

В.А. ЦИНЗЕРЛИНГ В.Ф. МЕЛЬНИКОВА

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

**Вопросы патогенеза, морфологической диагностики
и клинико-морфологических сопоставлений**



**РУКОВОДСТВО
ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

В. А. ЦИНЗЕРЛИНГ, В. Ф. МЕЛЬНИКОВА

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

**Вопросы патогенеза,
морфологической диагностики и
клинико-морфологических сопоставлений**

Практическое руководство

«Элби СПб»
Санкт-Петербург
2002

Рецензенты:

— доктор медицинских наук, профессор Рыбакова Маргарита Григорьевна — заведующая кафедрой патологической анатомии СПб Государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, главный патологоанатом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

— доктор медицинских наук, профессор Эрман Лев Владимирович — заведующий кафедрой поликлинической педиатрии СПб Государственной Педиатрической медицинской академии, главный педиатр Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

— доктор медицинских наук, профессор Гуркин Юрий Александрович — заведующий кафедрой детской и подростковой гинекологии ФУВ СПб Государственной Педиатрической медицинской академии

— доктор медицинских наук, профессор Беляева Тамара Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии СПб Государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, ведущий научный сотрудник НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отто.

Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф.

Перинатальные инфекции. (*Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений*). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с. илл.

ISBN 5-93979-043-7

В руководстве на основании собственного многолетнего опыта и анализа литературы приводятся подробные сведения об инфекционной патологии в системе мать—плацента—плод. Особое внимание уделяется принципам диагностики заболеваний, вызванных наиболее распространенными в настоящее время возбудителями (хламидиями, микоплазмами, вирусами из семейства герпеса, респираторными и другими) и оценке этих поражений для прогноза состояния плода.

Руководство может представить интерес для акушеров-гинекологов, перинатологов, педиатров, инфекционистов и патологоанатомов.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время демографические показатели России являются крайне неблагоприятными для страны. В последние годы при сохранении довольно высокого уровня общей смертности (15,6 на 1000 населения в 2001) отмечается крайне низкий показатель рождаемости — 9,1 (в среднем по России в том же году). Эти обстоятельства приводят к существенному сокращению населения в подавляющем большинстве регионов нашей страны. По официальным статистическим данным население России в 1999 году сократилось по сравнению с предшествующим годом почти на 412 тыс. чел. Всего за 7 лет (1992—98) суммарная численность россиян сократилась на 2 млн. чел. Очевидно, что коренное улучшение ситуации возможно лишь при разрешении целого комплекса социальных, экономических, психологических и медицинских вопросов.

Среди главных демографических показателей важнейшее место занимает младенческая смертность. Хотя за последние десятилетия в нашей стране ее и удалось довольно существенно снизить (с 205,2 в 1940 г.; 88,3 в 1950 г. и 23,0 в 1970 до 14,7 в 2001 году), она должна быть расценена как довольно высокая по сравнению с большинством развитых стран (в Финляндии — 4,0; Японии — 4,2; Германии — 5,3; Франции — 5,9, США — 8,0). На определенные перспективы по снижению этого показателя указывают и значительные его колебания в регионах нашей страны (от 9,4 в Санкт-Петербурге до 25,6 в Ингушетии). Хотя на показатель младенческой смертности безусловно влияют разнообразные факторы, не связанные с медицинским обслуживанием населения, необходимо отметить, что и в пределах сходных по многим факторам регионов могут наблюдаться достаточно четкие различия по этому показателю. Крайне неблагоприятна статистика о частоте нормально протекающих родов, которая в стране снижается (в 1990 — 47,6%, в 1999 — 31,1%). Можно предположить, что истинная ситуация еще хуже, поскольку цифры наиболее обеспеченных медицинской помощью регионов ниже средних по стране (Москва — 25,1%, Санкт-Петербург — 27,5%), в то время как статистика по Ингушетии (с максимальным уровнем младенческой смертности) дает относительно благополучный показатель — 51,7%.

Нельзя не отметить и весьма высокий, также имеющий тенденцию к росту показатель недонашиваемости, составивший (на

1000 живорожденных) в 1985 г. 53,4, а в 1997 — уже 61,7. Тревожит и довольно высокий уровень детской инвалидности, в первую очередь за счет глубокой задержки нервно-психического развития (не менее чем 2-3 на 10000 детей), сведений о частоте средне-тяжелых и легких форм этих состояний нет.

Очевидно, что для снижения младенческой смертности и детской инвалидности важнейшее значение имеет разработка мер профилактики в отношении развития ряда заболеваний, наиболее часто выступающих в качестве их причин. К сожалению, уровень диагностической, в том числе патологоанатомической, работы в отдельных регионах существенно колеблется, что приводит к невозможности воспринимать данные официальной статистики о причинах младенческой смертности в России в качестве абсолютно достоверных. Кроме того, приводимые цифры обычно относятся к большим группам заболеваний, нередко целым классам МКБ. Тем не менее представляется возможным отметить, что в 1998 году из 21 097 вошедших в официальную статистику страны случаев младенческой смертности 8945 приходится на «отдельные состояния перинатального периода», 5187 — на врожденные аномалии, 1781 — на пневмонии, 481 — на сепсис, 350 — на болезни нервной системы и органов чувств. Не имея возможности исчерпывающе охарактеризовать первоначальные причины и этиологию перечисленных процессов, можно с уверенностью говорить, что их значительная часть может быть связана с инфекционной патологией последа. Более точные представления могут быть получены только при детальном анализе выборочных материалов. По данным Санкт-Петербурга (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002) значительная часть наблюдений с асфиксией, пневмопатиями, врожденными пневмониями, сепсисом обусловлена разнообразными внутриутробными инфекциями, в определенной мере обязательно поражающими послед.

Послед является провизорным органом, обеспечивающим развитие и рождение жизнеспособного плода. Нормальная плацента осуществляет доставку плоду кислорода, питательных и минеральных веществ из крови матери путем простой диффузии или активного транспорта, расщепление и синтез веществ на уровне трофобласта. Она продуцирует стероидные и полипептидные гормоны, а также выполняет барьерную функцию. Этот орган является составной частью сложной системы мать—плацента—плод и обеспечивает существование и развитие чужеродного для матери по антигенной структуре зародыша. Очевидно, что практически все стороны как внутриутробного развития эмбриона и плода, так и постнатального существования новорожденного (а иногда и ребенка более старшего возраста) прямо или косвенно зависят от состояния последа.

Исключительно большое значение в современной медицине придается и проблеме «скрытых» урогенитальных инфекций. Даже если исключить конъюнктурный, сугубо коммерческий интерес к этой патологии, можно говорить о важности как практических, так и теоретических аспектов этой проблематики. В весьма многочисленной литературе, посвященной урогенитальным инфекциям, основное внимание уделяется вопросам диагностики (преимущественно с помощью ПЦР и ИФА) и лечения. Многие другие вопросы, в том числе касающиеся роли плаценты при внутриутробном инфицировании, практически вовсе не рассматриваются.

В последнее время ни у кого не вызывает сомнения и исключительно большое значение, которое имеют в патологии детского возраста внутриутробные инфекции. Кроме уже достаточно хорошо изученных тяжелых форм этих заболеваний, нередко вызывающих летальные исходы в перинатальном периоде, все большее внимание начинают привлекать и другие их варианты, характеризующиеся не столь ярким, но весьма длительным течением, приводящим к разнообразной соматической и неврологической патологии.

Работы по инфекционной перинатологии тесно связаны с именем члена-корр. РАМН проф. А. В. Цинзерлинга (1923-1995) и его учеников. На протяжении многих лет школа А. В. Цинзерлинга широко изучала внутриутробные инфекции и плацентиты, в первую очередь вызванные различными видами микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum*), вирусами герпеса (HSV-1 и 2 типов) и хламидиями (*C. trachomatis*). Морфологические изменения, обусловленные этими возбудителями, были изучены и подробно описаны Александром Всеволодовичем с сотрудниками впервые в мире. Установлено, что вызываемые ими изменения принципиально однотипны в различных тканях и имеют диагностическое значение. Выявлен ряд новых приоритетных фактов, доказана вероятная роль внутриутробных инфекций в возникновении части врожденных пороков развития, преждевременного рождения, недоношенности и незрелости. Получены важные данные о характере поражения последа и о процессах компенсации, происходящих в нем. Александр Всеволодович обосновал возможность ориентировочной цитологической диагностики микоплазмоза, хламидиоза и герпеса в мазках из шейки матки и уретры у женщин, позволяющей при наличии клинических показаний начать этиотропное лечение. В 90-е годы А. В. Цинзерлингу удалось разработать и внедрить в жизнь систему широкомасштабных срочных исследований последа, направленных на выявление групп риска среди новорожденных и родильниц.

Несмотря на значительное число публикаций А. В. Цинзерлинга и его сотрудников, посвященных проблеме плацентитов и внутриутробных инфекций, в том числе ряд крупных статей, опублико-

ванных как в отечественной, так и зарубежной печати (Zinserling A. V., 1982; Zinserling A. V. et al., 1986), а также монографиях (Цинзерлинг А. В., Буду Г. А., 1986; Цинзерлинг А. В., 1993), целый ряд вопросов остался недостаточно освещенным. Так, не полностью опубликованы материалы, выполненной при консультации А. В. Цинзерлинга докторской диссертации В. Ф. Мельниковой (1992). Кроме того, на кафедре патологической анатомии Санкт-Петербургской Педиатрической медицинской академии был выполнен и целый ряд других диссертационных исследований (С. Д. Поповым, Н. М. Богдановой, Е. П. Федотовой), посвященных отдельным аспектам разбираемой темы. Часть других диссертационных исследований (А. В. Голубевой, М. В. Васильевой, А. В. Колобова) близятся к завершению.

Налаженные под руководством А. В. Цинзерлинга массовые морфологические исследования последов продолжаются в Санкт-Петербурге на протяжении уже более 9 лет и позволили получить значительный объем данных, имеющих важное теоретическое и практическое значение. В руководстве приводятся сведения, полученные в результате многолетнего успешного прогнозирования состояния новорожденных и их матерей с широким использованием компьютерных технологий. Эта работа проводилась заведующим Новгородским областным отделением детской патологии и заведующим кафедрой патологии института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого М. Л. Офенгеймом и его сотрудниками (Г. М. Рябинкиным, Е. Ф. Горбуновым, В. Е. Ермиловым, Е. В. Шачневым). Весьма важным является также оперативное информирование о результатах всех заинтересованных клиницистов. Диспансеризация детей и женщин, отнесенных по результатам гистологического исследования последов к группам риска в Новгороде, привела к значительному снижению показателя младенческой смертности на включенной в анализ территории. Точность прогноза составляет 72%, а реализация фактора риска с ухудшением состояния новорожденного возможна в течение первого месяца жизни, что позволяет осуществлять раннюю диагностику внутриутробного инфицирования бактериями и грибами. Результаты исследований последов определяют лечебную тактику. В связи с исследованием последов в г. Новгороде отмечается снижение младенческой смертности с 20,6% в 1986 г. до 8,4% в 2000 г. В районах Новгородской области, где не проводилось прогнозирование, младенческая смертность была выше. При прогнозировании из новорожденных групп риска в 1988 г. умерло 8,7%, а в 1995 г. — 2,1%. Необходимо отметить, что аналогичные работы нигде в мире никогда не проводились.

В литературе в довольно многочисленных исследованиях трех последних десятилетий получены новые сведения по ультраструктуре и иммуногистохимии синцитио- и цитотрофобласта, клеток стромы, эндотелия и капилляров ворсин, плодных оболочек. Это послужило основанием для провозглашения плацентологии отдельной дисциплиной, по которой регулярно проводятся международные конгрессы и симпозиумы, издается международный журнал *Placenta*. Однако, сведения об инфекционных поражениях последа, приводимые даже в самых полных и авторитетных руководствах (Говорка Э., 1970; Fox H., 1978; Benirschke K., Kaufmann P., 1995; Potter E., 1997), очень краткие и неполные. В отечественной литературе заслуженным авторитетом пользуются монографии прежних лет Ю. В. Гулькевича с соавт. (1968), З. П. Жемковой и О. И. Топчиевой (1973), Н. И. Цирельникова (1980), М. В. Федоровой, Е. П. Калашниковой (1986), которые либо не содержат подробных сведений об инфекционной патологии, либо серьезно устарели. А. П. Милованов (1999) в своем единственном за последние годы руководстве, посвященном патологии последа, о плацентитах и внутриутробных инфекциях приводит лишь чрезвычайно краткие и не всегда точные сведения.

Проблема внутриутробных инфекций достаточно широко обсуждается в периодической литературе, но обобщающие работы почти отсутствуют. Немногочисленные монографии прежних лет С. М. Беккера (1963), Ю. В. Гулькевича с соавт. (1968); А. П. Казанцева и Н. И. Поповой (1980) на сегодняшний день в значительной степени устарели. Сведения о внутриутробных инфекциях в последнем издании руководства Potter (1997) в значительной мере базируются на данных прошлых лет.

Все сказанное побудило нас обобщить имеющиеся материалы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМФ	— аденозин монофосфат
ВУИ	— внутриутробные инфекции
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПр	— врожденные пороки развития
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГМТ	— гуанидин монофосфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГХ	— иммуногистохимия (иммуногистохимическое исследование)
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФ	— иммунофлюоресцентная (микроскопия)
ММО	— мягкие мозговые оболочки
ОРИ	— острые респираторные инфекции
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РБТЛ	— реакция бласттрансформации лимфоцитов
РВ	— респираторные вирусы
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РС	— респираторно-синцитиальная (инфекция, вирус)
РСК	— реакция связывания комплемента
СТ	— синцитиотрофобласт
ФВ	— фуксинофильные включения
ФГА	— фитогемагглютинин
ХГ	— хорионический гонадотропин
ЦАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦН	— циклические нуклеотиды
ЦНС	— центральная нервная система
ЦТ	— цитотрофобласт
ЭМ	— электронная микроскопия
IL	— интерлейкин(ы)
Th	— лимфоциты Т-хелперных популяций

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ И ФУНКЦИИ ПОСЛЕДА

1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ПОСЛЕДА

Плацента является провизорным органом, обеспечивающим развитие зародыша и рождение жизнеспособного плода. Ее весьма разнообразные физиологические функции направлены на поддержание полноценного плодно-материнского обмена, включающего не только доставку плоду энергетических веществ и выведения продуктов обмена, но и защиту его от вредных влияний матери и внешней среды (Говорка Э., 1970). В плаценте осуществляется газообмен, синтез белков, продукция и транспорт гормонов, депонирование биологически активных веществ и токсинов, а также выделительная функция, наряду с коррекцией свертывающей системы крови и иммунной регуляцией в системе мать — плод. Все эти функции обеспечиваются каскадом процессов, удерживающих в равновесии развивающийся зародыш и мать (Говорка Э., 1970; Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986).

Морфологические описания последа и попытки связать его функции с определенными структурами имеют длительную историю. Представления о строении и функции последа стали складываться еще в глубокой древности. Ряд авторов указывают, что уже в архиве древнеегипетского фараона Аменхотепа IV обнаружены подробные описания плаценты его наследника с попытками предсказать будущее младенца. В последующие столетия внимание к плаценте оказалось несколько сниженным. При морфологическом описании приводились сведения лишь о ее форме, размерах и топографии прикрепления пуповины. После начала микроскопического периода в морфологии было изучено гистологическое строение плаценты, наиболее значителен вклад Т. Langhans. Первые гистологические описания патологии плаценты относятся к концу прошлого века. Обобщение полученных результатов привело к попытке создания

модели строения плаценты, из которых наиболее ранними являются модели Klein (1890) и Bumm (1898). По их представлениям ворсинчатый хорион плаценты в пределах одной плацентарной доли напоминает ствол дерева, исходящий из плацентарной пластинки, ветви которого могут достигать децидуальной оболочки или свободно оканчиваться в межворсинчатом пространстве. Артериальная кровь при этом поступает в межворсинчатое пространство через устья в базальной пластинке или септах, а венозная — оттекает по краевым синусам и устьям в базальной пластинке. История последующего изучения вопроса подробно приведена в монографии Э. Говорка (1970).

Ранние классические представления о структуре плаценты имели несомненно важное практическое значение и явились толчком к дальнейшему морфофункциональному изучению этого органа. Уже в работах J. B. Boyd и W. Y. Hamilton (1967), в которых они подвергли критике раннее представление о котиледоне, как основной структурной единице плаценты, являющейся разветвлением единственной стволовой ворсины, вводится новое понятие — субкотиледон, который складывается из 3—5 более мелких долек. Однако котиледон в литературе по-прежнему рассматривается как основная структурно-функциональная единица плаценты. Основание котиледона закреплено на хориальной пластинке, а в дистальном отделе якорные ворсины соединяют его с базальной пластинкой. Предложено также новое толкование функционально-структурной единицы плаценты — плацентон, который помимо котиледона включает в себя септы и участок базальной пластинки, ограничивающий котиледон.

Изучение последа в разные сроки беременности позволило получить представление о динамике развития структур данного органа. В работах многих исследователей, в том числе и Э. Говорки (1970), R. Kaufmann (1982), П. Г. Светлова (1957), Н. И. Цирельникова (1980) и др. достаточно подробно прослежены стадии ангиогенеза. В раннем периоде ангиогенеза выделяются две стадии: дифференциация ангиобластов из трофобласта, в том числе и мезенхимального генеза, а затем соединение ангиобластов в синцитиальную сеть, васкуляризирующую ворсины. Первичные ворсины представлены трофобластом, а вторичные первоначально не содержат сосудов. Васкуляризация вторичных ворсин и превращение их в третичные происходит уже к 6-й неделе развития зародыша. Хотя иногда указывают и на значительно более поздние сроки. По мнению же Э. Говорка (1970) этот процесс не является одномоментным для органа в целом. По данным Е. П. Калашниковой и соавт. (1986), васкуляризация ворсин заканчивается к 8—10 нед. К моменту завершения органогенеза зародыша и начала функци-

онирования сердца, по данным Э. Говорка (1970), заканчивается формирование якорных ворсин. Таким образом, гемохориальный тип строения человеческой плаценты начинает проявляться достаточно рано, что обуславливает ее функциональные особенности. На третьем — четвертом месяцах беременности развитие органа, как показали многочисленные исследования, характеризуется прежде всего его интенсивным ростом, значительным увеличением его массы и размеров, а также дифференцировкой клеточных структур. Вместе с тем существуют отдельные публикации (Т. В. Андреева, 1993) в которых на основании отсутствия крови в межворсинчатом пространстве, в том числе при исследовании плаценты *in situ* высказываются сомнения об обоснованности отнесения плаценты человека к гемохориальному типу. Высказывается мысль, что в физиологических условиях децидуальная оболочка образует дополнительный фильтр, а в межворсинчатом пространстве циркулирует прозрачный ультрафильтрат.

В последних изданиях этапы формирования последа на ранних сроках беременности принято рассматривать следующим образом:

1—5 дни рс (после зачатия) — размножение клеток свободной бластоцисты;

6—8 дни рс — имплантация, прелакунарная стадия трофобласта, появление цито- и синцитиотрофобласта;

8—12 дни рс — лакунарная или трабекулярная стадия;

13-14 дни рс — появление первичных свободных ворсинок;

15—18 день рс — появление вторичных ворсинок;

19 дни рс — появление ранних третичных ворсинок.

Более подробные сведения об особенностях строения последа на разных сроках гестации приводятся в основном современном руководстве, посвященном норме и патологии плаценты (Benirschke K., Kaufmann P., 1995). С практическими целями для ориентировки в степени зрелости последа и строения ворсин на разных сроках гестации можно пользоваться приводимыми схемами (см. приложение 4).

Описанию зрелой плаценты второй половины беременности также посвящено большое число исследований (Fox H., 1970; Benirschke K., Kaufmann P., 1996; Бокова К. С., 1970; З. П. Жемкова, О. И. Топчиева, 1973; Милованов А. П., 1999 и др.). К системе плодных сосудов в плаценте относятся магистральные сосуды хориальной пластинки, периферические сосуды хориона стволовых ворсин, и их разветвления, поверхностная система капилляров. Особенностью кровообращения в плаценте является то, что в венозных сосудах течет артериальная кровь, а в артериальных — венозная. В стенках сосудов отсутствуют эластические волокна. Мелкие терминальные ворсины содержат только капилляры. Их

число различно — от 2-3 до 4-6 (Говорка Э., 1970; Калашникова Е. П., 1986). В зрелой плаценте капилляры располагаются по периферии терминальных ворсин. В этих зонах имеется резкое истончение синцитиотрофобласта, ядра отсутствуют, и от материнского кровотока капилляр отделен только тонкой синцитиокапиллярной мембраной (Фох Н., 1978; Говорка Э., 1970; Калашникова Е. П., 1986). В последние годы было установлено, что в плаценте, пуповине и плодных оболочках отсутствуют нервные окончания и, следовательно, симпатические и парасимпатические влияния (Милованов А. П., 1999).

Не менее подробно в первую половину 20 столетия были изучены и другие структуры плаценты. В первую очередь следует остановиться на гистологии и морфогенезе трофобласта. В соответствии с современными взглядами выделяют первичные ворсины, построенные из цито- и синцитиотрофобласта и содержащие мезодерму; вторичные — имеющие эпителий, состоящий из двух слоев: синцитиотрофобласта и цитотрофобласта; зрелые ворсины, содержащие сосуды. Кроме того выделяют тяжи трофобласта и покров трофобласта, соединяющийся с децидуальной оболочкой и, наконец, островки трофобласта. Из морфологических описаний синцитиотрофобласта, покрывающего ворсины, имеющего вид либо гигантских многоядерных клеток, либо синцития с равномерным распределением ядер, заслуживает внимания наличие на внешней поверхности щеточной каймы. Выявлена неравномерность развития микроворсинок щеточной каемки на поверхности ворсин.

