

Эхографическая и клиничко-морфологическая оценка плодно-плацентарного комплекса у беременных при плацентарной дисфункции и внутриутробной инфекции

С.М.Воеводин^{✉1}, Т.В.Шеманаева², А.И.Щеголев¹

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Произведен анализ ультразвуковых и клиничко-морфологических данных 45 случаев, осложненных плацентарной недостаточностью с наличием внутриутробной инфекции. Во всех случаях проведена патоморфологическая верификация плаценты. Определены ультразвуковые маркеры – предикторы начальных проявлений плацентарной недостаточности и внутриутробной инфекции.

Ключевые слова: беременность, нейроинфекция, кальцификаты, внутриутробная инфекция.

[✉]vovod37@yandex.ru

Для цитирования: Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Эхографическая и клиничко-морфологическая оценка плодно-плацентарного комплекса у беременных при плацентарной дисфункции и внутриутробной инфекции. Гинекология. 2015; 17 (5): 10–13.

Ultrasound and clinical-morphological evaluation of fetal-placental complex of pregnant women with intrauterine infection

S.M.Voevodin^{✉1}, T.V.Shemanaeva², A.I.Shchegolev¹

¹V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Analysis of ultrasound and clinical and morphological data of 52 cases complicated by placental insufficiency and the presence of intrauterine infection have performed. In all cases, pathomorphological verification of the placenta had carried out. Ultrasound markers-predictors of early complications of placental insufficiency and intrauterine infection had identified.

Key words: pregnancy, neuroinfection, calcifications, intrauterine infection.

[✉]vovod37@yandex.ru

For citation: Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I. Ultrasound and clinical-morphological evaluation of fetal-placental complex of pregnant women with intrauterine infection. Gynecology. 2015; 17 (5): 10–13.

В развитии плацентарной дисфункции играют важную роль инфекционные заболевания у женщин репродуктивного возраста. Инфекционные заболевания матери в силу разных путей проникновения к плоду (трансплацентарный, восходящий путь) способствуют развитию заболеваний у плодов и новорожденных, приводя к неблагоприятным перинатальным исходам [1–7]. Улучшение качества работы перинатальной службы привело к снижению ранней неонатальной смертности, однако без особых снижений антенатальных потерь, которые составляют 1/2 всех перинатальных потерь [3, 8]. При анализе исследований риска мертворождений одной из ведущих причин является инфекция (с преимущественно восходящим путем инфицирования плода) [9–14]. Увеличивается число женщин, откладывающих деторождение на период после 30 лет и приобретающих к этому возрасту достаточное количество хронических соматических заболеваний [7].

Целью настоящего исследования явилось определение начальных эхографических и клиничко-морфологических маркеров плацентарной дисфункции и внутриутробной инфекции (ВУИ) у плода.

Проведен ретроспективный анализ 347 эхографических исследований в 45 случаях беременностей, сопровождавшихся верифицированной ВУИ у плода, – основная группа. Контрольная группа сформирована из 32 женщин с физиологически протекающей беременностью. В анализе случаев использованы: данные ультразвуковой диагностики плацентарной недостаточности и ВУИ у плода, клиничко-морфологическая оценка состояния новорожденных, морфологическое и иммуногистохимическое исследование последа у женщин. Критерии исключения: многоплодная беременность,

беременность с наличием хромосомных заболеваний или пороков развития плода, тяжелая преэклампсия.

Гестационный срок, при котором происходило родоразрешение в основной группе, варьировал от 25 до 39 нед. В контрольной группе родоразрешение осуществлялось в доношенном сроке. Эхографическое обследование плодов произведено при помощи различных ультразвуковых приборов с использованием трансабдоминального и трансвагинального доступов датчиками частотой 3,5–7,5 МГц. Контроль состояния фетоплацентарного комплекса проводился с помощью инструментальных методов исследования, которые включали в себя: ультразвуковое исследование (фетометрию, плацентометрию, оценку количества околоплодных вод), доплерометрическое исследование кровотока в артериях пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке. Исследования проводились на сроках 12, 19–22 и 32–34 нед беременности, а также на сроках, требующих динамического наблюдения за состоянием плода. Состояние плодно-плацентарного кровотока определяли с помощью систоло-диастолического соотношения в указанных сосудах. Нарушения кровотока в основной группе диагностировались при выявлении увеличения численных значений систоло-диастолического соотношения выше 95% перцентилей его нормативных значений. Нарушение кровотока в средней мозговой артерии плода диагностировалось при выявлении снижения численных значений систоло-диастолического соотношения менее 5% перцентилей нормативных показателей [4, 13].

