

Азарова Ксения Олеговна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ
БЕРЕМЕННОЙ И ПЛОДА**

3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки)

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

Ярославль – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Охапкин Михаил Борисович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Яльцев Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Кан Наталья Енкиновна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Доктор медицинских наук, профессор

Тимохина Елена Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, доцент

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зульчиловна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Гансбургский А.Н. и др., 2018; Стрижаков А.Н. и др., 2018; Griffin M. et al., 2020].

Морфология органа в последние десятилетия интенсивно изучается, описаны гистологические характеристики органа при различных осложнениях беременности [Бекмухамбетов Е.Ж. и др., 2017; Кулида Л.В. и др., 2019; Пылаева Н.Ю. и др., 2019; Frazier S. et al., 2020]. 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 [Вишнякова П.А. и др., 2017; Кожахметова Б.Н., 2018; Зиганшина М.М. и др., 2019; Armistead B. et al., 2020].

Общепризнанно, что основой функциональной состоятельности плаценты является строение ее сосудистой сети [Симонова М.С. и др., 2017; Khalil A., Thilaganathan V., 2017; Huppertz V., 2018]. Установлено, что структурные изменения артериальных сосудов плаценты в данном случае определяют характеристики плацентарной гемодинамики и становятся важным фактором антенатального развития плода [Гансбургский А.Н., Яльцев А.В., 2016; Низяева Н.В. и др., 2019; Nakashima A. et al., 2020]. 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 морфологию плаценты. В то же время очевидно, что состояние сердечно-сосудистой системы определяет уровень кровоснабжения всех жизненно важных органов, в том числе и плаценты, и в значительной степени определяет течение беременности Воронова О.В., Акименко М.А., 2019; Burton G.J. et al., 2020; Parks W.T., Catov J.M., 2020].

В последние десятилетия опубликован ряд сообщений о высокой прогностической ценности показателей центральной гемодинамики (ЦГД) при

беременности в отношении ее течения и исхода [Герасимович Г.И., 2019; Lo J.O. et al., 2013; Meah V.L. et al., 2016; Tomimatsu T. et al., 2019]. 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 [Зиганшина М.М. и др., 2017; Германов В.Т., 2019; Kirollos S. et al., 2019; Fisher J.J. et al., 2020]. 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 [Gansburgskii A.N., Yaltsev A.V., 2017, 2018].

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 чёткие 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 и показателями центральной гемодинамики беременной, характеристик фето- и маточно-плацентарного кровотока при нормальном и осложненном течении беременности.

Научная новизна

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

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

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

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.

Положения, 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.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, включенных в работу (145 беременных), использовании современных методов исследования и адекватных методов статистической обработки полученных данных с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows.10.0 и Microsoft Excel 2016. Применены методы описательной статистики (сравнение показателей несвязанных выборок выполнялось с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат), корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена, а также многофакторный регрессионный анализ.

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.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, при участии сотрудников кафедры патологической анатомии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (28.02.2020г, протокол № 127).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, проведено обследование и наблюдение 145 беременных (в том числе 44 беременных с нормальным артериальным давлением и отсутствием экстрагенитальной патологии и 101 беременной с гипертензивными расстройствами) и их новорожденных.

Диссертантом освоены использованные в работе методы исследования, проанализированы данные клинического обследования беременных, течения и исходов беременности, инструментальных и лабораторных исследований, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения патологии беременности ГБУЗ ЯО «ОПЦ» и акушерского отделения ГБУЗ ЯО КБ № 2. Материалы работы используются в процессе обучения студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии ЯГМУ.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка литературы, включающего 230 источников: 59 отечественных и 171 зарубежных. Работа иллюстрирована 19 рисунками, содержит 30 таблиц.

Материалы и методы исследования

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

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 не включения** рассматривали: многоплодную беременность; беременность после ЭКО; подтвержденные 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 подгруппа (n=31) – хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) (АД повышалось до беременности); 2 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) [ACOG].

В) По уровню ЦГД: подгруппа D – гипокинетический 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 перцентиля с учетом гестационного возраста для популяции населения 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 [ACOG., 2013].

