УДК 618.32-002

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОСХОДЯЩЕМ, ГЕМАТОГЕННОМ И СМЕШАННОМ ПУТЯХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Т. А. Синюкова, А. Э. Каспарова, В. А. Стародумова

Цель работы – определить ведущие пути инфицирования, микробный спектр возбудителей инфекции и морфологические признаки структур плаценты при восходящем, гематогенном, смешанном инфицировании. По данным морфологического исследования плацент были выделены 4 группы: без признаков инфицирования плаценты (n = 53), с восходящим (n = 82), с гематогенным(n = 40) и смешанным инфицированием (n = 49). Выявлено, что морфологические изменения в плаценте во всех группах с внутриутробным инфицированием носят инволюционно-дистрофический характер. При этом компенсаторные реакции преобладали в группе без инфицирования, развитие воспалительного процесса в плаценте при восходящем и смешанном путях инфицирования носили стадийный характер, и достигали у каждой третьей пациентки максимальной степени инфицирования – инфицирования пуповины.

Ключевые слова: восходящее, гематогенное, смешанное, внутриутробное инфицирование, плацента.

ВВЕДЕНИЕ

Фетоплацентарная система – это единый структурно-функциональный комплекс матери и плода, обеспечивающий нормальное развитие беременности. Основными компонентами этой системы являются кровеносные системы матери и плода, плацента [1]. Многочисленные функции плаценты создают условия успешного развития гестации. Среди основных функций плаценты выделяют газообменную, трофическую и выделительную, гормональную и защитную. Плацента является барьером на пути проникновения инфекции от матери к плоду [2–4]. До недавнего времени плацента, как и плод, считались стерильными. Но в 2014 г. группа ученых из США и Европы пришла к выводу о том, что эмбриональные структуры плаценты, плодные оболочки, амниотическая жидкость в той или иной степени колонизированы бактериями [5–6]. Кроме того, было обнаружено сходство микробных сообществ плаценты и ротовой полости. Такое проникновение микрофлоры ротовой полости к плоду возможно гематогенным путем [7].

Установлено, что проникновение инфекционного агента от матери к плоду возможно восходящим, гематогенным, нисходящим путями. Некоторые авторы выделяют ятрогенный и смешанный пути передачи. Вопрос о том, какой из этих путей является ведущим, в свете последних исследований [7], остается открытым. Хотя не вызывает сомнения тот факт, что источником инфекции практически всегда является мать.

PATTERNS OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF PLACENTAL TISSUE AT ASCENDING, HEMATOGENIC AND MIXED WAYS OF INFECTION

T. A. Sinyukova, A. E. Kasparova, V. A. Starodumova

The purpose of study work is to determine the leading ways of infection, the microbial spectrum of pathogens and morphological markers of placental structures in ascending, hematogenous and mixed contamination. During the morphological examination of placenta, 4 groups were marked out: without signs of infection of the placenta (n = 53), with ascending (n = 82), hematogenous (n = 40) and mixed infection (n = 49). It was revealed that structural changes in the placenta in all groups with intrauterine infection are involutional-dystrophic in nature. At the same time, compensatory reactions prevailed in the group without infection. The development of the inflammatory process in the placenta in ascending and mixed ways of infection was of a phasic nature, and reached in every third patient the maximum degree of infection – the infection of the umbilical cord.

Keywords: ascending, hematogenous, mixed, intrauterine infection, placenta.

Инфекционный процесс могут вызывать разные возбудители: вирусы, бактерии, паразиты, грибковые инфекции и все чаще встречаются микст-инфекции [1–3]. Влияние возбудителей и их токсинов на фетоплацентарную систему может приобрести патологический характер, обусловливающий нарушение плацентации и обменных процессов [1]. Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных восходящему пути инфицирования, гематогенный путь передачи, и тем более смешанный, на сегодняшний день остаются менее изученными, также нет четких маркеров внутриутробного инфицирования плода при различных путях инфицирования. В связи с этим, изучение механизмов реализации внутриутробного инфицирования различными микробными агентами, характер патологического процесса в плаценте носит актуальный характер.

