

УДК 618.36:614.1

**ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА****Щеголев А.И., Туманова У.Н.**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Задержкой роста плода (ЗРП) обозначают отставание размеров и/или массы плода по сравнению с нормативными показателями для данного срока беременности. Согласно национальному руководству по акушерству, диагноз после рождения ставится, если масса новорожденного ниже 10-го перцентиля для данного срока беременности. Факторами риска развития ЗРП считаются влияние окружающей среды, болезни материнские, патология плода и плаценты. Проведен анализ данных литературы, посвященных патологии плаценты в наблюдениях ЗРП. Показано, что в наблюдениях ЗРП по сравнению с контрольной группой отмечаются более низкие значения массы, размеров и объема плаценты, длины и диаметра пуповины. При ЗРП значимо чаще встречаются нарушения степени извитости пуповины (как гиперизвитости, так и гипозвитости). В наблюдениях ЗРП гораздо чаще встречаются патологические формы (краевое и оболочечное) прикрепления пуповины к плаценте. Отмечена неоднозначность выявленных изменений плаценты, связанная, скорее всего, с различиями сроков гестации. Важным моментом является выделение ранней и поздней формы ЗРП, которые отличаются степенью выраженности изменений плаценты и пуповины. Сделан вывод о важности изучения плаценты и пуповины для выяснения причин развития ЗРП.

**Ключевые слова:** задержка роста плода (ЗРП), плацента, пуповина

**PLACENTAL PATHOLOGY IN FETAL GROWTH RESTRICTION****Shchegolev A.I., Tumanova U.N.**

*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru*

Fetal growth retardation (FGR) is called a lag in the size and / or mass of the fetus compared to the normative indices for a given period of pregnancy. According to the national manual on obstetrics, the diagnosis after birth if a newborn weight below the 10th percentile for a given gestational age. The risk factors for the development of the FGR are the influence of the environment, maternal disease, pathology of the fetus and placenta. The literature data on placental abnormalities in FGR observations are analyzed. It is shown that the FGR observations have lower values of the mass, size and volume of the placenta, the length and diameter of the umbilical cord compared to the control group. With FGR significantly more frequent violations of the degree of umbilical cord coiling (as hypercoiled and hypocoiled). In the observations of growth retardation is much more common pathological forms (marginal and velamentous) insertion the umbilical cord to the placenta. Marked by ambiguity identified by the placenta changes, which is connected likely with the differences gestation. An important point is the allocation of early and late forms of FGR, which differ in the degree of manifestation of changes in the placenta and umbilical cord. A conclusion is drawn on the importance of studying the placenta and umbilical cord to determine the reasons for the development of the FGR.

**Keywords:** fetal growth restriction (FGR), placenta, umbilical cord

Задержкой роста плода (ЗРП, внутриутробной задержкой роста плода) обозначают отставание размеров и/или массы плода по сравнению с нормативными показателями для данного срока беременности. Согласно национальному руководству по акушерству [1], внутриутробная диагностика ЗРП основана на данных фетометрии, когда предполагаемая масса плода ниже 5-го перцентиля для данного срока беременности, после рождения диагноз ставится, если масса новорожденного ниже 10-го перцентиля для данного срока беременности.

Признаки ЗРП определяются примерно в 5–10% от всех случаев беременности [2]. При этом ЗРП считается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Более того, согласно данным Росстата, крайне малая масса тела

при рождении постоянно фигурирует в качестве основного заболевания при мертворождении [3]. Показатели перинатальной смертности при ЗРП в 6–10 раз больше по сравнению с новорожденными, имеющими нормальные значения массы и длины тела. У 26% мертворожденных, родившихся в срок, и у 53% мертворожденных, родившихся преждевременно, отмечалось наличие ЗРП [4].

В развитии ЗРП выделяют несколько групп факторов: влияние окружающей среды, материнские, плодные, плацентарные [5, 6]. При этом основной (в 80–90% случаев) причиной развития ЗРП считается недостаточное поступление питательных веществ и кислорода к плоду, обусловленное главным образом нарушениями строения и функционирования плаценты [7].

Целью данной работы явился анализ данных литературы о патологии плаценты в наблюдениях ЗРП.

Известно, что плацента играет ключевую роль в обеспечении нормального развития и функционирования плода. У человека плацента является гемохориальной, в связи с чем характеризуется независимостью плодно-плацентарных капилляров от изменений давления и скорости материнского плацентарного тока крови [8].