В **подгруппу В** (умеренная преэклампсия) были включены пациентки, у которых протеинурия характеризовалась 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 протеинурии более 2,0 г за 24 ч [Payne B. et al., 2011; ACOG., 2013; Magee L.A. et al., 2014].

При дифференцировке пациенток по вариантам ЦГД определяли величину по меньшей мере трех показателей: ударный объем (УО), минутный объем (МО) или сердечный индекс (СИ).

Обследование пациенток проводили на сроках 28 – 39 недель беременности.

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 группе сравнения и 60 (59,4%) в основной группе ($p < 0,05$). 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).

Проводили стандартное обследование беременных и рожениц в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология".

Допплер-эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате ToshibaNemioXG (Япония), доплерометрию кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода – на аппарате

ToshibaNemioXG (Япония) по общепринятой методике. Определяли максимальную систолическую и конечную диастолическую скорости кровотока в маточной артерии (МА) и средней мозговой артерии (СМА) плода.

Всем плодам обследуемых беременных проводили динамическую ультразвуковую фетометрию на сроках 20 – 40 недель беременности с интервалом через 10 – 14 дней на аппарате Toshiba Nemio XG. Антенатально, еженедельно, начиная с 32 недель беременности осуществляли запись кардиотокограммы в течение 20 минут на фетальных мониторах Corometric-118 (США) и Sonicaid-Team «Oxford» (Англия). **Состояние новорожденных** оценивали по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни.

При проведении **гистологического исследования** ткани плаценты хориальной пластины иссекали ткань в нескольких областях. Материал фиксировали в 10% 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 для выявления маркера пролиферации Ki-67 выполняли на депарафинированных срезах непрямым иммунопероксидазным методом. 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^х. При этом измеряли наружный и внутренний диаметры сосудов, рассчитывали толщину стенки меди артерий, площадь поперечного сечения меди [Щеголев А.И., 2009]. Оценивали калибр сосудов, имеющих адаптационные регуляторные структуры, определяли степень их выраженности. Измеряли диаметр капиллярных синусоидов терминальных ворсин, являющихся основным звеном виллезного дерева.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета Statistica for Windows v.10.0 и Microsoft Excel 2016. Проверку значимости отклонения распределения показателей от нормального производили с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Поскольку распределение показателей отличалось от нормального, были использованы непараметрические методы: данные представляли с помощью медианы (Me) и межквартильных интервалов (25 и 75 перцентили). Сравнение показателей несвязанных выборок выполняли 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, сравнения проводили с использованием критерия хи-квадрат.

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.

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.

Результаты исследования и их обсуждения

Показатели центральной гемодинамики при различных клинических формах артериальной гипертензии

Сравнение показателей центральной гемодинамики беременных основной и контрольной групп показало наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$) по большинству сравниваемых показателей (Таблица 1).

Таблица 1 – 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)	77,0* (68,0; 88,0)	76,0* (66,0; 81,5)
МО, л/мин	7,4 (6,3; 7,9)	5,8* (5,2; 7,3)	5,7* (5,2; 6,9)
СИ, л/мин/м ²	3,6 (3,0; 3,9)	3,0 (2,6; 3,6)	3,1 (2,6; 3,4)
ОПСС, дин х с х см	1138 (1024; 1284)	1212 (1095; 1685)	1516* (1226; 1594)
САД, мм рт. ст.	113 (110; 120)	150* (140; 160)	140* (130; 140)
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	90* (90; 100)	90* (85; 95)
Протеинурия, г/л	0,01 (0; 0,04)	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 с различными формами АГ были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, параметры УО и МО. В то же время уровни ОПСС, показатели АД и протеинурии у женщин с гипертензией были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. Увеличение АД у обследуемых беременных сочеталось со снижением объемных показателей, отражая сосудистый спазм, гиповолемию, что и определяет гипокинетический тип гемодинамики, характерный для истинной ПЭ. При ХАГ, как правило, превалировал эукинетический тип гемодинамики, не сопровождающийся изменением объемных показателей.

