

**О.А. ПУСТОТИНА, Н.И. БУБНОВА, Л.С. ЕЖОВА, Т.Б. МЛАДКОВСКАЯ
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО
КОМПЛЕКСА ПРИ МНОГО- И МАЛОВОДИИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА**

Цель исследования: выявление механизмов нарушения объема околоплодных вод при инфекционном поражении фетоплацентарного комплекса (ФПК) на основании результатов морфологического исследования последа и цитологической характеристики околоплодных вод

Учреждение: ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

Материал исследования: 215 женщин с доношенной одноплодной беременностью: 25 – практически здоровых, 190 – высокого инфекционного риска (34 – с маловодием, 44 – с многоводием, 112 – с нормальным объемом околоплодных вод), их новорожденные дети и последы. 69 проб околоплодных вод, полученных амниоцентезом во время кесарева сечения.

Методы исследования: клиничко-anamнестические, функциональные, микробиологические, цитологические, морфологические, статистические.

Результаты исследования: установлено, что патология объема околоплодных вод у женщин высокого инфекционного риска развивается на фоне осложненного течения беременности; у каждой третьей – сопровождается осложненными родами; 72% детей (в 2,4 раза больше, чем при нормальном объеме) рождаются с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции (ВУИ), задержкой внутриутробного развития и другими неонатальными осложнениями.

Много- и маловодие инфекционного генеза возникает на фоне выраженных морфологических изменений последа: при маловодии преобладают циркуляторные и дистрофические расстройства, способствующие нарушению кровоснабжения ФПК, при многоводии – воспалительные и дистрофические изменения, препятствующие всасыванию жидкости из амниотического пространства. Особенно неблагоприятны - дистрофические изменения в структурах плаценты: в трети наблюдений они сопровождаются нарушением кровообращения по данным доплерометрии, в 59% - хронической гипоксией, задержкой развития плода. За счет десквамации дистрофически измененных амниоцитов в околоплодных водах повышается цитоз, и у 46% детей реализуется ВУИ. При гнойном воспалении в плодных оболочках резко повышается число полиморфноядерных лейкоцитов и появляется микрофлора, что сопровождается развитием аспирационной пневмонии у новорожденного.

Заключение: много- и маловодие инфекционного генеза развивается на фоне выраженных морфофункциональных изменений последа и значительно повышает риск неонатальных осложнений, в том числе - реализации ВУИ.

Общеизвестно, что категория женщин, имеющая инфекционно-воспалительные заболевания, является наиболее уязвимой по развитию осложнений гестационного процесса [1, 3, 5]. Одним из невыясненных вопросов остается изучение взаимосвязи инфекционного поражения ФПК с нарушением регуляции объема околоплодных вод и развитием много- или маловодия [4, 7-9]. Целью исследования явилось выявление механизмов изменения объема околоплодных вод при инфекционном поражении ФПК на основании результатов морфологического исследования последа и цитологической характеристики околоплодных вод.

Материал и методы исследования

В период с 2002 по 2005 гг. в НИЦ АГиП нами было обследовано 215 женщин с доношенной одноплодной беременностью и их новорожденных детей. В контрольную группу вошло 25 условно здоровых беременных, с неосложненным течением беременности, родивших здоровых детей. 190 беременных с инфекционно-

воспалительными заболеваниями мочеполовых органов (хронический пиелонефрит, цистит, эндометрит, сальпингоофорит, вагинальная инфекция) и/или перенесших вирусную инфекцию (респираторную, герпетическую, цитомегаловирусную) во время беременности составили группу высокого инфекционного риска (основная группа). У 34-х женщин основной группы беременность осложнилась маловодием и у 44-х – многоводием. Все случаи патологии объема околоплодных вод развились на 32-35 нед беременности после клинических и/или лабораторных проявлений острой или обострения хронической инфекции у матери (пиелонефрит, цистит, респираторно-вирусные заболевания, герпес- и/или цитомегаловирусная инфекция), нередко сочетавшейся с вагинальной инфекцией. Объем околоплодных вод устанавливался при ультразвуковом исследовании в третьем триместре беременности путем определения максимального вертикального кармана. Размер максимального вертикального кармана > 8 см расценивался как многоводие, < 5 см - как маловодие.

