

КЛИНИКО- ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ЛАТЕНТНОЙ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ

И.О. Маринкин¹, С.В. Айдагулова¹, Т.М. Жорник², В.М. Кулешов¹, Т.О. Семченко³

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)

²МБУЗ «Родильный дом № 6» (г. Новосибирск)

³Медицинский центр «Биовэр» (г. Новосибирск)

Латентная микст-инфекция (инфицирование цитомегаловирусом в сочетании с возбудителями хронической внутриматочной инфекции) лежит в основе развития синдрома плацентарной недостаточности с расстройством маточно-плацентарного кровообращения и структурными маркерами патологической незрелости ворсин, что обуславливает самопроизвольные выкидыши при сроке беременности 22–27 недель и ante-, intra- и неонатальную гибель плода. При патоморфологическом исследовании ворсин хориона выявлены структурные маркеры отставания в развитии и созревании плаценты: при самопроизвольных выкидышах живым и мертвым плодом в 55 и 61 % наблюдений соответственно доминировал вариант незрелых промежуточных ворсин; в остальных группах преобладало диссоциированное развитие плаценты: при ante- и интранатальной гибели плода — в 68 % и перинатальной гибели плода — в 73 % случаев. Выраженные сосудисто-альтеративные нарушения в сочетании с инволютивными процессами в наибольшей степени представлены в наблюдениях с ante- и интранатальной гибелью плода.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, латентная цитомегаловирусная инфекция в сочетании с микоплазмами, патоморфология ворсин.

Маринкин Игорь Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Айдагулова Светлана Владимировна — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, e-mail: a_sv@ngs.ru

Жорник Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, заведующая женской консультацией МБУЗ «Родильный дом № 6» г. Новосибирска, рабочий телефон: 8 (383) 314-60-54

Кулешов Виталий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 315-98-65

Семченко Татьяна Олеговна — врач акушер-гинеколог-эндокринолог медицинского центра «Биовэр» г. Новосибирск, рабочий телефон: 8 (383) 218-21-65

Введение. Плацента — высокоспециализированный динамичный орган, ее структура и функция меняются в течение беременности. Структурная организация плаценты способствует защите плода от ксенобиотиков, инфекций и болезней матери, тем не менее плацента играет роль в вертикальной передаче вирусов, в частности, цитомегаловируса (ЦМВ) [4, 5]. Инфекционная патология внезародышевых органов у беременных женщин лежит в основе высокого риска материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов; особую роль при этом играют микоплазмы и герпес-вирусы, обуславливающие в большинстве случаев латентное течение инфекционного процесса [1].

Взаимоотношения ЦМВ и клеточных популяций плаценты продемонстрированы с помощью клеточной культуры синцитиотрофобласта: определенные штаммы способны к репликации лишь в условиях индукции интерлейкина-8 дополнительным инфекционным агентом [3]. Это подчеркивает роль латентных микст-инфекций в развитии плацентарной недостаточности инфекционного генеза.

Цель исследования — изучить клинические и патоморфологические маркеры плацентарной недостаточности в условиях латентной микст-инфекции при неразвивающейся беременности сроком 22–27 недель и при ante-, intra- и ранней неонатальной гибели плода.

Материалы и методы. Проанализированы неблагоприятные исходы беременности 120-ти женщин, разделенных на 4 группы: 1-я и 2-я группы — 28 и 30 женщин с поздним самопроизвольным выкидышем при сроке беременности 22–27 недель мертвым плодом (1-я группа) и живым плодом (2-я группа); 3-я группа — 43 случая ante- и интранатальной гибели плода после преждевременных, срочных и запоздалых родов; 4-я группа — 19 случаев ранней неонатальной гибели. В 5-ю (контрольную) группу вошли 58 женщин с благополучным родоразрешением. Во 2, 4 и 5-й группах 80 % женщин — в возрасте от 16 до 29 лет; в 1-й и 3-й группах доля женщин в возрасте 30 лет и старше составила соответственно 36 и 47 %.

