., Eastvold J.S. et al. Severe Feto-Placental Abnormalities Precede the Onset of Hypertension and Proteinuria in a Mouse Model of Preeclampsia // *Biol. Reprod.* — 2006.— Vol.75, № 6. — P. 899–907.
105. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies // *BMJ.* — 2005.— Vol.330, № 7491. — P. 565.
106. Easterling T.R., Benedetti T.J., Schmucker B.C., Millard S.P. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol.76, № 6. — P. 1061–9.
107. Eskenazi B., Fenster L., Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia // *JAMA.* — 1991.— Vol.266.— P. 237–241.
108. Estensen M.E., Beitnes J.O., Grindheim G. et al. Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol.41, № 6. — P. 659–666.
109. Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A. et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2017. - Vol.50. - P.295-301.
110. Fisher J.J., Bartho L.A., Perkins A.V., Holland O.J. Placental mitochondria and reactive oxygen species in the physiology and pathophysiology of pregnancy // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 176-184.

111. FitzGerald D.E., Drumm J.E. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method // *Br. Med. J.* — 1977. — Vol.2, № 6100. — P. 1450–1451.
112. Flood K., Unterscheider J., Daly S. et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol.211. — № 3. — P.1-5.
113. Fok W.Y., Chan L.Y., Wong J.T. et al. Left ventricular diastolic function during normal pregnancy: assessment by spectral tissue Doppler imaging // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol.28, № 6. — P. 789–793.
114. Frazier S., McBride M.W., Mulvana H., Graham D. From animal models to patients: the role of placental microRNAs, miR-210, miR-126, and miR-148a/152 in preeclampsia // *Clin. Sci. (Lond).* – 2020. – Vol. 134 (8). – P. 1001-1025.
115. Gaillard R., Steegers E.A., Hofman A., Jaddoe V.W.. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study // *J. Hypertens.* — 2011.— Vol.29. № 5. — P. 937–44.
116. Gansburgskii A.N., Yaltsev A.V. Structural features of the monohorial placent of singlefinger fruits // *Dlood, Heart and Circulation*, 26 June 2018, Vol. 1-3, DOI: 1015761/BHC 1000135, ISSN:2515-091X.
117. Gansburgskii A.N., Yaltsev A.V. Vascular Smooth Muscle Cells in the Branching of Renal Arteries // *Annals of Circulation.*- 2017. - Vol.7.- P.8-12.
118. Gansburgskiy A. Arteries of the chorion of pregnant women with arterial hypertension // *Nurs. Palliat.Care.*— 2018.— Vol.3, № 1.
119. Garrido-Gomez T., Dominguez F., Quiñonero A. et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* - 2017. - Vol.114. - P.8468-8477.
120. Gatford K.L., Andraweera P.H., Roberts C.T. et al. Animal Models of Preeclampsia: Causes, Consequences, and Interventions // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75 (6). – P. 1363-1381.
121. Gaugler-Senden I.P.M., Berends A.L., de Groot C.J., Steegers E.A. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular

health. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2008. — Vol.140, № 2. — P. 171–177.

122. Ghosh G.S., Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* — 2009.— Vol.116. — № 3. — P. 424–430.

123. Grannum P.A., Berkowits R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity // *Am. J. Obstet. Gynec.* - 1979. - V. 133.- № 8.- P. 915-922.

124. Griffin M., Heazell A.E.P., Chappell L.C. et al. The ability of late pregnancy maternal tests to predict adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction (specifically fetal growth restriction and pre-eclampsia): a protocol for a systematic review and meta-analysis of prognostic accuracy studies // *Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 78.

125. Holland O., Dekker Nitert M., Gallo L.A. et al. Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders // *Placenta.* - 2017. - Vol.54. - P.2-9.

126. Hubinont C., Lewi L., Bernard P. et al .Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2015. - Vol. 23(4 Suppl).- P.9–02.

127. Hung T.H., Chen S.F., Lo L.M. et al. Increased Autophagy in Placentas of Intrauterine Growth-Restricted Pregnancies // *PLoS One.* — 2012.— Vol.7 (7). — e40957.