Синцитиокапиллярные мембраны, обеспечивающие транспортную функцию в гемохориальной плаценте, были впервые описаны Bremer в 1916 г. Другим постоянным структурным компонентом ворсин являются синцитиальные узлы, описанные также в ранних работах. Морфология этих образований, имеющих разные размеры в зависимости от числа ядер, их форма и частота на сотню ворсин может быть различной. Исследователями в течение многих лет делались попытки объяснить их значение и функцию. Однако мнения на этот счет весьма противоречивы. Высказывались предположения, что они являются проявлением старения синцития, признаком дегенерации или проявлением гипертрофии синцития, свидетельствуют о фагоцитарной активности. В части работ число синцитиальных узлов связывается со сроком беременности. Так, при зрелой беременности синцитиальные узлы обнаруживаются в 30% ворсин, а наличие более, чем в 40% ворсин этих структур свидетельствует о перенесенной беременности. В настоящее время принято считать, что в части случаев эти узлы являются следствием тангенциального среза, поскольку значительно реже определяются на полутонких и ультратонких срезах по сравнению с обычными

парафиновыми. Частично эти узлы представляют собой начальные участки ветвления ворсин (Benirschke P., Kaufmann P., 1996). Вместе с тем, показано также, что формирование синцитиальных узлов может быть связано со слиянием (fusion) соседних клеток и они чаще рассматриваются как следствие хронической гипоксии (Говорка Э., 1970). По данным В. Е. Радзинского, П. Я. Смалько (1987) и Н. И. Цирельникова (1980) в синцитиальных узлах осуществляется синтез белка.

Важной составной частью ворсин является так называемый слой Лангханса. По данным большинства авторов, слой Лангханса сохраняется на протяжении первой половины беременности, после чего полностью исчезает. Тем не менее при ряде заболеваний, таких как диабет, гемолитическая болезнь новорожденных и других, слой Лангханса сохраняется практически до конца беременности, что расценивается как важный диагностический признак этой патологии. В зрелой плаценте выделены 4 типа клеток Лангханса: недифференцированные стволовые, дифференцированные в синцитий, дегенерирующие и зернистые. Отмечалось, что отдельные сохраняющиеся клетки Лангханса в зрелой плаценте могут быть ошибочно приняты за клетки стромы ворсин. Вместе с тем не найдены объяснения способности ворсин к пролиферации и пополнению синцитиотрофобласта при том, что, как установлено, эти структуры сами к делению не способны.

Развитие плаценты и, в первую очередь, ворсинчатого хориона сопровождается значительной структурной перестройкой стромы ворсин в течение этого времени. Если в ранние сроки беременности она в третичных ворсинах имеет вид рыхлой сети, то позднее в них содержится соединительная ткань с большим числом клеток: гистиоцитов, фибробластов и фиброцитов, а также клеток Гофбауэра-Кашенко. Начиная с 4 мес плацента достигает своей окончательной толщины. Стволовые, промежуточные и терминальные ворсины в зрелой плаценте дифференцированы. Стволовые ворсины, содержащие крупные сосуды, имеют плотную коллагеновую строму, в то время как терминальные ворсины обладают достаточно рыхлой стромой и богаты клетками. Рядом авторов в строме ворсин и стенках сосудов описаны гладкомышечные клетки.

Образование базальной пластинки (децидуальной оболочки) происходит на ранних сроках беременности. Уже в конце второй недели выявляются типичные децидуальные клетки. Максимальное развитие базальной пластинки происходит к 13-14 нед, когда ее толщина достигает 8 мм. Общепринято, что их источником являются подвергнувшиеся децидуализации клетки эндометрия. Эндометриальные железы, по мнению многих исследователей, также претерпевают существенные изменения: они расширяются, эпителий в них уп-

лощается, просвет заполняется эритроцитами. В базальной пластинке также описаны гигантские многоядерные клетки синиитиотрофобласта и периферический трофобласт. Существует мнение, что многоядерные клетки могут иметь и материнское происхождение.

Внеплацентарные околоплодные оболочки формируются к 4 мес беременности и к моменту рождения состоят из следующих слоев: 1) амниотический эпителий и базальная мембрана; 2) амниотическая мезодерма; 3) промежуточная зона; 4) хорионическая мезодерма; 5) трофобласт и 6) децидуа. В настоящее время имеются данные о разнообразных функциях внеплацентарных оболочек, в том числе синтезе простагландина и интерлейкинов (1 и 6), хотя исследований об изменениях внеплацентарных оболочек при инфекционных процессах очень мало. Установлено активное участие экстраплацентарных оболочек в обмене натрия, показана возможность депонирования в экстраплацентарных оболочках лактатдегидрогеназы, интенсивный анаэробный обмен.

В литературе по плацентологии широко используется понятие «плацентарный барьер». Представление о нем у различных исследователей неоднозначно. В общем плане он рассматривается как слоистая мембрана между маточно-плацентарным и плацентарно-плодным кровотоком, в функциональном смысле — как эквивалент диффузионных свойств плаценты, в узком значении — как ультраструктурные части синцитиокапиллярной мембраны. К этому следует добавить разночтения по строению плацентарного барьера на разных сроках гестации, что затрудняет использование материалов по его изучению для оценки зрелости плаценты и ее функциональных возможностей (Милованов А. П., 1999).

Проведенное А. П. Миловановым и М. Кадыровым ультраструктурное исследование становления компонентов плацентарного барьера от 19 дня гестации до рождения позволило выделить следующие этапы его гистогенеза: 1) образование эпителиального компонента; 2) формирование эпителиально-капиллярной дистанции; 3) ранняя субэпителиальная миграция-капилляров; 4) укорочение эпителиально-капиллярной дистанции; 5) образование синцитиокапиллярной мембраны.

Ультраструктурное и молекулярное строение плацентарного барьера максимально приспособлено для интенсивных процессов диффузии. Этому способствует гликокаликс, протяженная микровезикулярная поверхность СТ, обилие пиноцитарных везикул и каналов в цитоплазме СТ, слой интердигитаций (сходный с определяемым в эпителиоцитах почек), пористое строение базальной мембраны и структурное приближение к нему цитоплазмы эндотелия плодного капилляра. Отмечается значительное сходство плацентарного и аэрогематического барьеров (Милованов А. П., 1999).

Ряд структурных преобразований, которые происходят в плаценте, начиная с третьего триместра, и особенно в конце беременности, получили название признаков старения плаценты. К ним относят отставание массы плаценты от роста плода, уменьшение функциональной активной поверхности хориона, а также уменьшение емкости межворсинчатого пространства. Макроскопические исследования динамики увеличения объема органа, проводимые разными авторами, нередко оказывались диаметрально противоположными. Иногда отмечают замедление увеличения площади органа, в то же время имеются данные, что площадь плаценты с 4 мес до конца беременности увеличивается более чем в 5 раз.

К проявлениям старения плаценты обычно относят и накопление фибриноида. Фибриноид относится к числу наиболее частых микроскопических находок при исследовании плаценты. Взгляды на его значение различных авторов существенно разнятся. Одни обращают внимание на возможность его выявления в «нормальных» плацентах, другие связывают его со старением последа, а третьи объясняют его появление самыми разнообразными патологическими процессами.

Уже в работах, выполненных в начале XX века, делались попытки изучить химический состав фибриноида и доказать его неоднородность. В связи с этим на протяжении многих лет использовали два термина фибрин и фибриноид. Фибрин рассматривался как преципитат фибриногена крови в тканевых жидкостях, а фибриноид — как сходная с фибрином субстанция гетерогенного происхождения. Результаты многочисленных биохимических и иммуногистохимических исследований последних лет изменили ранее принятую терминологию. Термин фибрин использоваться перестал. Фибриноид стал подразделяться на два варианта: фибриноид фибринового типа (fibrin type fibrinoid) и фибриноид матричного типа (matrix type fibrinoid). Первый из них рассматривается как продукт свертывания крови и может быть идентифицирован с помощью ЭМ (сплетение нитей толщиной менее 10 нм с типичной для фибрина поперечной исчерченностью периодичностью 20 нм) и ряда ИГХ (антитела к фибрину) и лектингитохимических (лектины Ulex europaeus) методов. Фибриноид матричного типа содержит единичные окруженные матриксом трофобластические клетки. Наиболее характерным для фибриноида матричного типа является положительная ИГХ с антителами к онкофетальному фибронектину, коллагену IV типа и ламинину.

Места отложения фибриноидов обоих типов несколько варьируют, в хориальной пластинке (слой Лангганса), начальных сегментах стволовых ворсин и глубоких слоях базальной пластинки (слой Нитабуха) и клеточных островках наиболее часто выявляются оба

типа фибриноида одновременно. Тонкие полоски, окружающие ворсины, в том числе стволые, обычно представлены фибриноидом фибринового типа. Для фибриноида матричного типа наиболее характерны отложения в клеточных островках и в глубине клеточных колонок. Точные механизмы и источники образования обоих типов фибриноида остаются не вполне ясными. Предполагается, что фибриноген поступает из крови матери, но может быть как печеночного, так и внепеченочного происхождения. Различные компоненты матрикса вероятно являются продуктом секреции клеток трофобласта. Было показано, что между обоими типами фибриноида существует пространственная и, вероятно, функциональная связь.

Высказывались многочисленные взгляды на значение фибриноида: 1) опорная роль для укрепления стволых ворсин; 2) адгезивная роль для прикрепления (особенно онкофетальный фибронектин) к маточной стенке; 3) регулятора внутриворсинчатого кровообращения; 4) барьера по отношению к инвазии трофобласта; 5) усиления инвазивности; 6) участие в материнско-фетальных транспортных процессах; 7) участие в формировании плаценты при ее созревании. Все же большинство исследователей рассматривает фибриноид как субстанцию, имеющую иммунологическое значение. Отмечается вероятная иммунологическая роль входящей в состав фибриноида сиаловой кислоты, которая способна замаскировать фетальные антигены и предотвратить их распознавание материнскими клетками, в том числе сенсibilизированными лимфоцитами. Аналогичным эффектом может обладать гепаран сульфат протеогликан. Выдвинуто мнение о возможности функционирования фибриноида как иммуносорбционной губки. Согласно этому мнению фибриноид экспрессирует различные антигены — мишени, с которыми связываются материнские антитела, а образующиеся иммунные комплексы откладываются в фибриноид, в котором деградируют в течение 4—6 часов.

К проявлениям старения плаценты относят также и так называемые «инфаркты» плаценты, описания которых встречаются уже в наиболее ранних работах. Была выявлена неоднородность этого морфологического феномена, в частности порой инфарктами называют тромбоз межворсинчатого пространства и образование кист в плаценте, в этих случаях обычно используют термин «псевдоинфаркты». Вместе с тем описание инфарктов носит, как правило, формально морфологический характер. Без исследования патогенеза они, так же как отложения фибриноида, могут лишь условно относиться к признакам «старения» плаценты. То же самое можно сказать и в отношении отложения кальция в плаценте. Впервые они были описаны в начале XX века. Их обнаружение было предметом дискуссий: одни авторы считают их признаком дегенерации

децидуальной ткани, другие связывают с кальциевым депо для плода, третьи — с перенесенной беременностью. Вместе с тем кальцификаты могут быть выявлены на разных сроках беременности не только в базальной пластинке, но и в ворсинах хориона. Наличие кальция в мембранах трофобласта J. Vorke (1989) расценивает как участие в барьерной функции плаценты.

К физиологическим процессам старения ворсин некоторыми исследователями были отнесены и фиброз ворсин, атрофия слоя Лангханса, а также облитерация просветов сосудов. Однако мнение авторов, полагающих, что причины старения и продолжительность существования структур плаценты (в первую очередь трофобласта) заложены в момент ее образования, Э. Говорка считает не обоснованным, заведомо закрывающим путь для дальнейшего исследования.

В последнее тридцатилетие при изучении плаценты стали применяться такие виды исследования, как ЭМ, гистохимическое, гистофизиологическое, морфометрическое, морфофункциональное и ИГХ, составившие содержание многих тысяч публикаций.

Электронно-микроскопическое исследование было посвящено уточнению и детализации строения основных морфофункциональных структур плаценты. Так, в синцитиотрофобласте ворсин на внешней поверхности выявлены микроворсинки, показана закономерность их неравномерного распределения на поверхности ворсин. По мере увеличения срока беременности микроворсинки становятся короче и уже, приобретают большую электронную плотность. В цитоплазме синцитиотрофобласта обнаруживается большое количество пузырьков и мелких митохондрий. Зоны, лишенные микроворсинок, располагаются в виде гнезд с кратерообразными впачиваниями, которые иногда принимали за плацентарные поры. У поверхности микроворсинок располагается гранулярный детрит, который можно наблюдать также в нишах и поверхностных вакуолях непосредственно под клеточной оболочкой. Обнаруживаемые массы, которые по электронной плотности соответствуют фибриноиду, плотно прилегают к синцитиотрофобласту, проникают внутрь и выявляются между клетками Лангханса (Цирельников Н. И., 1980). Предполагается, что при этом создается возможность отложения фибриноида в местах регрессивных изменений трофобласта. На внутренней поверхности синцитиотрофобласта обнаружены участки интенсивного окрашивания плазмолеммы (Цирельников Н. И., 1980). В СТ описана также специфическая тубулярная система и особая форма эргастоплазмы — трубочки и мешочки, заполненные электронно-плотным содержимым. Выявлена также специализация отдельных областей хориального синцития, свидетельствующая об их разной функциональной направленности.

Установлен определенный мозаицизм в ультраструктурной организации СТ зрелых плацентарных ворсин. На ранних сроках беременности отмечается вертикальная дифференцировка трофобласта: наружная, прилегающая к межворсинчатому пространству, — зона абсорбции, содержащая большое число везикул, средняя, содержащая гладкий эндоплазматический ретикулум, секреторная, и базальная, в которой располагаются митохондрии — зона накопления. В ядрах СТ, в особенности в области синцитиальных узлов были выявлены ядерные включения и пальцевидные инвагинации цитоплазмы, содержащие цитоплазматические органеллы. В области же синцитиоваскулярных мембран отмечается значительное уменьшение цитоплазматических органелл.

Электронно-микроскопическая характеристика ЦТ во многом сходна с СТ, хотя и отличается более сложным строением (Цирельников Н. И., 1980). В настоящее время считается установленным факт, что синцитиотрофобласт пополняется за счет вливания в него клеток Лангханса. Таким образом, последние могут считаться резервными клетками для синцитиотрофобласта. Трофобласт ворсин имеет хорошо выраженную базальную мембрану, представленную тремя слоями. Между мембраной и хориальным эпителием находится субсинцитиальное пространство, содержащее тонкие трофобластические выросты, они участвуют в процессах всасывания.

Происхождение клеток стромы ворсин представляет определенный интерес, по мнению одних исследователей они являются производными эмбриобласта или трофобласта, другие же считают их производными мезенхимы. В ворсинах плаценты раннего срока строма представлена в основном фибробластами, гистиоцитами и клетками Гофбауэра-Кашенко. ЭМИ стромы, проведенные в последние годы, позволили обнаружить динамику клеток стромы в зависимости от срока беременности. Фибробласты постепенно уменьшаются в размерах. В них снижается число эндоплазматических органелл. Клетки же Гофбауэра-Кашенко не только увеличиваются в размерах, но в них возрастает число цитоплазматических органелл, повышается число пиноцитозных вакуолей, что некоторым образом подтверждает мнение об участии этих клеток в транспорте метаболитов. Клетки Гофбауэра-Кашенко сохраняются в стромах ворсин до конца беременности. Они тесно примыкают либо к базальной мембране трофобласта, либо к перицитам капилляров. Сведения об участии клеток Гофбауэра-Кашенко в иммунных процессах приводятся ниже.

Другим важным направлением в исследованиях последа последних лет явилось гистохимическое исследование плодной и материнской частей этого органа. В настоящее время подробно изучены морфогистохимические особенности стромы ворсин, начиная с ран-

них сроков беременности и заканчивая исследованием зрелой плаценты. Было выявлено снижение накопления кислых мукополисахаридов, выявляемых коллоидным железом по Хейлу и толуидиновым синим. Если на ранних сроках беременности большинство ворсин содержит значительное количество кислых мукополисахаридов, то в доношенной плаценте они обнаруживаются только в строме хориальной пластинки и вокруг сосудов стволовых ворсин. Как правило, кислые мукополисахариды в зрелой плаценте выявляются в патологически измененных ворсинах или в «почках» вновь образующихся ворсин.

Нейтральные мукополисахариды, выявляемые реакцией ШИК в доношенной плаценте, располагаются преимущественно вокруг крупных сосудов стволовых ворсин и волокнистой стромы. Кислые белки, выявляемые прочным зеленым, в ранние сроки беременности локализуются в цитоплазме клеток стромы ворсин, а при доношенной беременности — в волокнах стромы. Гистохимическое исследование сульфгидрильных групп, являющихся радикалами аминокислот, также обнаружило различие их распределения в зависимости от срока беременности. Наибольшее их количество выявилось в доношенной плаценте в строме ворсин и под базальной мембраной трофобласта. Данные Н. И. Цирельникова (1980) установили обратную зависимость между ферментной активностью и содержанием кислых мукополисахаридов. Им делается вывод о том, что цитотрофобласт обладает блокирующим, а синцитиотрофобласт активирующим действием на образование коллагеновых волокон. Выявлено также, что снижение кислых мукополисахаридов имеет определенную связь с повышением активности гиалуронидазы (Цирельников Н. И., 1980).

Достаточно важная информация может быть получена и при проведении иммуноморфологических (люминесцентных) исследований, направленных на выявление в различных оболочках последа различных классов иммуноглобулинов, что может свидетельствовать как об их локальном синтезе, так и о повреждающем действии в составе иммунных комплексов при разнообразной патологии беременной женщины (Зубжицкая Л. Б., 1996).

Понимание функции последа, как органа, обеспечивающего развитие зародыша невозможно без изучения биохимических процессов, происходящих в нем. Биосинтез белка в плаценте важен как для существования и развития самого органа, так и для обеспечения защитных, иммунных и гормональных процессов, стабилизирующих взаимоотношения матери и плода. Основой для синтеза многих белков в плаценте являются аминокислоты, поступающие из организма матери. Однако существует и другой тип усвоения аминокислот плацентой — расщепление протеолитическими ферментами

белков, поступающих путем пиноцитоза в ткань плаценты. В плаценте обнаружен также ряд специфических белков, синтезируемых «de novo»: пептиды типа хорионического гонадотропина, гормон роста, плацентарный лактоген, ферменты — плацентарная щелочная фосфатаза, глобулины и ряд других низкомолекулярных биологически активных белков. В развитии белоксинтезирующей функции плаценты можно выделить два этапа. В ранние сроки беременности белки, синтезируемые в плаценте, идут на развитие, рост и дифференцировку самого органа. Естественно, что скорость синтеза белков в первой половине беременности выше из-за интенсивного роста плаценты. В более поздние сроки синтез белков в плаценте направлен на производство молекул, поступающих к плоду и матери для обеспечения гомеостаза системы мать — плод и защиты плода от внешних воздействий, включая инфекционный процесс. К таким белкам относятся ферменты, гормоны, белки плазмы, в том числе и глобулины.

Важным для синтеза белка в плаценте является достаточное поступление аминокислот и белков от матери. При белковом голодании матери обнаружено снижение поступления к плоду как белков, так и аминокислот. В экспериментах показано, что при голодании более значительно снижается масса плода, а не плаценты. Белковый же синтез в плаценте нарушается позже, то есть в этом отношении она ведет себя как новообразование. Одной из характеристик процесса белкового синтеза в клетке является морфофункциональное состояние ее рибосомального аппарата. В. Е. Радзинский и П. Я. Смалько (1987) выявили, что на долю «свободных рибосом» синтезирующих белки для нужд последа в раннем периоде беременности, приходится до 75%. В то же время мембраносвязанные рибосомы, производящие белок для внешних функций последа, составляют в это время не более 25%. Иные взаимоотношения складываются в более поздние сроки, при этом полисомы составляет 40% и более. Это доказывает увеличение синтеза секретируемых белков по сравнению с белками, необходимыми для роста и функционирования органа. Этот период характеризуется синтезом таких белков, как иммуноглобулины, (β -липопротеиды, α -2-гликопротеин и другие, не проходящие через плацентарный барьер. Иммуноглобулины начинают синтезироваться в плаценте уже с 14 нед беременности. Показано, что в плаценте синтезируется не только Ig M, но и IgG.

Система энергетического снабжения плаценты существенно не отличается от других органов. Глюкоза, гликоген и жирные кислоты служат основными источниками энергии в плаценте. Основной путь расщепления глюкозы — гликолитический — аэробный и анаэробный. На ранних этапах эмбриогенеза расщепление глюкозы

идет по пентозному циклу, при котором происходит более активное окисление белков, РНК и липидов. Этот путь характерен для быстро растущих систем. В более поздние сроки преобладает анаэробный гликолиз, при котором на поддержание метаболизма расходуется до 30% глюкозы матери. Быстрый рост эмбриона, высокая степень гликолизирования по пентозному циклу, усиленные синтезы ДНК и РНК, высокое потребление кислорода препятствуют размножению и проникновению в эмбрион многих РНК-содержащих вирусов. ДНК-содержащие вирусы могут интегрироваться в геном клеток и находиться в них латентно в течение длительного времени, даже при их делении. Это показано для вирусов группы герпеса. В более поздние сроки беременности наличие анаэробного цикла с умеренным синтезом белков, вероятно, создает предпосылки для размножения РНК-вирусов и развития острой или хронической инфекции в плаценте. Материнский IgG играет при этом защитную роль. Персистенция РНК-вирусов, несомненно, связана с наличием в зоне размножения противовирусных антител, препятствующих активной репликации вирусов.