Комплексное обследование включало в себя диагностику TORCH-инфекций, ультразвуковое и доплерометрическое исследование и патоморфологическое изучение последов. Для световой микроскопии парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону; полутонкие срезы — реактивом Шиффа и азуром II. Результаты оценки структурных изменений хориона обработаны с помощью пакета стандартных программ Excel for Windows; при использовании критерия Стьюдента различия между группами считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Результаты исследования. Более половины женщин всех групп имели в анамнезе одно или несколько гинекологических заболеваний: эрозия шейки матки (40–46 % случаев)

и воспалительные заболевания органов малого таза (12–36 % случаев), как правило, развивающиеся после искусственного прерывания беременности. Обращает на себя внимание достаточно большое число наблюдений невынашивания беременности: в 1-й — 32 %, 2-й — 40 % и 4-й — 50 % случаев. Заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной и пищеварительной систем обнаружены у 60–80 % женщин по группам. У многих пациенток умеренно снижено содержание гемоглобина, а также выявлен лейкоцитоз (в 1-й и 2-й группах — 29 и 20 % случаев, в 3-й и 4-й — 54 и 56 % соответственно, в 5-й группе — у 36 % женщин).

Во всех случаях отмечено латентное течение инфекционного процесса. Среди комплекса TORCH-инфекций во всех группах доминировало сочетанное инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ) и ЦМВ, которые тестировали по IgG к ВПГ и ЦМВ. Бактериально-вирусная микст-инфекция с ведущей ролью микоплазм и гарднерелл (по 38 %) преобладала в 1-й группе, уреаплазм — в 3-й группе (33 %). В целом, персистенция герпес-вирусных инфекций у женщин 1–4-й групп выявлена в 85 % случаев, из них у 68 % пациенток — ЦМВ.

По данным доплерометрии, в 1–4-й группах в 64 % случаев выявлено нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока 2-й степени; по данным УЗИ, у 90 % женщин — патологические изменения, характерные для угрозы прерывания беременности и хронической фетоплацентарной недостаточности, которая в 20 % наблюдений трансформировалась в острую форму с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Оценка плацентарно-плодового коэффициента продемонстрировала его снижение в большинстве случаев 1–4-й групп как в связи с гипоплазией плаценты, так и закономерной задержкой внутриутробного развития плода, в остальных случаях относительно высокие показатели плацентарно-плодового коэффициента обусловлены значительным отеком плаценты, сопровождающим глубокую внутриутробную гипоксию и резко выраженную гипотрофию плода.

При исследовании ворсин хориона оценивали 5 групп параметров: 1) степень созревания ворсин и соответствие ее гестационному периоду, 2) выраженность и характер клеточной инфильтрации стромы ворсин, 3) выраженность сосудисто-альтеративных нарушений, 4) инволютивные признаки и 5) компенсаторные реакции [2].

В 1-й группе (поздние самопроизвольные выкидыши мертвым плодом при беременности 22–27 недель) в 55 % наблюдений доминировал вариант незрелых промежуточных ворсин с центральной локализацией микрососудов. В 18 % случаев встречались крупные эмбриональные ворсины, в 14 % наблюдений преобладал вариант промежуточных зрелых ворсин. В 14 % случаев обнаружено диссоциированное развитие плаценты — неравномерная дифференцировка котиледонов с сочетанием всех вариантов развития ворсин, в том числе хаотичных склерозированных. В целом, в подавляющем большинстве случаев имело место отставание в развитии и созревании ворсинчатого дерева.

Почти во всех случаях ворсины и другие компартменты плаценты инфильтрированы мононуклеарными клетками с преобладанием лимфоцитов; в 64 % случаев преимущественно вблизи хориальной пластинки локализовались очаги густой нейтрофильной инфильтрации. Более чем в половине наблюдений определялись множественные отложения межворсинчатого фибриноида, кровоизлияния и тромбоз межворсинчатого пространства, которые способствовали появлению ишемических инфарктов и афункциональных зон.

Инволютивные изменения плаценты выражались в фиброзировании стромы и стенок сосудов стволовых и промежуточных ворсин (9 % случаев), а также в очаговой кальцификации стволовых ворсин и плодовых оболочек (14 %). Компенсаторные реакции в 1-й группе были крайне слабо выраженными и развивались преимущественно по сосудистому типу — в 27 % случаев ангиоматоз и нерезко выраженная гиперплазия эндотелия микрососудов промежуточных ворсин.

