
Вопросы патологии

УДК 618.33/36-007.17-053.32

ЗНАЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ОЦЕНКЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

А. В. Копцева^{1*}, кандидат медицинских наук,
А. Ф. Виноградов¹, доктор медицинских наук,
М. Б. Петрова¹, доктор биологических наук,
В. В. Мурга¹, кандидат медицинских наук,
О. В. Баранова^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

² ГБУЗ «Областной клинический перинатальный центр им. Е. М. Бакуниной», 170036, Россия, г. Тверь, Санкт-Петербургское ш., д. 115, к. 3

РЕЗЮМЕ Представлены результаты клинико-морфологического анализа фетоплацентарного комплекса у 82 новорождённых детей различного гестационного возраста с учётом признаков мезенхимальной несостоятельности. Оценен вклад дисплазии соединительной ткани в оценку состояния здоровья детей в аспекте онтогенетического подхода. Проведён детальный анализ антенатального анамнеза, интранатального периода, оценена динамика состояния новорождённых. Установлен характер макроскопических и патогистологических изменений биоптатов плацент, а также изучены особенности их ультраструктурной организации с помощью метода электронной микроскопии.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, недоношенные дети, низкая масса тела, дистрофические изменения, фетоплацентарная система.

* Ответственный за переписку (corresponding author): Koptseva@list.ru.

Гестационные изменения гемодинамики и метаболизма оказывают повышенную нагрузку на мезенхимальные структуры [7, 10]. Исследования, проведённые А. В. Клемёновым [6] и О. В. Козиновой [8], убедительно доказывают, что дисплазия соединительной ткани (ДСТ) и беременность не являются простым сочетанием двух состояний организма женщины. По данным С. Р. Гурбановой [4], угроза прерывания беременности встречается у 50% женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), а угроза преждевременных родов

у них наблюдается в 6 раз чаще, чем у здоровых беременных.

Однако исследований, посвященных изучению ворсинчатого хориона на микроскопическом уровне не так много, а кроме того, многие морфологические и ультрамикроскопические аспекты, ассоциированные с несостоятельностью мезенхимальных структур, до сих пор остаются неясными.

На основании вышеизложенного целью работы послужило выявление клинико-морфологических особенностей фетоплацентарного комплекса у

Koptseva A. V., Vinogradov A. F., Petrova M. B., Murga V. V., Baranova O. V.

THE ASSESSMENT OF FETO-PLACENTAL COMPLEX IN PREMATURE NEWBORNS: THE SIGNIFICANCE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

ABSTRACT The results of clinical and morphological analysis of fetoplacental complex in 82 newborns of various gestation age and body mass in birth were presented in the article. The detailed analysis of antenatal anamnesis was made, the dynamics of newborns status was evaluated by the data of general clinical and neurological examination. The nature of macroscopic and pathohistological alterations of placental biopsy materials was determined, the peculiarities of their ultrastructural organization were studied by electron microscopy.

Key words: newborns, premature infants, low body mass, dystrophic alterations, fetoplacental system.

недоношенных новорождённых с низкой и очень низкой массой тела при рождении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 82 новорождённых: 38 недоношенных детей с низкой (НМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении 29–35 недель гестации (основная группа) и 44 доношенных детей (контрольная группа). Мальчиков было 36 (43,9%), девочек – 46 (56,1%). Соотношение мальчиков и девочек во всех группах было одинаковым и статистически значимо не отличалось. В исследование не включены доношенные и недоношенные дети с врожденными пороками развития, генетическими синдромами, а также подтвержденной внутриутробной инфекцией.

Средняя масса тела недоношенных детей составила $1589,46 \pm 90,6$ г, средняя длина тела – $39,50 \pm 2,29$ см. Средняя масса тела детей группы контроля – $3230,78 \pm 100,39$ г, средняя длина тела – $50,38 \pm 2,04$ см. Морфологическая и функциональная зрелость детей соответствовала их гестационному возрасту.

В работе использованы критерии недифференцированной ДСТ Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашева (1987), рекомендации по выявлению малых аномалий развития (МАР) И. В. Попова (2005), метод разделения стигматизации С. Б. Хацкель (1994). Уровень магния сыворотки крови новорождённых детей определяли с использованием колориметрического фотометрического теста.

О состоянии новорождённых детей судили по данным общего клинического и неврологического обследования.

Для уточнения особенностей течения антенатального периода сопоставлены анамнестические, клинические, макро-, микро- и ультрамикроскопические изменения в плаценте. Проведен анализ биопсийных карт матерей обследованных новорождённых с различным гестационным возрастом с целью изучения макроскопической и гистологической структуры плаценты.

