

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИН ПРИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В АНАМНЕЗЕ**

**Петрова М.Б., Харитоновна Е.А., Павлова Н.В., Костюк Н.В.**

*ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, e-mail: pmargo-2612@mail.ru*

Проведено комплексное ретроспективное исследование 72 беременных женщин и их плацент с целью выявления соотношения компенсаторно-приспособительных и дегенеративных изменений этого органа при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью и инфекциями мочевыделительной системы. Для оценки этих изменений изучены особенности организации различных компонентов плаценты, в том числе ультрамикроструктуры фибробластов ворсин плаценты. У 42 женщин до наступления беременности были диагностированы уреоплазмоз, микоплазмоз, вирус простого герпеса, кандидомикоз, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, папилломатоз, пиелонефрит, трихомониаз. Группа сравнения включала 30 женщин, не имеющих диагностированных ранее и в период наблюдения инфекций мочеполовых органов. При патоморфологическом исследовании плацент обеих групп женщин выявлены расстройства кровообращения, дистрофические и некротические процессы, которые могут служить морфологическим субстратом для развития фетоплацентарной недостаточности, а также компенсаторные процессы, обеспечившие рождение жизнеспособных детей. Степень их выраженности и частота встречаемости отличаются в сравниваемых группах женщин. Морфологическое исследование плацент свидетельствует о роли инфекционного фактора в возникновении структурных изменений, характерных для фетоплацентарной недостаточности. Установлено, что в плацентах этой группы женщин фиксировались некротические изменения ворсин хориона в сочетании с варьированием диаметра спиральных артерий и толщиной их стенки, набухание эндотелия. Ультрамикроскопически выявлена разная степень выраженности коллагенизации стромы ворсин, что определяется доминированием преимущественно фиброцитов с угасающей функцией и признаками апоптоза их ядер. Своевременная и рациональная профилактика урогенитальных, в том числе скрытых инфекций, позволит снизить негативный эффект фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность; урогенитальные инфекции; структура плаценты; ворсины плаценты, фибробласты.

## **MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PLACENTA OF WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY AND UROGENITAL INFECTIONS IN THE ANAMNESIS**

**Petrova M.B., Kharitonova E.A., Pavlova N.V., Kostiuk N.V.**

*Tver State Medical University, Tver, e-mail: pmargo-2612@mail.ru*

A complex retrospective study of 72 pregnant women and their placentas was conducted to determine the ratio of compensatory-adaptive and degenerative changes of this organ in pregnancy complicated by fetoplacental insufficiency and infections of urogenital system. In order to evaluate these changes the features of the organization of various components of the placenta including the fibroblasts of the placenta villi were studied. Ureoplasmosis, mycoplasmosis, herpes simplex virus, candidamycosis, toxoplasmosis, cytomegalovirus infection, papillomomatosis, pyelonephritis, trichomoniasis were diagnosed in 42 women before the pregnancy. In 30 women of the group of comparison the infections of the urogenital organs were not diagnosed before and during the period of observation. In the pathomorphological study of the placenta of women of both groups the circulatory disorders, dystrophic and necrotic processes that can serve as a morphological substrate for the development of fetoplacental insufficiency was founded. At the same time there were the compensatory processes in placenta that ensured the birth of viable children. The degree of their expression and frequency of occurrence were different in the compared groups of women. Morphological study of placenta indicates the role of the infectious factor in the development of structural changes characteristic for fetoplacental insufficiency. In the placentas of this group of women the necrotic changes in chorionic villi in combination with the variation of the diameter of the spiral arteries, the thickness of their walls and swelling of the endothelium were founded. Ultramicroscopic investigation showed a different degree of collagen formation processes in the villi stroma which is determined by the predominance of fibrocytes. Timely and rational prophylaxis of urogenital infections will reduce the negative effect of fetoplacental insufficiency.

Keywords: fetoplacental insufficiency; urogenital infections; structure of placenta; placenta villi; fibroblasts.