Цель работы –определить ведущие пути инфицирования, микробный спектр возбудителей инфекции и морфологические признаки плаценты, и ее структур при восходящем, гематогенном, смешанном инфицировании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты морфологического исследования 224 плацент от женщин высокой группы инфицирования. В ходе исследования отобраны 4 группы морфологического материала плацент: контрольная группа 1 (n = 53) – без морфологических признаков инфицирования; группа 2 (n = 82) – с морфологическими признаками восходящего инфицирования; группа 3 (n = 40) – с морфологическими признаками гематогенного инфицирования; группа 4 (n = 49) – с морфологическими признаками смешанного инфицирования. В данных группах проведен ретроспективный анализ: течения беременности и ее исходов, женщин и новорожденных. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Морфологическое исследование последов проводили по стандартной методике с формалиновой фиксацией, спиртовой проводкой и парафиновой заливкой, с изготовлением срезов толщиной 3–5 мкм и их окраской гематоксилином и эозиноми микроскопированием. При микроскопическом исследовании оценивались признаки восходящей, гематогенной и смешанной инфекции. Диагностику возбудителей урогенитальных инфекций проводили методами бактериологического исследования, ДНК диагностики и иммунноферментного анализа (ИФА) в срок 10–12 недель беременности и после родоразрешения. Вирусологические исследования в группах не выполнялись.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и «Statistica 6,0» для Windows. Статистический анализ произведен с помощью определения непараметрических критериев: Манн – Уитни (U). Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок оценивался критерий углового распределения Фишера (φ). Для всех количественных признаков использовались значения медианы, 25-й и 75-й процентили (верхняя и нижняя квартиль). Статистически значимыми показателями считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в группах исследования был сопоставим и не имел статистических различий. Мазок 1–2 степени чистоты имели наибольшее количество беременных контрольной группы (60,38 %, n = 32; $p^{1-2} < 0,01$) и женщины с гематогенным инфицированием (62,50 %, n = 25; $p^{2-3} < 0,01$). Мазки 3–4 степени чистоты преобладали в группах с восходящим (60,97 %, n = 50; $p^{1,3-2} < 0,01$) и смешанным (53,06 %, n = 26) инфицированием. При этом воспалительный процесс в цервикальном канале, по данным цитологического исследования, диагностировался во всех группах исследования с одинаковой частотой (более 20,0 %).

Анализ возбудителей урогенитальных инфекций в цервикальном канале у беременных женщин показал, что во всех группах, кроме гематогенного инфицирования, в этиологически значимом титре обнаружены уреаплазмы, при смешанном инфицировании генитальная уреаплазменная инфекция выявленав 1,3 раза чаще чем в группе с восходящим инфицированием. При восходящем инфицировании чаще верифицированы Candida albicans (13,41 %, n = 11), Gardnerella vaginalis (6,10 %, n = 5). Микоплазма, Escherichia coli и микст-инфекция представлены в равном процентном соотношении – 4,90 % (n = 4). У женщин с гематогенным путем инфицированием плаценты в 10,00 % (n = 4) случаев обнаружена микст-инфекция, и реже (7,50 %, n = 3) встречались Candida albicans и Escherichia coli. Доминирующим возбудителем при смешанном инфицировании являлась Candida albicans (18,37 %, n = 9), второе место принадлежало микоплазме (8,16 %, n = 4), Gardnerella vaginalis встречалась в 6,12 % (n = 3) случаев. Микст-инфекция в этой группе встречалась реже, чем в остальных группах. У женщин в контрольной группе преобладали Candida albicans – 13,20 % (n = 7).

Во всех группах с достаточно высокой частотой (более 79,0 %) у женщин выявлено латентное носительство цитомегаловирусной инфекции. Латентное носительство вируса простого герпеса I и II типа преобладало в группе с восходящим инфицированием (17,07 %, n = 14). Иммуноглобулины G к токсоплазме, по данным ИФА, чаще выявлялись в группе со смешанным инфицированием (28,57 %, n = 14).