Морфологическое исследование последа включало макроскопическое, морфометрическое, гистологическое, гистохимическое и бактериоскопическое исследования. На первом этапе проведено сравнение результатов, полученных в контрольной и основной группах. На втором - проанализированы гистологические изменения последа у 120-и родильниц основной группы: при наличии маловодия (25), многоводия (28) и нормального объема околоплодных вод (57).

У 69-и женщин основной группы во время операции кесарева сечения путем амниоцентеза забирались пробы околоплодных вод для цитологического исследования. В препаратах, приготовленных по методу Романовой-Младковской [6] и окрашенных по Романовскому-Гимзе, в световом микроскопе при увеличении $\times 900$ в каждом из 10-и полей зрения производился подсчет количества лейкоцитов и остальных клеток, обозначенных нами термином «цитоз» (эритроциты не учитывались), а также наличие микрофлоры. Статистическая обработка полученных результатов проводилась непараметрическими методами с расчетом относительных величин, критериев χ^2 Пирсона и χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Результаты исследования и их обсуждение.

Обследуемые группы не отличались по возрасту, количеству беременностей и родов. В контрольной группе во всех случаях беременность протекала без осложнений, и родились здоровые дети. В основной группе при анализе инфекционной заболеваемости обнаружено, что наиболее часто (у 68% беременных) выявлялись нарушения микробиотоза половых путей и/или вагинальная инфекция: вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, хламидиоз, стрептококк группы В или их сочетание; 25% женщин страдали инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевых путей; 24% - перенесли острые респираторно-вирусные заболевания, обострение цитомегало- и/или герпесвирусной инфекции во 2-3 триместрах; у 64% - имело место сочетание выше перечисленной патологии. Каких-либо отличий в структуре и частоте инфекционной, а также соматической заболеваемости при патологическом и нормальном объеме околоплодных вод мы не выявили. Практически у всех беременных высокого инфекционного риска (95%) имелся отягощенный гинекологический анамнез: у 72% - инфекционно-воспалительные заболеваний половых органов, у 32% - анатомические особенности матки (пороки развития, рубцы после кесарева сечения или консервативной миомэктомии, миоматозные узлы), у 21% - различные эндокринные нарушения. У 38% женщин имел место отягощенный акушерский анамнез, при этом каждая 4-я страдала привычным невынашиванием беременности. Физиологическое течение данной беременности отмечено только у каждой 4-й женщины с нормальным объемом околоплодных вод. Нарушения объема всегда сочетались с другими осложнениями гестационного процесса: угрозой прерывания беременности (64%), гестозом (44%), хронической гипоксией плода (30%), задержкой развития плода (15%) и др. Основное количество женщин (61%) были первородящими и родоразрешены путем операции кесарева сечения (58%). Частота осложненных родов составила 26%.

Все роды закончились рождением живых доношенных детей, средняя масса тела и рост которых в исследуемых группах не отличались. Неонатальные осложнения (ВУИ, задержка внутриутробного развития, неонатальная желтуха, постгипоксические осложнения) имели место у 48% новорожденных группы высокого инфекционного риска. При патологическом объеме околоплодных вод число больных детей было в 2,4 раза выше, чем при нормальном объеме, и составило: 71% - при маловодии ($p < 0,05$) и 73% - при многоводии ($p < 0,005$). При этом с ВУИ родилось детей в 2,4-2,7 раза больше (56% - при маловодии и 61% - при многоводии) ($p < 0,05$; $p < 0,005$). Таким образом, как много-, так и маловодие при беременности высокого инфекционного риска значительно повышает риск неонатальных осложнений и является прогностическим фактором реализации ВУИ у новорожденного.

Морфологическое исследование последа показало, что толщина и масса плаценты в контрольной группе и высокого инфекционного риска достоверно не отличались и составили в первом случае, соответственно, $33,3\pm 3,2$ мм и 548 ± 112 г, во втором - $33,9\pm 4,2$ мм и 525 ± 94 г. Результаты гистологического исследования выявили высокую частоту воспалительной инфильтрации и циркуляторных нарушений в последе, как у здоровых родильниц, так и в группе высокого инфекционного риска (табл.1), что сочетается с данными других авторов [2, 10, 11]. Воспалительная инфильтрация тканей последа, встречающаяся у 64% женщин контрольной группы, была представлена небольшим количеством очагов продуктивного воспаления, в основном, локализирующихся в базальной мембране плаценты и/или децидуальном слое плодных оболочек. Циркуляторные нарушения проявлялись полнокровием и стазами в сосудах ворсин, мелкими очагами кровоизлияний и тромбозов в межворсинчатом пространстве, наличием мелких белых инфарктов в ткани плаценты.

