

Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Паширова Н.В.

Особенности анамнеза, течения беременности, состояния плаценты и перина-тальная патология у женщин с «оперированным сердцем»

Кафедра акушерства и гинекологии, кафедра патологической анатомии и су-дебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Pashirova N.V.

Features of history, during of pregnancy, state of placenta and perinatal patholo-gy in women with "operated heart"

Резюме

Цель. Определить особенности анамнеза женщин с «оперированным серд-цем», течения беременности, морфологиче-ской и иммуногистохимической картин строения плаценты и перинатальных исходов с учётом коморбидно-сти. Обследованы 66 пациенток после хирургической коррекции различной кар-диоваскулярной патологии. Группа срав-нения – 40 женщин без соматиче-ской и гинекологической патологии. Проведено морфологическое исследо-вание плацент от всех женщин основной группы (n=66) и 20 женщин группы сравнения. Углублённое морфологическое и иммуногистохимическое изуче-ние плацент проведено в 25 наблюдениях основной группы и 20 – группы сравнения. Беременность у женщин с «оперированным сердцем» достоверно чаще, чем в группе сравнения, осложняется анемией ($p=0,04$), гестационным сахарным диабетом ($p=0,002$), гестационным пиелонефритом (6,1%), преэклампсией (9,1%). Для женщин с «оперированным сердцем» характерен высокий про-цент (66,7%) оперативного родоразрешения, достоверно более низкая оцен-ка новорождённого по шкале Апгар на 1-й минуте ($p=0,03$), врождённые по-роки развития (3%), церебральная ишемия (9,1%), задержка роста плода (7,6%). Проведенный анализ показал, что в 90,9% наблюдений в плаценте развивается сложный спектр изменений, характерных для хронической пла-центарной недостаточности (ПН). В основе формирования хронической ПН лежат процессы дисциркуляторного генеза (гемодинамическая форма хро-нической ПН). Наблюдение пациенток с «оперированным сердцем» требует мультидисциплинарного подхода и профилактики ПН с этапа прегравидар-ной подготовки и с ранних сроков беременности.

Ключевые слова: беременность, «оперированное сердце», плацентарная недо-статочность

Summary

The objective. To determine features of the history of women with «the operated heart», during of pregnancy, morphological and immunohistochemical pictures of a structure of a placenta and perinatal outcomes taking into account a komor-bidnost. The examination included 66 patients after surgical correction of various cardio-vascular pathology. The control group comprised 40 women without somatic and gynecologic pathology. Morphological research of placentae from all women of the main group (n=66) and 20 women of control group is conducted. More profound morphological and immuno-morphological studying of placentae is carried out in 25 supervision of the main group and 20 – control group.

Pregnancy at women with «the operated heart» it is reliable more often than in control group, is complicated by anemia ($p=0,04$), gestational diabetes ($p=0,002$), gestational pyelonephritis (6,1%), a preeclampsia (9,1%). Of women with «the operated heart» the high percent (66,7%) of an operational labour, au-thentically lower mark of the newborn on a scale Apgar in the 1st minute ($p=0,03$), congenital malformations (3%), cerebral ischemia (9,1%), a fruit growth inhibition (7,6%) is characteristic. The analysis of results of patomorpho-logical research of placentae of women with «the operated heart» has shown that the difficult range of the changes characteristic of the chronic placental insuffi-ciency (PI) develops in 90,9% of supervision in a placenta. Formations of chronic PI is caused by processes of distsirkulyatorny genesis (a haemodynamic form of chronic PI). Supervision of patients with «the operated heart» demands multidis-ciiplinary approach. Carrying out prevention of PI from a stage of pregravidarny preparation and from early terms of pregnancy is required.

Key words: pregnancy, "the operated heart" placental insufficiency

Введение

Развитие пренатальной диагностики и современные достижения в кардиохирургии привели к тому, что врожденные пороки сердца выявляются ещё до рождения девочки, во время беременности [1]. Затем родившиеся дети своевременно оперируются, доживают до детородного возраста и планируют беременность. Однако пациентку после операции на сердце нельзя рассматривать как абсолютно здоровую. Наличие сложного порока либо иной «хирургической» патологии сердца может приводить к развитию аритмии, сердечной недостаточности, необходимости повторных хирургических вмешательств. Для женщин в этом состоянии беременность является дополнительным фактором риска развития тяжёлых осложнений [2].

Для определения возможности вынашивания беременности, тактики ведения беременных с кардиальной патологией, места и способа родоразрешения члены рабочей группы Европейского общества кардиологов предложили использовать модифицированную классификацию ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства для беременных с кардиоваскулярной патологией. Эта классификация интегрирует все известные сердечно-сосудистые факторы риска, включая основное заболевание сердца и сопутствующую патологию. Предложенная классификация позволяет правильно определить тактику ведения, маршрутизацию пациентки и способ родоразрешения. В Российских рекомендациях «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» представлен модифицированный вариант этой классификации ВОЗ [3].