В табл. 1 представлены результаты бактериологического исследования материнской части плаценты. При посеве материнской части плаценты доминирующее значение имели бактерии кишечной группы – Escherichia coli и Enterococcus faecalis, при низкой чувствительности метода исследования. В контрольной группе микробный пейзаж из плаценты (материнской и плодовой части), также был представлен рядом положительных высевов бактерий кишечной группы.

Таблица 1

Пейзаж бактериологического посева материнской части плаценты (абс., %)

Название качественного признака / группа	Без инфицирования n = 53	Восходящее инфицирование n = 82	Гематогенное инфицирование n = 40	Смешанное инфицирование n = 49
	1	2	3	4
Streptococcus agalactiae	-	1 (1,22 %)	1 (2,50 %)	-
Streptococcus constellatus	-	1 (1,22 %)	-	-
Staphylococcus aureus	-	1 (1,22 %)	-	-
Escherichia coli (с гемолитическими свойствами)	3 (5,66 %)	6 (7,32 %)	2 (5,00 %)	4 (8,16 %)
Enterococcus faecalis (с гемолитическими свойствами)	2 (3,77 %)	2 (2,44 %)	-	-
Микст инфекции	1 (1,88 %)	1 (1,22 %)	1 (2,50 %)	1 (2,04 %)

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено.

Самый высокий и разнообразный спектр микробных сообществ, высеваемых из плаценты, при бактериологическом исследованииее плодной части, выявлен при восходящем пути инфицирования. Escherichiacoli с гемолитическими свойствами обнаружна во всех высевах. При этом уровень положительных бактериальных высевов имел низкую чувствительность (табл. 2).

Таблица 2

Пейзаж бактериологического посева плодной части плаценты (абс., %)

Название качественного признака / группа	Без инфицирования n = 53	Восходящее инфицирование n = 82	Гематогенное инфицирование n = 40	Смешанное инфицирование n = 49
	1	2	3	4
Streptococcusagalactiae	-	1 (1,22 %)	1 (2,50 %)	-
Streptococcusconstellatus	-	1 (1,22 %)	-	-
Staphylococcusaureus	-	1 (1,22 %)	-	-
Escherichiacoli (с гемолитическими свойствами)	1 (1,88 %)	6 (7,32 %)	2 (5,00 %)	4 (8,16 %)
Enterococcusfaecalis (с гемолитическими свойствами)	2 (3,77 %)	2 (2,44 %)	-	-
Микст инфекции	2 (3,77 %)	1 (1,22 %)	1 (2,50 %)	1 (2,04 %)

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено.

В контрольной группе в единичных случаях имело место выделение микробной флоры из ткани плаценты, при отсутствии признаков децидуита, мембранита и других воспалительных изменений в плаценте, а также клиники инфекционного процесса у беременной, что дает основание предполагать, что околоплодная среда не является стерильной.

Такое представление согласуется с исследованиями последних лет об инфицировании околоплодной среды [2–3].

Макроскопический анализ плаценты, представленный в табл. 3, показал, что при восходящем инфицировании масса последа, линейная масса пуповины и плацентарно-плодный коэффициент статистически выше по отношению к группе с гематогенным инфицированием. Данные результаты не могут трактоваться только с позиций инфицирования плаценты, но и должны учитывать признаки ПН при беременности.

Таблица 3

Макроскопические показатели плаценты, Me (Q25-Q75)

Название качественного признака / группа	Без инфицирования n = 53	Восходящее инфицирование n = 82	Гематогенное инфицирование n = 40	Смешанное инфицирование n = 49
	1	2	3	4
Масса последа	440,50 (415,00–504,50)	456,00*3 (392,00–531,00)	430,00 (402,00–470,00)	451,00 (393,00–540,00)
Масса пуповины	30,50 (13,00–40,00)	32,00 (18,00–41,00)	28,50 (18,00–38,50)	45,50*2**1,3 (27,50–52,50)
Линейная масса пуповины	0,90 (0,72–1,17)	0,85*3 (0,70–1,11)	0,78*1 (0,65–0,87)	0,88*3 (0,65–1,04)
ППК	0,13 (0,12–0,14)	0,14*3 (0,12–0,15)	0,13 (0,12–0,14)	0,13 (0,12–0,15)

Примечание: * различия статистически значимы при p < 0,05, по отношению к группам 1, 2, 3; ** при p < 0,01, по отношению к группам1, 3.

