

## **КЛИНИКО-МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ «МАТЬ — ПЛАЦЕНТА — ПЛОД — НОВОРОЖДЕННЫЙ» У ДЕТЕЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА**

**Костюкова Т.Л.<sup>1</sup>, Копцева А.В.<sup>1</sup>, Баранова О.В.<sup>1,2</sup>, Петрова М.Б.<sup>1</sup>, Борисова С.С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (170100, Тверь, ул. Советская, д. 4), e-mail: Det.bolezny@gmail.com;

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр» им. Е.М. Бакуниной (170036, Тверь, Санкт-Петербургское шоссе, д. 115, к. 3)

**В статье представлены результаты клинико-морфологического анализа фетоплацентарного комплекса у 82 новорожденных детей различного гестационного возраста и массы тела при рождении. Проведен детальный анализ антенатального анамнеза, интранатального периода, оценены клинические и патогистологические особенности фетоплацентарного комплекса у недоношенных новорожденных с низкой массой тела (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. Установлен характер макроскопических и патогистологических изменений биоптатов плацент, а также изучены особенности их ультраструктурной организации с помощью метода электронной микроскопии. Проведенные исследования позволили выявить признаки хронической фетоплацентарной недостаточности и внедрить полученные результаты с целью совершенствования медицинского обеспечения недоношенных детей разного гестационного возраста.**

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные дети, низкая масса тела, фетоплацентарная система, ультрамикроскопия

## **CLINICO-MORPHOLOGICAL RELATIONS IN THE FUNCTIONAL SYSTEM «MOTHER — PLACENTA — FETUS — NEWBORN» IN CHILDREN OF HIGH RISK GROUPS**

**Kostyukova T.L.<sup>1</sup>, Koptseva A.V.<sup>1</sup>, Baranova O.V.<sup>1,2</sup>, Petrova M.B.<sup>1</sup>, Borisova S.S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia<sup>o</sup> (170100, Tver, street Soviet, 4), e-mail: Det.bolezny@gmail.com;

<sup>2</sup>Regional Clinical Perinatal Center them. EM Bakunina, Tver, Russia<sup>o</sup>(170036, Tver, St. Peterburg S., 115, k. 3)

**Leading cause of prematurity is a violation of utero-placental circulation and morphological changes in the placenta, which leads to the formation of complex symptom of placental insufficiency. The aim of the work was the identification of clinical and morphological features of fetoplacental complex in preterm infants. The article presents the results of clinical and morphological analysis of fetoplacental complex in 82 newborns of different gestational age and body weight after birth. Conducted a detailed analysis of antenatal history, intrapartum period, evaluated the clinical and histopathological features of fetoplacental complex in preterm infants with low birth weight and very low birth weight infants. The nature of the macroscopic and histopathological changes in biopsy specimens of placentas, and similiarly studies of characteristics of their ultrastructural organization with the help of method of electron microscopy. Morphological studies of the placenta of preterm infants at the tissue level revealed violations of placental angiogenesis and signs of immaturity villous tree, which is characterised for chronic placental insufficiency, suggesting a decrease in the activity of metabolic processes and the availability of energy deficit placental tissue. With the purpose of early diagnosis of abnormalities in the development and definition of tactics of nursing preterm infants should be assessed by macro- and a microstructure biopsies placentas of all women who delivered preterm infants with low and very low body weight with the definition of placental-fetal factor, inflammatory and degenerative changes, as well as histopathological signs of impaired maturation of villous tree and immaturity of the placenta.**

**Keywords:** newborn, premature infants, low body weight, fetoplacental system ultramicroscopy

Ведущей причиной развития недоношенности является нарушение маточно-плацентарного кровообращения и морфофункциональные изменения в плаценте, что приводит к формированию синдрома комплекса фетоплацентарной недостаточности (ФПН), являющейся основным реализующим патогенетическим механизмом развития большинства патологических состояний плода и новорожденного в перинатальном периоде [8].

Исследованиями В.В. Флоренсова и А.П. Милованова доказано, что важную роль в формировании ФПН играет незрелость ворсинчатого дерева плаценты, которая проявляется изменениями всех ее структурных единиц и постепенно ведет к нарушению роста, развития плода и преждевременному прекращению беременности [1, 10].