Тем не менее практически во всех исследованиях, посвященных проблеме ЗРП, выявляются те или иные нарушения строения плаценты (табл. 1) [9–15]. Так, почти все авторы отмечают более низкие значения массы плаценты в наблюдениях ЗРП по сравнению с контрольной группой. В исследовании R. Madazli с соавт. [9] среднее значение массы плаценты в случаях ЗРП составило 63,5% от показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). В работе N. Vedmedovska с соавт. [12] масса плаценты при ЗРП составила 64,3% от контрольного значения ( $p < 0,001$ ). В то же время S. Biswas с соавт. [11] установили, что масса плаценты при ЗРП составляла 80,0% от контрольных показателей ( $p < 0,001$ ).

Наблюдающийся разброс полученных данных в отношении массы плаценты (табл. 1) обусловлен главным образом, по нашему мнению, различиями в сроках

гестации. В работе R. Madazli с соавт. [8] срок гестации в контрольной группе составил  $36,7 \pm 3,1$  недели, а при ЗРП –  $34,1 \pm 3,4$  недели ( $p < 0,001$ ), в исследовании N. Vedmedovska с соавт. [12] –  $39,8 \pm 1,2$  недели и  $36,0 \pm 3,2$  недели соответственно ( $p < 0,001$ ), а у S. Biswas с соавт. [11] –  $39,77$  и  $39,03$  недель соответственно ( $p > 0,05$ ).

Рассчитанные авторами соотношения масс плода и плаценты также характеризуются неоднозначными изменениями (табл. 1). В одних работах отношение массы плода к массе плаценты в наблюдениях ЗРП было значимо меньше по сравнению с контрольными показателями [12] или отношение масс плаценты и плода при ЗРП превышало аналогичное значение в контрольной группе. Подобные соотношения указывают на то, что в наблюдениях ЗРП масса плода в большей степени отличается от контрольного уровня, чем масса плаценты. В других исследованиях, в частности A.-C. Peyter с соавт. [14], плодно-плацентарное соотношение имело значимо большие значения в наблюдениях ЗРП по сравнению с контрольной группой, то есть речь шла о более выраженных отклонениях от контрольных показателей массы плаценты, а не плода. Примечательно, что по данным [14] соотношение масс плода и плаценты имело некоторые гендерные отличия (табл. 1).

Таблица 1

Масса и размеры плаценты при ЗРП

Показатель	ЗРП	Контроль	Авторы
Масса плаценты, г ( $M \pm SD$ )	$292 \pm 86^*$	$460 \pm 87$	[9]
	$300 \pm 20^*$	$426 \pm 22$	[10]
	$333,32 \pm 75,59^*$	$416,77 \pm 63,03$	[11]
	$412 \pm 117^*$	$641 \pm 133$	[12]
	$354,80 \pm 9,82^*$	$488,08 \pm 14,09$	[13]
	$450,9 \pm 92,1^*$	$618,0 \pm 126,1$ (жп)	[14]
	$446,3 \pm 84,7^*$	$614,4 \pm 121,7$ (мп)	
		$296 \pm 151$	$394 \pm 189$
ПлПцО	$4,84 \pm 1,17^*$	$5,73 \pm 0,95$	[12]
	$5,97 \pm 1,02^*$	$5,48 \pm 0,95$ (жп)	[14]
	$6,21 \pm 1,13^*$	$5,73 \pm 0,89$ (мп)	
ПцПлО	$0,16^*$	$0,14$	[13]
Размеры, см	$17 \times 16^*$	$19 \times 17$	[11]
	$16,3 \times 15,7^*$	$17,69 \times 16,72$	[13]
Толщина, мм	$19,1 \pm 6,0$	$18,9 \pm 4,6$	[12]
Объем, см <sup>3</sup>	$302 \pm 18^*$	$410 \pm 22$	[10]
Объем, мл	$268,92 \pm 84,51$	$343,86 \pm 56,56$	[11]

Примечания: \* –  $p < 0,05$ , ПлПцО – плодно-плацентарное отношение, размеры – два перпендикулярных диаметра, жп – женский пол, мп – мужской пол.