2-я группа (поздние самопроизвольные выкидыши живым плодом при сроке беременности 22–27 недель) по степени созревания ворсин хориона соответствовала показателям 1-й группы, но доминировал вариант промежуточных незрелых ворсин, и реже выявлялись эмбриональные ворсины. Не найдено значимых различий между группами по выраженности и характеру клеточной инфильтрации, инволютивных проявлений, однако сосудисто-альтеративные нарушения имели меньшую частоту, но компенсаторные реакции (капилляризация ворсин и ангиоматоз) встречались в 2 раза чаще ($p < 0,05$). В целом, 1-я и 2-я группы, одинаковые по сроку гестации, характеризовались идентичными структурными изменениями ворсин хориона, но с отставанием показателей степени созревания в 1-й группе.

Группа 3-я (преждевременные, срочные, запоздалые роды с ante- и интранатальной гибелью плода) более полиморфна по спектру вариантов патологической незрелости плаценты — в 68 % случаев выявлено ее диссоциированное развитие с высокой частотой встречаемости промежуточных незрелых (43 %), хаотичных склерозированных (35 %) ворсин, а также терминального развития плаценты (38 %) и варианта промежуточных зрелых ворсин (30 % случаев). Во всех препаратах имела место густая мононуклеарная инфильтрация ворсин и очаги полиморфно-клеточной инфильтрации плодных оболочек.

Значительной выраженности и распространенности достигали сосудисто-альтеративные нарушения, которые в сочетании с инволютивными процессами обуславливали ante- и интранатальную гибель плода. По-видимому, достижение более поздних сроков гестации в этой группе связано с достаточно выраженными компенсаторными реакциями ворсинчатого дерева — в 88 % случаев отмечены увеличение числа кровеносных капилляров и расширение их просветов; кроме того, в 25 % наблюдений формировались синцитио-капиллярные мембраны.

Для 4-й группы (наблюдения с ранней неонатальной гибелью плода) также характерно значительное отставание созревания ворсинчатого дерева. В 73 % наблюдений доминировало диссоциированное развитие плаценты — в разных котиледонах достаточно васкуляризованные ворсины, соответствующие периоду гестации, сочетались с промежуточными незрелыми и зрелыми ворсинами, в которых капилляры локализовались в центре ворсин и не подвергались синусоидной трансформации с формированием синцитио-капиллярных мембран. В 27 % наблюдений преобладал вариант хаотичных склерозированных ворсин, в 10 % — промежуточных незрелых ворсин, и лишь в 9 % случаев имело место терминальное развитие плаценты.

Строма ворсин отличалась диффузной и достаточно интенсивной клеточной инфильтрацией; значительной выраженности достигали сосудисто-альтеративные нарушения с ведущей ролью тромбоза и отложений фибриноида в межворсинчатом пространстве, затрудняющие кровоток в материнской части плаценты. Фиброз стромы ворсин и кальцификаты играли существенную роль в развитии инволютивных процессов, но достаточно длительное время они были компенсированы сосудистыми реакциями (ангиоматоз, формирование синцитиокапиллярных мембран) и гиперплазией синцитиальных узелков.

В контрольной, 5-й группе, с неосложненным течением беременности и рождением доношенных детей без асфиксии формировались все генерации ворсин. В большинстве случаев количественно преобладали терминальные ворсины над промежуточными. При сроках беременности 38–40 недель нарастание моноклеарной инфильтрации стромы ворсин с умеренно выраженными сосудисто-альтеративными нарушениями и признаками инволюции компенсировались интенсивной капилляризацией с формированием синцитио-капиллярных мембран.

Выводы

1. Инфицирование герпес-вирусами в сочетании с возбудителями хронической внутриматочной инфекции (уреаплазмы, микоплазмы и гарднереллы) с наличием латентной микст-инфекции лежит в основе развития синдрома плацентарной недостаточности с расстройством маточно-плацентарного кровообращения, снижением масс плацент и структурными маркерами патологической незрелости ворсин, что обуславливает самопроизвольные выкидыши при сроке беременности 22–27 недель и ante-, intra- и неонатальную гибель плода.
2. Расстройства маточно-плацентарного кровообращения установлены на основании доплерометрии — в 64 % случаев нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока 2-й степени; по данным УЗИ, у 90 % женщин — признаки угрозы прерывания беременности и фетоплацентарной недостаточности.
3. При патоморфологическом исследовании ворсин хориона во всех наблюдениях с неблагоприятным завершением беременности выявлено отставание в развитии и созревании плаценты. При самопроизвольных выкидышах живым и мертвым плодом при сроке беременности 22–27 недель в 55–61 % наблюдений доминировал вариант незрелых промежуточных ворсин; при ante-, intra- и перинатальной гибели плода — в 68–73 % случаев преобладало диссоциированное развитие плаценты, при этом в различных котиледонах одинаково часто встречались варианты промежуточных незрелых, промежуточных зрелых и хаотичных склерозированных ворсин.
4. Выраженные сосудисто-альтеративные нарушения (инфаркты, афункциональные зоны, отложения фибриноида, кровоизлияния и тромбы в межворсинчатом пространстве) в сочетании с инволютивными процессами в наибольшей степени представлены в наблюдениях с ante- и интранатальной гибелью плода, сопровождаясь компенсаторным увеличением числа капилляров и ангиоматозом.