Общезвестно, что плацента играет ключевую роль во внутриутробном развитии плода, являясь важнейшим посредником между ним и организмом матери в единой временной фетоплацентарной системе [4,5]. Исключительные плаценты из числа обследуемых объектов крайне затрудняет и даже делает невозможным полноценное патоморфологическое заключение о причинах, механизмах, близких и отдалённых последствиях нарушения беременности [6].

Ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности является плацентарная недостаточность (ПН), становление и развитие которой зачастую определяет экстрагенитальная патология женщины. При этом к наиболее значимым видам соматической патологии, влияющим на исход беременности и родов, относят кардиоваскулярные заболевания [7,8].

Целью исследования явился анализ особенностей анамнеза женщины с «оперированным сердцем», течения беременности, морфологической и иммуногистохимической картины строения плаценты и перинатальных исходов с учётом коморбидности.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 106 женщин с одноплодной беременностью, родоразрешённых в роддомах г. Челябинска в 2013-2015 гг. Основную группу составили 66 пациенток после хирургической коррекции различной кардиоваскулярной пато-

логии, группу сравнения – 40 женщин без соматической и гинекологической патологии, способной оказать влияние на состояние фетоплацентарной системы. Проведено морфологическое исследование плацент от всех женщин основной группы (n=66) и 20 женщин группы сравнения. Углублённо изучены плаценты от 25 женщин с «оперированным сердцем» (группа I) и 20 пациенток группы сравнения (группа II, или группа контроля). Критерии включения в группу I для данного исследования: первая беременность, наличие хирургической коррекции кардиоваскулярной патологии в анамнезе, отсутствие другой соматической некардиальной или гинекологической патологии, способной повлиять на развитие ПН, роды через естественные родовые пути.

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Риски развития осложнений у беременных с «оперированным сердцем» оценивали согласно модифицированной классификации ВОЗ (2006) [3] с уточнениями в зависимости от индивидуальных особенностей течения болезни для определения степени риска и маршрутизации беременной с кардиоваскулярной патологией [2].

О наличии ПН судили по данным УЗИ, доплерометрии, кардиотокографии, морфологического исследования.

Морфологическое изучение плаценты выполняли в соответствии с рекомендациями А.П. Милованова и соавт. [9] и О.М. Faye-Petersen et al. [10]. Тканевые фрагменты проводили по традиционной схеме и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу ван Гизона.

Морфометрическое исследование микропрепаратов плацент выполняли с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» (ВидеоТест, Россия). С учётом рекомендаций Е.А. Дубовой и соавт. [11], рассчитывали площадь, периметр, количество терминальных и зрелых ворсин хориона, относительную площадь межворсинчатого пространства, среднюю площадь капилляра и сумму их площадей, средний периметр и сумму периметров капилляров. Затем определяли ряд относительных величин (коэффициентов, k) [12], а именно: степень васкуляризации ворсин (k1) как отношение суммарной площади капилляров ворсины к площади её поперечного сечения, отношение периметра ворсины к площади её сечения (k2), отношение суммы периметров капилляров терминальных ворсин к сумме площадей этих капилляров в ворсине (k3), периметра ворсины – к сумме периметров её капилляров (k4), а также к сумме площадей сечения её капилляров.

Для иммуногистохимической визуализации депарафинированные срезы помещали на предметные стекла с полилизиновым покрытием, а затем инкубировали с мышиными моноклональными антителами (МКАТ) к мар-

кёру эндотелия сосудов (CD34; clone QBEnd/10, 1:100), сосудистому эндоте-лиальному фактору роста (VEGF; clone ИНС-Р, 1:50), с кроличьими МКАТ к мембранному рецептору 1 типа сосудистого фактора роста (VEGFR-1, clone Y103, 1:250), с кроличьими поликлональными антителами (ПКАТ) к мем-бранному рецептору 2 типа сосудистого фактора роста (VEGFR-2; 1:250) и с кро-личьими ПКАТ к плацентарному фактору роста (PIGF; 1:250) (EPI TOM-ICS, USA) во влажной камере 60 мин при температуре 37°C. Предваритель-ную демаскировку антигена проводили путём кипячения образцов в раство-ре цитратного буфера с рН 6,0, блокирование эндогенной пероксидазы – путём обработки срезов 0,3% раствором H₂O₂ в течение 15 минут. Для им-мунного окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной си-стемой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULTI, Japan) и допол-нительной фоновой окраской об-разцов гематоксилином Гарриса.

Для полуколичественной оценки результатов имму-ногистохимических реакций использовали следующую шкалу [13]: «-» – нет реакции, «+» или «+/-» – слабая, «++» – умеренная, «+++» – выраженная реакция. Даль-ней-шее количественное исследование с подсчётом объ-ёмных соотношений структур проводили с помощью программы компьютерного анализа изоб-ражений «Мор-фология 5.1» (ВидеоТест, Россия).