Фиксация, осмирование и заключение в эпоксидную смолу образцов плаценты для изучения особенностей ее ультраструктурной организации проводились по общепринятой методике [13]. Срезы толщиной 120 мкм изучались с помощью электронного микроскопа LVEM5 в сканирующем (СЭМ) режиме, полученные цифровые изображения переводили в позитив. Ультратонкие срезы исследовались в трансмиссионном (ТЭМ) режиме работы микроскопа.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дебютом исследования послужила оценка факторов, определяющих здоровье – генеалогических, биологических и социально-средовых. Анализ генеалогического анамнеза у новорождённых показал, что более половины матерей (60,5%) и более одной трети отцов (34,2%) детей основной группы имели внешние признаки ДСТ. Наличие признаков НДСТ у матери (плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, нарушение органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, аномалии ушных раковин, аномалии зубов), а также присутствие главных признаков у отца (плоскостопие, расширение вен, готическое небо, нарушение органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника) являлись неблагоприятными факторами генеалогического анамнеза, способствующими формированию несостоятельных мезенхимальных структур уже во время беременности, то есть пренатально.

Обращает на себя внимание высокая частота и клиническое разнообразие неблагоприятных факторов биологического анамнеза.

Матери недоношенных новорожденных имели отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез. У 78,9% женщин в анамнезе имелись медицинские аборт (у матерей новорожденных контрольной группы – 22,7%, $p < 0,05$), у 26,3% – выкидыш (4,5% соответственно, $p < 0,05$) и у 13% – преждевременные роды. В структуре фоновой соматической патологии ведущее место принадлежало сердечно-сосудистым заболеваниям (73,7%): пролапсу митрального клапана, варикозному расширению вен нижних конечностей, а также патологии бронхолегочной системы (52,6%), представленной хроническим бронхитом, пневмонией, частыми ОРВИ и поражением ЛОР-органов. Следует отметить, что у матерей недоношенных детей довольно часто (в 42,1% случаев) отмечено сочетание двух и более заболеваний. Высокая частота соматической патологии у женщин, родивших недоношенных детей, свидетельствовала о напряжении адапционно-приспособительных механизмов еще до наступления беременности [5, 9].

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

К ведущим особенностям течения интранатального периода у матерей следует отнести достаточно низкую частоту физиологического течения родов (21,1% по сравнению с 95,5% в контрольной группе, $p < 0,05$). В структуре осложнений преобладали такие интранатальные маркеры ДСТ, как преждевременный разрыв плодных оболочек (26,3 и 4,6% соответственно, $p < 0,01$), 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 [14], А. В. Клемёнова [6] и О. В. Козиновой [2, 8].

Среди патологических состояний у новорождённых основной группы доминировали в клинической картине неонатального периода перинатальные поражения ЦНС гипоксически-ишемического и гипоксически-геморрагического характера (100,0% по сравнению с 27,3% в контрольной группе, $p < 0,001$).

У всех обследованных недоношенных новорождённых обнаружены стигмы дизэмбриогенеза, а у детей группы контроля частота стигм не превышала 20%. По мнению Х. Г. Ходоса [15], MAP – не безобидные косметические дефекты. Они отражают процессы дизонтогенеза плода и относятся к системным нарушениям, поэтому могут рассматриваться как интегральный маркер развития ребенка. Оценка MAP позволила выявить высокий уровень фенотипической стигматизации у данной группы новорождённых, что являлось доказательством многофакторного воздействия на плод и определяло характер внутриутробного развития, особенно в первом и втором триместрах беременности. Уровень фенотипической стигматизации в основной группе составил $8,8 \pm 0,28$ ед., а в контрольной группе – $2,7 \pm 0,16$ ед. ($p < 0,05$).

Вышеизложенные клинические изменения подтверждаются результатами биохимического исследования уровня магния в сыворотке крови новорождённых. У каждого четвертого ребёнка с НМТ (26,3%) отмечено погранично низкое его значение – менее 0,75 ммоль/л (1,8 мг%). Основной причиной гипوماгнемии в неонатальный период является малое поступление магния от матери к плоду, в 30–50% случаев это является признаком хронической внутриутробной гипоксии.

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

У недоношенных новорождённых в отличие от доношенных отмечена более низкая масса пла-

центы ($386,7 \pm 25,6$ и $524,4 \pm 27,1$ г соответственно, $p < 0,05$). Для характеристики соответствия ее развития и развития плода использован плацентарно-плодный коэффициент, который у детей основной группы исследования был статистически значимо выше и составил $0,24 \pm 0,02$ (в контрольной группе – $0,16 \pm 0,008$, $p < 0,05$). Подобные изменения А. П. Миловановым [11] и Б. И. Глуховец [3] расцениваются как макроскопический признак хронической плацентарной недостаточности, связанной с незавершённой дифференцировкой и незрелостью соединительной ткани ворсинчатого хориона, что может свидетельствовать о стромальной несостоятельности.