Однако исследований, посвященных изучению плацентарного дерева на микроскопическом уровне, не так много; кроме того, многие морфологические и ультрамикроскопические аспекты до сих пор остаются неясными.

На основании вышеизложенного **целью работы** послужило выявление клинко-морфологических особенностей фетоплацентарного комплекса у недоношенных новорожденных с низкой и очень низкой массой тела при рождении.

### **Характеристика детей и методы исследования**

Материалом данной работы являлись результаты комплексного обследования 82 новорожденных: 38 недоношенных детей с низкой (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (основная группа) 29–35 недель гестации и 44 детей доношенных новорожденных (контрольная группа): мальчиков – 36 (43,9%), а девочек – 46 (56,1%). Соотношение мальчиков и девочек во всех группах также было одинаковым и достоверно не отличалось. Средняя масса тела группы недоношенных детей  $1589,46 \pm 90,6$  г; средняя длина тела  $39,50 \pm 2,29$  см. Средняя масса тела детей из группы контроля составила  $3230,78 \pm 100,39$  г; средняя длина тела  $50,38 \pm 2,04$  см. Морфологическая и функциональная зрелость детей соответствовала их гестационному возрасту. О состоянии новорожденных детей судили по данным общего клинического и неврологического обследования.

Для уточнения характера антенатального периода сопоставлены анамнестические, клинические, макро-, микро- и ультрамикроскопические изменения в плаценте. Проведен анализ биопсийных карт матерей обследованных новорожденных с различным гестационным возрастом с целью изучения макроскопической и гистологической структуры плаценты. Фиксация, осмиривание и заключение в эпоксидную смолу образцов плаценты для изучения особенностей ее ультраструктурной организации проводились по общепринятой методике. Полутонкие и ультратонкие срезы изучались с помощью электронного микроскопа LVEM 5.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel и «Biostat 2009».

### **Результаты**

Дебютом исследования послужила оценка факторов, определяющих здоровье. Обращают на себя внимание высокая частота и клиническое разнообразие неблагоприятных факторов биологического анамнеза.

Матери недоношенных новорожденных имели отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Две трети женщин в анамнезе имели медицинские аборт (78,9% и 22,7% соответственно,  $p < 0,05$ ), у каждой четвертой отмечен выкидыш (26,3% и 4,5% соответственно,  $p < 0,05$ ) и у 13% — преждевременные роды. В структуре фоновой соматической патологии у матерей недоношенных новорожденных ведущее место принадлежало сердечно-сосудистым заболеваниям (73,7%), а также патологии бронхо-легочной системы (52,6%), представленной хроническим бронхитом, пневмонией, частыми ОРВИ и поражением ЛОР-органов. Следует отметить, что у матерей недоношенных детей довольно часто (42,1% случаев) отмечено сочетание 2 и более заболеваний. Высокая частота и специфическая структура соматической патологии у женщин, родивших недоношенных детей, свидетельствовали о напряжении компенсаторных механизмов еще до наступления беременности [3, 6, 7].

Среди неблагоприятных факторов течения настоящей беременности у матерей, родивших недоношенных детей, следует отметить отсутствие системности и полноты медицинского наблюдения у 10% женщин, а также высокую частоту гестозов и анемий.

К одной из ведущих особенностей течения интранатального периода у матерей обследованных новорожденных следует отнести достаточно низкую частоту (21,1% и 95,5%;  $p < 0,05$ ) физиологического течения родов. В структуре осложнений преобладали такие интранатальные маркеры ДСТ, как преждевременный разрыв плодных оболочек (26,3% и 4,6%;  $p < 0,01$ ), слабость родовой деятельности (68,4% и 9,1%;  $p < 0,01$ ), тазовое предлежание, длительный безводный промежуток и кесарево сечение, что неоднократно отмечено в работах В.В. Флоренсова (2004), А.В. Клеменова (2005) и О.В. Козиновой (2008).

Среди патологических состояний у новорожденных основной группы преобладали перинатальные поражения ЦНС (100,0% и 27,3%;  $p < 0,001$ ), симптомы которого доминировали в клинической картине неонатального периода, а также инфекционные заболевания (42,1% и 11,4%;  $p < 0,05$ ), в том числе внутриутробная инфекция.