Изучение механизмов формирования фетоплацентарной недостаточности является актуальной проблемой, поскольку по данным литературы встречается при невынашивании беременности в 50–77 %, гестозе – в 32 %, сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25–45 %, у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, – более чем в 60 % наблюдений [1]. Одной из причин этой патологии являются урогенитальные инфекции, частота которых достигает 30–35 % среди стационарных больных и обуславливает неблагоприятные перинатальные исходы [2, 3]. Эти инфекции очень вариабельны. Наряду с хорошо исследованными ярко выраженными формами этих заболеваний, все чаще выявляются другие их варианты, характеризующиеся скрытым хроническим течением [3, 4].

**Цель исследования** состояла в выявлении соотношения компенсаторно-приспособительных и дегенеративных изменений плаценты при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью и инфекциями мочевыделительной системы. Для оценки указанных изменений были изучены особенности организации различных компонентов плаценты, в том числе ультрамикроструктуры фибробластов ворсин плаценты у женщин с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью и инфекциями в анамнезе.

**Материал и методы исследования.** Материалом исследования данной работы являлись биоптаты плацент 72 беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью. Наблюдаемых пациенток разделили на две группы. Первая группа (группа сравнения) включала 30 женщин, не имеющих диагностированных ранее и в период наблюдения инфекций мочеполовых органов. Во вторую группу вошли 42 женщины, у которых до наступления настоящей беременности были диагностированы уреоплазмоз (36,5 %), микоплазмоз (20,3 %), вирус простого герпеса (13,5 %), кандидомикоз (12,2 %), токсоплазмоз (9,5 %), цитомегаловирусная инфекция (6,8 %), папилломатоз (4,1 %), пиелонефрит (4,1 %), трихомониаз (2,7 %).

Для изучения микроскопической и ультрамикроскопической структуры компонентов плаценты проведен анализ биоптатов плацент в сравниваемых группах. Известно, что нормальный и патологический морфогенез плаценты к окончанию гестации имеет определенные гистологические признаки, которые проявляются во всех зонах плаценты – центральной, парацентральной и краевой. Плотность упаковки активных структур в ворсинах с преобладанием капилляров синцитиальных «почек» уменьшается по направлению от центра к периферии, при этом происходит увеличение фибриноидной субстанции, стромального компонента ворсин, расширение межворсинчатого пространства. Именно поэтому В.И. Краснопольский определяет центральные зоны как наиболее важные в

функциональном и морфо-диагностическом отношении участки плаценты [6]. Учитывая это, взятие образцов проводили из центральной плаценты через всю ее толщу, в случайном порядке из них вырезали кусочки размером 2×1см. Биоптаты фиксировали в нейтральном 10 % формалине, проводили в изопропиловом спирте с добавлением ТритонX15 (коммерческое название – IsoPrep) и заливали в гомогенизированную парафиновую среду Histomix. Гистологические срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Патоморфологическое исследование и фоторегистрация полей зрения проводилась с помощью системы оптического тринокулярного микроскопа OlimpusCX-41, цифровой фотокамеры OlimpusE-330 и персонального компьютера с предустановленным морфологическим программным обеспечением ImageScopeL и BioVision.

Фиксация, осмирование и заключение в эпоксидную смолу образцов плаценты для изучения особенностей ее ультраструктурной организации проводились по общепринятой методике [7]. Полутонкие и ультратонкие срезы изучались с помощью электронного микроскопа LVEM 5. Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ MicrosoftExcel.

**Результаты и обсуждение.** Ретроспективный анализ историй родов показал, что средний возраст обследованных женщин составил 27 лет, варьируя от 16 до 40 лет. У 14,1 % пациенток первой группы настоящая беременность осложнялась угрозой прерывания, что в 1,6 раза реже по сравнению с беременными второй группы. Среди женщин второй группы 17,6 % в разное время лечились от двух заболеваний, три заболевания в анамнезе перенесли 6,8 % женщин. При изучении встречаемости экстрагенитальной патологии у сравниваемых групп установлено, что заболеваниями выделительной системы неинфекционного генеза пациентки второй группы страдали в 7,8 раз чаще по сравнению с женщинами группы сравнения. По данным ультразвукового исследования у женщин с урогенитальными инфекциями в анамнезе значительно чаще выявлялась тенденция как к многоводию (56,2 % против 23,7 % в первой группе), так и к маловодию (10,3 % и 4,2 % соответственно).