Статистическую обработку полученных данных производили с исполь-зованием пакета прикладных про-грамм «Statistica for Windows 6.0» с расче-том медианы и верхнего и нижнего квартилей. Равенство выборочных сред-них проверяли по непараметрическим критериям Вальда-Вольфовица и U-критерию Манна-Уитни. Тесно-ту связи между изучаемыми признаками оце-нивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирме-на. Статистически значимыми принимали крите-рий при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. У всех пациенток основной группы хирургическая коррекция кардиоваскулярной патологии проведена до наступления беременности. Спектр кардиоваскулярной патологии, явив-шейся показанием к оперативному лечению, вклю-чал: открытый артериаль-ный проток – 21,2%; дефект межжелудочковой перегородки – 19,7%; дефект меж-предсердной перегородки – 16,7%; сочетание дефекта межжелудочковой и межпредсердной перегородки – 3%; коарктацию аорты – 6,1%; пороки Фалло – 4,5%; стеноз устья лёгочной артерии – 1,5%; двустворчатый аор-тальный клапан – 1,5%; сложный врождённый порок сердца – 1,5%; ане-вризму синуса Вальсальвы – 1,5%; различ-ные нарушения ритма сердца – 19,7%; опухоль выходно-го тракта правого желудочка – 1,5%; у 1,5% вы-полнена пластика митрального клапана после перенесенного ин-фекционного эндокардита.

Большинство (60,6%) пациенток основной группы относились к группе риска ВОЗ I (низкий риск), 27,3% - к группе риска ВОЗ II (умеренный риск). У 12,1% жен-щин тяжесть патологии соответствовала группе высокого риска ВОЗ III (10,6%) и крайне высокого риска ВОЗ IV

(1,5%). 15,2% пациенток имели недостаточность крово-обращения I степени, 4,5% - недостаточность кровообра-щения II степени.

Кроме «оперированного сердца», 68,2% женщин имели другие заболе-вания сердечно-сосудистой систе-мы (пролапс митрального клапана, гипер-тоническую болезнь, варикозную болезнь). Помимо этого, у 22,7% зарегистрирован хронический гастрит, у 10,6% - ожире-ние, у 7,6% - хронический пиелонефрит, у 28,8% - пато-логия органов зрения, у 4,5% - патология щито-видной железы, у 6,1% - заболевания кожи. В группе сравнения у 10% выяв-лена миопия различной степени тяжести, у 12,5% - хронический гастрит.

Что касается патологии репродуктивной системы, то у пациенток с «оперированным сердцем» в анамне-зе зарегистрированы хронический цер-вицит и экто-пия цилиндрического эпителия шейки матки (31,8%), хрониче-ский эндометрит (10,6%), гиперпластические заболевания матки (9,1%), ки-сты яичников (9,1%), нару-шения менструального цикла (3%). У 1 (1,5%) женщины выявлена двурогая матка. В группе сравнения патологии репро-дуктивной системы встречалась редко: у 5% в анамнезе были нарушения менструального цикла, у 2,5% - киста яичника.

Первобеременными были 39,4% женщин с «опери-рованным сердцем»: искусственные хирургические аборт-ы имели 27,3% пациенток; самопроиз-вольные выкиды-ши – 15,2%; прерывание беременности на позднем сроке по медицинским показаниям – 1,5%; у 22,7% в анамнезе было кесарево сечение. В группе сравнения 70% женщин были первобеременными, у 30% в анамне-зе – роды через естественные родовые пути без осложнений.

Таким образом, более чем у половины беременных с «оперированным сердцем» наблюдается коморбидность [14,15] – наличие одновременно с «оперированным серд-цем» других болезней и медицинских состояний. Раз-личное их сочетание может повлиять на течение беремен-ности и исход родов, что требует персонализированного подхода с учётом коморбидности.

Настоящая беременность протекала с осложнени-ями у многих пациен-ток с «оперированным сердцем». Наиболее часто встречалась анемия бере-менной (37,9%), преимущественно лёгкой степени, причём достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p=0,046$). Обращает на себя внимание, что у каждой 5-й пациентки с «опери-рованным сердцем» выявлялся гестационный сахар-ный диабет, в то время как в группе сравнения он не встре-чался ($p=0,002$). В основной группе беременность ослож-нялась гестационным пиелонефритом у 6,1%, токсикозом I половины беременности – у 6,1%, преэклампсией – у 9,1% женщин. В группе сравнения таких осложнений не было. У 36,4% па-циенток основной группы во время беременности диагностирован дисбиоце-ноз влагалища, в связи с чем проведена его коррекция. Угроза прерыва-ния беременности наблюдалась у 7,6% женщин основной группы и 2,5% группы сравнения. Различные проявления хронической ПН, преимущественно ком-пенсированной, регистрировались у 37,9% женщин с «оперированным

сердце» и 17,5% пациенток группы сравнения.