Проведен анализ макро- и микроструктурных особенностей плаценты у обследованных новорожденных. Морфофункциональные изменения в плаценте имелись у всех детей основной группы и у половины детей контрольной группы (100,0% и 47,7% соответственно;  $p < 0,05$ ).

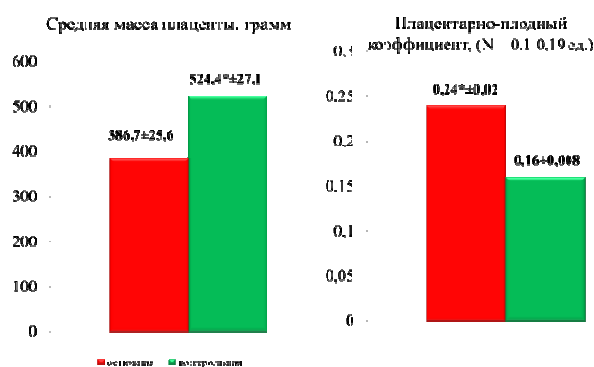


Рис. 1. Макроструктурные особенности плацент у обследованных детей

У недоношенных новорожденных в отличие от доношенных отмечена более низкая масса плаценты ( $386,7 \pm 25,6$  г и  $524,4 \pm 27,1$  г;  $p < 0,05$ ), что показано на рисунке 1. Для характеристики соответствия ее развития и развития плода использован плацентарно-плодный коэффициент, который у детей основной группы исследования составил  $0,24 \pm 0,02$ , а у новорожденных из группы контроля —  $0,16 \pm 0,008$ . Выявленные изменения А.П. Миловановым (1999) и Б.И. Глуховец (2002) расцениваются как макроскопический признак хронической плацентарной недостаточности и могут свидетельствовать о стромальной несостоятельности.

В зависимости от степени недоношенности в плаценте преобладали различные гистологические изменения, характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1

Патогистологические особенности плацент у недоношенных детей, n и %

Патогистологические изменения	Основная группа, n и % n=38		Контрольная группа, n и % n=44	p
	дети с ОНМТ, n=18	дети с НМТ, n=20		
	1	2		
Воспалительные изменения	15 (83,3)	9 (45,0)	12 (27,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Инволютивно-дистрофические изменения	6 (33,3)	4 (20,0)	0	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Циркуляторные изменения	1 (5,6)	4 (20,0)	6 (13,6)	
Нарушение созревания ворсинчатого дерева	10 (55,6)	15 (75,0)	6 (13,6)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Патологическая незрелость плаценты	4 (22,2)	0	0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$

Анализ данных таблицы 1 показал, что для большинства недоношенных детей были характерны такие гистологические изменения, как инволютивно-дистрофические, нарушение созревания ворсинчатого дерева и признаки воспаления. Детальный внутригрупповой анализ показал, что у недоношенных детей с ОНМТ достоверно чаще встречались воспалительные

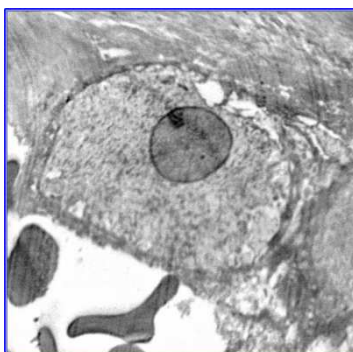
изменения и патологическая незрелость плаценты по сравнению с детьми с НМТ, тогда как такая гистологическая находка, как нарушение созревания ворсинчатого дерева плаценты, с достоверно большей частотой встречалась у детей с НМТ. Работами А.П. Милованова (1999) и В.В. Флоренсова (2004) доказано, что нарушение дифференцировки ворсинчатого дерева плаценты приводит к выраженным и стойким трофическим изменениям в самой плаценте и ее функциональной активности.

Следовательно, морфологическое исследование плаценты недоношенных детей на тканевом уровне позволило выявить нарушения плацентарного ангиогенеза и признаки незрелости ворсинчатого дерева, характерные для хронической плацентарной недостаточности, что позволяет предположить снижение активности обменных процессов и наличие энергетического дефицита тканей плаценты.