Макроскопическое изучение последов провели по стандартной методике. После макроскопического изучения последов из центральной зоны плаценты вырезали кусочки

Таблица 1. Состояние фетоплацентарной системы у беременных основной и контрольной групп по данным эхографического исследования				
Состояние фетоплацентарной системы	Контрольная группа (n=32)		Основная группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
Синдром задержки роста плода	–	–	21	46,7
Маловодие	–	–	20	44,4
Многоводие	1	3,1	–	–
Амниотические тяжи	–	–	5	11,1
Тромбоз межворсинчатого пространства	–	–	5	11,1
Инфаркты плаценты	–	–	10	22,2
Истончение плаценты	2	6,3	6	13,3

ткани, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование произвели на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. При иммуногистохимическом исследовании последа для изучения процессов капилляризации проанализирован показатель васкуляризации ворсин с CD34. Иммуногистохимическое исследование материала проводили на парафиновых срезах. В качестве статистической обработки полученных результатов использованы стандартные методы описательной и вариационной статистики с применением линейного регрессионного анализа. Как достоверный критерий различий рассматривали $p < 0,05$. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием статистических функций программы MS Excel'2000.

В основной группе синдром задержки роста плода 1-й степени выявлен у 15 (33,3%), синдром задержки роста плода 2-й степени – у 6 (13,3%) плодов. Маловодие отмечено в 20 (44,7%) случаях. В 17 (37,8%) наблюдениях маловодие явилось первичным маркером плацентарной дисфункции, следовательно, данный маркер возможно рассматривать в качестве предиктора нарушений, происходящих в плацентарном комплексе (табл. 1). В основной группе у 22 (48,9%) плодов выявлено снижение кровотока в артерии пуповины. У 3 (6,7%) плодов выявлен реверсный кровоток в артерии пуповины в сочетании с наличием реверсного кровотока в венозном протоке у 1 (2,2%) плода. Централизация кровотока отмечена у 4 (8,9%) плодов.

При эхографическом исследовании плаценты отмечено изменение эхогенности плацентарной ткани. Выявлены очаги повышенной эхогенности на фоне средней эхогенности плаценты размерами от 1 до 2 см в диаметре. Данные участки отмечены в основной группе у 10 (22,2%) и расценены как подозрительные на инфаркты.

У 11,1% отмечено наличие тромбоза межворсинчатого пространства с локализацией (преимущественно) по плодной поверхности плаценты.

Изменение толщины плаценты (истончение плаценты для данного срока гестации) выявлено в 6 (13,3%) наблюдениях у беременных основной группы. В нашем исследовании синдром задержки роста плода в 90,5% случаев сочетался с маловодием.

При проведении эхографического исследования у плодов основной группы определялись различные сочетания эхографических признаков, характерных для ВУИ у плода. Выявлены: неиммунная водянка плода (отеки подкожной клетчатки, гидроторакс и гидроперикард, асцит) в 26,7% (12 наблюдений), кальцификаты в паренхиматозных органах – 8,9% (4 случая), гиперэхогенный кишечник – 24,4% (11 случаев) и кардиомегалия в сочетании с кардиопатией – 26,7% (12 случаев). Отмечены различные сочетания приведенных ультразвуковых признаков (рис. 1, 2).

Отмечены разные проявления нейроинфекции (малые и тяжелые формы проявления). К данным признакам отнесены: гидроцефалия – 8,9%; кальцификаты в перивентрикулярной области мозга плода – 11,1%, минерализационная васкулопатия – 8,9%, субэпендимальные кисты в передних рогах боковых желудочков мозга (от 0,5 до 0,8 см) – 6,7% в сочетании с наличием септы в полости Верге.

У беременных основной группы выявлен высокий процент перенесенных детских инфекций – 60% (27 случаев). Среди экстрагенитальных заболеваний указанной группы



отмечены: заболевания органов дыхания (хронический бронхит, хронический тонзиллит, острая респираторно-вирусная инфекция) – у 19 (42,2%), мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит) – у 13 (28,9%).

Отмечена высокая частота прерывания беременности у женщин основной группы в анамнезе в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). У 20 (44,4%) беременных основной группы в анамнезе имели место искусственные аборты, при этом более 2 абортов отмечено у 7 (15,6%) женщин, у 5 (11,1%) – неразвивающаяся беременность. У женщин основной группы в 4,4% наблюдений в анамнезе установлено наличие самопроизвольного выкидыша на сроках 19 и 20 нед в сочетании в 2,2% случаев с гнойным хориоамнионитом. В 1 (2,2%) наблюдении выявлена антенатальная гибель плода на сроке 24 нед беременности. В контрольной группе указанных осложнений не выявлено.