Плацента имеет также специфическую систему регуляции биохимических процессов, включающую каскад «посредников» — ферментов, из которых наиболее важным является аденилатциклаза цитоплазматической мембраны. В присутствии ионов Mg^{2+} этот фермент катализирует образование 3,5-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который инициирует биохимические клеточные процессы, что приводит к образованию биологически активных гормонов (Радзинский В. Е., Смалько П. Я., 1987). Параллельно с цАМФ по аналогичному пути образуется 3,5-гуанидинмонофосфат (цГМФ). цАМФ и цГМФ координируют биосинтетическую клеточную активность. Их действие реализуется в клетках, как правило, через систему цАМФ-зависимых протеинкиназ. С ее помощью активируется транспорт кальция, который участвует в процессах деления и изменении мембранного состояния и эндогенной секреции клетки. Циклические нуклеотиды (главным образом цАМФ), а также ферменты (аденилатциклаза, протеинкиназа, гликозидаза), участвуют в процессах гликогенолиза и энергетическом обмене плаценты. Установлено, что количество цАМФ увеличивается в плаценте к 12 нед в 3,6 по сравнению с 6—7 нед беременности и в 11,2 раза — в 39-40 нед. Отношение цАМФ/цГМФ растет по мере прогрессирования беременности — в 3,6 раза.

Среди важнейших вопросов, связанных с поддержанием нормальной беременности, видное место занимают механизмы преждевременных родов. В настоящее время показано, что в их инициации важная роль отводится простогландам. Под воздействием эндотоксинов и фосфолипаз микроорганизмов при участии цито-

кинов происходит высвобождение из тканевых фосфолипидов арахидоновой кислоты, являющейся основным звеном, определяющим синтез простагландинов. Простагландины PGE₂ и PGF₂ являются необходимыми медиаторами деградациии интерстициального коллагена I типа и дилатации шейки матки и развития родовой деятельности. Важно, что первичный сигнал для развития родовой деятельности исходит из трофобласта (Steinborn A. et al., 1995). Кроме того, для развития преждевременных родов имеет значение и содержание 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы, что приводит к накоплению простагландина. Этот феномен может быть связан с текущим гнойным хориоамнионитом (van Meir C. A. et al., 1997). Важная роль инфекции в нарушении эндокринной фетоплацентарной функции (оценивавшейся по уровню 15-кетодигидро PGF₂, приводящей к аборту, показана и в экспериментальном исследовании с заражением беременных коз листериями (Engeland I. V. et al., 1997).

Имеются данные и о роли IL18 в механизме как нормальных, так и обусловленных инфекцией преждевременных родов, путем стимуляции раскрытия шейки и разрыва плодных оболочек благодаря активации нейтрофилов и высвобождению ферментов изменяющих внутриклеточный матрикс. В работе N. Laham et al. (1997) показано, что IL8 вырабатывается в плаценте и внеплацентарных оболочках при внутриутробных инфекциях и может играть иницирующую роль в каскаде воспалительных процессов, приводящих к родовой активности. Есть сведения и об аналогичной роли в возникновении преждевременных родов при внутриутробной инфекции и IL6 (Negishi H. et al, 1996; Greig P. C. et al., 1997).

K. A. Vogges et al. (1997) прослежена такая цепочка событий: внутриутробная инфекция — местный воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня G-CSF (фактор, стимулирующий колониюобразование гранулоцитов) — преждевременное рождение. Высказывается предположение о возможном патофизиологическом значении для преждевременных родов повышения содержания в амниотической жидкости ренина и проренина, отмеченное M. D. Mitchel et al. (1997).

R. Raghupathy (1997) высказано мнение о важности соотношения между Th1 и Th2. Сдвиг баланса в сторону Th1 приводит к учащению преждевременных родов как у экспериментальных животных, так и у человека.

Таким образом, весьма существенная роль инфекций среди причин преждевременных родов может считаться достоверно установленной.

1.2. ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД

Воспаление в пределах развивающейся системы мать—плацента—плод имеет свои особенности и на ранних этапах (зигота, морула, свободная бластоциста) воспалительная реакция вообще не возникает и единственно возможным ответом на действие любого раздражителя является альтеративный процесс и гибель продукта зачатия (Ивановская Т. Е., 1995). Вероятно существует определенная, но не до конца изученная, направленность действия экзогенных факторов на ткани эмбриона. Так известно, что вирус краснухи поражает преимущественно зачатки глаза, органов слуха и головного мозга.

Позднее, в период имплантации инвазивный цитотрофобласт уже обладает антигеном гистосовместимости, но полноценная воспалительная реакция в формирующейся маточно-плацентарной области отсутствует. На этапе плацентации воспалительная реакция документируется только в пределах материнских частей *d. parietalis* и *d. basalis*, где определяются материнские макрофаги и Т-лимфоциты. Примерно с 3—4 недели в строме мезенхимальных ворсин (максимально в стадии промежуточных незрелых ворсин) появляются плацентарные макрофаги — клетки Гофбауэра-Кащенко. Необходимо отметить, что хотя в мировой литературе наиболее принятым названием этих клеток и является термин клетки Гофбауэра (Hofbauer cells) в память фундаментальных исследований, выполненных в конце 19 века V. Hofbauer, историческая справедливость не позволяет пренебречь работой Н. Кащенко (1885), в которой впервые подробно были описаны мезенхимальные клетки в строме ворсин. Эти клетки характеризуются наличием в их цитоплазме множества вакуолей и гранул, разнокалиберных митохондрий, сложной системы ламиллоподий по краям цитоплазмы и длинных отростков. В строме ворсин ранней плаценты функционирует продольно ориентированная система каналов, благодаря которой примерно до 20 нед гестации осуществляется циркуляция плацентарных макрофагов. Позднее плацентарные макрофаги перемещаются в экстрацеллюлярный матрикс, а их число резко уменьшается. Существуют данные о возможной двойственной роли клеток Гофбауэра-Кащенко — и как обладающих протективным действием в отношении ряда возбудителей (как, например, вирусов герпеса и ЕСНО), так и являющихся резервуаром для размножения других агентов (например, ВИЧ). В пользу существенного значения этих клеток в процессах иммуногенеза говорит и выявление в них антигенов HLA-комплекса, прежде всего DR. Существует также мнение о синтезе этими клетками антител. При инфекционных про-

цессах И. Г. Шатиловой (1999) отмечена значительная гиперплазия клеток Гофбауэра-Кашенко. Максимальное число высококодифференцированных клеток определялось на 5-7 неделях гестации. ЭМ в высококодифференцированных клетках определялись признаки фагоцитарной активности.

Для II и III триместров беременности особенности воспаления в последе в литературе не описаны. На нашем материале они также не отмечены.

У плода во II триместре беременности считается характерным появление при воспалении продуктивного компонента, главным образом за счет мезенхимальных элементов, нередко с пролиферацией кроветворных клеток преимущественно миелоидного ряда в печени, септах вилочковой железы. Вместе с тем, на нашем материале в этот период приходилось наблюдать и явления гнойного воспаления, в частности пневмонию.

В позднем фетальном периоде у плода отмечается постепенное становление экссудативного компонента воспаления и реакций микроциркуляторного русла. При некоторых врожденных инфекциях, характеризующихся гранулематозом (туберкулезе, сифилисе, токсоплазмозе), отмечается отсутствие типичных клеток Лангханса, плазматических клеток и реакций, направленных на ограничение воспалительного процесса.

1.3. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА В СИСТЕМЕ МАТЬ - ПЛАЦЕНТА - ПЛОД

Развитие и функция иммунной системы плода и новорожденного имеет характерные черты по сравнению с иммунитетом взрослого человека. Эти особенности основываются как на врожденных генетически обусловленных свойствах иммунитета, так и благодаря ограничению зародыша от внешней среды, осуществляемого плацентой как специфическим барьером.

Иммунобиологические особенности плаценты можно рассматривать с двух позиций: в связи с проблемой взаимоотношений плода и матери (аллотрансплантата плодного яйца в организме женщины) и в связи с иммунологической защитой плода от инфекций в системе мать — плацента — плод.

В литературе к настоящему времени накопилось достаточно фактов, характеризующих механизм, обеспечивающий вынашивание плода гемохориальным типом плаценты, при которой зародыш непосредственно соприкасается с кровотоком матери. Условия, определяющие иммунологическую толерантность матери по отношению к плоду, обусловлены совокупностью ряда особенностей стро-

ения и функции плаценты (Цирельников Н. И., 1980). Эти особенности можно разделить следующим образом: с одной стороны иммунологическая реактивность беременных связана с гормональными изменениями в системе мать — плацента — плод. Известно, что ряд белков, синтезирующихся в плаценте, действуют угнетающе на иммунологическую реактивность матери. Так, в частности, трофобласт синтезирует белок-супрессор, тормозящий общий иммунный ответ. Иммуноблокирующими свойствами обладают и другие белки (хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, а также прогестерон. Однако во время беременности общей иммуносупрессии не происходит). В настоящее время до конца неясно, каким именно из белков плацентарной ткани или крови матери или плода принадлежит функция частичной или общей иммуносупрессии. Подавление функции лимфоцитов беременных осуществляется, в частности, α -фетопротеином, трофобластическим β -гликопротеидом.

С другой стороны иммуномаскирующее действие оказывает щеточная кайма синцитиотрофобласта ворсин хориона, которая содержит кислые глюкозаминогликаны, сиаломуцин и другие гликопротеиды, которые своими гликидными компонентами молекулы снижают контакт иммунокомпетентных клеток с антигенными детерминантами плацентарных белков ворсин.

Кроме того, с помощью антисывороток к α_2 -микроглобулину, являющемуся основой антигенов, показано, что количество последних на ворсинках трофобласта резко снижено в отличие от мембран других клеток плаценты. Эта особенность тоже играет важную роль в антигенной толерантности ткани плода и матери.

В плаценте доказано наличие и других типов блокирующих факторов. Так, плацентарные элюаты ингибируют бласттрансформацию лимфоцитов *in vitro*, в том числе, розеткообразование, антителозависимую цитотоксичность и РБТЛ. Более того, в плацентарной ткани показано наличие специфических антилимфоцитарных антител. Высказана мысль о том, что плацента сорбирует эти антитела из крови матери, препятствуя их проникновению в кровь плода. При этом достигается двойной положительный эффект: устранение возможности сенсibilизации этими антителами лимфоцитов плода и усиление толерантности антигенов плода и матери.

Описан еще один механизм иммунологической депрессии лимфоцитов матери. Лимфоциты, изолированные из пуповины, ингибируют митотическое деление лимфоцитов матери. Это связывают с усиленной активностью супрессорной фракции Т-лимфоцитов ребенка. С их помощью плод защищен от воздействия материнских лимфоцитов, которые могут проникать трансплацентарно. Часть белков, особенно гонадотропин, включается в процессы блокады

антигенного распознавания плода в организме матери. Показано, что этот белок, концентрируясь на трофобластической мембране, слабо иммуногенен и не вызывает иммунологических сдвигов в организме матери. Гонадотропин обладает также функцией блокировать реакцию отторжения со стороны лимфоцитов матери.

Наиболее полно иммунологические механизмы сохранения беременности проанализированы в обзоре М. А. Пальцева с соавт. (1999). Весьма значительная роль в этом процессе отводится большим гранулярным лимфоцитам (БГЛ) и макрофагам децидуальной оболочки. Анализируя антигенные свойства этих клеток, основным маркером которых является CD₅₆, авторы приходят к выводу, что их можно рассматривать как вариант НК клеток, филогенетически более древний, чем циркулирующий в крови. В настоящее время доказана выраженная синтетическая активность БГЛ, продуцирующих КСФ-1, ГМ КСФ, γ -интерферон, ТФР, ФНО, IL 2, 6, 10 и вероятно другие вещества.

Существенное значение имеет и межклеточная кооперация. В том числе имеются данные, что активация НК клеток происходит под влиянием продуцируемого трофобластом интерферона. В обзоре С. А. Селькова с соавт. (2000) основное значение как в поддержании нормальной беременности, так и в наступлении срочных и преждевременных родов придается макрофагам. При этом профиль продуцируемых ими цитокинов при нормальном и патологическом течении беременности различен (IL4, 5, 6, 9, 10 и γ -интерферон, ФНО, IL2, IL12 соответственно). Начало сокращения мускулатуры матки связывается с выделением макрофагами IL1, 6, 8 и простагландинов ПГЕ2 и ПГЕ2а.

Установлено, что при нормальной беременности наблюдается постепенное нарастание уровня эстрогенов, достигающее самой высокой концентрации к моменту родов. При переносенной же беременности секреция эстрадиола снижена. Начало родового акта может быть стимулировано изменением уровней эстрогенов и прогестерона. В ранние сроки беременности оно составляет 1:80—1:120, а к 10 мес снижается до 1:1,2—1:1,3. Известно, что большая часть прогестерона образуется материнской частью плаценты. К концу беременности плацента синтезирует прогестерона в 3,5 раза больше, чем в середине беременности. Синтезируемые плацентой хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген также участвуют в регуляции родового акта. К концу беременности количество ХГ снижается, регулируя тем самым повышение эстрадиола в крови беременных. В то же время ХГ сам снижает тонус и сокращения матки.

Имеется определенная связь между перенашиванием и выработкой ряда гормонов плацентой. В схему активации родового акта

включается также плацентарный лактоген (синергист хорионического гонадотропина). ПЛ достигает максимальной концентрации к 36 нед. беременности, а к началу родов снижается. Известную роль в развитии родовой деятельности играет и окситоцин, снижающий мембранный потенциал мышечной клетки и изменяющий соотношение в ней ионов натрия и калия. С удлинением срока беременности активность фермента окситоциназы в плаценте и крови возрастает. Однако к моменту родов при нормальной беременности происходит резкое снижение его уровня, а количество окситоцина при этом увеличивается. При перенашивании беременности наблюдается увеличение содержания фермента и уменьшение количества окситоцина. Эти процессы ведут к появлению при переносенной беременности процессов анаэробного гликолиза, накоплению ацидоза и энергетического дефицита. Это сопровождается повышением активности лактатдегидрогеназы, окислительных циклофераз и увеличением парциального давления CO_2 . Прослеживается однотипность некоторых обменных реакций перенашиваемости беременности и слабости родовой деятельности, говорящие, что механизмы этих осложнений имеют много общих закономерностей.

При нормальной беременности созревание плаценты ведет к максимальной выраженности трансплацентарной функции к 36 нед беременности, в дальнейшем скорость трансплацентарного обмена начинает снижаться. К концу первой половины беременности фетоплацентарный индекс составляет 3:1, а к моменту родов он увеличивался до 6:1.

Таким образом, иммунологический конфликт организма беременной и плода блокируется каскадом реакций, эффективно замещающих друг друга, и создающих по типу обратной связи невозможность отторжения плода даже при ряде неблагоприятных воздействий на него.

Интересно, что основные механизмы толерантности в системе антигенной совместимости мать — плацента — плод, вероятнее всего, включаются и в другие процессы, влияющие на иммунологическую реактивность организма матери и плода. В. Ф. Мельниковой (1992) показано, что инфекции в плаценте и, в частности вирусные, протекают со сниженными клеточными лимфоцитарными реакциями с переходом процесса во внутриклеточную персистентную форму.

Сведений о роли плаценты при инфекции в системе мать — плацента—плод и иммунологических взаимоотношениях между матерью и плодом имеется несколько меньше. Связано это не только с трудностью диагностики инфекционных, особенно вирусных, поражений в ходе беременности, но и со сложностью оценки ряда иммунологических процессов в этом органе в ходе инфекции. Вмес-

те с тем очевидно, что механизмы воспаления и поддержания беременности имеют много общих черт.

В этом отношении, на наш взгляд, можно выделить следующие, установленные исследователями, положения. Мембранные эффекты и энергетическая стимуляция посредством цАМФ, естественно активирует ряд защитных процессов в плаценте. Отмечено участие ЦН в реакциях гуморального иммунитета и аллергических реакциях, их противовоспалительное действие и связь действия ЦН с простогландами. Одним из моментов регуляции иммунных реакций является, безусловно, воздействие цАМФ на мембранные процессы.

Необходимо остановиться также еще на одном механизме включения каскада системы цАМФ в процессе защиты плаценты и плода от инфекций. Активное функционирование аденилатциклазы и цАМФ в плацентарной ткани ведет к активации протеинкиназы, обладающей функцией фосфорилирования конечных участков, синтезируемых на рибосомах белков. В то же время установлено, что действие интерферона связано с активацией протеинкиназы. Двунитевые вирусные РНК являются своего рода катализатором для неактивной протеинкиназы. Такая активированная под действием двунитевых вирусных РНК протеинкиназа фосфорилирует среди прочих белков фактор инициации белкового синтеза на полисомах eI_2 , переводя его из активной формы в неактивную, что в свою очередь, блокирует синтез вирусных белков на рибосомах и образование полных вирусных частиц. Показано, что ингибция синтеза белков путем блокады фактора инициации более характерна для белков, которые транслируются через выработку информационных РНК *in vitro*. Установлено также, что этот процесс связан с транскрипцией иРНК на матрице клеточной ДНК.

В то же время в плацентарной ткани повышено содержание цАМФ и, следовательно, активируется протеинкиназа. Таким образом, через механизм цАМФ, возможно, исключается синтез активного противовирусного интерферона.

Через плаценту происходит диффузия материнского иммуноглобулина и антител. Эти факты известны со времени обнаружения в пуповинной крови дифтерийного антитоксина в конце 19 века. В настоящее время известно, что не все классы иммуноглобулинов переходят от матери через плаценту в плод. Показано, что антитела класса IgM либо совсем не переходят через плацентарный барьер, либо переходят в минимальном количестве. Иммуноглобулин E также не проходит сквозь плаценту. В связи с чем пуповинная сыворотка не способна вызывать сенсibilизацию даже в том случае, если кровь матери содержит большие концентрации IgE. Внутриклеточная защита плода может осуществляться либо интерфероном, синтезируемым матерью, либо образующимся в плаценте или тканях

плода. Интерферон при этом остается неактивным до развития инфекционного процесса в системе мать — плацента — плод. Для плаценты же целесообразно иметь противовирусную защиту, быстро развивающуюся внутриклеточно. В этом отношении каскад аденилатциклазы-цМФ-протеинкиназа-инактивированный фосфорилированием белок инициации вполне удовлетворяет этим требованиям. Доказательством общности этих процессов служат исследования по соотношению цАМФ в клетках, защищенных и не защищенных интерфероном. Рядом исследователей было показано, что интерферон, будучи введен внутрь клетки специальными манипуляторами, не проявляет своей противовирусной активности. Вещества же, вмешивающиеся в мембранные процессы в клетке (амфотеррин В, ганглиозиды) изменяют активность интерферонного белка. С другой стороны, через 30 мин после обработки клеток интерфероном, в них происходит увеличение уровня цАМФ, который достигает максимума через 2 ч. после сорбции интерферона.

Таким образом, наличие в плацентарной ткани высокого уровня цАМФ и протеинкиназы ускоряет создание противовирусной резистентности плацентарных клеток и пролонгирует противовирусный эффект на весь период нахождения РНК-овых компонентов вириона в клетках.

Установлено, что от матери к плоду передается только IgG, причем уровни его в пуповинной крови у плода достигают концентраций, обнаруживаемых в крови матери.

Принцип передачи данного класса иммуноглобулина и целесообразности данного процесса чрезвычайно важен, так как образование собственного IgG у плода достаточно низко и даже на момент родов не превышает 1% от синтеза его матерью.

Вначале предполагалось, что трансплацентарная передача IgG свойственна только гемохориальному типу плаценты. Однако, в дальнейшем выяснилось, что она определяется способностью клеток транспортировать пиноцитарные вакуоли с протеинами без их деградации в ходе данного процесса. IgM также имеет аналогичный тип передачи, но скорость диффузии вакуоли значительно медленнее, в связи с чем концентрация этого белка у плода низка. Физиологически это частично оправдано снижением проникновения к плоду изогемагглютининов матери, относящихся к этому классу.

Из всех белков плазмы IgG имеет наибольшую скорость перехода от матери к плоду. Вместе с тем, показано, что прохождение белков через плаценту не зависит от молекулярной массы белка, а является результирующей скорости его сорбции на клетках плаценты, диффузии в плод, обратной диффузии к матери и степени деградации внутриклеточными протеазами.

Механизм транспорта IgG имеет много общего с проникновением внутрь клетки протеинов высокой массы, а также ДНК и РНК вирусов и токсинов белкового происхождения. Молекула иммуноглобулина связывается с рецептором на синцитиотрофобласте. Расщепленный трипсином IgG обладает способностью диффундировать сквозь плаценту. Не проходит сквозь плацентарный барьер и полученный с помощью пепсина fab-фрагмент IgG. Теория F. W. R. Brambell (1966) с последующими дополнениями, предполагает рецепторный транспорт IgG через плаценту. Имеется два типа пиноцитарных везикул — крупные (макро--) и мелкие (микропиноцитарные). Показано, что малый тип вакуолей предназначен для селективного связывания молекул белков, в частности IgG. Такая вакуоль проходит через цитоплазму клетки и выбрасывается из нее с помощью экзоцитоза. На клетках человеческого трофобласта хориона обнаружили рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулина.