При изучении случаев выявления синдрома задержки внутриутробного развития плода установлено, что при беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью и инфекциями мочеполовых путей в анамнезе, данное осложнение присутствовало у 4 женщин, тогда как в первой группе не встречалось. Фетоплацентарная недостаточность явилась причиной хронической внутриутробной гипоксии плода у 10,8 % наблюдаемых первой группы, тогда как во второй группе наличие этой патологии плода было отмечено в 5,6 чаще.

Проведенная нами статистическая обработка данных частоты и структуры аномалий родовой деятельности показала их достоверное преобладание у женщин с фетоплацентарной

недостаточностью с урогенитальными инфекциями в анамнезе. Так, у рожениц второй группы почти в 4 раза чаще наблюдался патологически выраженный прелиминарный период, в 2,5 раза – слабость родовой деятельности, в 4,9 раз – дискоординация родовой деятельности по сравнению с пациентками первой группы. В этой же группе чаще встречалась патология сократительной деятельности матки. Кроме того, у женщин второй группы в 2,4 раза чаще отмечался преждевременный разрыв плодных оболочек, что отражалось на большей продолжительности безводного периода. Не вызывает сомнения, что влияние на плод различных факторов определяет состояние ребенка при рождении и особенности его адаптации в раннем неонатальном периоде. Так, нами показано, что средняя оценка новорожденных по шкале Апгар как на первой, так и на пятой минутах после рождения в первой группе выше на 6,4 % и 5,2 % соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что количество новорожденных с удовлетворительным состоянием при рождении во второй группе женщин было в 2,9 раза ниже по сравнению с первой группой. Это позволяет предположить значительное снижение адаптационных возможностей у детей, рожденных от матерей с перенесенными ранее инфекциями мочеполовых путей. Количество детей как с гипотрофией (2,6 %), так и с массой тела 4 кг и более (7,7 %) у женщин в первой группе было меньше числа новорожденных с аналогичными характеристиками во второй группе и составило 16,5 % и 12,8 % соответственно.

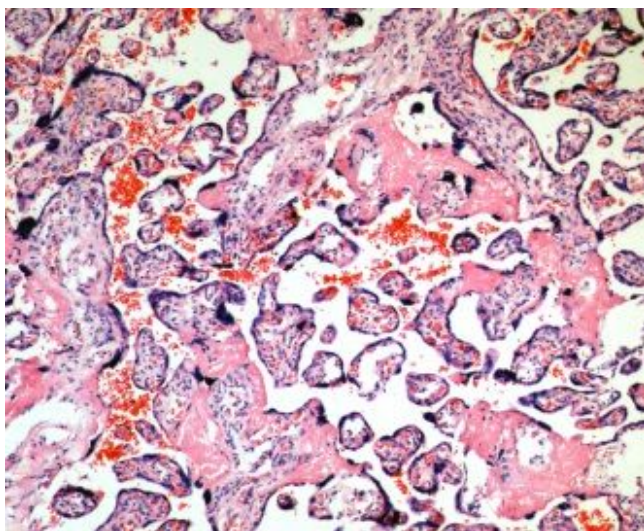
По данным литературы [8], наличие у беременной очагов инфекции, особенно «скрытой», является фактором риска для развития различных патологических состояний не только плода, но и новорожденного. Причем, наряду с острой инфекцией у плода может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса. Заключение о частоте инфекционной перинатальной патологии выносятся чаще всего ретроспективно, на основании выявления больных детей. Тотальный скрининг на перинатально значимые инфекции не проводится ни в одной стране мира. Искажению показателей инфицированности, заболеваемости, риска вертикальной передачи возбудителей способствует и отсутствие микробиологического мониторинга всех плодов при прерванной беременности, мертворожденных, плацент во всех случаях проявления патологии во время беременности и наличия урогенитальной инфекции в анамнезе [8]. Результаты нашего исследования подтвердили негативное влияние на развитие плаценты, плода и новорожденного инфекционных агентов матери. В раннем перинатальном периоде достоверно чаще у детей, рожденных женщинами второй группы, регистрировались осложнения, такие как аспирационный синдром, транзиторная гипербилирубинемия, синдром дыхательных расстройств, перинатальное поражение ЦНС, последствия родовой

травмы. На второй этап лечения было отправлено 3 ребенка из первой группы и 8 новорожденных из второй группы, что составило 4,6 % и 15,2 % соответственно.