В основной группе достоверно чаще встречались осложнения гинекологического анамнеза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Отмечена высокая частота хронического сальпингоофорита у 10 (22,2%), эктопии шейки матки – у 11 (24,4%), инфекций, передаваемых половым путем, – у 21 (46,7%).

При исследовании отделяемого из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции у беременных основной группы выявлены разные возбудители бактериальной инфекции. Так, *Mycoplasma hominis* обнаружены у 13 (28,9%) женщин, *Ureaplasma urealyticum* – 14 (31,1%), *Gardnerella vaginalis* – 11 (24,4%), *Chlamydia trachomatis* – 3 (6,7%). Носительство вируса простого герпеса 1 или 2-го типа выявлено в 11 (24,4%) случаях, цитомегаловируса – 9 (20%), папилломавируса – 5 (11,1%). При бактериологическом исследовании соскоба из цервикального канала у женщин основной группы выявлен рост *Enterococcus fae-*

Таблица 2. Оценка состояния новорожденного в основной и контрольной группах

Соматический статус	Контрольная группа (n=32)		Основная группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
Оценка по Апгар на 1/5 мин:				
• 8/9 баллов	32*	100%	3*	6,7
• 7/8 баллов	–	–	15	33,3
• 6/7 баллов	–	–	11	24,4
• 5/6 баллов	–	–	8	17,8
• 4/5 баллов	–	–	6	13,3
• 3/4 балла	–	–	2	4,4
Внутриутробная пневмония	–	–	25	55,6
Инфекция мочевыводящих путей	–	–	4	8,9
Энтероколит	–	–	5	11,1
Кандидоз кожи и кишечника	–	–	4	8,9
Конъюнктивит	–	–	3	6,7
Омфалит	–	–	3	6,7

*Значимость различий (p<0,05) при сравнении показателей основной и контрольной групп.

calis 9Log в 22,2% случаев, *Escherichia coli* 9Log – 11,1%, *Klebsiella pneumoniae* 8Log – 6,7%, *Streptococcus haemolyticus* 8Log – 8,9%, *Staphylococcus epidermidis* 9Log – 24,4%, *Candida glabrata* 9Log – 24,4%, *Staphylococcus hominis* – 2,2%.

Проведен анализ течения беременности в основной группе. Среди осложнений ранний токсикоз развился у 10 (22,2%) беременных основной группы. Первичная хроническая артериальная гипертензия выявлена в основной группе в 3 (6,7%) случаях. Угроза раннего выкидыша выявлена у 12 (26,7%) женщин. Наличие данного осложнения связано с присутствием инфекционного процесса, который при восходящем пути инфицирования может способствовать развитию сократительной деятельности матки, провоцируя угрозу выкидыша, а в дальнейшем – угрозу преждевременных родов, частота которой во II триместре составляла в основной группе 22 (48,9%). Истмико-цервикальная недостаточность отмечена у 22,2% (хирургическая коррекция проведена в 11,1% наблюдений). Среди других осложнений II триместра беременности отмечалось развитие анемии разной степени тяжести у 10 (22,2%) женщин. Наследственная тромбофилия (низкий риск) выявлена у 4 (8,9%) женщин. В III триместре угроза преждевременных родов отмечена у 10 (22,2%), а анемия разной степени тяжести – у 7 (15,6%). В основной группе обострение хронического цистита выявлено в 11,1%, обострение хронического пиелонефрита – у 3 (6,7%) женщин.

При оценке состояния новорожденных в основной группе выявлено, что масса тела новорожденных в среднем составила 2218,0±380 г, в контрольной группе – 3451±267 г, рост – 37,1±3,9 и 51±1,1 см соответственно. Отмечены статистически значимые изменения (p<0,05), связанные с ВУИ, у новорожденных основной группы (табл. 2).

При сравнении роста микробной флоры, обнаруженной у беременных основной группы при заборе материала из цервикального канала, у 19 (42,2%) женщин отмечено совпадение микробного роста, выявленного у новорожденных. Забор материала на микробиологическое исследование осуществлялся из зева, ануса, буккального соскоба и содержимого трахеи новорожденного.