128. Huppertz B., Gauster M., Orendi K. et al. Oxygen as modulator of trophoblast invasion // *J. Anat.* — 2009. — Vol.25. — P. 4–20.

129. Huppertz B. An updated view on the origin and use of angiogenic biomarkers for preeclampsia // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2018. – Vol. 18 (12). – P. 1053-1061.

130. Hutchinson E.S., Brownbill P., Jones N.W. et al. Utero-placental haemodynamics in the pathogenesis of pre-eclampsia // *Placenta.* - 2009. - Vol.30. - P.634-641.

131. Jacobs D., Vreeburg S.A., Dekker G.A. et al. Risk factors for hypertension during pregnancy in South Australia // *Aust N Z J Obs. Gynaecol.* — 2003. — Vol.43. — P. 420–428.

132. Jauniaux E., Van Oppenraaij R.H., Burton G.J. Obstetric outcome after early placental complications // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2010. - Vol.22. - P.452-457.
133. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia // *Biol. Reprod.* — 2003.— Vol.69. — № . — P. –7.
134. Khalil A., Garcia-Mandujano R., Maiz N. et al. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol.43 (5). — P. 54–547.
135. Khalil A., Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2017.— Vol.38.— P. 38–47.
136. Khalil A., Morales-Roselló J., Townsend R. et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol.47. — P. 74–80.
137. Khalil A.A., Morales-Rosello J., Morlando M. et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol.23. — P. 54.
138. Kim Y.M., Chaemsaithong P., Romero R. et al. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* - 2015. - Vol.28. - P.2001-2009.
139. Kirillos S., Skilton M., Patel S., Arnott C. A Systematic Review of Vascular Structure and Function in Pre-eclampsia: Non-invasive Assessment and Mechanistic Links // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 166.
140. Lai J., Poon L.C., Pinas A. et al. Systolic, Diastolic and Mean Arterial Pressure at 30-33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* — 2013a. — Vol.33 (3). — P. 73–8.
141. Lai J., Poon L.C., Pinas A. et al. Uterine Artery Doppler at 30-33 Weeks' Gestation in the Prediction of Preeclampsia // *Fetal Diagn. Ther.* — 2013b. — Vol.33 (3). — P. 56–63.

142. Lang U., Baker R.S., Braems G. et al. Uterine perfusion and fetal growth // *Gynakologe*. — 1999.— Vol.32.— P. 354–359.
143. Laivuori H., Gallaher M.J., Collura L. et al. Relationships between maternal plasma leptin, placental leptin mRNA and protein in normal pregnancy, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia // *Mol. Hum. Reprod.* - 2006. - Vol.12. - P.551-556.
144. Lee C.J., Demers S., Bujold E. et al. Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2000. — Vol.70 (3). — P. 327–333.
145. Lefebvre J., Demers S., Bujold E. et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 3 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol.40 (3). — P. 288–292.
146. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N Engl. J. Med.* - 2004. - Vol.350. - P.672-683.
147. Lindheimer M.D., Taler S.J., Cunningham F.G. ASH Position Paper: Hypertension in Pregnancy // *J. Clin. Hypertens.*— 2009. — Vol.4. — P. 24–225.
148. Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B. et al. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality // *Curr. Opin.Obstet. Gynecol.* — 2013.— Vol.25, № 2. — P. 24–32.
149. Lokki A.I., Heikkinen-Eloranta J.K., Laivuori H. The Immunogenetic Conundrum of Preeclampsia // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2630.
150. Longtine M.S., Chen B., Odibo A.O. et al. Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR // *Placenta.* - 2012. - Vol.33. - P.352-359.
151. Lu H.Q., Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia // *Scand. J. Immunol.* – 2019. – Vol. 90 (5). – e12756.
152. Lumbers E.R., Delforce S.J., Arthurs A.L., Pringle K.G. Causes and Consequences of the Dysregulated Maternal Renin-Angiotensin System in Preeclampsia // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 563.