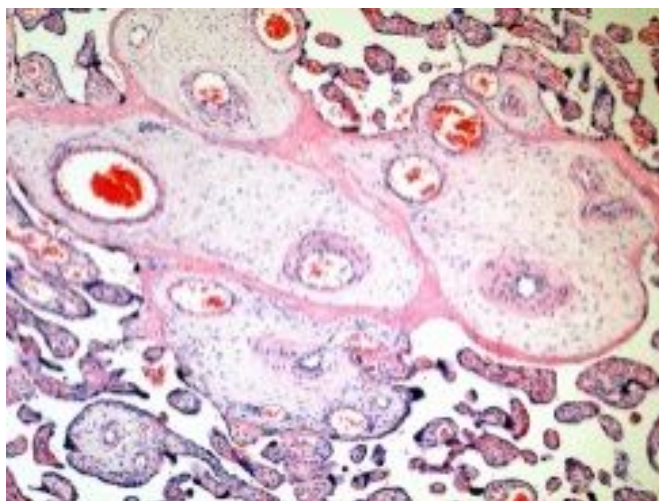
При морфологических исследованиях, проведенных нами, в плацентах женщин с фетоплацентарной недостаточностью выявлены структурные изменения, связанные с расстройствами кровообращения, инволютивно-дистрофическими изменениями, а также компенсаторными процессами. Среди патоморфологических изменений, происходящих в плаценте при фетоплацентарной недостаточности, отмечалось уменьшение количества кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах, фибриноидное перерождение эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов, отложения фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, коллагенизация стромы, редукция объема межворсинчатого пространства, инфаркты, увеличение симпластических почек с признаками дистрофии, морфологическая незрелость плаценты, доминирование промежуточных ворсин. Вместе с тем степень выраженности этих изменений отличалась в биоптатах плацент сравниваемых экспериментальных групп.

При микроскопических исследованиях обращало на себя внимание нарушение созревания ворсинчатого хориона, незначительные воспалительные изменения очагового характера. Значительно, по сравнению с плацентами группы сравнения, снижены объем сосудистого русла, количество капилляров и их общая площадь в концевых ворсинах. Объем микропатологии возрастал особенно в центральной и парацентральной зонах. Некротические изменения ворсин хориона выражены более ярко по сравнению с последами группы женщин с фетоплацентарной недостаточностью без выявленных ранее урогенитальных инфекций (рис. 1). В материнской части плаценты, наряду с полнокровными артериями, выявлялись суженные, стенки которых значительно утолщены, а эндотелий «набухший». Также отмечались отек трофобласта и расширение слоя фибриноида (рис. 2). Воспалительные изменения представляли собой очаговую инфильтрацию лимфоцитами, плазматическими клетками с небольшой примесью нейтрофилов и макрофагов в хориальной и базальной пластинках, в плодных оболочках (хориоамнионит), в строме средних и концевых ворсин.

В отдельных полях зрения выявлялись единичные, небольшие по размеру петрификаты. Данные гистологические изменения обусловили нарушение питания плода, гипоксии и, соответственно, развитие фетоплацентарной недостаточности.



*Рис. 1. Ворсины хориона с выраженными некротическими изменениями. Группа 2.  
Окраска гематоксилином и эозином. ×100*



*Рис. 2. Материнская часть плаценты. Часть спиральных артерий полнокровные, остальные – сужены, стенки утолщены, эндотелий «набухший», трофобласт отечный.  
Группа 2. Окраска гематоксилином и эозином. ×100*

Компенсаторные процессы в плаценте проявлялись умеренным или большим количеством синцитиальных узелков пролиферативного типа, хорошо развитых синцитиокапиллярных мембран, увеличением количества децидуальных клеток в базальной пластинке и септах с наиболее крупными ядрами, а также гиперплазией капилляров концевых ворсин.