В последах женщин группы инфекционного риска воспалительная инфильтрация встречалась в 1,3 раза чаще, чем в контрольной и носила более выраженный и распространенный характер, нередко затрагивая все структуры плаценты и/или слои плодных оболочек ($p < 0,001$) (рис.1). Наличие признаков продуктивного воспаления в последе прогнозировало развитие клинических проявлений ВУИ у 44% новорожденных. Циркуляторные расстройства в последах данной группы выражались множественными мелкими и/или крупными очагами кровоизлияний, инфарктов, тромбоза, а также наличием афункциональных зон, сужением межворсинчатого пространства (рис.2 а, б, в).

В отличие от контрольной группы, у большинства (67%) ($p < 0,001$) женщин высокого инфекционного риска имелись выраженные дистрофические изменения в элементах ворсинчатого хориона (рис.2 г, д, е). При этом выявлялись отложения фибриноида в ворсинах и межворсинчатом пространстве, склероз стромы и стенок сосудов ворсин, что приводило к нарушению васкуляризации последних; часто выявлялась патология созревания ворсинчатого дерева. Сочетание воспалительной инфильтрации с выраженными дистрофическими изменениями и нарушением созревания ворсинчатого дерева в 48% случаев сопровождалось развитием ВУИ у новорожденного, тогда как при отсутствии этих изменений – в 2,2 раза реже. Это подтверждает данные других научных исследований [1, 5, 11] о связи риска внутриутробного инфицирования плода с выраженностью патологических изменений в структурах последа, возникающих под действием инфекта.

Одним из чувствительных тестов прогнозирования реализации ВУИ у новорожденного является состояние цитограмм проб околоплодных вод, полученных при операции кесарева сечения. У 91% родильниц, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности, в цитограммах отмечался высокий цитоз (> 6 клеток, в среднем, в поле зрения), что сочеталось с наличием ВУИ у 46% детей. Цитоз составляли, в основном, десквамированные амниоциты, а также эпителиальные клетки плода. Гистологическое исследование плодных оболочек показало, что слущивание клеток амниотического эпителия обусловлено их дистрофическими и некробиотическими изменениями на фоне очагового или диффузного банального и/или продуктивного воспаления в различных слоях оболочек. При низком цитозе (< 6 клеток, в среднем, в поле зрения) все дети родились здоровыми. Повышение числа лейкоцитов (> 1 , в среднем, в поле зрения) и появление микрофлоры сочеталось с распространенным очаговым или диффузным экссудативным воспалением в плодных оболочках. Это сочеталось с развитием врожденной пневмонии у новорожденного.

Сравнительный анализ гистологических изменений в последе в группе высокого инфекционного риска с показателями состояния ФПК (ультразвуковое исследование, доплерометрия кровотока в плаценте, кардиотокография плода) показал, что наиболее неблагоприятными для развития плода и течения беременности являются выраженные изменения ворсинчатого хориона в виде склероза стромы и стенок сосудов ворсин. Почти

в трети наблюдений они проявлялись нарушением кровообращения в плаценте по данным доплерометрии, в 59% - задержкой развития и/или хронической гипоксией плода.

При развитии патологии объема околоплодных вод частота и выраженность воспалительных, циркуляторных и дистрофических изменений в последе увеличились по сравнению с группой с нормальным объемом околоплодных вод ($p < 0,05$; $p < 0,001$), возросло число наблюдений с признаками функциональной недостаточности последа (табл.2). При маловодии достоверно ($p < 0,05$) чаще (в 92% исследований), чем при нормальном и увеличенном объеме околоплодных вод встречались циркуляторные расстройства в виде крупных и/или мелких множественных очагов белого инфаркта, кровоизлияний в межворсинчатом пространстве; имелись афункциональные зоны, сужение межворсинчатого пространства. Это свидетельствовало об ухудшении кровообращения в материнской части плаценты. Наиболее характерными для многоводия оказались воспалительные изменения, которые проявлялись выраженной воспалительной инфильтрацией стенок сосудов, стромы ворсин, скоплением нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов в межворсинчатом пространстве. Это сочеталось с патологическими изменениями ворсинчатого дерева в виде склероза стромы ворсин и стенок сосудов, сужением просвета последних. Циркуляторные нарушения отмечались нами в каждом втором исследовании (табл.3).