В 94% случаев у пациенток с «оперированным сердцем» беременность закончилась своевременными родами (в группе сравнения в 100%). В 6% наблюдений беременные родоразрешены досрочно путём операции кесарева сечения по сочетанным показаниям (кардиальная патология в сочетании с акушерской патологией). В целом, кесарево сечение выполнено у 66,7% женщин с «оперированным сердцем», в группе сравнения – в 2,5% ($p \leq 0,001$). Показаниями для кесарева сечения в основной группе в 31,8% была кардиоваскулярная патология, в 36,1% – акушерская патология, в 31,8% – сочетанная патология.

Рост и вес новорожденных не имели достоверных различий в группах, в то время как оценка по шкале Апгар на 1-й минуте была достоверно ниже у новорожденных от женщин с «оперированным сердцем» ($7,1 \pm 0,2$ против $7,6 \pm 0,1$; $p = 0,03$). Асфиксия новорожденного регистрировалась чаще в основной группе (7,5% против 2,5%). Задержка роста плода (7,6%), церебральная ишемия (9,1%), врожденные пороки развития (3%), перевод новорожденного в реанимационное отделение (1,5%) имели место только в основной группе. Переведены на 2 этап лечения 7,6% новорожденных от женщин основной группы и 5% – группы сравнения.

При гистологическом исследовании материала группы контроля при окраске гематоксилином и эозином и по ван Гизону установлено полное соответствие степени созревания ворсинчатого дерева сроку гестации, признаков ПН не обнаружено.

Морфометрическим исследованием гистологических препаратов группы контроля установлено следующее (табл. 1). Относительная площадь элементов ворсинчатого дерева составляет $77,7 \pm 5,4\%$, а на долю межворсинчатого пространства приходится $22,3 \pm 1,9\%$. Показатели средних значений площади поперечного сечения и периметра одной терминальной ворсинки оказались равными соответственно $3098,3 \pm 250,1$ мкм² и $203,5 \pm 15,8$ мкм. Средние показатели площади поперечного сечения и периметра одного капилляра ворсинки составили $220,8 \pm 19,3$ мкм² и $54,4 \pm 4,7$ мкм. С учётом показателя среднего количества капилляров в одной ворсинке ($4,7 \pm 0,3$) мы определили сумму площадей поперечного сечения и периметров капилляров в одной ворсинке, которые составили соответственно $1040,7 \pm 93,2$ мкм² и $289,5 \pm 22,0$ мкм. Коэффициент средней васкуляризации ворсинки (k_1) оказался равным $31,9 \pm 2,7\%$.

Рассчитанные нами показатели соотношения ряда морфометрических параметров расположились в порядке убывания следующим образом: отношение периметра ворсинки к сумме периметров её капилляров (k_4) – $0,7 \pm 0,03$; отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин (k_3) – $0,27 \pm 0,02$ мкм⁻¹; отношение периметра ворсинки к сумме площадей сечения её капилляров – $0,19 \pm 0,02$ мкм⁻¹; отношение периметра ворсинки к площади её сечения (k_2) – $0,06 \pm 0,01$ мкм⁻¹ (табл. 1).

В ходе иммуногистохимического раздела работы с материалом группы контроля CD34 обнаружен в эндоте-

лии крупных сосудов, капилляров и венул интерстиция ворсин хориона и маточно-плацентарных артерий (табл. 2).

Установлена наиболее значительная экспрессия VEGF в сравнении с мембранными рецепторами сосудистого фактора роста (VEGFR-1 и VEGFR-2). Мы, как и А.И. Щёголев и соавт. [16], максимальную интенсивность экспрессии VEGF, а также VEGFR-1 и VEGFR-2, зарегистрировали в синцитио-трофобласте промежуточных и терминальных ворсин, умеренную – в эпителии опорных ворсин I, II и III порядка, а минимальную – в стромальных клеточных элементах створчатых ворсин плаценты. Плацентарный фактор роста (PIGF), как правило, идентифицирован в элементах цито- и синцитио-трофобласта ворсин хориона (++), а также медики крупных створчатых сосудов (++ либо +).

Кроме того, типичным местом экспрессии VEGF, PIGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 был вневорсинчатый цитотрофобласт в составе клеточных островков и базальной пластинки, которые периодически встречаются в составе ворсинчатого дерева неизменённых плацент. Принято считать [13], что описанные структуры являются дополнительными продуцентами плацентарных гормонов, в частности, плацентарного лактогена. В них зарегистрирована умеренная экспрессия VEGF и PIGF, а также низкое представительство VEGFR-1 и VEGFR-2 (по +), что мы связали с часто выявляемыми дистрофическими изменениями клеток периферического цитотрофобласта.