Таблица 2

Характеристики пуповины при ЗРП

Параметр	ЗРП	Контроль	Автор
Длина, см (M ± SD)	57,2 ± 9,7*	64,5 ± 8,2	[12]
Диаметр, мм	10,6 ± 2,2*	12,3 ± 2,8 (жп)	[14]
	11,6 ± 2,6*	13,3 ± 2,8 (мп)	
Гиперизвитость	72/590 (12,2%)*	270/5201 (5,2%)	[15]
Гипоизвитость	25/590 (4,2%)*	125/5201 (2,4%)	

Примечания: \* –  $p < 0,05$ , жп – женский пол, мп – мужской пол.

Закономерно, что изменения массы плаценты должны отражаться на ее размерах. Действительно, в наблюдениях ЗРП установлены меньшие размеры (перпендикулярные диаметры) плацентарного диска по сравнению с показателями контрольной группы: 17x16 см против 19x17 см ( $p < 0,01$ ) [11] и 16,3x15,7 см против 17,69x16,72 см ( $p < 0,001$ ) [13]. Однако средние значения толщины плаценты не имели значимых различий: 19,1 ± 6,0 мм в наблюдениях ЗРП и 18,9 ± 4,6 мм в контрольной группе ( $p = 0,9$ ) [12].

Значения объема плаценты в случаях ЗРП были меньше соответствующих значений контрольной группы. В исследовании M. Egbor с соавт. [10] средний объем плаценты в группе ЗРП составил 73,7% от контрольных показателей ( $p < 0,01$ ). В работе S. Biswas с соавт. [11] объем плаценты при ЗРП составил 78,2% от контрольного значения ( $p < 0,001$ ).

Поскольку при ЗРП регистрируется уменьшение массы и объема плаценты, то весьма интересным, на наш взгляд, представляется сравнение значений удельной плотности ткани плаценты при ЗРП. На основании представленных в табл. 1 данных M. Egbor с соавт. [10] и S. Biswas с соавт. [11] нами были рассчитаны значения плотности ткани плаценты по массе и объему плаценты. Оказалось, что средняя плотность ткани плаценты в группе ЗРП на 4,4% меньше показателей контрольной группы в исследовании M. Egbor с соавт. [10] и на 2,3% больше – в работе S. Biswas с соавт. [11]. Подобное несоответствие, видимо, может быть связано с тем, что в вышеуказанных исследованиях имелись отличия гестационного срока: 34,9–35 недель в первом случае и 39–39,8 недель во втором. В любом случае данный показатель не являлся отдельной задачей подобных исследований, и поэтому его анализ является достаточно актуальной задачей.

Наряду с изменениями плаценты в литературе имеются также указания о суще-

ственных отличиях показателей пуповины в наблюдениях ЗРП (табл. 2, 3). В табл. 2 приведен ряд данных о длине, диаметре и степени извитости пуповины при ЗРП [12, 14, 15]. Из анализа табл. 2 видно, что средняя длина пуповины в наблюдениях ЗРП на 11,3% меньше показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ) [12]. Средние значения диаметров пуповины при ЗРП также значимо меньше контрольного уровня на 13,8% ( $p < 0,0001$ ) у плодов женского пола и на 12,8% ( $p < 0,0001$ ) у плодов мужского пола [14].

Важной макроскопической характеристикой пуповины является ее извитость (спирализация) [16]. Считается, что формирование витков начинается примерно на 8–9 неделе внутриутробного развития, то есть в то время, когда отмечается максимальное соотношение объема амниотической жидкости к размеру плода, вследствие чего плод имеет возможность свободно вращаться вокруг неподвижной плаценты. Примечательно, что сформировавшись на ранних сроках беременности, количество витков практически не изменяется или незначительно возрастает по мере увеличения срока гестации. В зависимости от количества витков выделяют гиперизвитые и гипоизвитые пуповины. Оценка степени извитости проводится при помощи так называемого индекса извитости пуповины, рассчитываемого как отношение между числом витков пуповины и ее длиной в сантиметрах. При значении индекса извитости пуповины более 0,4 пуповина считается гиперизвитой, при значениях менее 0,1 – гипоизвитой [16].