В зависимости от степени недоношенности в плаценте преобладали различные гистологические изменения. Для большинства недоношенных детей были характерны дистрофические изменения, нарушение созревания ворсинчатого дерева и признаки воспаления. Детальный внутригрупповой анализ показал, что у недоношенных детей с ОНМТ статистически значимо чаще встречались воспалительные изменения и патологическая незрелость плаценты по сравнению с детьми с НМТ. Тогда как нарушение созревания ворсинчатого дерева плаценты с статистически значимо большей частотой встречалась у детей с НМТ (рис. 1, 2). Работами А. П. Милованова [11] и В. В. Флоренсова [14] доказано, что нарушение дифференцировки ворсинчатого дерева плаценты, которое является соединительнотканым каркасом всей плаценты, приводит к выраженным и стойким трофическим изменениям в плаценте и её функциональной активности.

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

Выявленные патоморфологические изменения нашли своё подтверждение при изучении клеток ворсин плодовой части плаценты, причем у большинства (87%) недоношенных детей они затрагивали ядерный аппарат. Среди многообразия клеточного материала наиболее реактивными оказались клетки фибробластического ряда: молодые, активно функционирующие и фиброциты, причем последние преобладали. Ядра этих клеток содержали сильно конденсированный хроматин с преимущественным расположением маргинально около кариолеммы в виде отдельных глыбок. В работах А. А. Миронова [13] доказано, что скопление неактивного хроматина может свидетельствовать

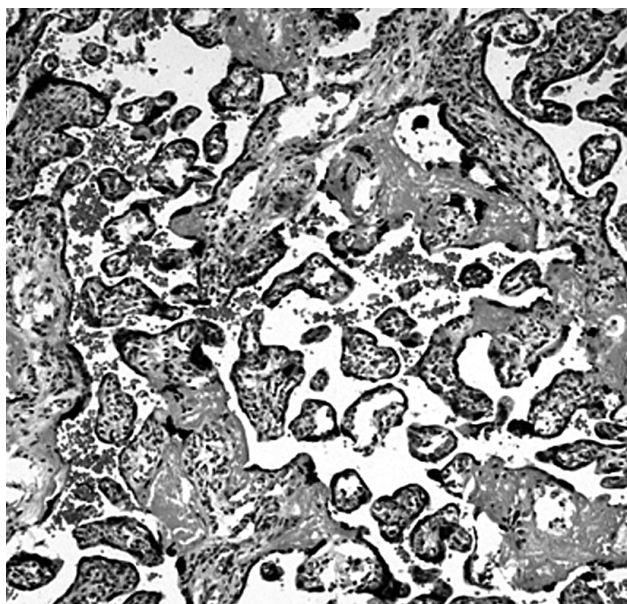


Рис. 1. Ворсины хориона с выраженными некротическими изменениями. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. $\times 100$

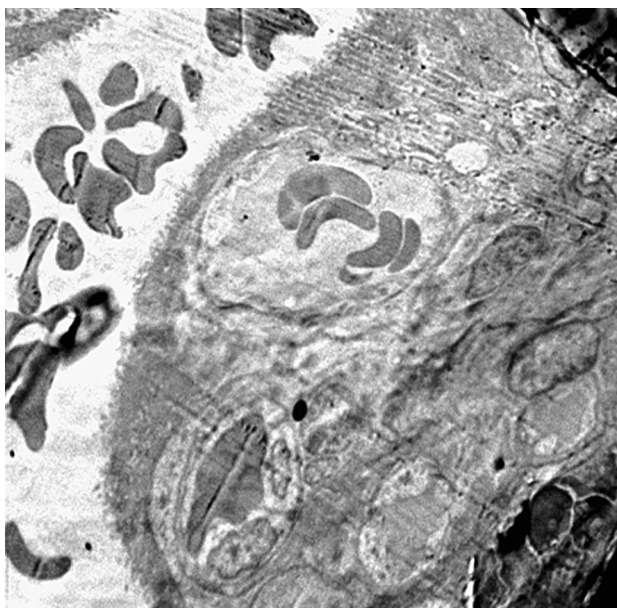


Рис. 2. Структурная организация плацентарного аппарата. СЭМ. Позитив. Ув. $\times 5400$



Рис. 3. Фиброцит стромы ворсин плодовой части плаценты недоношенных детей. ТЭМ. Ув. $\times 9600$