Наиболее выраженная экспрессия (+++) эндотелиального сосудистого и плацентарного (++) фактора роста отмечена нами в свободных симпластах, отделившихся от комплексов синцитиотрофобласта в межворсинчатое пространство и окружённых общей краевой мембраной (табл. 2). Не менее интенсивная экспрессия VEGF (+++) и PIGF (++) обнаружена в так называемых активных синцитиальных «почках». Последние были представлены скоплениями ядер, отдельных друг от друга в пределах единого слоя синцитиотрофобласта. Наибольший уровень экспрессии VEGF и PIGF зарегистрирован в структурах плаценты, граничащих с межворсинчатым пространством. Инволютивные формы синцитиальных «почек» встречались в исследуемых плацентах в небольшом количестве. Имея визуальное сходство с активными формами синцитиальных «почек», они резко отличаются от них значительной базофилией ядер и склеиванием последних в мелкие конгломераты. Инволютивные формы синцитиальных «почек» афункциональны, что подтверждается «следовой» экспрессией PIGF (+/-) и отсутствием представительства VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 (-).

В материале из плацентарного ложа матки в абсолютном большинстве наблюдений выявлялась конечная фаза инвазии цитотрофобласта с гестацонными перестройками маточно-плацентарных (эндометриальных и миометриальных) артерий. Последние были представлены обширными кавернозными сосудистыми формированиями с замещением фибриноидными массами предшествующих эластомышечных компарментов спиральных и радиальных артерий. В строме среди децидуализи-

рованных клеток либо фибрино-идных масс в стенках маточно-плацентарных сосудов встречались отдельные клетки или единичные многоядерные элементы цитотрофобласта как следы его инвазии.

В элементах базальной пластинки исследованных плацент, являющихся частью плацентарного ложа матки, реакция на VEGF, PlGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 в инвазирующей субпопуляции периферического цитотрофобласта в его поверхностном слое, граничащем с межворсинчатым пространством, была умеренной. В эндотелии сосудов некоторой части опорных ворсин и в отдельных артериях хориальной пластины экспрессия VEGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 расценена как слабая (+), а в сосудах микроциркуляторного русла промежуточных и терминальных ворсин вообще не наблюдалась (-). В сосудах интерстиция ворсин всех генераций (от опорных до терминальных) плацентарного ложа интенсивно экспрессировался маркер сосудистого эндотелия CD34.

Иммуногистохимически обнаружена слабая экспрессия (+) VEGF, PlGF и VEGFR-1 в цитотрофобласте и стенках маточно-плацентарных артерий с отсутствием предствительства VEGF-2 в этих структурах (табл. 2). В многоядерных клетках и эндотелии венозных сосудов экспрессия маркеров VEGF, PlGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 практически не прослеживалась (+/- либо -).

Проведенный анализ результатов патоморфологического исследования плацент женщин с «оперированным сердцем» показал, что в плаценте развивается сложный спектр изменений, характер и степень выраженности которых отличаются значительной вариабельностью. У 21 (31,8%) пациентки преобладающим типом ворсин в плацентах были мелкие, хаотично ветвящиеся ворсинки со слабой васкуляризацией, зачастую без образования синцитиокапиллярных мембран. В целом перестройка ворсин плаценты у этих женщин соответствовала структурным изменениям, характерным для хронической ПН при снижении возможностей компенсаторных реакций.

У 39 (59,1%) женщин наблюдалось достоверное преобладание зрелых промежуточных ворсин хориона по отношению к группе контроля. В гистологических препаратах появлялись преимущественно продольные срезы этих ворсин, что свидетельствовало о нарушении формирования этих генераций (недостаточности терминальных ворсин) и было характерным для хронической ПН с напряжением компенсаторных реакций [17].

В 9,1% наблюдений (у 6 пациенток с «оперированным сердцем») картина строения плаценты мало отличалась от группы контроля и сопровождалась структурными проявлениями выраженных компенсаторно-приспособительных (синцитиокапиллярные мембраны и синцитиальные узелки) и инволютивно-дистрофических (отложения фибриноида, мелкобугристый кальциноз) процессов.

Циркуляторные расстройства в плацентах женщин с «оперированным сердцем» встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе. Они проявлялись выраженным полнокровием сосудов ворсин, их парезом, стазом, интервиллезными кровоизлияниями и кровоиз-

лияниями в базальную пластину. При этом капилляры ворсин расширялись в 1,5-2 раза против обычного, отмечалось увеличение их числа (до 7-9 в одной терминальной ворсине).

Полагаем, что ведущим результирующим вектором хронической ПН, которая регистрировалась в 60 (90,9%) наблюдениях анализируемой группы, были процессы дисциркуляторного генеза, а следовательно, мы регистрировали гемодинамическую форму этого синдрома [18].

Анализ результатов морфометрического исследования образцов плаценты показал, что у женщин с «оперированным сердцем» регистрируются определенные отклонения некоторых изучаемых показателей от контрольных параметров (табл. 1). В частности, относительная площадь межворсинчатого пространства была меньше нормального значения на 28,5% ($p < 0,01$), а количество капилляров в ворсине, напротив, превышало контрольный показатель в 1,4 раза ($p < 0,01$), что подтверждено иммуногистохимическим исследованием материала с МКАТ к CD34. При этом сумма площадей капилляров в ворсине была достоверно меньше нормы ($p < 0,05$), что, вероятно, следует связать с сужением просветов сосудов микроциркуляторного русла у женщин с «оперированным сердцем» (снижение значений среднего периметра капилляра и суммы периметров капилляров в ворсине ($p < 0,05$ и $p \leq 0,05$ соответственно)).