153. Lyall F., Robson S.C., Bulmer J.N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome // *Hypertension*. - 2013. - Vol.62. - P.1046-1054.
154. Ma R., Liu J.M., Li S. et al. Study on the descriptive epidemiology of pregnancy-induced hypertension from 1995 - 2000 in Jiaying of Zhejiang province, China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2005.— Vol.26, № 2. — P. 960–963.
155. Magann E.F., Doherty D.A., Field K.S. et al. Biophysical profile with amniotic fluid volume assessments // *J. Obstet. Gynecol.* - 2004. - V.104, № 1. - P. 5-10.
156. Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2014. — Vol.36, № 5. — P. 46–4.
157. Mahendru A.A., Everett T.R., Wilkinson I.B. et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period // *J. Hypertens.* — 2014.— Vol.32, № 4. — P. 849–856.
158. Manning F.A., Lange I.R., Morrison I., Harman C. R. Fetal biophysical profile score and the nonstress test: a comparative trial // *J. Obstet. Gynecol.* - 1984. - Vol. 64. - P. 326-331.
159. Maulik D., Nanda N.C., Saini V.D. Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. // *Am. J. Cardiol.* — 1984.— Vol.53 (4). — P. 572–578.
160. Mayhew T.M., Ohadike C., Baker P.N. et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. // *Placenta*. — 2003.— Vol.24 (2–3). — P. 29–26.
161. Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic Factors and Preeclampsia // *Semin. Nephrol.* — 2011. — Vol.3. — P. 33–46.
162. McCartney C.P. Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy // *Circulation*. - 1964. - Vol.30 (suppl. 2). - P.37-42.
163. Meah V.L., Cockcroft J.R., Backx K. et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. // *Heart*. — 2016.— Vol.02 (7). — P. 58–26.

164. Mei S., Gu H., Wang Q. et al. Pre-eclampsia outcomes in different hemodynamic models. // *J Obs. Gynaecol Res.* — 2008. — Vol.34. — P. 79–88.
165. Melchiorre K., Leslie K., Prefumo F. et al. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol.33 (5). — P. 524–529.
166. Melchiorre K., Thilaganathan B. Maternal cardiac function in preeclampsia // *Curr. Opin.Obstet. Gynecol.* — 2011.— Vol.23 (6). — P. 440–447.
167. Melchiorre K., Sutherland G., Sharma R. et al. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* — 2013.— Vol.20 (4). — P. 496–504.
168. Mifsud W., Sebire N.J. Placental Pathology in Early-Onset and Late-Onset Fetal Growth Restriction // *Fetal Diagn. Ther.*— 2014.— Vol.36 (2). — P. 7–28.
169. Mizuuchi M., Cindrova-Davies T., Olovsson M. et al. Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6 β : implications for the pathophysiology of human pregnancy complications // *J. Pathol.* - 2016. - Vol.238.- P.550-561.
170. Nakashima A., Shima T., Tsuda S. et al. Disruption of Placental Homeostasis Leads to Preeclampsia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (9). – E3298.
171. Nassr A.A., Abdelmagied A.M., Shazly S.A. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance // *J. Perinat. Med.* — 2016.— Vol.44. — № 2.
172. Nevis I.F., Reitsma A., Dominic A. et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol.6. — P. 2587–98.
173. Newhouse S.M., Effing T.W., Dougherty B.D. et al. Vitro Differentiation of Villous Trophoblasts from Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction With and Without Pre-Eclampsia // *Placenta.* — 2007.— Vol.28. — P. 999–003.
174. Ng Y.H., Zhu H., Leung P.C. Twist regulates cadherin-mediated differentiation and fusion of human trophoblastic cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol.96 (2). - P. 388–3890.