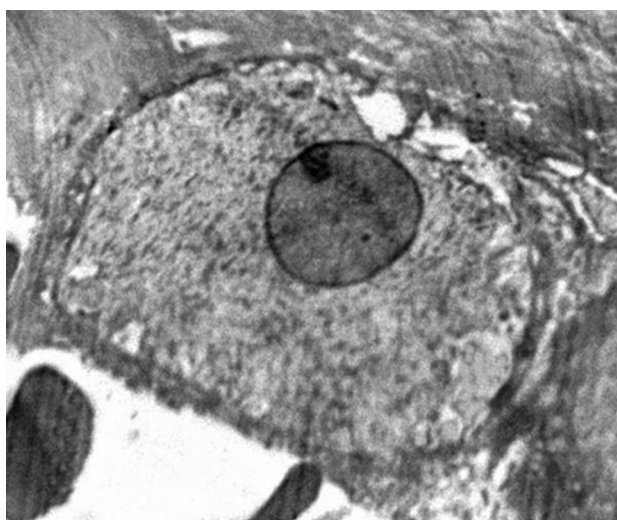


Рис. 4. Вакуолизация цитоплазмы клеток плодовой части плаценты недоношенных детей. СЭМ. Позитив. Ув. $\times 8500$

о снижении синтетической активности клетки. Кроме того, в этих клетках выявлялось расширение перинуклеарного пространства вследствие отслоения наружной ядерной мембраны (рис. 3). В ядрах наблюдались признаки функционального угнетения, что проявлялось в уплотнении и уменьшении их объема. Выявленные особенности строения ядер, по мнению Ю. И. Афанасьева и соавт. [1], являются показателями необратимых структурно-функциональных изменений, которые приводят к незапрограммированной гибели всей клетки.

У большинства (более 85%) недоношенных детей с малой массой выявлена повышенная вакуолизация цитоплазмы клеток плодовой части плаценты (рис. 4), что, наряду с вышеперечисленными изменениями, по мнению А. П. Милованова и С. В. Савельева [12], может быть признаком нарушения белково-водно-электролитного обмена клетки и предвестником грубой клеточной дистрофии с резким снижением функциональной активности клетки.

ВЫВОДЫ

Таким образом, сопряженность мезенхимальной несостоятельности и морфофункциональной незрелости новорождённого чётко прослеживается в системе мать – плацента – плод – новорождённый. В связи с этим особое значение приобретает необходимость использования онтогенетических (биологических) принципов исследования этих двух состояний, особенно на начальных этапах развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов / Ю. И. Афанасьев [и др.]. – М. : Медицина, 2004.
2. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительнотканными дисплазиями сердца / О. В. Козина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 21–25.
3. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб. : ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
4. Гурбанова, С. Р. Возможности оптимизации акушерской тактики ведения беременности и родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / С. Р. Гурбанова // Вестн. РУДН. Серия Медицина. – 2009. – № 6. – С. 196–201.
5. Дементьева, Г. М. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы / Г. М. Дементьева, М. И. Фролова, И. И. Рюмина // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 60–66.
6. Клеменов, А. В. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Клеменов, О. П. Алексеева, О. Н. Ткачева // Проблемы репродукции. – 2005. – № 3. – С. 85–88.
7. Клинико-функциональные особенности травматического поражения мягкой тканей шейного отдела позвоночника у новорождённых / А. В. Копцева [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 17–21.
8. Козина, О. В. Особенности динамики клинических проявлений недифференцированной дисплазией соединительной ткани у беременных / О. В. Козина, О. А. Вартанова, Т. Н. Гайдамако // Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». – 2007. – С. 134–136.
9. Копцева, А. В. Особенности перинатального поражения центральной нервной системы и прогнозирование результатов лечения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А. В. Копцева, А. Ф. Виноградов, О. В. Иванова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 20–25.
10. Копцева, А. В. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Копцева, А. Ф. Виноградов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 84–90.
11. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.
12. Милованов, А. П. Маточно-плацентарно-плодовые отношения / А. П. Милованов, С. В. Савельев // Внутриутробное развитие человека. / под ред. А. П. Милованова, С. В. Савельева. – М. : МДВ, 2006. – 383 с.
13. Миронов, А. А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине / А. А. Миронов, Я. Ю. Комиссарчик, В. А. Миронов ; отв. ред. Н. Н. Никольский ; РАН, Ин-т цитологии. – СПб. : Наука, 1994. – 399 с.
14. Флоренсов, В. В. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода (профилактика, диагностика и акушерская тактика) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Флоренсов Владимир Вадимович. – Иркутск, 2004. – 224 с.
15. Ходос, Х. Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение / Х. Г. Ходос. – Иркутск : Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1984. – 88 с.