Средние значения площади и периметра зрелых промежуточных и терминальных ворсин хориона у женщин с «оперированным сердцем» были ниже уровня контрольных параметров на 19,2% и 14,1% соответственно, а показатели отношения периметра ворсинки к сумме периметров ее капилляров (k_4) оказались одинаковыми в анализируемых группах. Такие параметры, как отношение периметра ворсинки к площади ее сечения и отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин (соответственно k_2 и k_3) также мало отличались в группах, однако имелась тенденция к увеличению значений рассчитанных коэффициентов в группе женщин с «оперированным сердцем» ($p < 0,05$). При этом показатель отношения периметра ворсинки к сумме площадей сечения ее капилляров превышал однократный контрольный параметр ($p < 0,05$), а коэффициент степени васкуляризации ворсин (k_1), напротив, был достоверно ниже нормы (табл. 1).

При иммуногистохимическом исследовании плацент женщин с «оперированным сердцем» картина перераспределения VEGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 значительно отличалась от таковой в группе контроля. Все элементы, продуцирующие эти маркеры в норме (синцитиотрофобласт, свободные симпласты, синцитиальные «почки»), оказались умеренно- (++) слабоположительными (+) либо иммунонегативными, однако вектор соотношений в группе этих маркеров ощутимо смешался в сторону ангиогенных факторов (VEGFR-1 и VEGFR-2). Клеточные островки и септы периферического цитотрофобласта имели крайне слабое окрашивание VEGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 (+), по-скольку эти клетки находились на раз-

Таблица 1. Результаты сравнительного морфометрического анализа ворсин хориона плаценты женщин группы контроля (n1) и пациенток с «оперированным сердцем» (n2) (M±m)

Параметр	Единица измерения или наименование	Группа контроля <i>n</i> ₁ – 20	Женщины с «оперированным сердцем» <i>n</i> ₂ = 25	<i>p</i>
Площадь ворсины	мкм ²	3098,3±250,1	2493,2±211,7	< 0,05
Периметр ворсины	мкм	203,5±15,8	174,5±14,1	< 0,05
Относительная площадь межворсинчатого пространства	%	22,3±1,9	14,3±1,3	< 0,05
Количество капилляров в ворсине	-	4,7±0,3	7,1±0,4	< 0,01
Средняя площадь капилляра	мкм ²	220,8±19,3	140,7±12,3	< 0,01
Сумма площадей капилляров в ворсине	мкм ²	1040,7±93,2	914,8±83,3	< 0,05
Средний периметр капилляра	мкм	54,4±4,7	40,0±0,2	< 0,05
Сумма периметров капилляров в ворсине	мкм	289,5±22,0	253,3±20,8	< 0,05
Степень васкуляризации ворсин	<i>k</i> ₁ , %	31,5±2,7	29,8±1,9	> 0,05
Отношение периметра ворсины к площади её сечения	<i>k</i> ₂ , мкм ⁻¹	0,06±0,01	0,07±0,01	> 0,05
Отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин	<i>k</i> ₃ , мкм ⁻¹	0,27±0,02	0,30±0,02	> 0,05
Отношение периметра ворсины к сумме периметров её капилляров	<i>k</i> ₄	0,7±0,03	0,7±0,02	> 0,05
Отношение периметра ворсины к сумме площадей сечения её капилляров	мкм ⁻¹	0,19±0,02	0,24±0,02	< 0,05

Таблица 2. Интенсивность экспрессии CD34, VEGF, его рецепторов (VEGFR-1, VEGFR-2) и PIGF в разных компонентах плаценты и плацентарного ложа женщин с неосложнённым течением доношенной беременности и родов (n=20)

Исследуемые параметры	CD34	VEGF	VEGFR-1	VEGFR-2	PIGF
	П Л А Ц Е Н Т А				
Синцитиотрофобласт	-	++	++	+	++
Активные синцитиальные «почки»	-	+++	++	++	++
Инвазивные «почки»	-	-	-	-	+/-
Свободные симпласты	-	+++	+	++	++
Цитотрофобласт клеточных островков	-	++	++	+	++
Цитотрофобласт базальной пластинки	-	++	+	+	+
Эндотелий крупных сосудов	++	+	+	-	-
Эндотелий капилляров	+++	-	-	-	-
П Л А Ц Е Н Т А Р Н О Е Л О Ж Е					
Инвазирующий цитотрофобласт	-	+	+	-	+
Многоядерные клетки	-	+/-	-	-	+/-
Эндотелий маточно-плацентарных артерий	+++	+	+	-	+
Эндотелий венозных сосудов	+++	-	-	-	+

личных этапах структурной инволюции. Кроме того, наблюдалось значительное количество инволютивных синцитиальных «почек», негативных к VEGF (-). Изменения аналогичной направленности обнаружены и со стороны представительства PIGF в структурах плаценты. Выявлено существенное снижение уровня этого маркера (+) в элементах цито- и синцитиотрофобласта вплоть до полного отсутствия экспрессии PIGF.