Анализ показателей ЦГД 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 2).

Таблица 2 – 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)
Протеинури я	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 то же время величина ОПСС и ДАД была достоверно выше ($p < 0,05$) соответствующих уровней этих показателей в подгруппе А. У пациенток с ВЗРП отмечено статистически значимо меньшее ($p < 0,05$) значение МО, а также САД по сравнению с показателями у беременных подгруппы А (без протеинурии).

Сравнение показателей в группах пациенток в зависимости от вариантов гемодинамики показало, что у пациенток подгруппы Е (эукинетический вариант) по сравнению с группой D (гипокинетический вариант) были статистически значимо выше ($p < 0,05$) уровни УО и МО наряду с меньшими уровнями показателей ОПСС и протеинурии.

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

Как видно из Таблицы 3, в основной группе пациенток статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной, была частота стремительных и быстрых родов, различия слабости родовой деятельности, а также оперативного родоразрешения. Также в основной группе зафиксировано 7 случаев (6,9%) дискоординации родовой деятельности и 6 случаев (5,9%) ПОНРП, тогда как в группе контроля подобных случаев отмечено не было. Оперативное родоразрешение выполнялось во всех основных подгруппах, но статистическая значимо чаще пациенткам основной группы ($p < 0,05$).

Таблица 3 – 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	3	6,8	24	23,8*
Слабость родовой деятельности	1	2,3	11	10,9*
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

В подгруппе В у пациенток с умеренной ПЭ были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в подгруппе А у пациенток без протеинурии, значения показателей: частоты стремительных и быстрых родов, слабости родовой деятельности,

преждевременных родов. В группе С – у пациенток с тяжелой ПЭ – статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в подгруппе В, была частота преждевременных родов и оперативных родов. При этом у пациенток с ПЭ наблюдались случаи ПОНРП, в подгруппе В – 9,5%, в подгруппе С – 14,3%. В то же время в подгруппе А не было отмечено случаев ПОНРП.

Анализ частоты осложнений течения неонатального периода показал, что в основной группе был 21 случай недоношенности (26,8%), 3 случая внутриутробной инфекции (3,0%). Дистресс плода развился в 25 случаях (25,6%), 30 новорожденных (29,7%) было переведено на 2 этап. В то же время в контрольной группе был отмечен только один случай (2,5%) гипербилирубинемии.

В подгруппе С у беременных с тяжелой ПЭ статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в подгруппах А и В, было случаев недоношенности (Таблица 4). 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 4 – 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 $p < 0,05$)

При анализе частоты осложнений неонатального периода в зависимости от варианта ЦГД у обследуемых пациенток было установлено, что в подгруппе Д (гипокинетический вариант) было больше случаев недоношенности и

гипербилирубинемии, чем в подгруппе Е (эукинетический вариант), хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было. При сравнении частоты развития дистрессе плода было установлено, что в подгруппе D значение этого показателя было в 3,5 раза выше, чем в группе Е ($p < 0,05$).

Анализ показателей состояния новорожденных в основной и контрольной группах не выявил статистически значимых различий. В Таблице 5 представлены характеристики новорожденных в зависимости от тяжести преэклампсии и наличия ВЗРП. Как видно, в подгруппе С (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.

Сравнение показателей 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 Е (эукинетический вариант). В отношении других показателей статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было.

Таким образом, анализ показателей ЦГД у обследуемых беременных показал, что представленные показатели ЦГД при ПЭ и их статистические различия с аналогичными показателями в подгруппах ХАГ и ГИБ свидетельствуют, что ПЭ можно рассматривать, как гиповолемическое состояние на фоне высокого сосудистого сопротивления, тогда как протеинурия при данном виде АГ является возможным следствием гипоперфузии почек. Очевидно, что клинические данные не дают возможность четко различать суть патологического процесса и не позволяют прогнозировать исходы беременности.