Морфологическое исследование последа является «золотым стандартом» в определении инфицирования плаценты. Как видно из представленной табл. 4, распространение воспалительного процесса при восходящем и смешанном инфицировании носит ступенчатый характер. Вовлечение децидуальной ткани в воспалительный процесс отмечено у 68,29 % (n = 56) женщин при восходящем инфицировании и в 61,22 % (n = 30) случаев при смешанном инфицировании. Дальнейшая генерализация процесса до стадии фуникулита (3 стадии инфицирования) в этих же группах составила 18,29 % (n = 15) и 14,30 % (n = 7) со статистическими отличиями от 3 группы исследования (p < 0,05–0,01).

Таблица 4

Морфологические признаки инфицирования плаценты (абс., %)

Название качественного признака / группа	Без инфицирования n = 53	Восходящее инфицирование n = 82	Гематогенное инфицирование n = 40	Смешанное инфицирование n = 49
	1	2	3	4
Децидуит	-	56 (68,29 %)	-	30 (61,22 %)
Плацентит	-	32 (39,02 %)**3	1 (2,50 %)	30 (61,22 %)**2,3
Мембранит	-	42 (63,41 %)	-	22 (44,90 %)
Интервиллузит	-	30 (36,58 %)	-	23 (46,94 %)
Фунникулит	-	15 (18,29 %)**3	1 (2,50 %)	7 (14,30 %)*3
Базальный децидуит	-	-	37 (92,50 %)	44 (89,80 %)
Виллузит	-	-	34 (85,00 %)	37 (75,51 %)
Фибринозно-десквамативный интервиллузит	-	-	33 (82,50 %)**4	25 (51,02 %)
Лейкоцитарная инфильтрация диффузная	3 (5,66 %)	38 (46,34 %)**4	-	14 (28,57 %)
Лейкоцитарная инфильтрация локальная	7 (13,21 %)	35 (42,68 %)	20 (50,00 %)	28 (57,14 %)

Примечание: * различия статистически значимы при p < 0,05, по отношению к группе 3, ** при p < 0,01, по отношению к группе 2, 3, 4.

При гематогенном инфицировании базальный децидуит, виллузит и фибринозно-десквамативный интервиллузит выявлялись при морфологическом исследовании плаценты с частотой 92,50 % (n = 37), 85,00 % (n = 34), 82,50 % (n = 34) ($p^{3-4} < 0,01$). Поражение пуповины в виде фуникулита при гематогенном инфи-

цировании выявлялось крайне редко. При гематогенном инфицировании распространение инфекции было представлено только локальным поражением, то есть наблюдалось отграничение воспалительного очага.

Анализируя морфологические изменения последов в группе с признаками инфицирования по отношению к контрольной группе, доказано преобладание компенсаторно-приспособительных изменений в виде васкуляризации ворсин, гиперемии, синцитиокапилярных мембран, синцитиальных узлов в группе контроля. Инволюционно-дистрофические изменения, такие как наличие фибриноида, кальцификатов, псевдоинфарктов, фибро-бластической реакции, склероза ворсин и другое, признаки незрелости последа выявлялись во всех группах инфицирования. При возникновении смешанного инфицирования частота инволюционно-дистрофических изменении была значительно выше в сравнении с другими плацентами (p < 0,01) (табл. 5).