Таким образом, у пациенток без соматической и гинекологической патологии, способной оказать влияние на состояние фетоплацентарной системы, с физиологически протекавшей беременностью (группа контроля) наблюдаются синхронно высокий уровень экспрессии структурными элементами плаценты как ангиогенных факторов (VEGF и PIGF), так и их ингибиторов (VEGFR-1 и VEGFR-2), что указывает на важность сохранения данного баланса для успешного развития

беременности [19-21]. Вероятно, это связано с тем, что в ходе васкулогенеза в плаценте дифференцировка мезенхи-мальных клеток-предшественников в гемангиобласты и их дальнейшая трансформация в эндотелиальные клетки находится под контролем ростовых факторов VEGF и его рецепторов. Последующее формирование сосудистой сети плаценты идёт путём ангиогенеза, когда ключевую роль начинают играть VEGF и PIGF [22,23]. Превалирование этих ангиогенных факторов над ингибиторами ангиогенеза (сдерживание высокой секреции VEGFR-1) способствует формированию полноценной сосудистой сети хориона [24]. Регистрация нами наиболее интенсивной экспрессии маркеров ангиогенеза (VEGF и PIGF) в тех структурах, которые граничат с межворсинчатым пространством, может свидетельствовать о направленном транспорте этих факторов в кровеносную систему матери, на что указывали и другие авторы [13].

Проведенный нами анализ уровня экспрессии про- и антиангиогенных факторов у женщин с «оперированным сердцем» показал перераспределение факторов ангиогенеза в структурах плаценты. Это не коснулось локализации представительства маркеров семейства VEGF и PlGF, однако уровень их экспрессии существенно и содружественно снизился. В элементах цито- и синцитиотрофобласта, свободных синпластах и синцитиальных «почках» отмечено снижение уровня экспрессии всех изучаемых маркеров от слабо-зигивного (+) до иммунонегативного. Полагаем, что это может быть связано со структурной инволюцией клеточных островков и септ периферического цитотрофобласта, являющейся проявлением истощения компенсаторных процессов на уровне плаценты и потенцируемой нарастающей гипоксией.

Показано [25], что при развитии плацентарного трофобласта в условиях гипоксии в кровь матери начинает поступать большое количество антиангиогенных факторов, таких как VEGFR-1 (sFlt-1). Их повышенная концентрация подавляет плацентарную дифференциацию цитотрофобласта, нарушает процессы инвазии, что играет непосредственную роль в патогенезе аномальной плацентации, связанной с развитием ПН. Вместе с тем, возникающая при ПН гипоксия может регулировать экспрессию PlGF в плацентарной ткани, увеличивая продукцию sFlt-1, которая может конкурентно связывать свободно циркулирующие проангиогенные факторы VEGF и PlGF и ещё более усугублять дисбаланс в сторону антиангиогенного состояния [26]. По данным других авторов [27], в условиях гипоксии возрастает экспрессия VEGF и его рецепторов и, напротив, снижается уровень PlGF. Однако некоторые исследователи считают, что ткани плаценты на разных сроках беременности могут по-разному реагировать на одинаковые изменения напряжения кислорода [28].

Заключение

У большинства беременных с «оперированным сердцем» наблюдается коморбидность – наличие одновременно с «оперированным сердцем» других болезней и медицинских состояний, различное сочетание которых влияет на течение беременности, структуру плаценты и исход родов. Беременность у этих женщин достоверно чаще, чем в группе сравнения, осложняется анемией беременной, гестационным сахарным диабетом, гестационным пиелонефритом, преэклампсией. У каждой третьей диагностируется дисбиоз влагалища. У 37,9%

женщин с «оперированным сердцем» регистрируются клинико-инструментальные признаки хронической ПН. В то же время при морфологическом изучении плацент в 90,9% обнаруживаются структурные изменения, характерные для хронической ПН, ведущим результирующим вектором которой являются процессы дисциркуляторного генеза (гемодинамическая форма хронической ПН). Углублённое сравнительное морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование плацент женщин, имеющих только «оперированное сердце», выявило дисбаланс во взаимодействии ангиогенных и антиангиогенных факторов, вносящих существенные коррективы в течение компенсаторных реакций на уровне плаценты, что может обуславливать развитие ПН с «оперированным сердцем» даже низкого риска (ВОЗ I).

Для женщин с «оперированным сердцем» характерен высокий процент (66,7%) оперативного родоразрешения, достоверно более низкая оценка новорождённого по шкале Апгар на 1-й минуте, врождённые пороки развития (3%), церебральная ишемия (9,1%), задержка роста плода (7,6%).