В настоящее время принято подразделять IgG на несколько подклассов (IgG 1—4). Их дифференцировка в практических условиях может быть осуществлена по анализу изменения титров антител в нативной сыворотке, после прогревания, после контакта со стафилококком, после обработки цистеином (табл. 1)

Таблица 1

Физико-химические свойства антител, соответствующие различным классам

Класс антител	Наличие антител			
	в нативной сыворотке	после прогревания	после стафилококка	после цистеина
IgM	+++	+	+++	+++
IgG-3	+++	+++	+++	
IgG-1-2	+++	+++	+	
IgG-4	+/-	+/-		

По данным О. А. Аксенова определение классов и подклассов антител в крови матери и плода позволяет с большой точностью определить время инфицирования и степень активности инфекционного процесса. Первоначально весьма активно, но краткосрочно идет выработка IgM, затем с задержкой примерно на 1 нед — IgG1-2 и в меньших титрах IgG4, наиболее поздно и в небольших титрах происходит выработка IgG3. При обострении хронической

инфекции наиболее ранняя и значительная реакция происходит со стороны антител IgG3, несколько позднее, но весьма выражена реакция со стороны IgG1-2, реакция со стороны IgM ранняя, но слабо выраженная, антитела класса IgG4 реагируют умеренно и поздно.

В плаценте, особенно на базальной мембране трофобласта, обнаружена С3-фракция комплемента, в эндотелии створочных сосудов выделена Сб-фракция. Последняя является одним из конечных продуктов комплемента, приводящих к нарушению проницаемости сосудов и мембран, необходимых для доставки многих белковых субстратов к плоду.

При изучении прохождения сквозь плацентарный барьер различных подклассов IgG установлено, что подкласс IgG2 менее проходим через него, в то время как другие подклассы IgG1, 3, 4 проникают к плоду без изменения концентрации. Это связано с меньшей сорбцией данного подкласса на трофобластических рецепторах. Интересно, что подкласс IgG2, по данным Р. В. Петрова (1983), не сорбируется на рецепторах моноцитов и К-клеток. Можно полагать, что в процессе филогенеза система мать -плацента — плод у человека приобрела способность задерживать проникновение к плоду того типа IgG, которые могут вызвать повреждение развивающегося зародыша. В то же время ряд авторов не подтверждает это положение. По их данным соотношение подклассов IgG в пуповинной и материнской крови одинаково.

Полученные к настоящему времени данные показывают, что в развитии иммунной системы плода наблюдается поэтапное становление клеточного и гуморального иммунитета, как во времени, так и во взаимоотношении между собой. Дифференцировка клеток иммунной системы происходит с 3 по 6 нед внутриутробного развития зародыша. Первые лимфоидные клетки обнаруживаются в фетальной печени на 5 нед, а к 6-7 нед происходит образование тимуса. С 8-9 нед в этом органе наблюдается активный лимфопоз, независимый от антигенного стимулирования. Дальнейшее развитие тимуса направлено на дифференцировку в нем двух видов лимфоцитов: иммунологически незрелых (имеющих на своей поверхности тимус-антиген) и зрелых, находящихся в мозговом слое органа. В дальнейшем происходит их миграция из тимуса в паракортикальную зону периферических лимфоузлов и периартериальную зону селезенки. Эти клетки обладают иммунологической активностью (типа зрелых Т-клеток). Они осуществляют реакцию «антиген против хозяина» и киллерную функцию против аллогенно или антигенно измененных клеток, появляющихся в организме плода.

Лимфатические узлы выявляются у зародыша на 12 нед развития. В то же время при неосложненной беременности плазматические

клетки отсутствуют. Обнаружение их свидетельствует об антигенном стимулировании зародыша, чаще всего инфекционного характера.

Необходимо также остановиться на развитии компонентов системы комплемента, поскольку от нее зависит потенцирование различных иммунологических реакций, в том числе приводящих к разрушению клеток, выходу гистамина и т. д. Так, компонент C1q почти вдвое уменьшает число лимфоцитов, взаимодействующих с антигеном. В то же время он не влияет на клетки, синтезирующие антитела. При увеличении содержания фракции комплемента C1 и низком уровне антителосвязывающих лимфоцитов происходит снижение лимфоцитов супрессоров ГЗТ. Таким образом, этот компонент комплементарной системы регулирует процесс перехода иммунного ответа с клеточного на гуморальный путь. Фракция C3 комплемента участвует в индукции гуморального ответа, в частности усиливает выработку противовирусных антител.

Еще в начале 70-х годов было показано, что белки системы комплемента матери не проходят через плаценту. Доказан синтез C3 и C4 фракций комплемента фетальной печенью, начиная с 15 нед внутриутробного развития. Несмотря на то, что собственный комплемент зародыша уже в 1 триместре беременности обеспечивает его биологические функции, все же суммарная активность его у плода значительно ниже, чем у матери. Вероятно, его недостаточное количество ведет к снижению клеточного иммунитета плода.

Важным рубежом в становлении иммунных процессов является 20 нед гестации, когда начинается функционирование собственных механизмов иммунитета, в частности начало синтеза собственного IgM. В то же время в околоплодных водах появляется выраженная антибактериальная активность, обусловленная наличием лизоцима, β-лизина, трансферрина, интерферона и т. п.

Среди исследователей долгое время сохранялось представление, что человеческий зародыш при нормальных условиях не синтезирует собственные иммуноглобулины, а их наличие у плода и новорожденного в течение первых месяцев постнатальной жизни обусловлено трансплацентарной передачей от матери. Это положение полностью совпадало с тем, что в норме у плода не обнаруживаются плазматические клетки, которые появляются лишь через несколько недель после рождения. Однако, они обнаруживаются у плода при инфекционном процессе, в частности при микоплазмозе и сифилисе. С помощью ИФ и радиоиммунных методов была установлена возможность синтеза IgM и IgG иммунокомпетентными клетками при патологических состояниях плода. Синтез IgM иммунокомпетентными клетками селезенки и тимуса начинается с 12 нед внутриутробного развития зародыша. Выработка IgG появляется у плода с 12 нед в фетальной печени, селезенке и мезентериальных лим-

фатических узлах. Увеличение его содержания, начиная с 26 нед объясняется в основном транс плацентарной передачей.

Синтез IgG выявлен в вилочковой железе и плаценте, начиная с 14 нед IgA начинает синтезироваться зародышем с 13—14 нед, в основном в кишечнике и обнаруживается в околоплодных водах вплоть до рождения ребенка. В отдельных работах показана возможность синтеза плодом IgE при попадании аллергена, преодолевшего плацентарный барьер. Этот иммуноглобулин в основном синтезируется в легких и селезенке.

Синтез плодом собственных иммуноглобулинов, особенно IgG свидетельствует о функционировании В-клеточной лимфоцитарной системы. Известно также, что с 12 по 14 нед увеличивается число лимфоцитов с мембранными иммуноглобулинами. На этих клетках имеются рецепторы для комплемента. Все это доказывает, что низкий синтез иммуноглобулинов плодом является результатом меньшей антигенной стимуляции плода. Более того, установлено, что внутриутробно происходит процесс созревания лимфоцитов, независимый от антигенного раздражения. При дефекте В-клеток отмечается их неспособность к трансформации в плазматические клетки. Во многих случаях антигены различных возбудителей стимулируют дифференцировку В-клеток, но не вызывают инфекционного процесса в организме плода.

Синтез молекулы антитела — энергетически зависимый процесс, поэтому более целесообразно получение плодом от матери готового антитела в виде IgG. Главным биологическим смыслом передачи антител от матери к плоду является немедленная пассивная защита от заражения патогенными микроорганизмами. Барьерная функция плаценты замедляет распространение инфекционного процесса в системе мать—плацента—плод, поэтому появившиеся через 5—6 дней после инфицирования IgG успевают проникнуть через плаценту раньше, чем возбудитель.

Клеточная Т-зависимая система иммунитета зародыша выполняет ряд функций, защищая его от инфекций, а также разрушая материнские лимфоциты, способные вызвать реакцию отторжения трансплантата. Установлено, что уже в I триместре тимус содержит до 90-95% розеткообразующих клеток — Т-лимфоцитов. Резкое увеличение этих клеток происходит к 11-12 нед беременности, к этому же времени происходит дифференцировка лимфоцитов на хелперы и супрессоры. Их функциональная активность находится на уровне клеток взрослого. Так РБТЛ достаточно выражена уже на 10 нед беременности. Проллиферативная же реакция на митогены (клеточные растворимые и инфекционные антигены) в лимфоцитах печени развивается раньше (на 7-8 нед). Одной из важных функций Т-лимфоцитов является их киллерная функция, осуществляемая

НК- и К-клетками. Показано, что цитотоксическая активность НК-клеток обнаруживается уже на 14-15 нед развития. Кроме того, установлена активация Т-клеток с помощью 5 фракции тимозина. Другим активатором Т-лимфоцитов является IL2, усиливающий пролиферацию этих клеток.

Рождение ребенка приводит к радикальному изменению его иммунитета. С иммунологической точки зрения — это прекращение действия защитного барьера матери, столкновение ребенка с множеством чужеродных антигенов, включая микробные и вирусные. Вместе с тем исчезает трансплацентарный путь передачи защитных факторов от матери. Установлено, что активность лейкоцитов новорожденных снижена по сравнению с детьми более старшего возраста. Это связано с низкой миграционной активностью лейкоцитов, обусловленной дефицитом клеточных эстераз, которые включаются в процесс метаболизма сложных мембранных эфиров, необходимых для миграции клетки. При этом отмечается низкая опсонизирующая активность сывороток, которая обусловлена низким содержанием у новорожденного IgM и комплемента.

В настоящее время установлено, что в течение первых месяцев постнатальной жизни происходит снижение уровня материнского IgG и постепенное нарастание собственных иммуноглобулинов этого класса. Выявлено повышенное содержание В-лимфоцитов у новорожденных в пуповинной крови по сравнению со взрослыми. Недостаток синтеза иммуноглобулинов у новорожденных компенсируется клеточными механизмами иммунного ответа. Показано, что Т-лимфоциты новорожденных способны вырабатывать различные лимфокины, включая интерферон, и реагировать на стимуляцию ФГА. Однако, цитотоксичность их резко снижена.

Иммунологические аспекты перинатальных инфекций складываются из особенностей развития ребенка в этот период (контакт его с различными инфекционными возбудителями и антигенами) и постепенно снижающимся материнским иммунитетом.

Состояние иммунитета беременной существенно не нарушается. Создается парадоксальный эффект — плод не отторгается как аллотрансплантат, благодаря блокаде клеточного иммунитета по отношению к его тканям. Однако в отношении других антигенов организм матери отвечает обычными иммунными реакциями. Установлено, что иммунный ответ на HLA-антигены (в том числе отца) возрастает во время беременности и снижается к моменту родов. Активность же НК-клеток в первом триместре наиболее высокая, а затем постепенно снижается. Прогрессирующее возрастание их активности наблюдается при гестозах второй половины беременности. В настоящее время широко распространена точка зрения, что в патогенезе поздних гестозов основное значение имеет

нарушение толерантности аллогенной фенотипической системы. Среди других фактов важную роль отводят усилению киллерной активности лимфоцитов, что может быть связано с различными факторами, в том числе инфекциями. В. В. Иванова с соавт. (1987) получила достоверную связь между тяжестью гестоза, высоким процентом мертворождений, преждевременных родов и вирусных инфекций в системе мать—плацента—плод. Они делают вывод о роли вирусных инфекций в развитии гестозов, при которых поражение плода не всегда сочетается с манифестной инфекцией матери.

Следует отметить низкие уровни IgM у плодов и новорожденных и непроницаемость плацентарного барьера для материнских антител этого класса. В то же время они являются определяющими в защите организма. В. В. Ритова и соавт. (1976) считает, что развитию инфекции у плода и новорожденного способствует состояние иммунологической толерантности и дефектность иммунной системы плода в отношении синтеза антител IgM при инфицировании за 2-4 нед до родов. Авторы полагают, что внутриутробные вирусные инфекции, возникшие в этот период протекают без включения антительного компонента. Важное значение имеет и то обстоятельство, что IgA не проходит через плацентарный барьер, а синтез собственного IgA снижен. Этим объясняют тяжелое течение респираторных и кишечных вирусных инфекций в периоде новорожденности.

Необходимо также подчеркнуть и тот факт, что период полураспада иммуноглобулинов составляет для IgG — 20—24 дня, для IgA — 5,8 дня, а для IgM — 4,1 дня. Вполне вероятно, что плоду трансплацентарно передаются не только антитела, но и сигнал для синтеза антител в виде лимфоцитов «памяти».

В настоящее время получены данные и о других защитных механизмах в системе последа. Так показано, что размножение микроорганизмов в амниотической жидкости приводит к повышению уровня липополисахаридов, которые, активируя деятельность фетального трофобласта, приводят к усиленному синтезу ими IL1, IL6, IL8, IL10, TNF, активно участвуют в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать—плацента—плод (О. А. Пустота на, Н. И. Бубнова, 1999). Так E. Paradovska et al. (1996) в эксперименте на органной культуре плаценты и амниотических оболочек показали защитную роль TNF по отношению к инфекциям, вызванным вирусами простого герпеса 1 типа, энцефаломиокардита и везикулярного стоматита.

Важное значение в защите плаценты от биологических возбудителей придается экспрессии антигенов большого комплекса гистосовместимости (HLA 1 типа). Наиболее широко распространенные антигены этой группы — HLA-A, HLA-B, функционально тесно

связанные с НК-клетками, на поверхности цитотрофобласта не экспрессированы. В качестве важнейшего антигена этой локализации рассматривают HLA-G, внутриклеточный транспорт которого блокируется вирусом простого герпеса (Schust D. J. et al., 1996).

Начато изучение протективного действия в репродуктивных тканях женщины дефензинов. В работе D. M. Svinarich et al. (1997) показано, что в эндоцервиксе, эндометрии и хорионе может быть обнаружена транскрипция дефензина 5.

Среди цитокинов, связанных с длительно текущей генитальной инфекцией, в частности вызванной *Chlamydia trachomatis* в эксперименте у мышей, S. J. Blander, A. J. Amortegui (1997) важное значение придают IL5 (основному цитокину, ответственному за эозинофилию), уровень которого повышается через 5 недель после первичной инфекции.

В настоящее время среди факторов противоинфекционной защиты существенное значение придается также интерферону.

Интерферон, открытый Isaaks и Lindenmann в 1957 году, как антивирусный фактор, в настоящее время хорошо изучен. Установлено существование целой группы соединений — интерферонов, являющихся низкомолекулярными белками (молекулярная масса от 10 до 150 тыс. дальтон), обладающих свойствами неспецифической защиты клетки от чужеродных синтезов, в частности от размножения в клетках вирусов, хламидий, микоплазм — возбудителей с внутриклеточным характером размножения. В настоящее время интерфероны относят к интерлейкинам.

Известны три типа интерферонов: альфа (α), бета (β) и гамма (γ). Интерферон типа β-кислотостабильный низкомолекулярный белок (масса 10 тыс. Д), основной его функцией является внутриклеточная защита за счет выработки в клетке ряда белков и низкомолекулярных структур, блокирующих на рибосомах синтез de novo белков и ядерный синтез чужеродных нуклеиновых кислот. Кроме того, α-интерферон стимулирует появление на мембранах группы специфических рецепторов, обладающих защитным действием, путем изменения мембранной проницаемости, а также активации различных клеточных рецепторов, включая рецепторы гистосовместимости.

(β-интерферон-кислотолабильный белок (масса 20—40 тыс. Д) один из наименее изученных интерферонов, был впервые получен экспериментально в культурах опухолевых клеток и в настоящее время считается разновидностью α-интерферона, вырабатываемого в организме местно клетками различных органов. В связи с наличием в клетках разных органов большого числа рецепторов для β-интерферона, он практически не выходит в лимфу и кровяное русло, являясь по сути местным интерфероном.

γ -интерферон-кислотолабильный белок (масса 130—150 тыс. Д) представляет собой интерлейкин, в функции которого входит стимуляция ряда других интерлейкинов, усиливающих передачу информации с макрофагов на Т-лимфоциты в процессе стимуляции иммуногенеза. В связи с этим биологические функции этого типа интерферона весьма многообразны, включая антивирусное и антимикробное действие, антионкогенный эффект, антителостимулирующий эффект, действие на клеточный рост и дифференцировку.

В системе мать — плацента — плод интерфероны вырабатываются организмом матери, плодом и последом. Интерфероны, синтезируемые в организме матери имеют свойства, α , β и γ . Их уровни могут изменяться в зависимости от инфекции, переносимой женщиной во время беременности. Они выполняют защитную функцию. α и β интерфероны, имеющие низкую молекулярную массу, все же не проникают через неповрежденный плацентарный барьер. Вероятно, это связано с его избирательной проницаемостью для интерферонов, которые являются антагонистами гормона роста. Не исключено, что малый вес плодов, страдающих внутриутробными инфекциями, в какой-то мере обусловлен и тормозящим воздействием интерферона. В то же время синтез γ -интерферона в организме матери задержан в связи с его более выраженным по сравнению с α -интерфероном эффектом на Т-киллеры, в том числе их способность усиливать реакцию иммунного отторжения в системе свой — чужой.

Интерфероны синтезируются также клетками плаценты. В ткани плаценты определяются три различных по своим свойствам типа интерферонов: α , γ и особый плацентарный интерферон. Установлено, что присутствие интерферонов в плаценте связано с имеющимся в ней инфекционным процессом, в первую очередь обусловленным вирусами и другими возбудителями, для которых характерно внутриклеточное размножение (микоплазмы, хламидии). В литературе имеется лишь небольшое число работ, указывающих на наличие интерферона в плаценте. Прежде всего это экспериментальные работы на мышах и крысах, в которых прослежено наличие α -интерферона в различные сроки беременности. Однако, сведения о его роли в барьерной функции органа практически отсутствуют. В отдельных исследованиях показана способность α -интерферона защитить плод от внутриутробной герпетической инфекции (Zdravkovic M. et al., 1997).

Глава 2

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПЛАЦЕНТИТЫ

В настоящее время важность проблемы инфекционных плацентитов признается всеми без исключения отечественными и зарубежными исследователями. Вместе с тем, достоверные данные об их частоте на значительном репрезентативном материале и особенностях структурных изменений при большинстве этиологических форм отсутствуют. Из официальных статистических материалов по нашей стране (Некоторые статистические материалы..., 2000) можно выяснить только число женщин имевших осложнения со стороны мочеполовой системы в послеродовом периоде, которые в подавляющем большинстве случаев сочетаются с выраженными структурными изменениями в последе. Число таких (по крайней мере официально зарегистрированных) осложнений характеризовалось в последние десятилетия неуклонным ростом с 25,0‰ в 1985 году до 100,8‰ в 1997 г. По нашим данным на валовом материале Санкт-Петербурга частота инфекционных плацентитов достигает 70%, при более детализированных исследованиях на выборочном материале этот процент может быть и значительно выше. Частота бактериальных поражений с отчетливой лейкоцитарной инфильтрацией, которую многие специалисты и считают единственным достоверным критерием воспаления, составляет, по нашим данным, примерно 1/4 часть плацентитов.

Этиология плацентитов может быть разнообразной, поражение последа может вызываться всеми классами микроорганизмов: вирусами, микоплазмами, хламидиями, риккетсиями, бактериями, простейшими, грибами. Характер изменений, возникающий в последе, может зависеть как от свойств и способа размножения возбудителя, так и от состояния макроорганизма, длительности течения инфекционного процесса и пути инфицирования (Kloos K., Vogel M., 1974; Fox H., 1978). Различными могут быть и пути инфицирования. H. Fox (1978) и несколько, позднее W. Blanc (1980) выделяют следующие возможные пути инфицирования последа: восходящий, гематогенный, из очага воспаления эндометрия, ни-

сходящий, при амниоцентезе, ретроградный. Из них наиболее частыми являются восходящий и гематогенный. В работах этих авторов дается достаточно подробная морфологическая характеристика инфекционного поражения плаценты в зависимости от пути инфицирования.

Характерным морфологическим проявлением восходящей инфекции является хориоамнионит, который макроскопически выявляется только в особо тяжелых случаях. Гистологически же при данном пути инфицирования типичным является наличие лейкоцитарной инфильтрации в дистальных участках экстраплацентарных оболочек. При дальнейшем развитии воспаления лейкоциты скапливаются в интервиллезных промежутках. Позднее они проникают в хориальную пластинку и скапливаются под амнионом. На этой стадии развития инфекционного процесса клеточная реакция имеет чисто материнское происхождение, лейкоциты же инфильтрирующие стенки сосудов хориальной пластинки и сосуды пуповины, имеют зародышевое происхождение. При восходящей инфекции лейкоцитарная инфильтрация, исходящая из зародышевых сосудов ограничивается крупными ворсинами и хориальной пластинкой и, как правило, не распространяется на мелкие ворсины. В части случаев возможно развитие септических тромбов и инфарктов в плаценте, а также абсцессов.

Этиология восходящей инфекции плаценты чаще всего бактериальная. Однако возможно развитие инфицирования и другими возбудителями: грибами, микоплазмами, вирусами, простейшими. Восходящая бактериальная инфекция чаще всего возникает в родах при раннем излитии околоплодных вод. Инфицирование микоплазмами, хламидиями и некоторыми вирусами может происходить и при неповрежденных плодных оболочках.

Гематогенная инфекция плаценты прежде всего характеризуется поражением ворсинчатого хориона — виллитом (виллузитом). Однако, в начале инфекционного процесса возбудитель, проникающий через сосуды в миометрии, вызывает воспаление в базальной пластинке. Затем через интервиллезное пространство происходит поражение ворсин, прежде всего терминальных. Виллит может быть очаговым с повреждением отдельных изолированных ворсин, или диссеминированным и распространенным с вовлечением близлежащих ворсин в крупных участках плаценты. Морфологическая классификация поражений ворсин при гематогенном плацентите включает некротический, пролиферативный, репаративный, фиброзирующий варианты. Оболочки плаценты поражаются при прогрессировании инфекции. Этиология гематогенных плацентитов также может быть разнообразной. В качестве возбудителей чаще всего называют гноеродные кокки, несколько реже листерии и

хламидии. Кроме того, в литературе существуют данные о возможности поражения последа микоплазмами и вирусами гематогенным путем.