В основной группе в 21 (46,7%) наблюдении установлено соответствие строения ворсинчатого дерева сроку беременности. Ускоренное созревание ворсинчатого дерева отмечено в 10 (22,2%) наблюдениях, а отставание созревания ворсинчатого дерева – в 14 (31,1%), при этом в структуре ворсинчатого дерева преобладали незрелые промежуточные ворсины. В 15 (33,3%) наблюдениях выявлены мелкие и крупные инфаркты ворсинчатого дерева, а в 8 (17,8%) – обнаружены крупные субхориальные тромбы, а также многочисленные скопления склерозированных ворсин и некрозы базальной пластинки. Признаки хронической маточно-плацентарной гипоксии (многочисленные мелкие терминальные ворсины с множеством синцитиальных почек) выявлены нами в 19 (42,2%) наблюдениях, острый

Рис. 3. Продуктивный виллозит. Ув. 200.

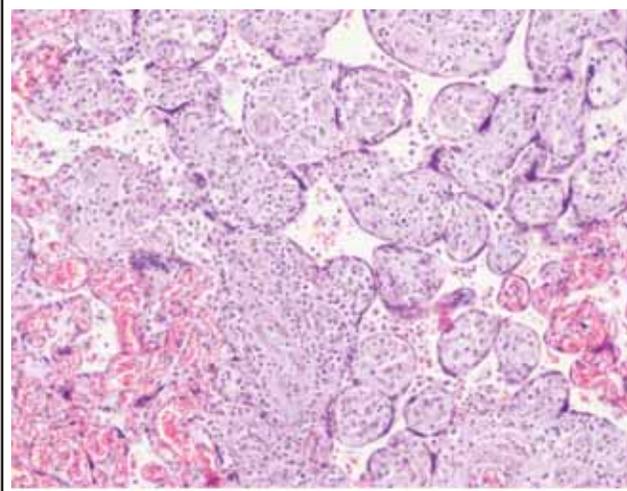
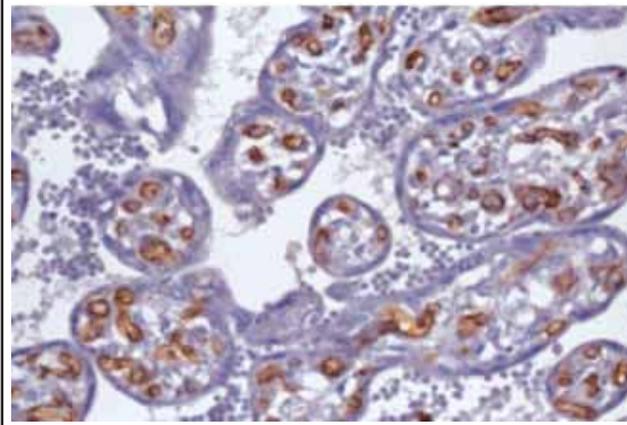


Рис. 4. Уменьшение количества капилляров ворсин и площади их сечения в плацентах при выраженной плацентарной дисфункции.



диффузный хориоамнионит – 18 (40%), острый некротический фунизит – 8 (17,8%), виллозит сосудов хориальной площадки – 20 (44,4%), острый диффузный базальный дедидуит – в 22 (48,9%); рис. 3.

В проведенном исследовании с помощью иммуногистохимического метода выявлено наличие экспрессии CD34 – маркера эндотелиальных клеток в цитоплазме эндотелия сосудов терминальных ворсин в основной группе. Экспрессия CD34 в эндотелии капилляров ворсин ткани плацент позволяет определить степень васкуляризации ворсины (удельную площадь сосудов ворсины). В результате проведенного морфометрического исследования гистологических препаратов плаценты установлено снижение показателей васкуляризации ее терминальных ворсин, что отражает формирование плацентарной гипоксии. Так, степень васкуляризации ворсин (K1) в контрольной группе составила 38,3±2,5% (рис. 4), в основной группе – 29,7±5,4% (p<0,05). При оценке экспрессии CD34 в эндотелии капилляров ворсин выявлено уменьшение количества и размеров проходящих в ворсинах капилляров в основной группе, особенно у женщин с декомпенсированной плацентарной дисфункцией.

Таким образом, обострение различных хронических инфекций в материнском организме, наличиеотягощенного акушерского анамнеза (привычное невынашивание беременности, медицинские аборт, хронические воспалительные заболевания органов малого таза и т.д.) повышают риск развития ВУИ и плацентарной дисфункции.