Изучение морфологических изменений плодных оболочек показало, что характерным для маловодия (рис.3а) является их истончение, наличие дистрофических изменений амниотического эпителия (в 100% наблюдений), сужение компактного слоя (в 48%) и слоя цитотрофобласта (в 76%), присутствие широкого слоя фибриноида (в 48%). Воспалительные изменения в 60% исследований представлены париетальным децидуитом. При многоводии (рис.3б) плодные оболочки преимущественно утолщены, главным образом, за счет выраженного отека компактного слоя (в 93% исследований) ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Цитотрофобласт и децидуальный слой имеют нормальную толщину или резко сужены. Слой фибриноида в 93% случаев не определяется. Кроме того, выявляется ($p < 0,05$) выраженная воспалительная инфильтрация, в трети случаев распространяющаяся на всю толщу оболочек. Это приводит к нарушению транспорта околоплодных вод из амниотического пространства, что в свою очередь сопровождается сдавлением структур оболочек околоплодными водами и тем еще более усугубляет нарушение их обмена. Клетки амниотического эпителия так же, как и при маловодии, находятся в состоянии дистрофии, некробиоза, некроза и десквамации.

Следует отметить, что в ряде случаев гистологические изменения в последе при мало- и многоводии носят сходный характер. Это свидетельствует, согласуясь с данными литературы [7, 12], о комплексном взаимодействии всех компонентов ФПК в регуляции объема околоплодных вод. Тем не менее, обычно при маловодии преобладают циркуляторные расстройства в последе, отражающие нарушение кровоснабжения ФПК, а также дистрофические изменения ворсинчатого дерева. Для многоводия более характерна распространенная воспалительная инфильтрация плаценты и плодных оболочек, сочетающаяся с выраженными склеротическими изменениями сосудов и стромы ворсин, препятствующими всасыванию жидкости из амниотического пространства.

Таким образом, у беременных с много- и маловодием, страдающих инфекционной патологией, в 100% наблюдений имеются воспалительные изменения в последе, в 71% - циркуляторные и в 84% - дистрофические. Полученные данные показывают, что много- и маловодие инфекционного генеза формируется на фоне значительных морфо-функциональных нарушений в последе и прогнозируют высокий риск неонатальных осложнений.

Таблица 1 Гистологическая характеристика последа (%)

	Группа
--	--------

Изменения в последе	Контрольная (n=25)	Основная (n=190)
Воспалительные:	64	86
- базальный децидуит	44	81*
- виллузит, интервиллезит	8	31
- васкулит, эндovasкулит	12	48
- плацентит	-	30**
- париетальный децидуит	32	80*
- хориоамнионит	-	29**
Циркуляторные нарушения	40	61
Дистрофические изменения	-	67**

Примечание: здесь и в табл.2 * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ (при сравнении с группой контроля)

Таблица 2 Морфофункциональная характеристика последа в группе высокого инфекционного риска (%)

Морфофункциональные нарушения	Объем околоплодных вод	
	Нормальный (n=112)	Патологический (n=78)
Воспалительная инфильтрация	72	100**
- плацентит/хориоамнионит	20	47*
Циркуляторные нарушения	46	71*
Дистрофические изменения	58	83*
Нарушения кровообращения в плаценте по данным доплерометрии	14	24
Хроническая гипоксия / задержка развития плода	32	53

Таблица 3 Гистологические изменения в последе группы высокого инфекционного риска при много- и маловодии (%)

Изменения в последе	Маловодие (n=25)	Многоводие (n=28)
Воспалительные	100	100
- плацентит / хориоамнионит	36	57
Циркуляторные нарушения	92*	50
Дистрофические изменения	88	79

Примечание: * - $p < 0,05$ (при сравнении с многоводием)

Рис.1. Воспалительная инфильтрация в последе группы высокого инфекционного риска. Здесь и в рис. 2, 3 окраска гематоксилином и эозином.