Таблица 5 – 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; 53)	47 (44; 50)	41 (37; 47)	45 (41; 50)
Апгар 1	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (5; 8)	7 (6; 8)
Апгар 2	8 (8; 9)	8 (8; 9)	9 (8; 9)	9 (7; 9)
ШЗН	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 $p < 0,05$)

Корреляционный анализ показал наличие ряда статистически значимых коэффициентов корреляции Спирмена умеренной силы, свидетельствующих, в частности, что развитие преждевременных родов достоверно связано с такими показателями, как уровень САД, а также величинами УО, в ЛМА и СМА плода (Таблица 6). Дистресс плода умеренно положительно коррелировал с показателями САД, МО, значениями параметров УЗИ – индексом резистентности ПМА, ЛМА и СМА плода, наличием протеинурии.

Таблица 6 – Взаимосвязь характеристик течения и исходов беременности, возраста, параметров центральной гемодинамики, доплерометрии и наличия протеинурии у беременных с артериальной гипертензией (коэффициенты корреляции Спирмена)

Показатели	Преждевременные роды	Дистресс плода	Недоношен- ность	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 ($p=0,123$)
АП	0,144 ($p=0,213$)	0,158 ($p=0,194$)	0,422* ($p=0,006$)	0,440* ($p=0,015$)
ПМА	0,206 ($p=0,201$)	0,396* ($p=0,033$)	0,391* ($p<0,001$)	0,376* ($p<0,001$)
ЛМА	0,429* ($p=0,016$)	0,406* ($p=0,017$)	0,386* ($p=0,014$)	0,185 ($p=0,123$)
СМА	0,244 ($p=0,314$)	0,415* ($p=0,021$)	0,143 ($p=0,145$)	0,423* ($p=0,005$)
Протеинурия	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 и с такими показателями, как возраст беременных с признаками АГ, величина САД, уровень ОПСС, АП, ПМА, ЛМА, а также с протеинурией у обследуемых пациенток с АГ. Перевод на 2 этап новорожденных прямо коррелировал с возрастом пациенток, величинами САД, УО, АП, ПМА, СМА и наличием протеинурии.

Оценка прогностической значимости показателей центральной гемодинамики и доплерометрии в отношении характеристик течения родов и состояния новорожденного с помощью многомерного регрессионного анализа показали, что существенную роль в отношении прогноза преждевременных родов у пациенток с АГ играет такой фактор, как уровень САД (Таблица 7). Также в качестве важных прогностических факторов, исходя из полученных данных, следует рассматривать показатели УО и значение индекса резистентности в ЛМА.

Результаты регрессионного анализа свидетельствовали, что в качестве факторов прогноза дистресса плода могут быть рассмотрены такие параметры, как уровень САД, величина МО, а также показатели УЗИ – индекс резистентности ПМА, ЛМА, СМА, наличие протеинурии. К факторам прогноза недоношенности можно отнести: возраст беременных, уровень САД, значение ОПСС, индекс резистентности в ПМА и ЛМА, а также наличие протеинурии. Также многомерный регрессионный анализ показал, что в качестве факторов прогноза перевода новорожденных на второй этап могут быть отнесены: возраст женщины, величина САД, УО, параметры УЗИ – значения пульсационного индекса ПМА, СМА плода, а также наличие протеинурии.

**Таблица 7 – 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
АП	0,89 (0,34 – 1,45)	0,213
ПМА	0,93 (0,51 – 1,98)	0,143
ЛМА	3,78 (1,46 – 6,17)	0,012
СМА	1,13 (0,65 – 2,06)	0,215
Протеинурия	0,94 (0,31 – 1,51)	0,112

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Морфофункциональные особенности изменений сосудов плаценты у женщин с артериальной гипертензией при эукинезе и гипокинезе

Проведено гистологическое исследование 101 последа пациенток основной группы при сроке беременности 28–41 неделю, у которых беременность осложнилась гипертензивными расстройствами. Уровни АД пациенток составляли: САД – от 140 до 180 мм рт. ст., ДАД от 90 до 120 мм рт. ст. Также были исследованы последа 40 последов женщин контрольной группы с уровнями АД: САД 110–120 мм рт. ст. и ДАД 70–80 мм рт. ст.