Н. Fox (1978) считает возможным существование нескольких механизмов повреждения плаценты при ее гематогенном инфицировании: 1) прямое повреждение ткани, 2) повреждение маточно-плацентарных сосудов, 3) повреждение ткани и сосудов образующимися токсинами, 4) иммунные реакции, направленные на повреждение ткани плаценты.

2.1. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ БАКТЕРИЯМИ, ГРИБАМИ И ПРОСТЕЙШИМИ

Наиболее полно в литературе освещена патологическая анатомия бактериальных плацентитов. Из них наиболее часто встречающимися являются плацентиты, вызываемые разнообразной бактериальной микрофлорой. Для восходящей амниотической инфекции таковыми могут стать условно патогенные или даже сапрофитные микроорганизмы кишечника: клебсиелла, протей, синегнойная палочка, а также коагулазо-позитивные кокки, стафилококки, стрептококки и др., фузобактерии. Безусловно, тяжелый гнойный бактериальный процесс без отчетливых морфологических особенностей может вызвать и гонококк.

Частота бактериальных хориоамнионитов, по данным авторов, различна и колеблется от 24,4 до 89 на 1000.

Бактериальные неспецифические плацентиты, возникающие при гематогенном пути инфицирования, могут вызываться коагулазопозитивными стафилококками, стрептококками, пневмококками, *Haemophilus influenzae*, эшерихиями, различными сальмонеллами, *Clostridium perfringens*, различными коринебактериями, фузобактериями, бактероидами, *Campylobacter fetus*, *Streptobacillus*, *Gardnerella*. Источником инфекции в таких случаях являются очаги инфекции вне матки у матери: ангины, пневмонии и другие. При морфологическом исследовании в таких случаях в плаценте выявляются абсцессы, септические тромбы и септические инфаркты. Достоверных клинических и морфологических особенностей поражений, вызванных этими возбудителями, в литературе не описывается. Отечественными исследователями многие из перечисленных возбудителей, требующих для своего выделения и идентификации особых условий, в качестве изолятов из последа не описаны. Вопрос о роли индивидуальных свойств бактерий для развития тех или иных форм поражений и степени их выраженности

в литературе не ставится. Частота бактериальных плацентитов в Санкт-Петербурге по нашим данным составляет около 25%, в том числе как моноинфекция — около 12% и в составе сочетанных инфекций — около 13%. Частота бактериальных поражений последа на материале г. Новгорода составляет около 21%. Результаты выборочных бактериологических исследований последов, проведенных во 2 перинатальном отделении ГПАБ на базе кафедры патологической анатомии СПбГПМА (бактериолог — Т. В. Смольянинова) в 1999 г. приведены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты выборочных бактериологических исследований последов
в Санкт-Петербурге

Вид возбудителя	Всего выделений	от общего к-ва культур
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	2,47%
<i>S. epidermidis</i>	94	10,57%
<i>S. saprophyticus</i>	10	1,12%
Viridans streptococci gr.	2	0,22%
β -hemolytic streptococci gr.	9	1,01%
non—hemolytic streptococci gr.	1	0,11%
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	0,56%
<i>Escherichia</i> spp.	258	29,02%
<i>Enterobacter</i> spp.	60	6,77%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	5	0,56%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	1,35%
<i>Citrobacter</i> spp.	5	0,56%
<i>Citrobacter freundii</i>	14	1,58%
<i>Providencia rettgeri</i>	15	0,56%
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0,34%
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	0,56%
<i>P. aeruginosa</i>	3	0,34%
<i>Alcaligenes faecalis</i>	3	0,34%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3	0,34%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	1,35%
<i>Bacillus</i> spp.	10	1,13%
<i>Candida albicans</i>	19	2,14%
Всего выделено культур	889	100,00
Отсутствие роста	35	
Всего исследовано плацент	581	

Анализ приведенных в таблице результатов свидетельствует о необходимости дальнейших клиничко-бактериолого-морфологических сопоставлений при гнойных плацентитах. Мы не можем с уверенностью оценить патогенетическую роль каждой выделенной при бактериологическом исследовании культуры, но исходя из дан-

ных литературы и собственного опыта особое внимание следует уделять энтерококкам, ацинетобактерам и грибам рода *Candida*.

Результаты бактериологических исследований последов в г. Великий Новгород дали сходные результаты по набору выделяемых возбудителей. В 77,8% высева возбудителей сопровождался признаками гнойного воспаления. При отрицательных результатах бактериологического исследования гнойное воспаление выявлено в 29,8%.

Необходимо отметить, что мы можем предполагать вероятную этиологическую роль анаэробных микроорганизмов, диагностика которых в имеющихся условиях не могла быть проведена.

Восходящая бактериальная амниотическая инфекция представляет значительную опасность для плода, связанную как с распространенным поражением последа, так и патологией родового акта. К ее наиболее вероятным осложнениям относятся сепсис, пневмония и энтероколит новорожденных. Развитие пневмонии часто связано с аспирацией инфицированных околоплодных вод и нередко сочетается с синдромом дыхательных расстройств. Энтероколиты часто остаются клинически нераспознанными, хотя их течение может приобретать тяжелый характер, а терапия бывает часто затруднена в связи с большой ролью в их этиологии антибиотикорезистентных штаммов. Необходимо отметить, что в Санкт-Петербурге летальные исходы у новорожденных, связанные с осложнением и бактериальной амниотической инфекцией крайне редки.

В литературе имеются единичные работы, свидетельствующие о возможности развития острого гнойного хориоамнионита, вызванного *N. gonorrhoeae*. При назначении антибиотиков достигался отчетливый клинический эффект, состояние ребенка после рождения не страдало. Морфология последа либо не приводится, либо описываются неспецифические признаки гнойного воспаления. По данным L. E. Edwards et al. (1978) хориоамнионит наблюдается у 26% беременных с гонореей (в контроле в 5%), преждевременный разрыв околоплодных оболочек в 65% (в контроле в 29%). На нашем материале гонорейные плацентиты наблюдались в единичных случаях.

К числу классических и наиболее полно изученных бактериальных внутриутробных инфекций относится листериоз. Листериоз вызывается грамположительной бактерией *Listeria monocytogenes* и встречается у разнообразных млекопитающих и птиц. Наиболее тяжелые формы заболевания отмечаются в условиях иммунодефицита. Наиболее частым путем передачи возбудителя является алиментарный, в том числе, через инфицированное молоко, сыр, сосиски, цыплят. Имеются данные о возможности широкой распространенности носительства этого возбудителя. Наибольшее значение в практике листериоз имеет как внутриутробная инфекция.

Поражение последа листериями описано в работах S. G. Driscoll et al. (1962) и ряда других исследователей. Инфицирование последа листериями может происходить как восходящим (Fox H., 1978), так и трансплантарным гематогенным путем (Flamm H., 1959). Макроскопически плацента иногда увеличена в размерах и в ней видны мелкие рассеянные по всему органу беловато-желтоватые очажки, экстраплацентарные оболочки приобретают грязно-зеленую окраску. Описаны микроабсцессы с участками некроза в центре и палисадообразное расположение гистиоцитов. Поражения ворсин сопровождаются их некрозом, тромбозом межворсинчатых промежутков. K. Kloos и M. Vogel (1974) различают несколько вариантов поражения плаценты при листериозе: диссеминированный интервиллезный плацентит, септический апостематозный плацентит и восходящий хориамнионит. Весьма важным является обнаружение листерий в очагах воспаления. Значительное количество возбудителей может определяться на поверхности амниона. Патогномичным для листериоза признаком служат листериозные гранулемы. По некоторым данным листериоз составляет около 1% поражений плаценты. Вместе с тем H. Flamm (1966) считает, что поздние выкидыши довольно часто связаны с гематогенной инфекцией плаценты и трансплацентарным проникновением возбудителя в плод.

Неоднократно описывалось и повторное развитие листериоза при последующих беременностях. В ряде работ, посвященных патогенезу листериозных поражений, показана возможность их развития как при гематогенном, так и восходящем путях инфицирования. На ранней фазе инфекции размножение листерий контролируется неспецифическими защитными механизмами, а на поздних стадиях Т-клеточным иммунитетом. Увеличение числа бактерий в децидуальной оболочке связано с функциональной недостаточностью макрофагов и Т-лимфоцитов и их неспособностью элиминировать находящиеся в ткани возбудителей.

При скрининговом исследовании последов в С.-Петербурге листериозные плацентиты обнаруживаются менее чем в 1% наблюдений. Выявляемые при этом изменения сходны с имеющимися в литературе описаниями и представлены виллузитом и интервиллузитом. Листериозные поражения закономерно сочетаются с процессами иной этиологии.

В последние годы вновь существенно возросло значение в перинатальной патологии *сифилиса*. По данным Н. И. Брико и соавт. (1999), начиная с 1990 года заболеваемость сифилисом в России увеличивается в 1,5-2 раза в год и на 1997 г. составила 26,6 (в 1989 г. - 4,3). По данным В. И. Покровского, заболеваемость сифилисом за период с 1992 по 1995 год выросла в 13,5 раза. В 1995 г. в России было выявлено 225 тыс. больных свежим си-

филисом, среди которых 57,8% составляют девочки 15-17 лет. (Яцуха М.В., 1990). По Санкт-Петербургу количество девочек, больных приобретенным сифилисом, в 9 раз превышает количество больных мальчиков.

В 1997 году в России количество беременных, больных сифилисом, составило 1345 с удельным весом среди всех женщин, больных сифилисом — 6,5%. Возраст беременных больных сифилисом (95% — многорожавшие) колеблется в пределах 16—40 лет. Срок гестации варьирует от 23 до 42 недель (в среднем 33 недели). 34% женщин употребляет наркотики. Среди форм сифилиса у беременных преобладают вторичный рецидивный (31,7%) и скрытый ранний (39%).

Вопрос о частоте внутриутробного инфицирования при сифилисе и его патогенезе является сложным. Классические представления, базирующиеся на работах конца XIX — начала XX веков нуждаются в пересмотре. Новые подходы, связанные с использованием современных трепонемных тестов (ТPI, FTA-ABS и др.) в широкой практике не используются.

Очевидно, что исключительно важное значение при упоминании у матери диагноза сифилиса имеет гистологическое исследование последа. Поражение последа бледными трепонемами впервые подробно было описано О. Neubner (1897) и позже G. Neubner (1954). По их данным, плацента при сифилисе увеличена в размерах, ткань ее бледная. При гистологическом исследовании в крупных сосудах описывались преимущественно плазмоцитарные инфильтраты и стенозирующий васкулит. В работах P. Walford et al. (1962) были описаны два варианта изменений в плаценте при внутриутробном сифилисе: в одном отмечалась пролиферация клеток типа гистиоцитов, в другом преобладали клетки лимфоидного ряда. Авторы объясняют эти отличия состоянием реактивности. О гуммах или иных гранулемах в литературе не сообщалось, но отмечалось формирование абсцессов ворсин.

Утвердилось широко распространенное мнение, что спирохеты не способны проникать через плаценту к плоду до 4 мес. гестации. Это положение основывается на нескольких больших сериях аутопсийных исследований плодов, проведенных в допенициллиновую эру. Так, A. L. Dippel в 1944 году опубликовал результаты 67 аутопсий абортусов и выкидышей у матерей с сифилисом. Он также привел данные двух серий более давних исследований, проведенных J. R. McCord и J. Trinchese. Всего проанализированы результаты исследования 200 инфицированных плодов, среди которых не было ни одного менее 18 недель гестации. На 8 мес. гестации у 35% плодов был выявлен врожденный сифилис. Высказано предположение, что спирохеты не инфицируют плод ранее 18 нед беременности из-за существования в плаценте выраженного слоя цитотрофобласта, препятствующего проникновению спирохет к плоду. Однако опубли-

ликованы и иные данные. Так, Н. Braunstein описал мертворожденного при спонтанном аборте на сроке 4,5 мес гестации с длиной тела 12,8 см, у которого спирохеты были выявлены как в печени, так и в других органах, а также специфические изменения в последе. С. А. Hurter и К. Benirschke доказали, что применение электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии позволяет выявить спирохеты у плодов на сроке беременности 9—10 нед.

В настоящее время ведущую роль в диагностике принято уделять гистопатологической триаде, включающей: 1) увеличенные богатые клетками ворсины, 2) пролиферативные изменения фетальных сосудов, 3) острые или хронические виллузиты. Эти изменения принято рассматривать как наиболее характерные для сифилитической инфекции и при их сочетании с выявленными в ткани трепонемами диагноз может быть поставлен с абсолютной уверенностью. Вместе с тем, многими авторами отмечается, что импрегнация спирохет серебром часто бывает затруднена.

Наряду с этим, К. Kloos et al. (1974) считают, что в ряде случаев плацента при внутриутробной сифилитической инфекции может быть в целом не изменена, но иметь нарушенное созревание ворсин. В данной работе выявлены или группы незрелых ворсин или их ускоренное развитие с избыточной васкуляризацией вплоть до ангиоматоза.

При сифилисе в капиллярах мелких ворсин плаценты выявляют специфические депозиты, состоящие из иммунных комплексов, содержащих С3 фракцию комплемента, иммуноглобулины и ревматоидный фактор. Наряду с этим снижается синтез эстриолов, что сопровождается снижением содержания у плода предшественников адреналовых андрогенов и способности плаценты к их ароматизации.

D. R. Genest et al. (1996) микроскопически изучили 49 плацент от 38 матерей с позитивной сифилитической серологией. Среди абортусов первого триместра беременности в 100% плацент имелся плазмодитарный децидуит, в 33% увеличенные, богатые клетками ворсины, фокальные острые виллузиты (неполная гистопатологическая триада). Среди плацент второго и третьего триместров 11% имело полную гистопатологическую триаду, 14% — неполную (два признака) и 74% оказались гистологически негативными. В 14% встречался плазмодитарный децидуит и в 31% — острый хориоамнионит. В 50 гистологически позитивных плацент (с полной триадой) спирохеты были выявлены с помощью серебрения чаще в строме ворсин с острым виллузитом. Методом ПЦР трепонемная ДНК была идентифицирована в 100% случаев. В плацентах с неполной гистопатологической триадой результаты импрегнации оказались отрицательными, однако, в 20% случаях трепонемная ДНК

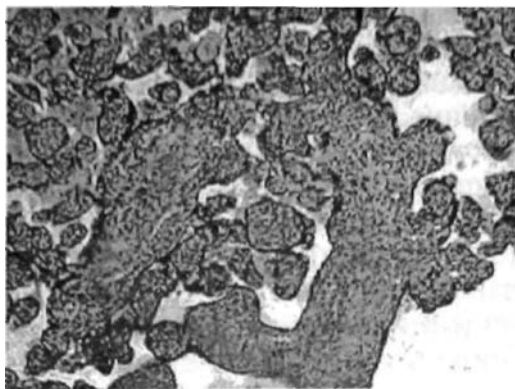


Рис. 1. Острый виллит при сифилисе со слипанием ворсин на 28 неделе беременности. Окраска г.-э. Ув. 100

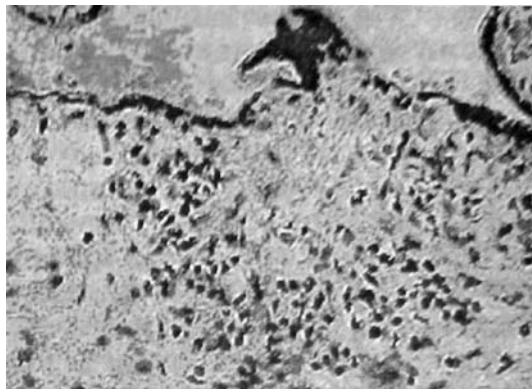


Рис. 2. Гумма в области ствольной ворсины. Окраска г.-э. Ув. 200

определена методом ПЦР. ПЦР-положительные плаценты имели увеличенные, богатые клетками ворсины и пролиферативные изменения фетальных сосудов без виллузитов. В гистологически негативных плацентах второго и третьего триместров серебрение не выявило трепонем. При ПЦР трепонемная ДНК выявлена в 4% плацент с острыми хориоамнионитами и пролиферативными изменениями фетальных сосудов.

На нашем материале (А. В. Колобов) при сравнительном исследовании плацент от 34 пациенток, страдавших сифилисом и не получавших лечения и от 98 беременных, получавших специфическую терапию по поводу сифилиса удалось показать закономерность развития полиэтиологичных плацентитов в обеих группах с преобладанием поражений бактериально-хламидийной этиологии и недостаточностью (чаще острой и хронической субкомпенсированной) плаценты. Достоверных макроскопических изменений не выявлено. Изменения, которые с уверенностью можно было рассматривать как обусловленные бледной трепонемой, отмечены в 6 плацентах от женщин, не получавших лечения (рис 1-3). Кроме того, отмечена тенденция к нарастанию массы последа и плацентарно-плодного индекса на сроках гестации 28—36 недель.

Инфицирование последа микобактериями туберкулеза происходит чаще всего гематогенно. Впервые поражение последа при туберкулезе было описано G. Schmorl и Kockel (1894). Авторы как правило выявляли очаги поражения в децидуальной оболочке, интервиллезном пространстве и ворсинах, реже в хориальной пластинке. Сходные изменения были описаны A.S. Warthin и Cowie (1907), причем они сочетались с неспецифическими инфильтратами и тромбозом сосудов. H. Flamm (1959) отметил вторичный некроз

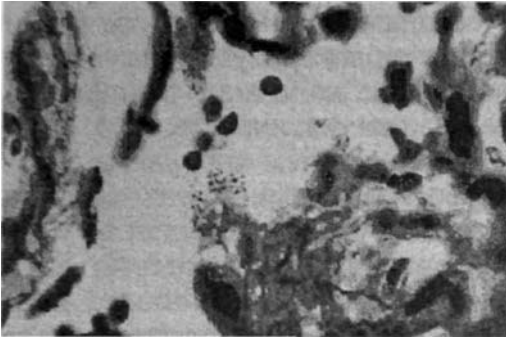


Рис. 3. Бледная трепонема в терминальной ворсинке. Серебрение по методу Вартина-Стерри. Ув. 1000

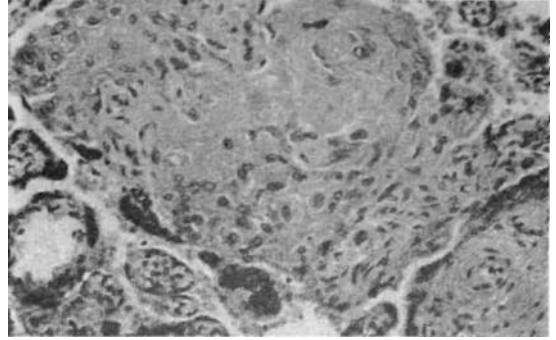


Рис. 4. Туберкулезная гранулема в стволовой ворсинке. Окраска г.-э. Ув. 160

трофобласта, а в соседних с такими участками ворсинах эпителиоидный вал и формирование туберкулезных бугорков. При этом происходит поражение сосудов ворсин, образование тромбов, что расценивается автором как доказательство инфекции плода. При поражении хориальной пластинки и децидуальной оболочки, возможно инфицирование амниона. Такое поражение, видимо, может возникнуть из очага инфекции в эндометрии. При туберкулезе макроскопически обнаруживаются либо крупные очаги творожистого некроза, либо множественные милиарные очажки на поверхностях плаценты, в ворсинчатом хорионе и оболочках. Как правило, инфицирование плаценты происходит гематогенным путем, реже — из очага инфекции в эндометрии. При гистологическом исследовании в разных участках органа обнаруживаются то мелкие, то более крупные очаги творожистого некроза, окруженные неспецифической клеточной реакцией. В интервиллезном пространстве выявляются скопления полиморфных клеток и фибрина, которые местами подвергаются творожистому некрозу. В прилегающих к таким участкам ворсинах возникает диффузное разрастание специфической грануляционной ткани и туберкулезные бугорки. Нередко в сосудах ворсин образуются тромбы или происходит облитерация просвета. При распространении инфекции из очагов в эндометрии аналогичные изменения могут обнаруживаться в оболочках плаценты.

В последние годы на материале ПАО инфекционной больницы им. С. П. Боткина было проведено исследование 68 последов от женщин, страдавших различными формами туберкулеза легких. В 4 наблюдениях (5,9%) наличие длительно текущего воспаления с фибробластической реакцией иногда по типу туберкулезной гранулемы не позволяло исключить туберкулезные поражения последа (рис. 4), несмотря на редкое выявление микобактерий (рис. 5).

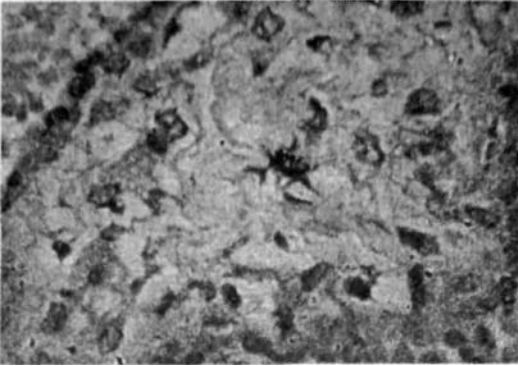


Рис. 5. Микобактерии туберкулеза в последе. Окраска по Цилю-Мильсену. Ув. 640

Поражение плаценты при лепре характеризуется развитием виллита с наличием в инфильтратах плазматических клеток и формированием гранул, в которых обнаруживаются скопления возбудителей, а также пролиферативным эндартериитом и периваскулитом. Наиболее полное описание 81 последа было сделано М.Е. Dunkan et al. (1984), которым, однако, не удалось выявить типичных лепроматозных изменений ни при све-

товой, ни при электронной микроскопии. На нашем материале таких поражений не было.