На основании полученных нами результатов выявлено, что в прогнозировании тяжелых вариантов течения плацентарной дисфункции инфекционного генеза существенное значение имеют ультразвуковые маркеры ВУИ в сочетании с развитием синдрома задержки роста плода и начальными

нарушениями фетоплацентарного кровотока. В каждом третьем случае отмечено наличие изменения околоплодных вод (маловодие). Указанный маркер может быть использован в качестве раннего предиктора плацентарной дисфункции. Наличие инфекционных осложнений в плацентарном комплексе в сочетании с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов в плацентарной ткани, происходящих на фоне дисфункции эндотелия, возможно, приводит к срыву адаптационных процессов фетоплацентарного комплекса. Экспрессия CD34 в эндотелии капилляров ворсин свидетельствует об измененной капилляризации в плаценте, происходящей в результате гипоксии, вероятно, обусловленной воздействием инфекционных агентов.

Литература/References

1. Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. Значение морфологического исследования последа в диагностике врожденных инфекций у новорожденных детей. *Мать и дитя: материалы III Российского научного форума*. М., 2001; с. 546–7. / *Bubnova N.I., Sorokina Z.Kh. Znachenie morfologicheskogo issledovaniia posleda v diagnostike vrozhdennykh infektsii u novorozhdennykh detei. Mat' i ditiia: materialy III Rossiiskogo nauchnogo foruma*. М., 2001; s. 546–7. [in Russian]
2. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критическом состоянии у плода. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 65–9. / *Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Dubova E.A. Ul'trazvukovaiia i kliniko-morfologicheskaiia otsenka platsentarnoi disfunktsii pri kriticheskom sostoianii u ploda. Gynecology*. 2013; 15 (5): 65–9. [in Russian]
3. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. *Лечащий врач*. 2011; 3: 2–9. / *Kuz'min V.N. Fetoplatsentarnaiia nedostatocnost': problema sovremennogo akushestva. Lechaschii vrach*. 2011; 3: 2–9. [in Russian]
4. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т. 1. Акушерство. Пер. с англ. под ред. А.И.Гуса. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / *Merts E. Ul'trazvukovaiia diagnostika v akusheстве i ginekologii. T. 1. Akushestvo. Per. s angl. pod red. A.I.Gusa. M.: MEDpress-inform*, 2011. [in Russian]

5. Макаров О.В., Аleshkin В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. МЕДпресс-информ, 2007; с. 464. / *Maكارov O.V., Aleshkin V.A., Savchenko T.N. Infektsii v akusheстве i ginekologii. MEDpress-inform*, 2007; s. 464. [in Russian]
6. Серов В.Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (7): 340–3. / *Serov V.N. Diagnostika i terapiia platsentarnoi nedostatocnosti. Rus. med. zhurn.* 2002; 10 (7): 340–3. [in Russian]
7. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. / *Sidel'nikova V.M., Antonov A.G. Prezhdevremennnye rody. Nedonosshennyi rebenok. M.: GEOTAR-Media*, 2006. [in Russian]
8. Туманов В.А., Баринаева И.В. Проблема антенатальных потерь. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2009; 9 (5): 39–45. / *Tumanov V.A., Barinaeva I.V. Problema antenatal'nykh poter'. Ros. vestn. akushestra-ginekologa*. 2009; 9 (5): 39–45. [in Russian]
9. Баринаева И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 3: 14–9. / *Barinaeva I.V., Kotov Yu.B., Kondrikov N.I. Kliniko-morfologicheskaiia kharakteristika fetoplatsentarnogo kompleksa pri antenatal'noi smerti ploda. Ros. vestn. akushestra-ginekologa*. 2013; 3: 14–9. [in Russian]
10. Серов В.Н. и др. Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью. *Акушерство и гинекология*. 2002; 3: 16–21. / *Serov V.N. i dr. Perinatal'nye iskhody u beremennykh s infektsionnymi zabolevaniiami i platsentarnoi nedostatocnost'iu. Akushestvo i ginekologiya*. 2002; 3: 16–21. [in Russian]
11. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002. / *Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal'nye infektsii. SPb: ELBI-SPb*, 2002. [in Russian]
12. Benirschke K, Burton CJ, Baergen RN. *Pathology of the Human Placenta*. Springer, 2012.
13. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 5th edition*. 2008.
14. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007; 65 (12 Pt 2): 194–202.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воеводин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, зав. отд. визуальной диагностики ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: voevod37@yandex.ru

Шеманаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: t.shemanaeva@rambler.ru

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, зав. 2-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ НЦАГиП им. В.И.Кулакова. E-mail: ashegolev@oparina4.ru