175. Novelli G.P., Gagliardi G., Tiralongo G.M. et al. Left ventricular midwall mechanics at 24 weeks' gestation in high-risk normotensive pregnant women: relationship to placenta-related complications of pregnancy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol.39 (4). — P. 430–437.
176. O'Dwyer V., Burke G., Unterscheider J. et al. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol.2 (4). — P. 420-425.
177. Oh S.Y., Choi S.J., Kim K.H. et al. Autophagy-Related Proteins, LC3 and Beclin-, in Placentas From Pregnancies Complicated by Preeclampsia // *Reprod. Sci.* — 2008. — Vol.5 (9). — P. 92–920.
178. Okae H., Toh H., Sato T. et al. Derivation of human trophoblast stem cells // *Cell Stem Cell.* - 2018. - Vol.22. - P.50-63.
179. Oliveira L., Shioda K., Valenzuela M.T. et al. Changes in placental morphology of small for gestational age newborns (in Portuguese) // *J Pediatr (Rio J).* — 2002.— Vol.78.— P. 397–402.
180. Olofsson P., Laurini R.N., Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1993. — Vol.49 (3). — P. 6–8.
181. Oren S., Reitblatt T., Segal S. et al. Hypertension in pregnancy: hemodynamics and diurnal arterial pressure profile // *Int. J. Gynecol. Obs.* — 1994. — Vol.47 (3). — P. 233–239.
182. Park S.-Y. Placental pathology in intrauterine growth retardation // *Korean J Pathol.* — 2002.— Vol.26.— P. 30–37.
183. Parks W.T., Catov J.M. The Placenta as a Window to Maternal Vascular Health // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 17-28.
184. Payne B., Magee L.A., von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2011. — Vol.25 (4). — P. 449–462.

185. Pierik E., Prins J.R., van Goor H. et al. Dysregulation of Complement Activation and Placental Dysfunction: A Potential Target to Treat Preeclampsia // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 3098.
186. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. et al. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies // *Placenta.* — 2006.— Vol.27 (9–0). — P.939–958.
187. Pillay P., Maharaj N., Moodley J., Mackraj I. Placental exosomes and preeclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies // *Placenta.* - 2016. - Vol.46. - P.18-25.
188. Plasencia W., Barber M.A., Alvarez E.E. et al. Comparative Study of Transabdominal and Transvaginal Uterine Artery Doppler Pulsatility Indices at –3 + 6 Weeks // *Hypertens. Pregnancy.*— 2011.— Vol.30 (4). — P. 44–420.
189. Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J. et al. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2597.
190. Porto L.B., Brandão A.H., Leite H.V., Cabral A.C.V. Longitudinal evaluation of uterine perfusion, endothelial function and central blood flow in early onset preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* - 2017. - Vol.10. - P.161-164.
191. Quarello E., Ville Y. Specific aspects of monochorionic pregnancies // *Rev. Prat.* - 2006. - Vol.56(2).- P.2239–2247.
192. Raguema N., Moustadraf S., Bertagnolli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 98.
193. Rajakumar A., Cerdeira A.S., Rana S. et al.. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase in preeclampsia // *Hypertension.* - 2012. - Vol.59 (2). - P.56–64.
194. Rambaldi M.P., Weiner E., Mecacci F. et al. Immunomodulation and preeclampsia // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 60. – P. 87-96.

195. Rennie M.Y., Whiteley K.J., Adamson S.L., Sled J.G. Quantification of gestational changes in the uteroplacental vascular tree reveals vessel specific hemodynamic roles during pregnancy in mice // *Biol. Reprod.* - 2016. - Vol.95. - P.43.
196. Ridding G., Schluter P.J., Hyett J.A., McLennan A.C. Uterine Artery Pulsatility Index Assessment at -3+6 Weeks' Gestation // *Fetal Diagn. Ther.*— 2014.— Vol.36 (4). — P. 299–304.
197. Roberts J.M., Himes K.P. Pre-eclampsia: Screening and aspirin therapy for prevention of pre-eclampsia // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2017. - Vol.13. - P.602-604.
198. Robertson W.B., Brosens I., Dixon H.G. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy // *J. Pathol. Bacteriol.* - 1967. - Vol.93. - P.581-592.
199. Robson S.C., Hunter S., Boys R.J., Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol.256. — № 4 Pt 2. — P.60-65.
200. Ros H., Cnattingius S., Lipworth L. et al. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study // *Am J Epidemiol.* — 1998.— Vol.47.— P.62–70.
201. Savu O., Jurcuț R., Giușcă S. et al. Morphological and Functional Adaptation of the Maternal Heart During Pregnancy // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2012. — Vol.5 (3). — P. 289–297.
202. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob. Heal.* — 2014.— Vol.2 (6). — P.323–333.
203. Sebire N.J. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches // *Placenta.* - 2017. - Vol.52. - P.122-126.
204. Sekizawa A., Jimbo M., Saito H. et al. Cell-free fetal DNA in the plasma of pregnant women with severe fetal growth restriction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2003. - Vol.188.- P.480-484.