Т. К. Lide (1947) описал поражение последа при туляремии, при котором наблюдается множество очагов воспаления в ворсинах и межворсинчатом пространстве, состоящих из полиморфноядерных лейкоцитов, гистиоцитов и лимфоцитов, окруженных фибрином, иногда в ворсинах выявляются очаги некроза. В очагах поражения выявляется большое количество возбудителей. На нашем материале такие поражения не наблюдались.

Микотические плацентиты чаще вызываются грибами *Candida* (Benirschke K., Raphael S. I., 1958), а иногда *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*. Гистологическая картина хориоамнионита, вызванного грибами, сходна во многом с бактериальными поражениями. Но при этом чаще встречаются микроабсцессы и очаги некроза, а при специальных окрасках могут быть выявлены клетки и нити псевдомицелия гриба (Fox H., 1973). На нашем материале грибковые поражения наблюдались лишь в единичных наблюдениях в составе смешанных инфекций.

Поражение последа токсоплазмами (*Toxoplasma gondii*) описаны рядом авторов прежних лет. Наиболее полные сведения о перинатальном токсоплазмозе были обобщены J. K. Frenkel (1971). Установлено, что при латентной форме токсоплазмоза беременной, инфицирование последа может происходить из очага инфекции в эндометрии. Не исключена возможность и гематогенного инфицирования последа при острой форме токсоплазмоза у беременной. Показано, что макроскопически плацента при токсоплазмозе может быть неизменной или увеличенной в размерах, бледной, напоминает плаценту при отечной форме гемолитической болезни. Описывался хронический вялотекущий виллит, при котором отмечалось очаговое диссеминированное поражение ворсин. В строме ворсин

выявляется преимущественная лимфоидная инфильтрация с примесью плазматических клеток, увеличение клеток Гофбауэра-Кащенко, фиброз и иногда очаги некроза. W.G. Elliott (1970) описал гранулемы в ворсинах и отметил развитие эндартериита, а также скопления моноцитов в межворсинчатых промежутках. G. Altschuller (1973) выделяет отечную форму токсоплазмоза плаценты, при которой в строме ворсин отмечается большое число клеток Гофбауэра-Кащенко, в ворсинах выявляются также возбудители. Токсоплазменный плацентит может приводить к невынашиванию, мертворождению или внутриутробной инфекции плода. При гистологическом исследовании выявляется хронический виллузит, при котором поражаются группы ворсин. В их строме выявляется лимфоидная инфильтрация с примесью плазмоцитов, макрофагов, иногда происходит образование гранулем. В интервиллезном пространстве встречаются скопления лимфоцитов и макрофагов. Характерно поражение сосудов ворсин с развитием васкулитов. Патогномоничным для токсоплазмоза является обнаружение возбудителя, свободно лежащего, или в виде псевдоцист.

На нашем материале изменения, позволяющие предполагать наличие токсоплазмоза, определялись лишь в единичных наблюдениях.

2.2. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ МИКОПЛАЗМАМИ

Микоплазмы представляют собой отдельный класс возбудителей Mollicutes, характеризующийся отсутствием ригидной клеточной стенки, выраженным полиморфизмом, способностью к репродукции, путем образования частиц, величина которых не превышает 200 нм. Большинство из 40 видов семейства Mycoplasmataceae относится к роду Mycoplasma; кроме того выделен род Ureaplasma, типовым представителем, которого является *U. urealyticum*. Микоплазменные инфекции разных локализаций являются достаточно широко распространенными среди населения (А. В. Цинзерлинг, В. А. Цинзерлинг, 2002). Следует отметить, что они нередко протекают латентно, что затрудняет их диагностику.

Выявлена весьма важная роль этих возбудителей в неблагоприятном течении беременности, которая сопровождается тяжелыми осложнениями для женщины и плода. Кроме того, этой инфекцией обусловлена значительная часть мертворождений, преждевременных родов и рождение больных детей. Внутриутробный микоплазмоз является одной из наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций (Цинзерлинг А. В., 1980; Шабалов Н. П., 1982; Kass E. H., 1982).

Широкое изучение микоплазмозов началось в начале 60-х годов, с тех пор, как R. M. Chanock et al. (1962) показали патогенность микоплазм (агент Итона, фактор PPLO). Driscoll в 1965 г. первым указал на связь между выделением микоплазм и спонтанными абортами. Несколько позднее в работах С. Alexandre et al (1967); Н. J. Harwick (1967) получены аналогичные результаты. Эти исследователи выделяли возбудителей *M. hominis* и Т-микоплазмы от семейных пар, где беременность закончилась спонтанными абортами. Выявлялось также нарастание титров антител. Роль микоплазменной инфекции в генезе спонтанных абортот отмечали также М. А. Башмакова и соавт. (1971), Р. И. Киселев (1970). Хотя условно считалось, что генитальная патология вызывается микоплазмами типа *hominis* и Т-микоплазмами, однако в ряде даже ранних работ показано, что поражение урогенитального тракта может быть вызвано и микоплазмами типа *M. pneumoniae* (Biberfeld G. et al., 1974). В настоящее время установлено, что сравнительно недавно открытый возбудитель урогенитального микоплазмоза *M. genitalium* имеет значительное антигенное сродство с *M. pneumoniae* и поэтому они могут давать перекрест при иммунофлюоресцентном исследовании и в серологических реакциях. Важным является и то, что из органов плодов и новорожденных удается выделить микоплазмы различных типов. Так В. К. Pease et al., (1967) выделили из легких *M. hominis* I типа, который прежде считался непатогенным. Несколько ранее такое же наблюдение описано I. L. Hoogendrijke et al. (1965). O. Voë et al. выделили тот же возбудитель из спинномозговой жидкости недоношенного ребенка, в крови были обнаружены специфические антитела. В. М. Солдатова и соавт. (1972) отмечали высокую частоту выделения микоплазм при разных формах патологии беременности. Подобного рода сведения содержатся в целом ряде последующих работ отечественных и зарубежных авторов, описывающих их выявление при хронической патологии урогенитального тракта как женщин, так и мужчин.

Недостатком перечисленных выше исследований является отсутствие морфологического описания поражения последа. Работа D. M. Jones (1967) является первым таким исследованием. Автор изучил последа 62 спонтанных выкидышей и обнаружил поля лейкоцитарной инфильтрации в септах, вокруг крупных сосудов хориальной пластинки и сосудов пуповины. В базальной пластинке также были выявлены очаги некроза и полиморфноядерные лейкоциты. В части наблюдений аналогичные изменения были обнаружены и в амнионе. Подобную морфологическую картину в последах описали также Р. А. Brunnell et al. (1969). В то же время N. Romano et al. (1969) не отмечают каких-либо существенных макроскопических изменений в последе. При гистологическом ис-

следовании они отмечают преобладание дистрофических изменений ворсин иногда на фоне отека стромы. В сосудах ворсин выявляется набухание адвентиции, фрагментация фибрилл, гомогенизация волокон стенок сосудов с образованием тромбов в их просвете.

Среди работ более позднего периода лишь в отдельных описывается морфологическая картина микоплазменного плацентита, как правило, вызванного *M. hominis*, в плацентах выкидышей или плодов и детей, погибших в перинатальном периоде с небольшим числом наблюдений. Так, E. Caspi et al. (1971) обнаружили в последе двойни, родившихся недоношенными, тяжелый плацентит с гнойным воспалением в амнионе и абсцессами в хорионе. Авторы полагают, что инфекция возникла из половых путей матери восходящим путем. Вместе с тем высказывается мнение о возможном инфицировании из придатков матки или гематогенным путем. Эта точка зрения подтверждается и тем, что плацентиты могут обнаруживаться в последах при родоразрешении путем кесарева сечения. Необходимо отметить, что в литературе последних лет работы по микоплазмам единичны.

Наиболее полные сведения об ультраструктурных изменениях в плаценте при микоплазмозе приводятся Н. Р. Шабуниной-Басок и соавт. (1999). Микоплазмы типичного строения обнаруживались ими в межворсинчатом пространстве. Они имели вид эллипсоидных образований, окруженных мембраной с хлопьевидным содержимым внутри. Их внешний вид соответствовал внешнему виду микоплазм, полученных из культуральных сред и изученных ЭМ. Встречались два варианта клеток СТ. Первый из них был представлен клетками гиперхромного вида с большим количеством рибосом и полисом и хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью. В цитоплазме масса митохондрий. Матрикс митохондрий зернистого вида с единичными кристами, выявлялись органеллы с полным отсутствием крист. В клетках встречались лизосомы и аутофагосомы, а также мембранные структуры, напоминающие миелиноподобные образования. Ядра таких клеток гиперхромны, наблюдались лопастные ядра с неравномерным распределением хроматина. Другой тип клеток был представлен светлыми клетками с отсутствием ворсинок или их резким уменьшением. В клетках подобного вида наблюдалось резкое уменьшение рибосом и полисом. Канальцы и цистерны эндоплазматической сети резко расширены, они образовывали довольно крупные вакуоли с мелкозернистым содержимым. На мембранах гранулярной эндоплазматической сети сохранялись единичные рибосомы. В цитоплазме множество «пустых» митохондрий с нарушением двуконтурности мембран и полным отсутствием крист. В некоторых из них были видны мелкозернистый матрикс и обрывки крист. В единичных митохондриях наблюдались «мем-

бренные» образования. В цитоплазме таких клеток встречались лизосомы, а в цитоплазматическом матриксе — пучки фибрилл.

Базальный слой плодных капилляров неравномерен: местами разрыхлен, утолщен или истончен. Эндотелий средней электронной плотности выбухает в просвет. В цитоплазме встречаются фибриллы, единичные митохондрии с зернистым матриксом и единичными кристами. Ядра — с неравномерным распределением хроматина.

В настоящем исследовании было специально углубленно изучено 62 последа с поражениями микоплазмами. Из них 21 наблюдение являлись моноинфекцией и 41 сочетанной.

В данной главе будут изложены результаты исследования последов, где микоплазменная моноинфекция диагностировалась при вертикальной сероконверсии.

Макроскопическое исследование. Плаценты в этой группе были массой от 330 до 610 г (среднее значение 466). Масса последов доношенных плодов в среднем была 503 г, а средняя масса последов недоношенных плодов 300 г. Объем плаценты колебался от 350 до 610 см³ (среднее значение 482 см³, у доношенных плодов он равнялся 496 см³, а у недоношенных — 350 см³). Удельная масса имела среднее значение 0,96. Для доношенных она равнялась 0,97, а для недоношенных — 0,85 (это более низкое значение обусловлено незрелостью плаценты). Плацентарно-плодный индекс в целом для всей группы был равен 0,13, для доношенных — 0,12, а для недоношенных — 0,21. Более высокое значение его для плацент недоношенных плодов дополнительно указывает на незрелость органа.

Макроскопически плацента не была значительно изменена. Плодная поверхность была гладкой в большинстве наблюдений, в 3 случаях имелись бляшковидные утолщения хориальной пластинки. Материнская поверхность имела отчетливо выраженные дольки, в 1 случае отмечалось их неравномерное развитие. На поверхности долек также встречались беловатые бляшковидные утолщения (3 плаценты) и множественные мелкие кальцификаты (1 плацента), а также свертки крови (3 случая). Ткань плаценты имела губчатый вид, серо-розовый, серо-красный и темно-красный цвет в зависимости от кровенаполнения. В ткани выявлялись участки белого цвета неправильной или треугольной формы, имеющие плотную консистенцию (4 случая), очаги старых и свежих кровоизлияний (3 раза) и очаги размягчения, иногда заполненные серозным или желеобразным содержимым. Эти участки, впрочем, не занимали значительного объема (до 5-7%). Оболочки последа в большинстве случаев были гладкими, тонкими, в 2 последах диффузно утолщены у дистального края плодного мешка и еще в 2 — на них имелись

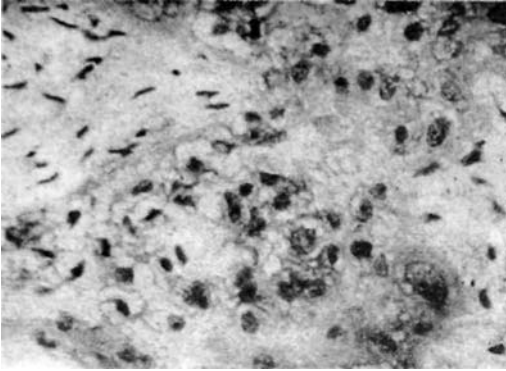


Рис. 6. Крупные клетки с вакуолизированной цитоплазмой в базальной пластинке при плацентите, вызванном *M. hominis*. Окраска г.-э. Ув. 600

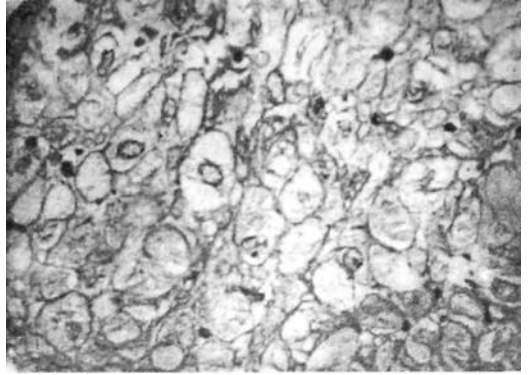


Рис. 7. Вакуольная дистрофия и некроз клеток базальной пластинки при плацентите, вызванном *M. hominis*. Окраска г.-э. Ув. 600

множественные бляшковидные утолщения. Пуповина во всех случаях была правильно развита, в 2 случаях имелись ложные узлы и в 3 — эксцентрическое прикрепление.

Микроскопическое исследование. В базальных пластинках и септах плацент этой группы выявляются характерные для микоплазменной инфекции изменения децидуальных клеток и периферического трофобласта. Клетки увеличиваются в размерах, цитоплазма их приобретает пенистый вид, в ней появляются вакуоли, которые становятся все более крупных размеров. В дальнейшем такие клетки подвергаются баллонной дистрофии ядра, становятся пикнотичными и некротизируются (рис. 6). Такого рода трансформация, отмечается в значительной части децидуальных клеток (рис. 7). При ИФ исследовании в цитоплазме этих клеток выявляются антигены *M. pneumoniae* и *hominis* (рис. 8). При окраске срезов реактивом Шиффа по Шабдашу в вакуолях обнаруживаются шифф-положительные включения (микоплазмы). Они же определяются и при окраске азур-эозином в виде азурофильных зерен.

Эндотелий сосудов местами слущивается. Стенки сосудов значительно утолщены и гомогенизированы. В части сосудов находятся обызвествленные тромбы. Помимо этого в базальной пластинке постоянно обнаруживаются множественные лимфоцитарные инфильтраты. При данной инфекции отмечается также присутствие нейтрофильных лейкоцитов и плазмоцитов. Выявлялись также очаги преимущественно колликвационного некроза и кисты.

Изменения в стенках сосудов сопровождаются кровоизлияниями в базальной пластинке, имеющими иногда значительные размеры и приводящими к ее разрыву. В таких случаях кровь проникает в

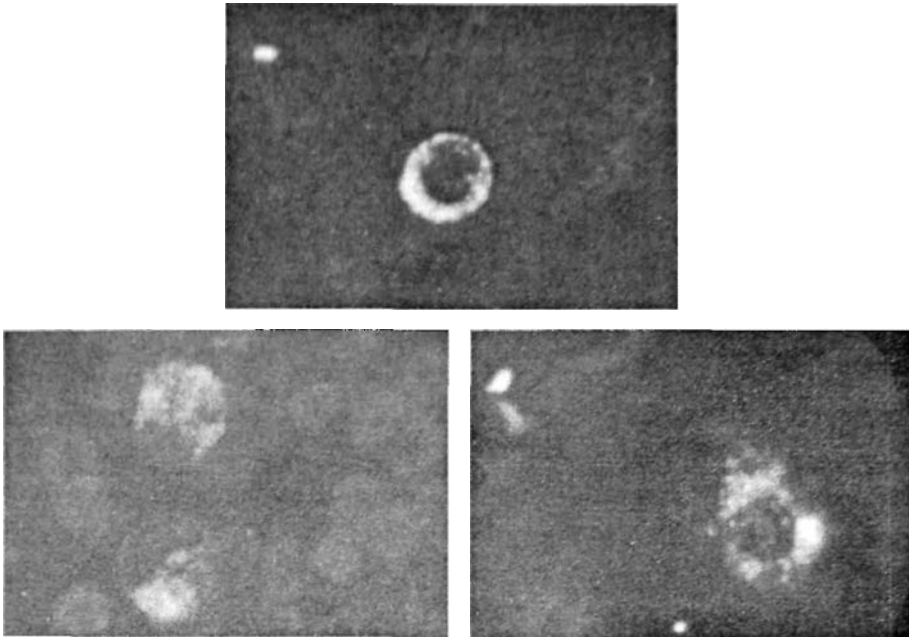


Рис. 8. Антигены *M. hominis* в децидуальной клетке в соскобе с базальной пластинки (а); клетке трофобласта (б) и амниоците (в). Прямой метод Кунса. Ув. 900

межворсинчатые промежутки, приводя к образованию гематом и некрозу ворсин — эти участки макроскопически выглядят как красные инфаркты.

В септах определяются аналогичные изменения. Происходит характерная трансформация децидуальных клеток с последующей вакуольной дистрофией и колликативным некрозом, иногда выявляются кисты с серозным содержимым.

При длительном течении микоплазменной инфекции в базальных пластинках и септах выявляются очаги лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, участки склероза и кальциноза. Локализованное поражение базальной пластинки возникает как при инфицировании *M. pneumoniae*, так и при *M. hominis*, причем существенных различий в морфологических проявлениях не наблюдается.

Во всех изученных плацентах этой группы отмечается очаговое или диссеминированное поражение ворсинчатого хориона с вовлечением в инфекционный процесс ворсин разного калибра. Наиболее значительные изменения происходят в якорных, промежуточных и терминальных ворсинах. Они заключаются прежде всего в поражении синцитиотрофобласта и цитотрофобласта ворсин, который становится утолщенным, а его цитоплазма светлой, пенистой. Местами, а иногда на всей поверхности ворсин, ядра трофобласта распола-

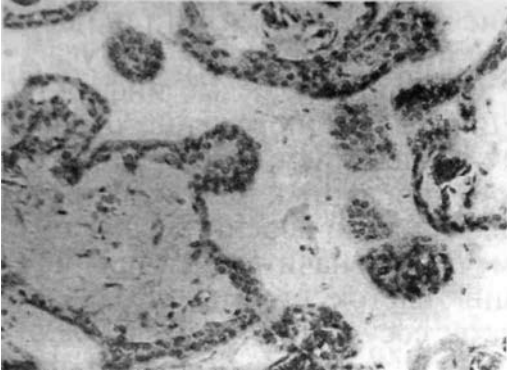


Рис. 9. Проплиферация трофобласта ворсин, имеющего светлую цитоплазму при плацентите, вызванном *M. hominis*. Окраска г.-э. Ув. 300

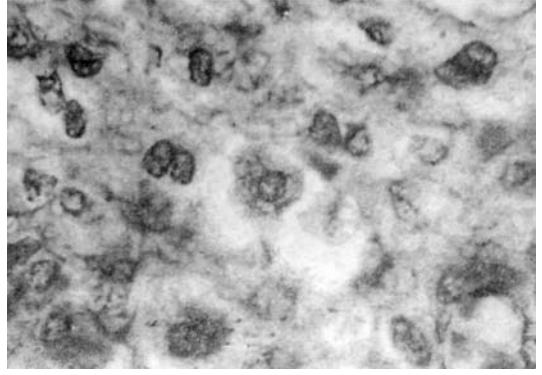


Рис. 10. PAS-позитивные тельца (микоплазмы) в клетках стромы ворсин при инфекции, вызванной *M. hominis*. PAS реакция по Шабдашу. Ув. 135

гаются в несколько рядов (рис. 9). При ИФ исследовании в них обнаруживаются антигены микоплазм, а при изучении мазков, окрашенных реактивом Селлера, встречаются клетки с вакуолизированной цитоплазмой, содержащие мелкие зерна в вакуолях. Такого рода изменения происходят в синцитиальных узлах и островках трофобласта.

В строме ворсин при микоплазменной инфекции также возникают характерные изменения. Часть ворсин содержит светлые клетки с обширной пенистой цитоплазмой, в которых при окраске реактивом Шиффа по Шабдашу выявляются шифф-положительные тельца (микоплазмы) (рис.10). Подобной трансформации подвергаются и клетки Лангханса. При этом происходит значительное увеличение размеров ворсин, сужение межворсинчатых промежутков.

Поражение ворсин, как правило, сопровождается поражением стенок сосудов различного калибра. Эндотелий сосудов выглядит набухшим, иногда слущивается в просвет, в таких сосудах обнаруживаются свежие или организованные тромбы. Нередко отмечается дезорганизация стенок сосудов, в них накапливаются шифф-позитивные массы и (или) происходят фибриноидные изменения. В части случаев в строме ворсин (как правило в якорных или расположенных вблизи от базальной пластинки) выявляются лимфоцитарные инфильтраты. В межворсинчатом пространстве довольно постоянно имеются небольшие скопления лимфоидных элементов с примесью лейкоцитов.

При деструктивных изменениях в трофобласте ворсин происходит отложение фибрина, в котором оказываются замурованными ворсины. В них отмечаются некробиотические изменения с гомогени-

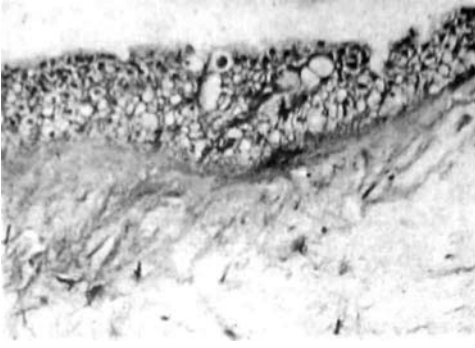


Рис. 11. Проллиферация эпителия амниона с гидропической дистрофией цитоплазмы при плацентите, вызванном *M. hominis*. Окраска г.-э. Ув. 300

зацией стромы ворсин и пикнозом ядер. Макроскопически эти участки выглядят как белые инфаркты. Длительное поражение плаценты с вовлечением ворсинчатого хориона приводит к фиброзу стромы и деформации ворсин. Кроме того, отмечается значительная пролиферация клеток стромы, утолщение стенок сосудов и значительное сужение, а также облитерация просветов с редукцией сосудистого русла. Эти изменения отмечаются как в мелких сосудах, так и в крупных сосудах стволовых ворсин.