При анализе 590 последов при ЗРП и 5201 – в контрольной группе гиперизвитость пуповины была установлена в 72 (12,2%) наблюдениях при ЗРП и в 270 (5,2%) случаях в контроле. Гипоизвитость пуповины отмечалась в 25 (4,2%) и 125 (2,4%) случаях в группе ЗРП и контроля соответственно [15]. То есть в наблюдениях ЗРП значимо чаще встречаются нарушения степени извитости пуповины (как гипер-,

так и гипо-), которые, видимо, отражаются на размерах сосудов пуповины, способствующих развитию гипоксии плода и задержке его роста. Примечательно, что в результате морфометрического анализа гистологических препаратов поперечных срезов пуповины установлено снижение просвета пуповинной вены в случаях ЗРП по сравнению с контрольной группой:  $0,78 \pm 0,09$  мм<sup>2</sup> против  $1,12 \pm 0,13$  мм<sup>2</sup> у плодов женского пола ( $p = 0,0439$ ) и  $0,83 \pm 0,10$  мм<sup>2</sup> против  $0,99 \pm 0,12$  мм<sup>2</sup> ( $p = 0,4099$ ) у плодов мужского пола [14].

Следует также добавить, что в наблюдениях ЗРП гораздо чаще встречаются патологические формы прикрепления пуповины (табл. 3) [11–13, 15]. Нормальный равномерный рост и развитие плаценты характеризуются центральным прикреплением пуповины, в случае же неравномерного роста (так называемого трофотропизма) плаценты отмечается эксцентричное, краевое и даже оболочечное прикрепление пуповины. Последние относятся к патологическим формам прикрепления [17]. По данным S. Biswas с соавт. [11] краевое и оболочечное прикрепление пуповины встречалось в 7,1%

и 3,6% наблюдений соответственно при ЗРП и отсутствовало в контрольной группе. В исследовании N. Vedmedovska с соавт. [12] частота краевого прикрепления пуповины превалировала в группе ЗРП по сравнению с контролем (10% против 4%), а частота оболочечного прикрепления, наоборот, в контрольной группе была больше по сравнению с ЗРП (6% против 2%). В работе же S.M. Almasry с соавт. [13] краевое прикрепление пуповины встречалось чаще в контрольной группе (8% против 6%), а оболочечное – в наблюдениях ЗРП (12% против 4%).

Характеризуя процессы ЗРП, необходимо отметить, что в зависимости от времени выявления выделяют раннюю и позднюю формы ЗРП [18]. Ранняя форма ЗРП развивается до 32 недель гестации и составляет порядка 20–30% от всех случаев ЗРП. Диагностируется ранняя форма ЗРП в связи с наличием артериальной гипертензии или преэклампсии [19, 20] и сочетается, как правило, с патологией плаценты [21]. Поздняя форма ЗРП проявляется в 32 недели и более, составляет около 70% и сочетается с гипертензивными расстройствами примерно в 10% наблюдений [20].

Таблица 3

Прикрепление пуповины к плаценте при ЗРП

Группа	Прикрепление				Авторы
	Центральное	Эксцентричное	Краевое	Оболочечное	
ЗРП	8/28 (28,6%)	17/28 (60,7%)	2/28 (7,1%)	1/28 (3,6%)	[11]
Контроль	12/22 (54,5%)	10/22 (45,5%)	0	0	
ЗРП	30/50 (60%)	14/50 (28%)	5/50 (10%)	1/50 (2%)	[12]
Контроль	35/50 (70%)	10/50 (20%)	2/50 (4%)	3/50 (6%)	
ЗРП	7 (14%)	34 (68%)	3 (6%)	6 (12%)	[13]
Контроль	7 (28%)	15 (60%)	2 (8%)	1 (4%)	
ЗРП			44/590 (7,5%)	18/590 (3,1%)	[15]
Контроль			440/5201 (8,5%)	143/5201 (2,7%)	

Таблица 4

Характеристики плаценты и пуповины при ранней и поздней ЗРП

Параметр	Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП	Авторы
Масса плаценты, г (M ± SD)	192 ± 135	345 ± 132	[15]
ПлПцО	4,7 ± 1,3*	6,0 ± 1,2	[22]
Гипоизвитость пуповины	12/196 (6,1%)*	13/394 (3,3%)	[15]
Одна артерия пуповины	9/196 (4,6%)*	10/394 (2,5%)	
Краевое прикрепление пуповины	16/196 (8,2%)*	41/394 (10,4%)	
Оболочечное прикрепление пуповины	4/196 (2,0%)*	14/394 (3,6%)	

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Согласно данным литературы [15, 22], степень изменений плаценты и пуповины зависит от формы ЗРП (табл. 4). Так, средняя масса плаценты при ранней форме ЗРП была на 44,3% меньше по сравнению с показателями поздней формы [15]. Значения плодно-плацентарного отношения при ранней форме ЗРП также имели на 21,7% меньшие значения по сравнению с показателями поздней формы ( $p < 0,001$ ) [22]. В наблюдениях ранней формы ЗРП значимо чаще отмечались гипоплизвитость пуповины (6,1% против 3,3%,  $p = 0,001$ ) и наличие одной пуповинной артерии (4,6% против 2,5%,  $p = 0,004$ ). В то же время краевое и оболочечное прикрепление пуповины чаще выявлялись при поздней форме ЗРП по сравнению с ранней формой: 10,4% и 3,6% соответственно против 8,2% и 2,0% ( $p = 0,004$ ) [15].