В Таблице 8 приведены морфофункциональные характеристики артерий хориальной пластины. Как видно, у пациенток основной группы площадь поперечного сечения медики повышалась соответственно с 4206 ± 79 мкм² до 5546 ± 102 мкм² ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют, 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 гипертензус.

У женщин с АГ и сниженным сердечным выбросом внутренний диаметр артерий хориальной пластины и стволых ворсин был уменьшен, что нередко приводило к почти полному сокращению просвета данных сосудов.

Таблица 8 – Морфофункциональные особенности изменений 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	$90,2 \pm 1,6$	$92,2 \pm 1,8$
Просвет артерий хориальной пластины, мкм	$52,0 \pm 0,8$	$52,3 \pm 0,8$
Толщина сосудистой стенки, мкм	$18,8 \pm 0,5$	$19,1 \pm 0,8$
Площадь поперечного сечения медики, мкм ²	4206 ± 79	$5546 \pm 102^*$
Просвет синусоидальных капилляров терминальных ворсин, мкм	$18,4 \pm 0,3$	$21,3 \pm 0,4^*$
Относительное количество функциональных сосудов, %	40	62
Частота встречаемости полиповидных подушек, %	3,0	10,8

Установлено, что для значительной части артериальных сосудов хориальной пластины плаценты в контрольном материале, а также 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. Хорошо развитая средняя оболочка артерий плаценты представлена двумя слоями гладких миоцитов: внутренним – косо-продольным и наружным – циркулярным (Рисунок 1). В этих сосудах *tunica media* отличается выраженным ретикулярным и эластическим каркасом, *tunica externa* окружена переплетающимися пучками коллагеновых волокон.

В артериях хориальной пластины у женщин с АГ как с нормальным, так и с гиповолемическим типом гемодинамики, значительно чаще выявлялись артериальные сосуды, имеющие регуляторные адаптационные структуры. Они 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.

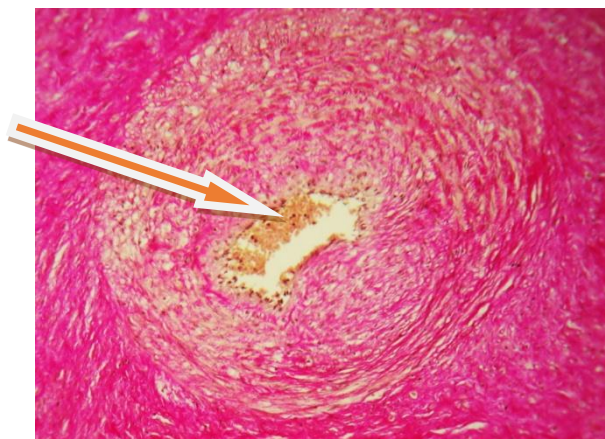


Рисунок 1 – Утолщение стенки артерии хориальной пластины плаценты с резко выраженными двумя слоями косо-продольного и циркулярного слоя гладких миоцитов, окруженных коллагеновыми волокнами при гипертензии на фоне эукинеза. Окр. по Ван Гизону (x 200)

Мышечно-эластические сфинктеры в сосудах плаценты во всех группах исследования располагались в устьях боковых ветвей артерий хориальной пластины. Выделено два вида этих анатомических структур. Первые в поперечном срезе устья сосуда имеют вид замкнутого кольца, а в продольном

напоминают два лепестка, вертикальные оси которых расположены под углом друг другу. Степень развития их колеблется в широких пределах, что позволяет предположить зависимость морфологии сосудов от степени выраженности АГ и уровня сердечного выброса у обследуемых пациенток.

При изучении материала, полученного от женщин 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 заметно сильнее. Эти признаки свидетельствовали о формировании своего рода «защиты» капиллярного русла, которая обеспечивает сохранение кровенаполнения сосудов при снижении сердечного выброса.

Полиповидные подушки обнаружены преимущественно в крупных артериях с калибром 100 мкм и более (Рисунок 2). Охарактеризованы морфологические особенности данных структур: тело имеет овальную или круглую форму, ножка связывает подушку со стенкой артерии. С поверхности подушки выстланы слоем эндотелия, под которым определяется отчетливо выраженная эластическая мембрана. Внутренняя структура полиповидной подушки неоднородна.