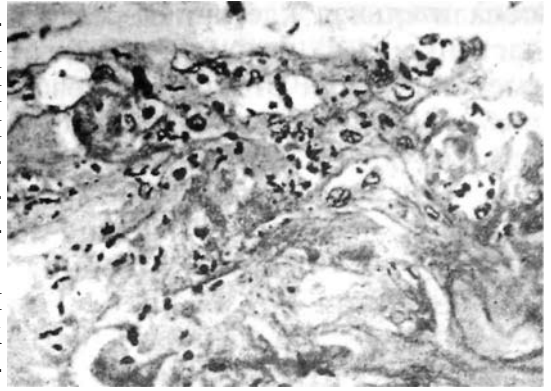
Изолированное поражение ворсинчатого хориона при микоплазменном поражении плаценты наблюдается редко. Такое поражение может трактоваться как виллит, васкулит.

При поражении плаценты микоплазмами в амнионе происходят изменения, сходные с описанными в других структурах органа. Они заключаются в том, что амниоциты значительно увеличиваются в размерах, цитоплазма их становится светлой, в ней появляются вначале мелкие, а затем крупные, сливающиеся вакуоли. Ядра клеток становятся пикнотичными. При окраске по Шабдашу в вакуолях выявляются щифф-позитивные тельца. При ИФ исследовании в таких клетках определяются антигены микоплазм. Местами происходит пролиферация амниона с образованием очаговых многоклеточных разрастаний, которые в дальнейшем подвергаются дистрофическим изменениям и некрозу с пикнозом ядер и лизисом (рис. 11). Строма амниона выглядит чаще отечной, гомогенизированной, иногда в ней развиваются более тяжелые дистрофические изменения, порой она подвергается гиалинозу.

В хориальной пластинке выявляются дистрофические изменения. Отмечается также вакуольная дистрофия периферического трофобласта и пикноз ядер. В части случаев в ней обнаруживаются лимфоидные инфильтраты с примесью лейкоцитов. Как правило они располагаются по краю плацентарного диска.

Внеплацентарные оболочки последа при микроскопическом исследовании также в значительной степени изменены. Характер изменений в экстраплацентарных оболочках аналогичен тем, которые наблюдаются в других структурах органа. Поражения как правило очаговые, выявляются как в участках, расположенных вблизи плацентарного диска, так и на периферии плодного мешка. В амнионе

выявляется вакуольная дистрофия эпителия с последующими альтеративными изменениями пораженных клеток, в гладком хорионе дистрофические изменения волокон и периферического трофобласта, в децидуальной оболочке также обнаруживается характерная трансформация децидуальных клеток с последующим их колликвационным некрозом, иногда имеющим значительное распространение. Здесь же определяются и лимфоцитарные инфильтраты с примесью лейкоцитов или



(при значительной продолжительности процесса) плазмоцитов (рис. 12). Встречаются также участки склероза и отложения извести.

Рис. 12. Очаги некроза и лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация в экстраплацентарных оболочках при плацентите, вызванном *M. hominis*. Окраска г.-э. Ув. 600

Гистологическое исследование не выявило существенных различий в морфологических проявлениях плацентитов, вызванных *M. pneumoniae* и *M. hominis*. При обоих возбудителях наиболее отчетливо изменяются сосуды, что свидетельствует о важности гематогенного распространения микоплазм по плаценте. В пользу этого говорит и способность возбудителя сорбироваться на эритроцитах.

Цитологическое исследование. В мазках — соскобах выявляются клетки с типичными для микоплазменной инфекции изменениями. В базальной пластинке они встречаются наиболее часто (80% в среднем), в хорионе — в 20%, а в амнионе — в 60% плацент. Антигены *M. pneumoniae* и *hominis* в этой группе наблюдений обнаруживались с равной частотой. Распространение же их по ткани плаценты было следующим: в 85,7% — антигены выявлялись в базальной пластинке, в 71,4% — в хориальной и в 42,8% — специфическое свечение было выявлено в амнионе. IgA были дважды выявлены в амнионе, а IgM — в базальной пластинке

Морфометрическое исследование. Для оценки результатов морфометрического исследования был проведен ранговый анализ основных показателей поражения плаценты, которые выражались в условных единицах от 0 до 4 с вычислением средней величины. Выявлена умеренная степень поражений при достаточно равномерном вовлечении органа в патологический процесс. Так, альтеративные изменения в базальной пластинке составили 1,6-1,6, хорионе соответственно — 1,0-0,35, а в амнионе — 1,9-1,7.

Воспалительная клеточная реакция наибольшей была в базальной пластинке (1,4), хорионе (0,2) и амнионе (0,65). Альтеративные изменения были отмечены в базальной пластинке и при большей продолжительности процесса (0,3), а воспалительные реакции в базальной пластинке (0,7) и ворсинчатом хорионе (0,52). Наряду с этим были отмечены кровоизлияния (0,4 в базальной пластинке), отложения фибрина и кальция (0,4—0,7 в базальной пластинке и 0,47 — в ворсинчатом хорионе).

В межворсинчатом пространстве также были отмечены — воспаление (0,9), кровоизлияния (0,5) и тромбоз с развитием псевдоинфарктов (0,6).

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла выявило в 4 плацентах значительное снижение васкуляризации ворсин (22,5%), у 3 мертворожденных плодов, а также у родившихся недоношенными, 29,0% ворсин были бессосудистыми. У жизнеспособных плодов, родившихся в срок, среднее число бессосудистых ворсин было 15,9, что несколько выше статистической нормы. Компенсаторная васкуляризация ворсин у всех плодов была значительной. В группе погибших умеренная васкуляризация отмечалась в среднем в 54% ворсин, избыточная — 35% ворсин (эти плоды погибли интранатально). В группе недоношенных плодов эти показатели были соответственно 45,0% и 26,0%, а у доношенных 62,3% и 21,5% соответственно. Достаточным во всех группах плацент было и развитие синцитиальных мембран в 55,9% ворсин. Несколько меньше их было у мертворожденных и недоношенных плодов. В плацентах доношенных синцитиальные узлы средних и крупных размеров выявлялись в 54,6% ворсин. В плацентах у мертворожденных и недоношенных плодов их число было несколько снижено (по 32,5%). Таким образом, состояние плаценты можно рассматривать как компенсированное, дополнительным показателем этого является относительно невысокое процентное содержание клеток Лангханса (в среднем 9,2%).

Серологическое и иммунологическое исследование. В 16 случаях микоплазменной инфекции в системе мать — плацента — плод определялись комплементсвязывающие антитела в крови матери, пуповинной крови плода и амниотической жидкости. Средняя геометрическая титра антител у матери составила 1:3,3, в крови плода — 1:35,9 и амниотической жидкости — 1:25,1. Кратность прироста антител в крови плода 10,9, в амниотической жидкости — 1,7.

Интерферон определялся в 7 последах. В 57,1% он имел свойства плацентарного с титром 53 ед/мл. В 28,5% — интерферон был γ (иммунным), титр которого составил 50 ед/мл и только в 14,2% выявлялся α (вирусный) интерферон в титре 20, 2 ед/мл. γ -интер-

ферон обнаруживался в плацентах тех матерей, у которых были высокие титры антител к микоплазменной инфекции.

В зависимости от степени выраженности изменений, давности процесса и степени развития компенсаторно-приспособительных механизмов, прогноз для жизни плода был различным. Отмечались разные исходы от ante-, intra- и ранней постнатальной гибели до рождения жизнеспособного ребенка. В связи с этим анализ полученных результатов будет проводиться по этим группам.

Первую группу составили плаценты 18 женщин, беременность у которых закончилась антенатальной гибелью плода. В анамнезе у родильниц этой группы отмечалась наиболее высокая частота ОРИ (72%) во время беременности, включая эмбриональный и ранний фетальный периоды. ОРИ в 33% имели тяжелое течение или были повторными. Течение беременности у 11 человек сопровождалось длительными (от 7 до 15 нед) тяжелыми сочетанными токсикозами. У 6 женщин роды произошли преждевременно на 30-36 нед беременности.

Масса плаценты плодов этой группы колебалась от 410 до 960 г. Плацентарно-плодный индекс был иногда несколько ниже нормы (0,11), а в 1 наблюдении (плод с отеочной формой гемолитической болезни) значительно превышал ее (0,3). Ткань этой плаценты была серо-розового цвета, в ней выявлялись участки беловатого цвета, очаги кровоизлияний и кальциноза. В одном последе определялась атрезия артерии пуповины.

В 5 наблюдениях поражение плаценты было вызвано одними микоплазмами. В 11, помимо микоплазм, ИФ-методом выявлялись антигены вирусов (по 4 раза — гриппа, аденовирусов и герпеса, по 3 раза — РС и парагриппа). В остальных 2 наблюдениях микоплазмоз сочетался с бактериальной инфекцией. Из-за выраженного гемолиза крови серологическое исследование не могло быть проведено во всех наблюдениях, однако в 1 случае выявлен титр антител в РСК к *M. pneumoniae* 1:40 в крови матери и 1:160 — в крови плода.

При гистологическом исследовании в плацентах были обнаружены распространенные, характерные для микоплазмоза структурные изменения, которые сопровождались выраженной воспалительной инфильтрацией во всех слоях плаценты и расстройствами кровообращения. В эпителии амниона преобладали некробиотические и некротические изменения. Среди элементов воспалительной инфильтрации, наряду с лимфоцитами, с большим постоянством обнаруживались плазмоциты. Наиболее тяжелым и распространенным было поражение сосудов как материнской, так и плодной частей плаценты. Оно имело характер стенозирующего и облитерирующего васкулита, что свидетельствовало о длительности пора-

жения. В сосудах стволовых ворсин определялись свежие и организованные тромбы, кальцификаты, отмечалась также облитерация их просветов.

В промежуточных, терминальных и якорных ворсинах происходила значительная редукция сосудистого русла. Число бессосудистых ворсин в плацентах этой группы составляло 50-80, остальные имели слабую степень васкуляризации. Умеренная васкуляризация отмечалась лишь в небольшом числе ворсин. Вместе с тем в ворсинчатом хорионе наблюдались довольно обширные участки, где наблюдалось нарушение созревания ворсин.

В плацентах этой группы отмечалась также выраженная пролиферация СТ: синцитиальные почки были одиночными, обычно мелкими. В то же время число клеток Лангганса увеличивалось до 25 на 100 клеток поверхности ворсин, вместо 2—8, что принято считать проявлением хронической гипоксии.

Наряду с вышеописанными изменениями в ткани плаценты обнаруживались массивные отложения фибрина в межворсинчатых промежутках, в которых оказывались замурованными ворсины, что приводило к их некротическим изменениям. Такие очаги имели макроскопически вид белых псевдоинфарктов и обнаруживались в плацентах плодов, родившихся не только в срок но и преждевременно.

В 6 плацентах были выявлены кровоизлияния в ткани плаценты, имеющие различную локализацию и размеры. Иногда они были довольно крупными, сопровождалась разрушением базальной пластинки, попаданием крови в межворсинчатое пространство, приводили к сдавлению ворсин и их некрозу. Компенсаторные возможности плацент этих плодов оказывались недостаточными, что приводило к ухудшению кровоснабжения плода.

С выраженной мацерацией кожных покровов и аутолизом внутренних органов родились 10 плодов, из которых 8 отставали в развитии по массе, у 1 выявлены тяжелые множественные пороки развития. Другие 8 плодов погибли непосредственно перед наступлением родов и лишь у 1 из них масса была ниже нормы.

У всех погибших плодов были выявлены антигены микоплазм и вирусов, а также гистологические изменения, характерные для соответствующих инфекций. Таким образом, в этой группе тяжелая ВУИ в условиях хронической недостаточности плаценты явилась причиной антенатальной гибели плодов.

Вторую группу составили плаценты 18 женщин, у которых плоды погибли интранатально. В анамнезе женщин этой группы также отмечается высокая частота ОРИ (51%) во время беременности, однако, меньшая, чем в предыдущей группе. Течение беременности также осложнялось поздним гестозом и угрозой прерывания бере-

менности. У 7 женщин роды произошли преждевременно, у 2 — были запоздалыми. Почти в половине наблюдений (у 8 из 18 чел.) отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод с длительным (до 21 часа) безводным периодом.

Размеры и масса плаценты, а также плацентарно-плодный индекс находились в пределах нормы. Ткань плаценты была темно-красного, реже серо-красного цвета. В ней определялись крупные кровоизлияния в виде гематом, локализующиеся в базальной пластинке, ворсинчатом хорионе, под амниотической оболочкой и в ткани пуповины, а также довольно крупные (до 1—2 см в диаметре) псевдоинфаркты. Оболочки последа в части случаев были утолщены, зеленоватого цвета или мутноваты.

В 2 наблюдениях в ткани плаценты и органах плодов были выявлены антигены *M. hominis*, в остальных 5 — антигены *M. pneumoniae*. В крови 4 плодов титр антител в РСК к *M. pneumoniae* от 1:10 до 1:80 был более высоким, чем в крови у матерей. По отношению к *M. hominis* это исследование не проводилось.

В 5 случаях имелось сочетанное микоплазменно-бактериальное поражение плаценты с выявлением кокков и палочек в мазках из амниона и наличием лейкоцитарной инфильтрации субхориального пространства, амниотической оболочки и стенок сосудов пуповины. У 1 из этих плодов была выявлена аспирационная пневмония, вызванная кокковой микрофлорой.

Гистологическое исследование плацент этой группы во всех случаях выявило характерное для микоплазменной инфекции поражение. Изменения, хотя их выраженность и варьировала в разных случаях, были достаточно распространенными. Однако, по сравнению с предыдущей группой они имели более разнообразный характер. В 6 наблюдениях они были довольно острыми и заключались в выраженной пролиферации клеток амниона, трофобласта и стромы ворсин без значительных некробиотических изменений. В сосудистом русле при этом обнаруживались дистрофические изменения в строме стенок, свежие тромбы. Воспалительная инфильтрация состояла преимущественно из лимфоцитов со значительной примесью нейтрофилов.

В других 12 наблюдениях изменения в плаценте имели большую давность: в ней, наряду с альтеративными изменениями ворсин, отмечался фиброз стромы, сопровождающийся редукцией сосудистого русла и деформацией ворсин. В воспалительных инфильтратах выявлялись плазмциты. В анамнезе этих женщин ОРИ отмечались в первой половине беременности, а у 4 родившихся плодов были выявлены пороки развития и у 1 — дизонтогенетическая опухоль — невробластома.

Во всех плацентах, в отличие от предыдущей группы, в мелких ворсинках были выражены интенсивная пролиферация капилляров и образование большого числа СКМ. Количество ворсин с умеренной или резко выраженной степенью васкуляризации достигало 50-70%. На поверхности терминальных ворсин происходило увеличение в объеме СТ с образованием крупных «синцитиальных узлов». Число клеток Лангганса в ворсинах разных плацент значительно колебалось, однако в целом было меньшим, чем в предыдущей группе.

Компенсаторная васкуляризация ворсин сочеталась с выраженной гиперемией терминальных ворсин, особенно расположенных вблизи базальной пластинки. Размеры ворсин при этом оказывались значительно увеличенными, а межворсинчатые промежутки — уменьшенными. В местах сближения ворсин в них наблюдались некротические изменения. Наряду с этим во всех слоях плаценты, оболочках пуповины имелись множественные крупные кровоизлияния, разрушавшие прилегающую часть органа. Такие гематомы были видны уже при макроскопическом исследовании органа. Белые инфаркты, также имевшие крупные размеры, выявлялись в ворсинчатом хорионе. Повреждение трофобласта было обусловлено тромбозом межворсинчатых промежутков.

У плодов этой группы были выявлены проявления внутриутробного микоплазмоза и изменения, характерные для асфиксии. Масса плодов соответствовала срокам беременности и лишь у двух с множественными ВПР была ниже нормы. Таким образом, в этой группе смерть плодов была связана с нарушением маточно—плацентарно—плодного кровообращения на фоне компенсированной недостаточности при патологии родового акта.

Третью группу составили плаценты 10 женщин, дети которых погибли в раннем неонатальном периоде. В анамнезе женщин этой группы, так же как и в предыдущих, отмечается высокая частота ОРИ во время беременности (у 70%), поздние гестозы (у 50%), а также неблагоприятное течение родов: преждевременные роды и несвоевременное излитие околоплодных вод в половине наблюдений.

В 1 наблюдении *M. hominis* была выделена из плаценты микробиологическим методом, в 4 — антигены микоплазм того же вида обнаружены при ИФ-исследовании. В 5 наблюдениях обнаружен антиген *M. pneumoniae*. В крови у 2 детей титр антител в РСК к *M. pneumoniae* был равен 1:10-1:20 при отсутствии антител в крови у матери.

В 2 наблюдениях этой группы поражение плаценты было вызвано одними микоплазмами, в 8 оно сочеталось с вирусными поражениями. ИФ-методом 4 раза были выявлены антигены гриппа А1 и

В, 3 раза РС, по 1 разу — антигены парагриппа и аденовируса. В крови плодов к этим вирусам, а также ВПГ 1 и 2 обнаруживались антитела от 1:6 до 1:160.

Размеры и масса плацент данной группы находились в пределах нормы. Плацентарно-плодный индекс был несколько выше нормы (0,23) лишь у одного плода с ВПР. Макроскопически в плацентах обнаруживались очаги кровоизлияний, некроза и кальциноза, в ряде случаев дольки были неодинаковых размеров, оболочки последа мутноватыми или зеленоватыми.

Гистологическое исследование плацент этой группы выявило характерные для микоплазменной инфекции изменения. Степень их выраженности и давность развития существенно различались в разных наблюдениях.

В амнионе, помимо гипертрофии и специфической микоплазменной трансформации клеток, выявлялись пролиферативные или некротические процессы. На поверхности ворсин определялись очаговые или распространенные утолщения синцитиотрофобласта с вакуолизацией цитоплазмы клеток или их некрозом. Строма ворсин крупного калибра была фиброзирована или гиалинизирована, в терминальных ворсинах выявлялись фибробластическая реакция и наличие клеток с пенистой цитоплазмой. Помимо этого, в части мелких ворсин были выражены склероз стромы и их деформация. В базальной пластинке также отмечались изменения характерные для микоплазмоза.

Во всех слоях плаценты выявлялась воспалительная реакция. В одних наблюдениях (у 5 чел.) она была представлена лимфоидными клетками со значительной примесью нейтрофилов, хотя бактериоскопически микробы в плаценте и не были обнаружены. В других 5 наблюдениях при более длительном поражении органа в составе воспалительных инфильтратов имелись также и плазмодциты.

В сосудах плаценты также обнаруживались как свежие, так и старые изменения. В них отмечались набухание эндотелия, утолщение стенок сосудов с гомогенизацией стромы и увеличением числа гистиоцитов. Нередко происходило сужение и даже облитерация просвета сосудов. В них часто определялись свежие или организованные тромбы, а также кальцификаты. В ворсинчатом хорионе были видны терминальные ворсины с фиброзированной или отечной стромой. Однако, в обоих вариантах капиллярная сеть не выявлялась. Во многих ворсинах отмечено полнокровие, увеличение количества капилляров и синцитиокапиллярных мембран. Межворсинчатые пространства, как правило, оказывались уменьшенными, иногда отмечались разрывы капилляров с выходом крови в интервиллезное пространство. Во всех слоях плаценты, оболочках

и пуповине имелись множественные мелкие и крупные кровоизлияния, разрушавшие ткань базальной пластинки и ворсинчатого хориона. В межворсинчатом пространстве отмечались массивные отложения фибрина, тромбы, которые также приводили к некрозу ткани плаценты.

Все новорожденные родились в тяжелом состоянии и имели низкую оценку по шкале Апгар и погибли в первые трое суток после рождения. У всех были диагностированы ВУИ, частично смешанной этиологии, носившие генерализованный характер. У 6 детей отмечались проявления и острой асфиксии, связанной с острой плацентарной недостаточностью. У 3 детей отмечены тяжелые ВПР. У других 3 детей — тяжелая пренатальная гипотрофия. Таким образом, неблагоприятный исход в данной группе может быть в значительной степени объяснен сочетанием в последе разновременных воспалительных изменений с отчетливыми признаками нарушения плацентарного кровообращения.

Четвертую группу составили плаценты 16 женщин, у которых родились жизнеспособные дети. В анамнезе 3 женщин этой группы были выкидыши на ранних сроках предыдущих беременностей. В течение данной беременности 5 женщин (29%) перенесли ОРИ, которые протекали с умеренно выраженными клиническими проявлениями. Наряду с этим у 2 из 3 человек, у которых ОРИ наблюдались в раннем фетальном периоде, дети страдали неинфекционными фетопатиями.

Микробиологическими методами из ткани плацент в 8 наблюдениях были выделены микоплазмы, из них в 7 случаях *M. pneumoniae* и в 1 — *M. hominis*. Кроме того, при ИФ-исследовании в 15 плацентах были обнаружены антигены *M. pneumoniae*. В 11 наблюдениях помимо микоплазм в ткани плаценты обнаруживались антигены различных вирусов (гриппа - 5, герпеса — 4, РС — 3, парагриппа и аденовирусов — по 2). При серологическом исследовании у 3 из 5 новорожденных и их матерей, а также в околоплодных водах титр антител в РСК к *M. pneumoniae* был 1:10 — 1:40.