В хориальной пластинке при фетоплацентарной недостаточности соединительная ткань выглядела уплотненной, содержала много волокнистых структур, объединенных в пучки, идущих перпендикулярно ходу ворсины. Среди них были расположены фибробласты и макрофагоподобные клетки с пенистой цитоплазмой и фестончатыми краями.

Фибробласты центральной части ворсины лежали свободно, контактировали своими отростками, вблизи сосудов уплощались, вытягивались, группировались, подстилая базальную мембрану.

Выявленная при фетоплацентарной недостаточности женщин второй группы меньшая коллагенизация хориальных ворсин плаценты объясняется данными ультрамикроскопического исследования. Преобладающими элементами в строме ворсин были фибробласты на терминальной стадии их онтогенеза – фиброциты. Их ядра имели резко очерченные фестончатые края, перинуклеарное пространство выражено неравномерно. Гетерохроматин выявлялся под внутренней мембраной ядра широкой полосой, эухроматин был распределен равномерно лишь в центральной части ядра, что свидетельствовало о низкой функциональной активности генетического материала. Канальцы гранулярного эндоплазматического ретикулума, характерные для активных фибробластов, частично лизированы, заполнены содержимым средней и низкой электронной плотности. Значительные по протяженности участки канальцев не содержали фиксированных рибосом. Элементы пластинчатого комплекса обнаруживались фрагментарно. Митохондрии имели неправильную форму из-за частичного лизиса внутренней, а, иногда, и наружной мембран.

Однако в строме ворсин плаценты этой группы женщин обнаруживались и зрелые фибробласты, характеризовавшиеся высокой метаболической активностью. Ядра этих клеток крупные, четко отграничены от цитоплазмы двумя мембранами кариолеммы. Перинуклеарное пространство было хорошо выражено на всем ее протяжении. Каналы цитоплазматического ретикулумагранулярного типа расширены, характеризуются средней электронной плотностью содержимого, так как наполнены раствором синтезированных белков. По сравнению с фиброцитами, цитоплазматическая сеть канальцев занимала значительный объем цитоплазмы, причем плотность их расположения была высокой. Визуализировались диктиосомы аппарата Гольджи, причем обращало на себя внимание присутствие большого количества микропузырьков, наполненных содержимым, сходным по составу и плотности с содержимым цистерн, что свидетельствовало об активной концентрационной функции этой органеллы. Митохондрии средних размеров были распределены равномерно по всей цитоплазме. Их многочисленные кристы хорошо развиты. Единично встречались и молодые фибробласты, ядра которых имели округлую или овальную форму. В кариоплазме преобладал эухроматин, гетерохроматин был распределен диффузно, что свидетельствует о начальных этапах высокой синтетической активности, характеризующих как ростовые процессы молодых, так и функциональные процессы зрелых фибробластов. В каждом ядре встречались 1–2 четко очерченных ядрышка. Цитоплазма

отличалась слабо развитыми каналами эндоплазматического ретикулула, свободно располагающимися рибосомами и редкими цистернами аппарата Гольджи.

Вместе с тем, электронномикроскопическое изучение биоптатов плацент женщин с фетоплацентарной недостаточностью без выявленных инфекций в анамнезе показало, что популяция фибробластов была представлена небольшим количеством клеток, которые находились на разных стадиях дифференцировки. Преобладали фибробласты, характеризующиеся высокой метаболической активностью. Их специфическими признаками являлись особенности строения ядра и органелл. В частности, ядра клеток имели довольно крупные размеры с небольшими впячиваниями кариолеммы. Эухроматин равномерно распределялся в кариоплазме ядра, а гетерохроматин локализовался преимущественно под кариолеммой. Мембраны кариолеммы были связаны с канальцами цитоплазматического ретикулула. В цитоплазме обнаруживались митохондрии овальной формы с частично деградированы микрестамии матриксом средней электронной плотности. Эндоплазматическая сеть была представлена канальцами с узкими полостями, мембраны которых содержали фиксированные рибосомы. В межклеточном пространстве выявлялись формирующиеся волокна коллагена, располагающиеся вдоль длинной оси клетки.