Таблица 5

Результаты морфологических изменений в последе у пациенток групп исследования (абс., %)

Название качественного признака / группа	Без инфицирования n = 53	Восходящее инфицирование n = 82	Гематогенное инфицирование n = 40	Смешанное инфицирование n = 49
	1	2	3	4
Атрофия трофобласта	5 (9,43 %)	10 (12,19 %)	8 (20,00 %)	14 (28,57 %)**1,2
Вакуольная дистрофия цитотрофобласта	44 (83,00 %)	76 (92,68 %)*1,**4	37 (92,50 %)*4	37 (75,51 %)
Задержка созревания ворсин	37 (69,81 %)**2,3	36 (43,90 %)	14 (35,00 %)	31 (63,26 %)*2,**3
Облитерационная ангиопатия	16 (30,19 %)	25 (30,48 %)	15 (37,50 %)	28 (57,14 %)*3, **1,2
Фиброз стромы ворсин	6 (11,32 %)*2	2 (2,44 %)	8 (20,00 %)**2	4 (8,16 %)
Фиброз ворсин	4 (7,55 %)	1 (1,22 %)**1,3,4	14 (35 %)*4,**1	8 (16,33 %)
Отложения фибриноида	13 (26,52 %)	21 (25,60 %)	18 (45,00 %)* 1,2,4	11 (22,45 %)
Флебит вен пуповины	3 (5,66 %)	3 (3,65 %)	0 (0,00 %)	16 (32,65 %)** 1,2
Хорангиоз	30 (56,60 %)*2	34 (41,46 %)	17 (42,50 %)	31 (63,26 %)*3,**2
Ангиоматоз	4 (7,55 %)	13 (15,85 %)*4	5 (12,5 %)	3 (6,12 %)
Гиперплазия трофобласта	8 (15,09 %)	11 (13,41 %)	11 (27,50 %)*2	2 (4,08 %)*1,2,**3

Примечание: * различия статистически значимы при p < 0,05, по отношению к группе 1, 2, 3, 4, ** при p < 0,01, по отношению к группам 1, 2, 3, 4.

В группах с инфицированием плаценты с высокой частотой выявлялись морфологические признаки плацентарной недостаточности (ПН).

В наших исследованиях компенсированная хроническая ПН у женщин контрольной группы обнаруживалась статистически значимо чаще, чем в других группах исследования (83,01 %, n = 44), при этом преобладала ее гиперпластическая форма (64,15 %, n = 34). Примерно четвертая часть пациенток в группах с восходящим и смешанным инфицированием на фоне инфекции имели первичную хроническую ПН в стадии субкомпенсации (p < 0,05), при этом преобладали гиперпластическая форма –46,34 % (n = 38) и 44,90 % (n = 22), и ангиоспастичекаяее формы (26,83 % (22) и 34,69% (n=17)). При смешанном инфицировании ангиоспастичекая форма ПН выявлялась у каждой трети женщин, т. е. была статистически значимо выше по отношению к группе без ПН (p < 0,05). При этой форме ПН были обнаружены морфологические признаки облитерационной ангиопатии стволовых ворсин хориона, варикозное нарушение вен, редукция капиллярного русла и малокровие терминальных ворсин (рис. 1).

Гипопластическая (ишемическая) форма, которая развивается на фоне ангиоспастической (гипертензионной) формы ПН, сопровождалась формированием инфарктов и острого нарушения плацентарного кровотока и преобладала в группе с восходящим инфицированием (20,73 %, n = 17; p < 0,05).

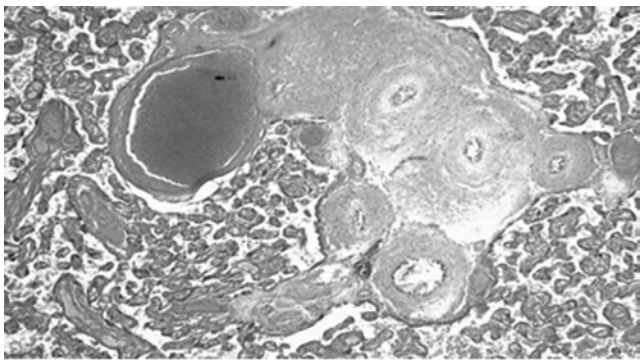

Рис. 1. Облитеративная ангиопатия – варикозное расширение вен стволовых ворсин. Окраска гематоксилином-эозином. X100