(а – виллузит, интервиллезит, васкулит, эндovasкулит, б – мембранит)

Рис.2. Циркуляторные нарушения (а - инфаркт, б - кровоизлияния, в – сужение межворсинчатого пространства) и дистрофические изменения (г – фибриноидное превращение стромы ворсин, д – склероз сосудистой стенки и стромы ворсин, е – гиповаскуляризация ворсин) в последе группы высокого инфекционного риска

Рис.3. Гистологическая структура плодных оболочек при маловодии (а) и многоводии (б) инфекционного генеза.

Рис.1

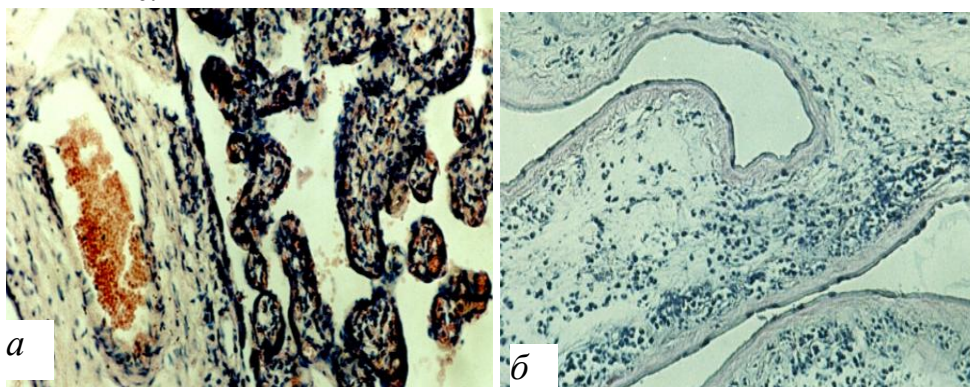
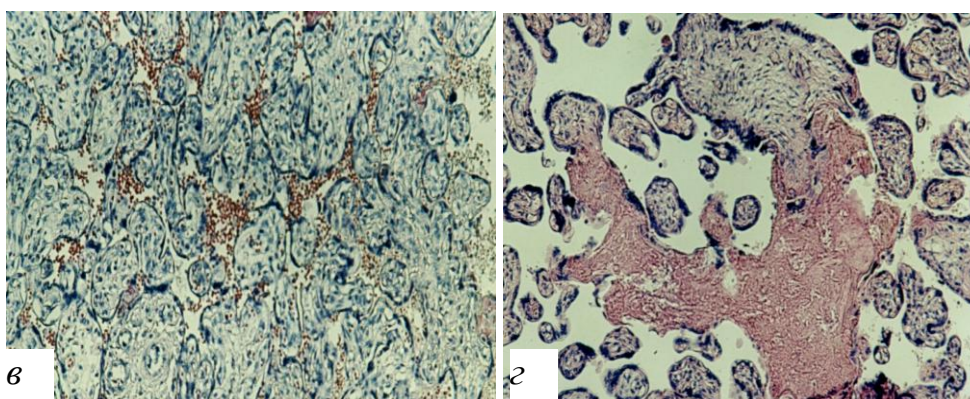
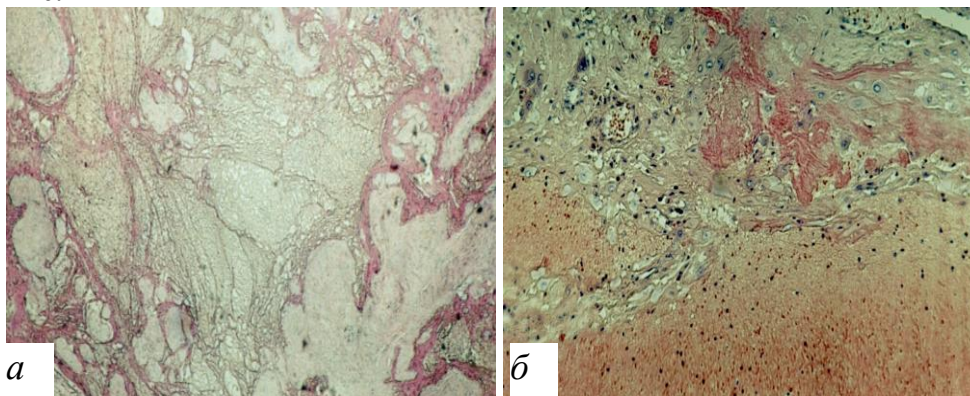