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

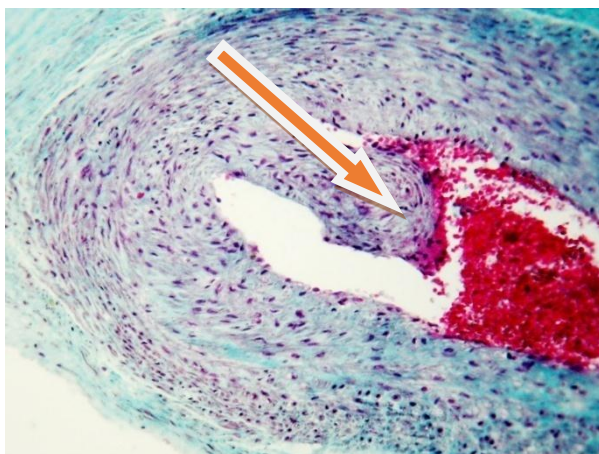


Рисунок 2 – Полиповидные подушки артерий хориальной пластины плаценты при гипертензии с различным типом гемодинамики. Подушка в виде полипа. Окр. по Массону (x 100)

В контрольной группе наблюдений наличие этих структур обнаружено в 3,0 % случаев, в основной – 10,8%. В группе пациенток с эукинезом доля сосудов,

имеющих полиповидные подушки, составила 9,0%. 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.

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

Перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты проведенного исследования могут рассматриваться в качестве обоснования дальнейшего углубленного изучения патогенеза гипертензивных расстройств во время беременности. Целесообразным представляется изучение взаимосвязи морфофункциональных характеристик плаценты с клиническими проявлениями артериальной гипертензии, осложнениями беременности и родов у данной категории пациенток. Данные, полученные в процессе подобных исследований позволят уточнить критерии диагностики гемодинамических расстройств у беременных и выработать подходы к их индивидуальной профилактике и лечению, что в свою очередь будет способствовать улучшению течения беременности и перинатальных исходов.

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 фетоплацентарного 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 косопроходной 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 косопроходной мускулатуры, расширенный просвет синусоидальных капилляров терминальных ворсин более

21,3±0,4 мкм, увеличение толщины сосудистой стенки свыше 39±3,1 мкм, сужение просвета артерий хориальной пластины до уровня 18±0,6 мкм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Азарова, К.О. Морфологические особенности строения плаценты в зависимости от типа гемодинамики беременной / Азарова К.О., Охупкин М.Б., Ершова Ю.В., Яльцев А.В. // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики, серия: Естественные и технические науки.** – 2019. – № 3. – С. 132–137.
2. Азарова, К.О. Морфофункциональные изменения артерий хориальной пластины плаценты в условиях артериальной гипертензии беременных / К.О. Азарова, А.В. Яльцев, А.Н. Гансбургский // Трансляционная медицина. – 2018. – Прил.3. – С.399.
3. Азарова, К.О. Морфофункциональные изменения артерий хориальной пластины плаценты в условиях артериальной гипертензии беременных. / К.О. Азарова, М.Б. Охупкин, А.В. Яльцев, А.Н. Гансбургский // Материалы XI регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – М., 2018. – С. 14–16;
4. Гансбургский, А.Н. Артерии хориальной пластины при гипертензии беременных / А.Н.Гансбургский, А.В.Яльцев, К.О.Азарова, Д.А.Политова // **Морфология.** – 2018. – Т.153, № 3. – С71–71а.
5. Гансбургский, А.Н. Полиповидные подушки артерий хориальной пластины плаценты / А.Н.Гансбургский, А.В.Яльцев, К.О.Азарова, Д.А.Политова // **Морфология.** – 2018. – Т.153, № 3. – С71а.
6. Гансбургский, А.Н. Дополнительные мышечные структуры артерий и их роль в развитии инфарктов плаценты / А.Н.Гансбургский, А.В.Яльцев, К.О.Азарова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018 – Т.25, № 3. – С. 96–100.