Таким образом, согласно данным представленных работ, задержка роста плода практически всегда сочетается с различными нарушениями строения плаценты и пуповины, что указывает на их роль в развитии данного осложнения. В наблюдениях ЗРП по сравнению с контрольной группой отмечаются более низкие значения массы, размеров и объема плаценты, а также длины и диаметра пуповины. При ЗРП значимо чаще встречаются нарушения степени извитости пуповины (как гиперизвитости, так и гипоплизвитости), а также краевое и оболочечное ее прикрепление к плаценте. Имеющаяся неоднозначность выявленных изменений плаценты связана, скорее всего, с различиями сроков гестации. Важным моментом является выделение ранней и поздней формы ЗРП, которые отличаются степенью выраженности изменений плаценты и пуповины. В этой связи неперенным этапом выяснения причин развития ЗРП должно быть тщательное изучение плаценты и пуповины.

#### Список литературы

1. Панина О.Б. Задержка роста плода // Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 243–245.
2. Aucott S.W., Donohue P.K., Northington F.J. Severe early intrauterine growth restriction // *J. Perinatol.* – 2004. – V.24. – P. 435–440.
3. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 и 2012 г. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2015. – № 3. – С. 58–62.
4. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 56 с.
5. Сидорова И.С., Боровкова Е.И., Мартынова И.В. Факторы риска задержки внутри-утробного роста плода с точки зрения доказательной медицины // *Врач-аспирант.* – 2006. – № 2. – С.126–133.
6. Sankaran S., Kyle P.M. Aetiology and Pathogenesis of IUGR // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – V.23. – P. 765–777.
7. Bauer R., Walter B., Brust P. et al. Impact of asymmetric intrauterine growth restriction on organ function in newborn piglets // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – V.110. – P.S40–S49.
8. Moll W. Structure adaptation and blood flow control in the uterine arterial system after hemo-chorial placentation // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – V.110. – P.S19–S27.
9. Madazli R., Somunkiran A., Calay Z. et al. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries // *Placenta.* – 2003. – V.24. – P. 510–516.
10. Eghor M., Ansari T., N. Morris N. et al. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? // *Placenta.* – 2006. – V.27. – P.727–734.
11. Biswas S., Ghosh S.K. Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: A case control study // *Early Hum. Dev.* – 2008. – V.84. – P.357–362.
12. Vedmedovska N., Rezeberga D., Teibe U. et al. Placental pathology in fetal growth restriction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – V.155. – P. 36–40.
13. Almasry S.M., Elfayomy A.K. Morphometric analysis of terminal villi and gross morphological changes in the placenta of term idiopathic intrauterine growth restriction // *Tissue Cell.* – 2012. – V.44. – P.214–219.
14. Peyter A.-C., Delhaes F., Baud D. et al. Intrauterine growth restriction is associated with structural alterations in human umbilical cord and decreased nitric oxide-induced relaxation of umbilical vein // *Placenta.* – 2014. – V.35. – P. 891–899.
15. Stanek J., Biesiada J. Clustering and classical analysis of clinical and placental phenotypes in fetal growth restriction and constitutional fetal smallness // *Placenta.* – 2016. – V.42. – P. 93–105.
16. Щеголев А.И., Бурдули Г.М., Дубова Е.А., Павлов К.А. Патология пупочного канатика. – М., 2011. – 72 с.
17. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 4. – С.16–23.
18. Figueras F., Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction // *Prenat. Diagn.* – 2014. – V.34. – P.655–659.
19. Lees C., Marlow N., Arabin B. et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – V.42. – P.400–408.
20. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P. et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – V.208. – P. 290 (e1–e6).
21. Mifsud W., Sebire N.J. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth re-striction // *Fetal Diagn. Ther.* – 2014. – V.36. – P.117–128.
22. Kovo M., Schreiber L., Ben-Haroush A. et al. The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction // *Placenta.* – 2013. – V.34. – P.320–324.