205. Sep S., Schreurs M.P., Bekkers S.C. et al. Early-pregnancy changes in cardiac diastolic function in women with recurrent pre-eclampsia and in previously pre-eclamptic women without recurrent disease // *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* — 2011. — Vol.8 (9). — P. 2–9.
206. Severi F.M., Bocchi C., Visentin A. et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol.9 (3). — P.225–228.
207. Shahul S., Rhee J., Hacker M.R. et al. Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Preeclamptic Women With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2012. — Vol.5 (6). — P. 734–739.
208. Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Heart disease and pregnancy // *Heart.* — 2010. — Vol.85 (6). — P. 70–75.
209. The Use of Electronic Fetal Monitoring. Evidence-based Clinical Guideline № 8.- London, RCOG.- 2001. - 50 p.
210. Todros T., Sciarrone A., Piccoli E. et al. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol.93 (4). — P. 499–503.
211. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S. et al. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (17). – P. 4246.
212. Tong M., Abrahams V.M. Immunology of the Placenta // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47 (1). – P. 49-63.
213. Tranquilli A.L., Brown M.A., Zeeman G.G. et al. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The definition of severe and early-onset preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* - 2013. - Vol.3 .- P.44-47.
214. Turan O.M., Turan S., Gungor S. et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol.32 (2). — P. 60–67.

215. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol.208 (4). — P. 290.
216. Uquillas K.R., Grubbs B.H., Prosper A.E. et al. Doppler US in the Evaluation of Fetal Growth and Perinatal Health // *RadioGraphics.* — 2017.— Vol.37 (6). — P. 83–838.
217. Valencia-Ortega J., Saucedo R., Pena-Cano M.I. et al. Immune tolerance at the maternal-placental interface in healthy pregnancy and pre-eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2020. – May 19. doi: 10.1111/jog.14309. [Epub].
218. Valensise H., Vasapollo B., Novelli G.P. et al. Maternal diastolic function in asymptomatic pregnant women with bilateral notching of the uterine artery waveform at 24 weeks' gestation: a pilot study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol.8 (5). — P. 450–455.
219. Valiño N., Giunta G., Gallo D.M. et al. Uterine artery pulsatility index at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol.47 (3). — P. 308–35.
220. Van Rijn B.B., Hoeks L.B., Bots M.L. et al. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol.95 (3). — P. 723–728.
221. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M. et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol.43 (5). — P. 500–507.
222. Visintin C., Muggleston M.A., Almerie M.Q. et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. // *BMJ.* — 2010.— Vol.34.— P. 2207.
223. Wang Z., Wang P., Liu H. et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Obes. Rev.* — 2013.— Vol.4 (6). — P. 508–552.

224. Wigglesworth J.S. The Gross And Microscopic Pathology Of The Prematurely Delivered Placenta // *Bjog An Int. J. Obstet. Gynaecol.* — 1962. — Vol.69 (6). — P. 934–943.

225. Whitley G.S., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field // *Placenta.* - 2010. - Vol.31. - P.465-474.

226. Ye C., Ruan Y., Zou L. et al. The 20 Survey on Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) in China: Prevalence, Risk Factors, Complications, Pregnancy and Perinatal Outcomes // *PLoS One.* — 2014.— Vol.9 (6). — P. 80.

227. Yoder S.R., Thornburg L.L., Bisognano J.D. et al. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol.22 (10). — P. 890–1115.

228. Yu C.K.H., Smith G.C., Papageorghiou A.T. et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol.93 (2). — P. 429–436.

229. Zhang K., Kaufman R.J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response // *Nature.* - 2008. - Vol.454. - P.455-462.

230. Zelop C.M., Javitt M.C., Glanc P. ACR Appropriateness Criteria® Growth Disturbances — Risk of Intrauterine Growth Restriction // *Ultrasound Q.* — 2013. — Vol.29 (3). — P. 47–51.