Кроме того, обнаруживались и фибробласты ранних стадий своего онтогенеза, характеризующиеся небольшими размерами, веретеновидной формой и незначительным объемом цитоплазмы. В центре фибробласта располагалось ядро овальной формы, в котором визуализировались одно-два небольших ядрышка. Перинуклеарное пространство ядерной оболочки хорошо выявлялось. Гетерохроматин в кариоплазме был распределен относительно равномерно. Степень развития органелл отражало ограниченную функциональную активность этой популяции фибробластов. Цитоплазматическая гранулярная сеть развита слабо и занимала ограниченные участки цитоплазмы. Рибосомы преимущественно были фиксированы на мембранах цитоплазматического ретикулула. Свободные рибосомы и полисомы хаотично локализовались в гиалоплазме. Единичные митохондрии имели средние размеры, их внутренние мембраны образовывали немногочисленные и неглубокие инвагинации. Компоненты комплекса Гольджи – цистерны и микропузырьки находились вблизи ядра.

**Заключение.** Таким образом, при патоморфологическом исследовании плацент обеих групп женщин был подтвержден поставленный во время беременности диагноз «Фетоплацентарная недостаточность». Были выявлены расстройства кровообращения, дистрофические и некротические процессы, которые могут служить морфологическим субстратом для развития фетоплацентарной недостаточности, а также компенсаторные процессы, обеспечившие рождение жизнеспособных детей [5]. Выявленные изменения в



плаценте являлись неспецифическими, но степень их выраженности и частота встречаемости отличалась в сравниваемых группах женщин. Данные, полученные при морфологическом исследовании плацент, свидетельствовали о роли инфекционного фактора в возникновении структурных изменений, характерных для фетоплацентарной недостаточности [2, 3, 5]. Установлено, что в плацентах женщин второй группы имелись некротические изменения ворсин хориона. В материнской части плаценты часть спиральных артерий были полнокровны, остальные сужены, их стенки утолщены, эпителий отличался набуханием. Кроме того, отмечался отек трофобласта и расширение слоя фибриноида. Встречались единичные, небольшие по размеру петрификаты. Все это приводило к нарушению трофики и газообмена плода и, соответственно, развитию фетоплацентарной недостаточности.

Ультрамикроскопическое исследование стромы ворсин показало разную степень выраженности их коллагенизации. В плацентах первой группы женщин доминировали зрелые фибробласты, обладающие признаками высокой коллагенсинтетической активности, тогда как в биоптатах второй экспериментальной группы обнаруживались преимущественно фиброциты с угасающей функцией и проявлениями апоптоза ядра и органелл цитоплазмы.

Инфекции беременных в сочетании с плацентарной недостаточностью приводят к серьезным осложнениям не только во время вынашивания ребенка и родов, но и после них. Поэтому ранняя диагностика, своевременная и рациональная профилактика, патогенетически обоснованная терапия беременных с инфекциями, в том числе и скрытыми, в сочетании с плацентарной недостаточностью позволяют снизить частоту материнской, перинатальной и ранней неонатальной заболеваемости.

### Список литературы

1. Акушерство [Текст]: национальное руководство / ред. Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
2. Баранова О.В., Копцева А.В., Виноградов А.Ф. и др. Патогистологические и ультрамикроскопические особенности фетоплацентарного комплекса у недоношенных детей различного гестационного возраста. [Текст] / О.В. Баранова и [др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5(4). – С.1434-1436.
3. Евсеева З.П., Сагамонова К.Ю., Палиева Н.В. и др. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода [Текст] / З.П. Евсеева и [др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – № 3. – С.12-15.

4. Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В. Современные представления о внутриутробной инфекции [Текст] / Н.Е. Кан, Н.В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С.3-5.
5. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Баранова О.В. и др. [Текст] / Ультрамикроскопические особенности фетоплацентарного комплекса у недоношенных детей различного гестационного возраста / А.В. Копцева и [др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-10. – С. 1942-1946.
6. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц [Текст] / В.И. Краснопольский и [др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – № 5. – С.87-95.
7. Петрова М.Б., Харитоновна Е.А., Павлова Н.В. и др. Морфологические реакции регенерата кожи в условиях применения цитокинов [Текст] / М.Б. Петрова и [др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-6. – С. 1102-1105.
8. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. и др. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода [Текст] / И.С. Сидорова и [др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 5-8.