Вышеизложенные особенности диктуют необходимость мультидисциплинарного и персонализированного подхода к пациенткам с «оперированным сердцем» с учётом коморбидности как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время гестационного периода, начиная с его ранних сроков. Необходимо предусмотреть проведение профилактики ПН с этапа прегравидарной подготовки и с ранних сроков беременности. Существенная роль в проведении этих мероприятий должна быть отведена акушерско-терапевтическо-педиатрическим комплексам. ■

Казачкова Э.А., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; Казачков Е.Л., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; Паширова Н.В., аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: профессор Е.Л. Казачков, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, кафедра патологической анатомии судебной медицины, тел. 8(351)2320145; моб. +79123233974; e-mail: doctorkel@narod.ru

Литература:

1. Mercan A. S., Hubail Z., Yen Ho S. *Congenital heart disease: A surgical color atlas*. Minneapolis: Cardiotext Publishing, LLC 2015; 402.
2. Долгушина В.Ф., Казачкова Э.А., Паширова Н.В., Чулков В.С., Мокринская Е.А., Воробьев И.В. *Заболевания сердца и беременность: учебное пособие*. Челябинск: из-во ЮУГМУ 2016; 47.
3. *Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Российские рекомендации*. Рос. кардиол. журнал 2013; 102 (4, приложение 1): 1-40.
4. Kaplan C.G. *Color Atlas of Gross Placental Pathology: 2nd ed.* New York: Springer Science 2007; 139.
5. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. *Pathology of the Human Placenta: 6th ed.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012; 941.

6. *Salafia C.M., Vintzileos A.M. Why all placentas should be examined by pathologist in 1990. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163 (4: pt. 1): 1282-93.*
7. *Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Севостьянова О.Ю. Особенности течения беременности и перинатальная патология у женщин с врождёнными пороками-ми сердца. Уральский мед. журнал 2008; 12: 11-14.*
8. *Казачкова Э.А., Паширова Н.В., Казачков Е.Л., Воробьев И.В. «Оперированное сердце» и беременность: междисциплинарный подход к проблеме. Уральский медицинский журнал 2013; 109 (4): 8-15.*
9. *Милованов А.П., Савельев С.В. Внутриутробное развитие человека: руководство для врачей. Москва: МДВ 2006; 384.*
10. *Faye-Petersen O.M., Heller D.S., Joshi V.V. Handbook of Placental Pathology: 2nd ed. UK: Taylor & Francis Group 2006; 328.*
11. *Дубова Е.А., Павлов К.А., Есаян Р.М. и др. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты беременных, страдающих сахарным диабетом. Бюллетень exper. биол. и мед. 2011; 151 (5): 589-93.*
12. *Есаян Р.М. Исходы беременности и родов и морфология плацент у женщин с сахарным диабетом I типа на различных режимах инсулино-терапии [автореф. диссертации]. Москва 2012; 1-25.*
13. *Милованов А.П., Сидорова И.С., Солоницын А.Н., Боровакова Е.И. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией. Архив патологии. 2008; 70 (3): 12-15.*
14. *Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина 2009; 12: 69-71.*
15. *Zhang M., Holman C.D., Price S.D. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 2009; 338 (3): 2752.*
16. *Щёголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. и др. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа. Архив патологии 2013; 75 (5): 13-18.*
17. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. Санкт-Петербург: ГРААЛЬ 2002; 448.*
18. *Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. Москва 1991; 231.*
19. *Eklund L., Olsen B.R. The receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. Exp. Cel. Res. 2006; 312: 630-41.*
20. *Соколяк А.В., Мурашко А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. Динамика ангиогенных факторов роста во время беременности и в послеродовом периоде у беременных с хронической венозной недостаточностью. Акушерство и гинекология 2009; 2: 20-23.*
21. *Павлов К.А., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. Акушерство и гинекология 2011; 3: 11-16.*
22. *Molshkness T.A., Stouffer R.L., Burry K.A. Circulating levels of free and total vascular endothelial growth factor (VGEF)-A, soluble VGEF receptor-1 and -2, and angiogenin during ovarian stimulation in non-human primates and women/ Hum. Reprod. 2004; 19: 822-30.*
23. *Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В., Джохадзе Л.С. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология 2014; 12: 60-64.*
24. *Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. Проблемы репродукции 2011; 2: 30-34.*
25. *Erez O., Romero R., Espinoza J. et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. J. Matern. Fetal. Neonatal Med. 2008; 21 (5): 279-87.*
26. *Girardi G., Yarin D., Thurman J.M., Holers V.M., Salmon J.E. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. J. Exp. Med. 2006; 203 (9): 2165-75.*
27. *Shore V.H., Wang N.-H., Wang S.-L. et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. Placenta 1997; 18: 657-65.*
28. *Khaliq A., Dunk C., Jiang J. et al. Hypoxia down-regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for "placental hyperoxia" in intrauterine growth restriction. Lab. Invest. 1999; 79: 151-70.*