Выявленные макроструктурные и патогистологические изменения нашли свое подтверждение при исследовании ультрамикроструктуры биоптатов плацент, что позволяет определить ряд особенностей организации внутриклеточных структур.

Существенные изменения у большинства (87%) недоношенных детей затрагивали ядерный аппарат клетки. Ядра синцитиотрофобласта терминальных ворсин имели неправильно-овальную форму, что свидетельствует о несостоятельности наружной мембраны кариолеммы, которая несет на себе рибосомы, где и осуществляется непосредственно синтез белка. В ядрах наблюдались признаки некроза, заключающиеся в сильном уплотнении и уменьшении их объема, что, по мнению Ю.И. Афанасьева (2012), является необратимым структурно-функциональным изменением и может привести к незапрограммированной гибели всей клетки.

Пикнотичные ядра содержали сильно конденсированный хроматин с преимущественным расположением его маргинально около кариолеммы в виде отдельных глыбок. В работах А.А. Миронова (1994) доказано, что скопление неактивного хроматина может свидетельствовать о снижении синтетической активности клетки.



*Рис. 2. Электронная микрофотография полутонкого среза плодовой части плаценты недоношенных детей ( $\times 8500$ )*

При изучении цитоплазмы у большинства (более 85%) недоношенных детей с малой массой выявлена повышенная вакуолизация (рис. 2), что наряду с вышеперечисленными изменениями, по мнению А.И. Струкова (2010), может быть признаком нарушения белково-водно-электролитного обмена клетки и предвестником грубой клеточной дистрофии с резким снижением функциональной активности клетки.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую информативность клинико-морфологической оценки плацент в системе «мать — плацента — плод — новорожденный», что доказывает существенный вклад процессов незрелости с развитием белково-энергетического дефицита в формирование хронической плацентарной недостаточности, являющейся основным патогенетическим механизмом недоношенности.

В качестве антенатальной (первичной) профилактики рождения детей с малой массой тела предлагается педиатрам, акушерам-гинекологам и неонатологам I этапа: учитывать высокую частоту соматических заболеваний отягощенность акушерского анамнеза со стороны матери как показание к исследованию маточно-плацентарно-плодового кровотока для адекватной оценки степени плацентарной недостаточности и компенсаторно-приспособительных возможностей.

С целью ранней диагностики отклонений в развитии и определения тактики выхаживания недоношенных новорожденных необходимо проводить оценку макро- и микроструктуры биоптатов плацент у всех женщин, родивших недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела, с определением плацентарно-плодового коэффициента, воспалительных и дистрофических изменений, а также патогистологических признаков нарушения созревания ворсинчатого дерева и незрелости плаценты.

### Список литературы

1. Внутриутробное развитие человека / Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
2. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. — Изд. 6-е, перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 800 с.: ил.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
4. Дементьева Г.М., Фролова М.И., Рюмина И.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы. – Педиатрия. – 2004. — № 3. – С. 60–66.

5. Козина О.В., Ищенко А.И., Липман А.Д., Паршикова О.В. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительно-тканными дисплазиями сердца // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, — № 1. — С. 21–25.
6. Копцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 2. — С. 84–90.
7. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Петрова М.Б., Мурга В.В., Баранова О.В. Значение дисплазии соединительной ткани в оценке фетоплацентарного комплекса у недоношенных детей // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2014. — Т. 19. — № 3. — С. 12–16.
8. Макаров О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты / Ткачева О.Н., Волкова Е.В. // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 136 с.
9. Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. Изд. 5-е, стер. — М.: Литтерра, — 2010. — 848 с.: ил.
10. Флоренсов В.В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода (профилактика, диагностика и акушерская тактика): диссертация доктора медицинских наук: 14.00.01 / Флоренсов Владимир Вадимович; [Место защиты: Государственное учреждение «Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН»]. — Иркутск, 2004. — 224 с.: ил.

**Рецензенты:**

Виноградов А.Ф., д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России, г. Тверь;  
Антонова Л.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ФПДО, ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» Минздрава России, г. Тверь.