Рис.2



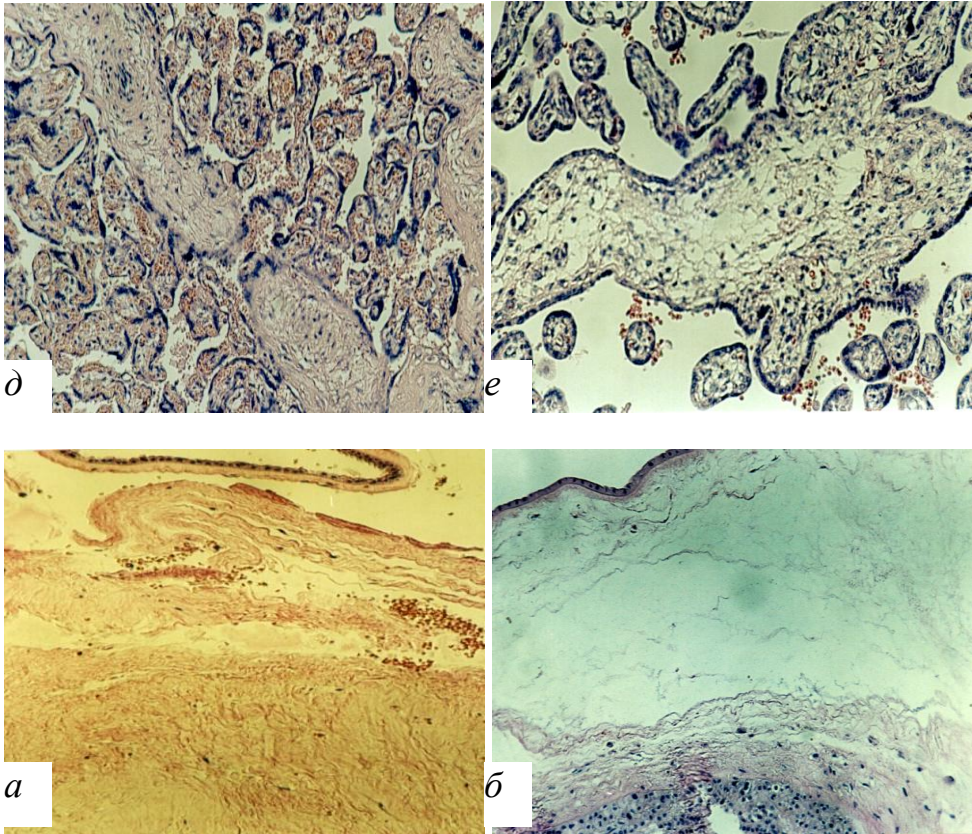


Рис.3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внутриутробное развитие человека: рук. для врачей / Под ред. Милованова А.П., Савельева С.В. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
2. Волощук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 315 с.
3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве / М.: Триада-Х, 2004. – 176 с.
4. Кондратьева Е.Н. / Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 34 с.
5. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: рук-во для врачей / М., 2004. – 494 с.
6. Романова Л.К., Младковская Т.Б. Способ приготовления препаратов из клеточной взвеси бронхоальвеолярных смывов для определения эндопульмональной цитограммы / Удост. на рац. предл. №27183. – 1984. – НИИ МЧ СССР.
7. Brace R.A. // Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 40. – P. 280-289.
8. Faber J.J., Anderson D.F. // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. 236-242.
9. Farina A., Rizzo N., Di Luzio L., et al. // Am. J. Perinatol. - 1999. – Vol. 16. – P. 217-221.
10. Fox H. // Midwifery. – 1991. – Vol. 7. – P. 31-39.
11. H. Fox. Pathology of the placenta / London, 1978. – 491 p.
12. Gilbert W.M., Eby-Wilkens, Tarantal A.F. // Obstet.Gynecol. – 1997. – Vol.89. – P. 462-465.