Анализ исходов беременности показал, что все плоды были рождены в доношенном сроке и с нормальной массой тела. Признаки внутриутробной асфиксииимели 9,76 % (n = 8) и 16,33 % (n = 8) ($p^{4-3} < 0,05$) новорожденных в группах с морфологическими признаками восходящегои смешанногоинфицирования. Задержку роста имели 14,63 % (n = 12) и 12,50 % (n = 5) ($p^{2-1} < 0,05–0,01$) новорожденных с морфологическими признаками восходящего и гематогенного инфицирования в плаценте. Внутриутробная инфекция была диагностирована только у 6,13 % (n = 3) и 5,0 % (n = 2) детей при смешанном и гематогенноминфицировании плаценты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологические изменения в плаценте выявлялись в группе без инфицирования околоплодной среды и во всех группах с внутриутробным инфицированием. При этом на ранних этапах патологии плацентации выявлялись компенсаторно-приспособительные реакции. Признаки инволюционно-дистрофических изменений преобладали в группах с гематогенным и смешанным инфицированием, и формировались, по-видимому, при продолжительном влиянии инфекции на плацентарную ткань. При этом необходимо учитывать, что на морфологические изменения в плацентевлияют и другие виды патологии беременности (преэклампсия, плацентарные нарушения и др.), а также эффективность компенсаторных реакций системы мать–плацента–плод.

Развитие воспалительного процесса в плаценте при восходящем и смешанном путях проникновения инфекциимело стадийный характер, и достигалов каждом третьем случае максимальной степени поражения – инфицирования пуповины.

Наличие инфекционного возбудителя в плаценте при восходящем и смешанном инфицировании на начальном этапе ее формирования привело, по-видимому, к развитию патологии ангиогенеза и прогрессированию признаков плацентарных недостаточности. Клиническим исходом данной патологии явилось развитие внутриутробной гипоксии у плода иасфиксии новорожденного в этих группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова, А. Э. Прогрессирующая плацентарная недостаточность и внутриутробная патология плода. Механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при беременности высокого риска. М. : Литтера, 2016. 208 с.
2. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова, А. Э., Мордовина И. И. Возбудители урогенитальных инфекций и состояние иммунного ответа во время беременности // Вестн. уральской мед. академ. науки. 2015. № 2. С. 19–24.
3. Цинзерлинг В. А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии. 2014. № 4. Т. 6. С. 5–10.
4. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э., Сус Л. А. Плацентарная и кардиоплацентарная недостаточность: современные методы функциональной диагностики патологии плода // Вестн. СурГУ. Медицина. 2016. № 2. С. 17–23.
5. Aagaard K. Ma J. Antony KM. et al. The placenta harbors a unique microbiome // Sci. Transl. Med. 2014. Vol. 6(237):237ra265.
6. Bin C., Molly J. S., Iris L., Indira U. Mysorekar Placental Microbiome and Its Role in Preterm Birth Neoreviews. 2014 Dec 1. Vol. 15(12): e537–e545. doi: 10.1542/neo.15-12-e537.
7. Han Y. W. Oral health and adverse pregnancy outcomes – what's next? // J. Dent. Res. 2011. Vol. 90(3). P. 289–293.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Синюкова Татьяна Александровна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: proles@bk.ru.

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Стародумова Валентина Анатольевна – врач-патологоанатом, Сургутская городская клиническая больница;e-mail: starodumova@list.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Sinyukova Tatiana Aleksandrovna – Postgraduate, Head of Pathophysiology and General Pathology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: proles@bk.ru.

Kasparova Angelika Eduardovna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Starodumova Valentina Anatolyevna – Pathologist, Surgut City Clinical Hospital; e-mail: starodumova@list.ru.