Список литературы

1. Кулаков В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник. — М., 2004. — 494 с.
2. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб., 2002. — 352 с.
3. Kovacs I. J. Production of proinflammatory cytokines by syncytiotrophoblasts infected with human cytomegalovirus isolates / I. J. Kovacs [et al.] // Placenta. — 2007. — Vol. 28, N 7. — P. 620–623.
4. Maidji E. Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta / E. Maidji [et al.] // J. Virol. — 2007. — Vol. 81, N 9. — P. 4701–4712.
5. Pereira L. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge / L. Pereira, E. Maidji // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2008. — Vol. 325. — P. 383–395.

CLINICO-PATHOMORPHOLOGICAL RESEARCH OF PLACENTAL FAILURE AT LATENT MIXED-INFECTION

I.O. Marinkin¹, S.V. Aigadulova¹, T.M. Zhornik², V.M. Kuleshov¹, T.O. Semchenko³

¹*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

²*MBHE «Maternity hospital № 6» (Novosibirsk c.)*

³*Medical center «Biover» (Novosibirsk c.)*

The latent mixed-infection (introduction of infection by cytomegalovirus combined with originators of chronic endometrial infection) underlies development of syndrome of placental failure with disorder of uterine placental circulation and structural markers of pathological dismaturity of villi that causes spontaneous abortions at duration of gestation of 22-27 weeks and anti-, intra- and neonatal death of fetus. At pathomorphologic research chorion villi the structural markers of multiplication of placenta development and maturation are revealed: the option of primitive intermediate villi suitably dominated at spontaneous abortions of living and dead fetus in 55 and 61 % of observations; in other groups dissociated development of placenta prevailed: at anti- and intranatal death of fetus — in 68 % and at perinatal death of fetus — in 73 % of cases. The expressed vascular and alterative disturbances mixed with involutory processes are pretty much presented in observations with anti- and intranatal death of fetus.

Keywords: placental failure, latent cytomegalovirus infection combined with mycoplasmas, villi pathomorphology.

About authors:

Marinkin Igor Olegovich — doctor of medical sciences, professor, head of obstetrics and gynecology chair, rector at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Aydagulova Svetlana Vladimirovna — doctor of biological sciences, professor, head of laboratory of cellular biology and fundamental bases of reproduction at CRSL at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: a_sv@ngs.ru

Zhornik Tatyana Mikhaylovna — candidate of medical sciences, head of prenatal clinic at MBHE «Maternity hospital № 6», office phone: 8 (383) 314-60-54

Kuleshov Vitaly Mikhaylovich — doctor of medical sciences, professor of obstetrics and chair gynecology at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (383) 315-98-65

Semchenko Tatyana Olegovna — accoucheur-gynecologist-endocrinologist of Medical center «Biover», office phone: 8 (383) 218-21-65

List of the Literature:

1. Kulakov V. I. Placental failure and infection / V. I. Kulakov, N. V. Ordzhonikidze, V. L. Tyutyunnik. — M, 2004. — 494 P.
2. Tsinzerling V. A. Perinatal infections (questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinico-morphological comparisons) / V. A. Tsinzerling, V. F. Melnikova. — SPb., 2002. — 352 P.
3. Kovacs I. J. Production of proinflammatory cytokines by syncytiotrophoblasts infected with human cytomegalovirus isolates / I. J. Kovacs [et al.] // *Placenta*. — 2007. — Vol. 28, N 7. — P. 620–623.
4. Maidji E. Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta / E. Maidji [et al.] // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81, N 9. — P. 4701–4712.
5. Pereira L. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge / L. Pereira, E. Maidji // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2008. — Vol. 325. — P. 383–395.