При макроскопическом исследовании плацент значительных изменений выявлено не было. Размеры и масса плацент, также как и плацентарно-плодный индекс находились в пределах нормы. Оболочки плацент были гладкими, белесоватыми, полупрозрачными. Дольки плацентарной ткани были, как правило, крупными; ткань — губчатой, серо-красного или темно-красного цвета.

При гистологическом исследовании вышеописанные типичные для микоплазмоза изменения были очаговыми, однако обнаруживались во всех слоях. Поражения сосудов также были разнообразными и заключались в набухании эндотелия, огрубении, гомогенизации и фрагментации коллагеновых волокон. Помимо этого в

части сосудов были видны свежие или организованные тромбы, кальцификаты, сужение просвета сосудов и их облитерация.

Выявлялись также, как правило, мелкие кровоизлияния. Более массивными они иногда были только в базальной пластинке.

Воспалительная клеточная реакция была очаговой и состояла в основном из макрофагов, лимфоцитов, изредка обнаруживались также плазмоциты. В части плацент в базальной пластинке выявлялись очаги склероза. В терминальных ворсинках отмечалась хорошо выраженная васкуляризация.

Родившиеся дети были, как правило, (за исключением 1 ребенка) нормальной массы и длины с хорошими показателями по шкале Апгар. В дальнейшем состояние 5 детей оценивалось как средней тяжести, отмечались симптомы угнетения ЦНС; у 3, кроме того, отмечались явления токсической эритемы. Катамнестическое наблюдение осуществлено за 13 детьми в течение 4 лет жизни. Их психическое и физическое развитие находилось в пределах возрастных стандартов. Однако, 8 детей часто болели ОРВИ, у остальных диагностировались хронические пиелонефриты и отиты. Особенно часто это определялось (у 7 из 8 детей) при недостаточном развитии компенсаторной васкуляризации терминальных ворсин в их плацентах.

Таким образом, несмотря на отчетливые воспалительные изменения в последе, развитие компенсаторно-приспособительных реакций в последе позволило родиться жизнеспособным детям, хотя и, вероятно, страдавшим легкой формой внутриутробного микоплазмоза.

В настоящее время нами изучены также морфологические проявления поражений последа, вызванных уреаплазмами. Единственный возбудитель заболеваний человека, относящийся к этому роду семейства *Mycoplasmataceae* — *Ureaplasma urealyticum*. Он характеризуется потребностью для роста в мочеvine и мелкими нежными колониями, что обусловило его прежнее название Т-штаммы (от англ. *tiny* — нежный). Существует довольно многочисленная клиническая и микробиологическая литература, характеризующая способность этого возбудителя вызывать разнообразные воспалительные процессы в половых и мочевыделительных органах, хотя сообщается и о возможности бессимптомного носительства. Данных о характере структурных изменений практически нет.

По нашим наблюдениям воспалительные изменения при уреаплазмозе могут определяться во всех частях последа, но наиболее характерными для нее являются поражения экстраплацентарных оболочек и базальной пластинки. Отмечается сходство изменений, вызванных уреаплазмами и микоплазмами. Характерная локализация возбудителя при изученных нами тяжелых манифестных формах заболевания — внутриклеточная. В пораженных клетках отмеча-

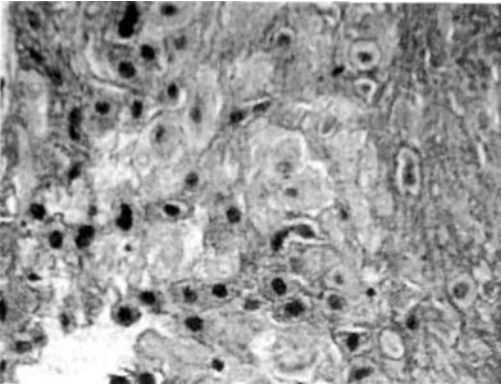


Рис. 13. Поражение базальной пластинки при уреаплазмозе.
Окраска г.-э. Ув. 640

ется вакуолизация преимущественно периферических участков цитоплазмы, а в дальнейшем ее лизисе, часто в виде довольно крупных фокусов. На месте колликвационного некроза появляются кистевидные полости. В участках поражения отмечается слабо или умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагально-нейтрофильная инфильтрация (рис. 13). В ворсинчатом хорионе отмечается увеличение мелких якорных ворсинок с раскрытием стромальных

каналов, вакуолизацией клеток стромы. В отличие от микоплазмоза изменения стенок сосудов выражены в меньшей степени.

Анализируя частоту микоплазменных поражений в последах по результатам массового морфогического исследования в С.-Петербурге можно констатировать, что в ряду моноинфекций они определяются наиболее часто — в 28,2%. Частота уреаплазмоза составляет 0,3%. Можно с уверенностью говорить о гиподиагностике этой инфекции, что связано с целым рядом как объективных, так и субъективных причин.

Таким образом, проведенное исследование показало довольно значительную частоту плацентитов микоплазменной этиологии, которые имеют вполне определенные морфологические проявления. Было отмечено, что они очень сходны при инфицировании микоплазмами разных типов (*pneumoniae*, *hominis*, *U. urealyticum*).

2.3. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА ПРИ ХЛАМИДИОЗЕ

Хламидии принадлежат к числу наиболее распространенных возбудителей заболеваний человека. В настоящее время таксономически они относятся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydia. Заболевания человека могут вызвать три вида: *C. psittaci*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, среди которых наиболее изучены первые два. С *C. psittaci*, по старой номенклатуре возбудителем орнитоза-пситтакоза, связывают развитие пневмонии, абортов, полиартритов, энтеритов, кератоконъюнктивитов, энцефалитов и других форм хламидиоза у домашних, сельскохозяйственных

и диких животных. Часть сероваров *S. psittaci* способны вызывать зоонозные хламидиозы у человека. Вид *S. trachomatis* неоднороден и состоит из трех биоваров и значительного числа иммунотипов, которым приписывали свойства вызывать либо трахому, либо венерическую лимфогранулему. В настоящее время наиболее распространенной является точка зрения, что все сероварианты возбудителя (А-С, L, D-К) способны вызывать заболевания, передающиеся половым путем. Весьма важным в практическом отношении является и положение о существенных различиях в патогенности различных штаммов (Moulder J. W. et al., 1982).

Для хламидий характерен уникальный цикл развития в эукариотических клетках хозяина. Основными морфологическими формами хламидий являются элементарные (ЭТ) и ретикулярные (РТ) тельца. Инфекционными формами хламидий являются ЭТ. Это сферические микроорганизмы диаметром 250-300 нм, отграниченные снаружи двумя трехслойными мембранами, каждая толщиной 8 нм. Элементарные тельца — это зрелая форма возбудителя, обладающая низкой биохимической активностью, которая может длительное время сохраняться во внешней среде. РТ образуются в процессе размножения микроорганизмов в клетке хозяина. Они обладают выраженной метаболической активностью и достигают размеров 600 x 1000 нм и окружены двумя трехслойными мембранами. На этой стадии развития хламидии проявляют чувствительность к воздействию разнообразных физико-химических факторов. РТ окрашиваются по Романовскому—Гимзе (и с помощью других методик с использованием азура и эозина) в синий цвет, тогда как ЭТ — в розовый. В период размножения возбудителя возможно появление и переходных телец (ПТ). Цитоплазматические хламидийные включения были впервые описаны в соскобах эпителия конъюнктивы L. Halberstedter и S. Prowazek в 1907 году и стали позднее обозначаться как тельца Галбершtedтера-Провачека. В отечественной литературе наиболее полные собственные и литературные данные, касающиеся свойств и номенклатуры хламидий, а также истории вопроса, были приведены в работах А. А. Шаткина (Шаткин А. А., И. И. Мавров, 1983). Цитоплазматические включения в большинстве случаев носят вакуолярный характер. В настоящее время изучены особенности вакуолей, содержащих хламидии, при этом было показано, что они по ряду параметров сходны с восстанавливающимися эндосомами, а аппарат Гольджи трансформируется таким образом, что предоставляет хламидиям необходимые для них вещества (Van-Ooij C. et al., 1997).

При изучении патогенеза хламидийных инфекций в последнее время было показано существование неинвазивных штаммов, которые преимущественно располагаются на поверхности эпители-

альных клеток, вызывая более легкое течение заболевания и распространяются интраканаликулярно, и инвазивных штаммов, преимущественно поражающих подслизистую оболочку, связываются с гликозаминогликанами во внеклеточном матриксе и обуславливают тяжелый инфекционный процесс (Davis C.N., Wyrick P. V., 1997). В исследовании E. M. Peterson с соавт. (1997), выполненного на мышинной модели интравагинальной инфекции с использованием системы нейтрализации вирулентности хламидий с помощью моноклональных антител, показана ведущая роль наружного мембранного белка (major outer membrane protein-MOMP) в инфекционности возбудителя. Среди патогенетических механизмов при хламидиозе определенная роль отводится и иммунопатологическим механизмам, в становлении которых основное внимание уделяется белку термического шока 60 (heat shock protein 60 — hsp60) (Yi Y. et al., 1997). Внимание заслуживает и роль в поддержании воспаления интерлейкина 1а, освобождающегося из инфицированных хламидиями эпителиальных клеток (Rasmussen S. J. et al., 1997). Среди факторов защиты от хламидийной инфекции показано значение IgA, интерферона при раннем и интерлейкина 5 при затяжном иммунном ответе (Pal S. et al, 1997; Blander S. J., Amortegui A. J., 1997). В работе L. L. Perry et al. (1997) показано также значение интерлейкина 12 в очищении слизистых оболочек половых органов от хламидий. Было также показано влияние железа на вирулентность хламидий: при его дефиците происходит снижение активности hsp60 (Raulston J. E., 1997).

В последнее десятилетие в литературе появилось весьма значительное количество работ, посвященных различным клиническим аспектам хламидиоза. Об актуальности проблемы в настоящее время свидетельствуют и сделанные в США оценки стоимости нелеченных хламидийных инфекций, которые в 1994 г. составили 2 млрд. \$. В большинстве источников это заболевание рассматривается как хроническая урогенитальная инфекция, передающаяся половым путем (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 1997; Савичева А. М., М. А. Башмакова, 1998). Приводятся разные цифры частоты инфицирования хламидиозом людей разных возрастных групп при многих заболеваниях (цервицит, эндометрит, сальпингит, бесплодие, эктопическая беременность) и у беременных вплоть до 40%. В части исследований указывается и на значение хламидийной инфекции в развитии самопроизвольных абортов и преждевременных родов (Савичева А. М., Башмакова М. А., 1998; Fejgin M. D. et al., 1997; Koskiniemi M. et al, 1996). Аналогичного мнения придерживается U. В. Ноуте (1985). По данным ВОЗ, хламидиоз является в настоящее время широко распространенной инфекцией среди взрослого населения и чаще всего проявляется поражениями урогени-

тального тракта. В США зарегистрировано в 1986 г. 2,5 млн. людей, страдающих уретритами, из них 40% составляют хламидийные. У женщин чаще всего проявлением хламидиоза является инфекция шейки матки. Хламидиоз выявляется от 2 до 37% беременных в странах Европы и США. Особенно значительна частота инфекции среди цветного населения. Сходные цифры приводят и отечественные исследователи. Так, по данным И. К. Мавровой (1985), хламидии выявляются в 25% негонококковых уретритов. Значительно меньше работ посвящено плацентитам этой этиологии и внутриутробному хламидиозу. В подавляющем большинстве зарубежных исследований сведения о внутриутробных инфекциях этой этиологии либо отсутствуют, либо отрывочны. В отечественной литературе наиболее полные сведения о внутриутробном хламидиозе приведены в монографии А. М. Савичевой и М. А. Башмаковой (1998). К сожалению, в этой работе не проанализированы пути заражения новорожденных, практически нет сведений о состоянии последов, отсутствует характеристика поражений, обусловленных хламидиями в наблюдениях, закончившихся летально.

Впервые Skhachter (1967) выделил хламидии из 22 последов при искусственных абортах и, вводя выделенных возбудителей беременным коровам, получил тяжелые плацентиты, ведущие к спонтанным выкидышам. Позднее Wilt (1976), систематически исследуя последы женщин, живущих в эндемических очагах хламидиоза в Северной Канаде, также выделял этот возбудитель. О возможности возникновения внутриутробного хламидиоза у человека сообщает А. В. Цинзерлинг (1981). Он полагает, что инфицирование чаще происходит интранатально при прохождении через родовые пути. Однако им же описывается случай хламидиоза при рождении ребенка путем кесарева сечения. Е. К. Alexander и Н. Т. Harrison (1983), а также J. Martins et al. (1988) отмечают достаточно большую частоту (2—4%) инфицирования беременных женщин хламидиями, наличие у них цервицитов. В среднем 26% родившихся детей также оказываются инфицированными: у них обнаруживаются конъюнктивиты и пневмонии.

В работе Р. Р. Altschuler (1984) при исследовании 100 последов в 30 был обнаружен хориоамнионит, предположительно хламидийной природы.

В диссертационном исследовании педиатра Н. М. Богдановой (1996), выполненном при соруководстве нашей кафедры, была проведена комплексная диагностика ряда урогенитальных инфекций у матерей, плодов и в последах в условиях «физиологического» родильного дома с прослеживанием катамнеза детей. В отношении хламидиоза было установлено, что его частота у беременных женщин составляет 17%, у которых достоверно чаще, чем в группе сравнения, определяется эрозия шейки матки, эндометрит, дисфункция яич-

ников, мертворождение, самопроизвольный выкидыш, патологическое течение родов в анамнезе, лейкоцитурия, пиелонефрит, кольпит, угроза прерывания беременности, слабость родовой деятельности и развитие преэклампсии в родах. Показана роль хламидий в возникновении хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (в 52,6% случаев). Инфицирование плода при хламидиозе происходило в 84,2%. У серопозитивных детей отмечалась тенденция к более частой задержке статико-моторных функций и речевого развития на первом году жизни и более частая заболеваемость респираторными, кишечными инфекциями при сопоставлении с группой сравнения.

Среди методов диагностики используют прежде всего иммуноферментный и ИФ-методы, в последнее время все большее значение придают ПЦР-диагностике. Классический метод цитологической диагностики в последнее время используется несколько реже, хотя наличие в мазках своеобразной вакуолизации цитоплазмы пораженных клеток в сочетании с элементарными и ретикулярными тельцами и позволяет с большой уверенностью диагностировать эту инфекцию. Сведения о гистологических изменениях при хламидиозе крайне скудны. Наиболее полные описания приводятся в работах А. В. Цинзерлинга (1989, 1993). Вместе с тем остаются не вполне ясными частота хламидийных плацентитов и внутриутробного хламидиоза, зависимость между состоянием пораженного последа, связанными с ним возможными путями заражения плода и проявлениями внутриутробной инфекции. Интерес представляет и возможность инфицирования наружных половых органов у новорожденных девочек.

Для выяснения этих и ряда других вопросов, касающихся хламидийной инфекции и связанной с нею перинатальной патологии, был сделан анализ результатов скринингового исследования последов в Санкт-Петербурге.

При анализе состояния последов на валовом материале города были проанализированы сведения о 28 423 исследованиях, выполненных в Санкт-Петербурге в 1998г., среди которых разная степень выраженности инфекционной патологии была установлена в 18 580 (65,3%) случаях. Среди плацентитов на долю обусловленных хламидиями пришлось 15,2%, в том числе в виде моноинфекции — 5,0% и в составе смешанной инфекции — 10,2%. При оценке функционального состояния последов при хламидиозе было обращено внимание, что он определялся в 38,9% случаев острой плацентарной недостаточности, 4,2% — хронической декомпенсированной и в 37,5% случаев компенсированной хронической плацентарной недостаточности, что позволяет говорить о значительно более неблагоприятном влиянии хламидиоза на состояние

последа по сравнению с другими возбудителями. Была предпринята попытка по степени выраженности инфекционных поражений и функциональному состоянию плаценты оценить возможные риски для новорожденных. При хламидиозе риск (разной степени, чаще незначительный или умеренный) развития постнатальной гипоксии составил — 32,0%, ВУИ — 27,3%, нарушения адаптации — 18,1%, пневмонии — 7,5%. Отсутствие риска отмечено в 14,6%. При наличии смешанной инфекции с участием хламидий отмечается учащение рисков развития пневмонии и энтероколита параллельно с увеличением числа возбудителей в составе сочетанной инфекции, одновременно происходит снижение (практически до 0) числа плацент с отсутствием риска.

С целью более детализированной оценки роли хламидий в перинатальной патологии, проведено комплексное исследование по материалам одного из перинатальных отделений ГПАБ Санкт-Петербурга, которое включало в себя изучение 120 последов. В 46 наблюдениях параллельно с гистологическим проводилось и ИФ исследование мазков из плаценты. Мазки исследовали по прямому методу Кунса с использованием моноклональных родоспецифических антител, меченых флюоресцеином, к основному поверхностному белковому антигену хламидий ТОО «Протеиновый Контур». Микроскопию мазков проводили с помощью микроскопа ЛЮМАМ Р2 с масляной иммерсией, с использованием светофильтров ФС-1-4, БС-8 и СЗС-24. При микроскопии приготовленных в соответствии с авторскими рекомендациями мазков реакцию расценивали как положительную при наличии в препарате не менее 50 клеток и более 10 ЭТ хламидий.

Хламидийное поражение последов отмечалось в 78 из 120 случаев (65%), причем вызванное только хламидиями в 21 наблюдении (17,5%), в остальных последах поражение было вызвано двумя или несколькими возбудителями, включая ДНК- и РНК-содержащих вирусы, бактерии и микоплазмы в различных сочетаниях.

Макроскопически последы не имели каких-либо специфических изменений, отмечались увеличение массы, объема, гиперемия, кровоизлияния, кальцификаты, инфаркты, которые иногда были обусловлены разнообразной неинфекционной патологией.

Микроскопически наиболее часто отмечают поражения экстраплацентарных оболочек, заключающиеся в появлении среди периферического трофобласта и децидуальных клеток, имеющих в цитоплазме мелкие вакуоли, в которых находятся базофильные или оксифильные с ободком включения (тельца Гальбершtedтера-Провачека). В пораженных клетках могут наблюдаться либо крупные ядра, либо в состоянии пикноза и рексиса (рис. 14). В оболочках видна диффузная либо нерезко, либо значительно выраженная пре-

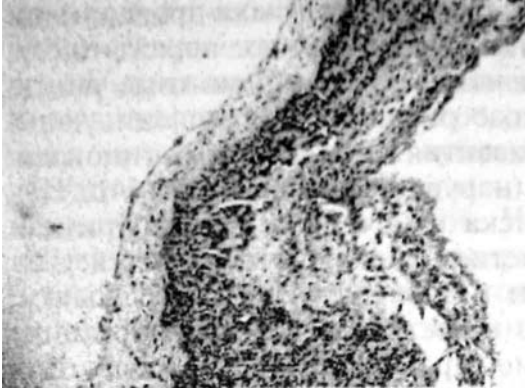


Рис. 14. Поражения экстрафлацентарных оболочек при хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 135

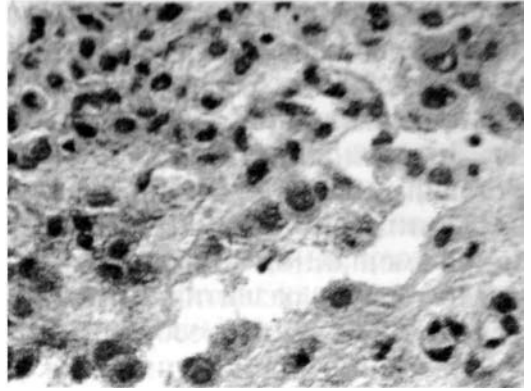


Рис. 15. Поражение базальной пластинки при хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 640

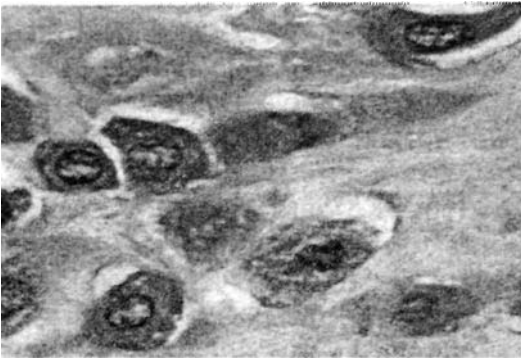


Рис. 16. Поражение децидуальных клеток при хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 1360

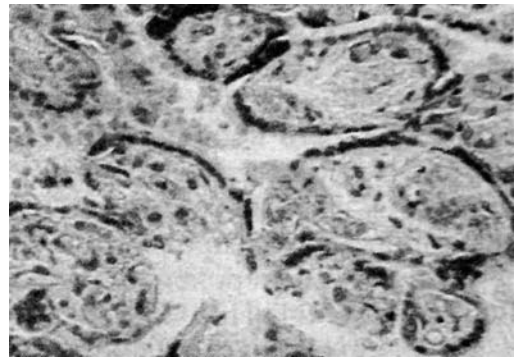


Рис. 17. Поражение ворсин при хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 350

имущественно лимфоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Частью эти клетки подвергаются распаду. В отличие от мелкоглыбчатого резко базофильного распада при ДНК-вирусных инфекциях, при хламидиозе распад имеет вид сероватых хлопьев (рис. 15).

Структурные изменения, характерные для хламидиоза, наблюдались также в эндотелии сосудов, амниоцитах, децидуальных и трофобластических клетках базальной пластинки, гладкого и ворсинчатого хориона в виде мелкой вакуолизации цитоплазмы и наличия в вакуолях мелких базофильных и Шик-положительных включений и телец Гальбершtedтера-Провачека (рис. 16, 17). Кроме того, в последах наблюдались сосудистые нарушения разной степени выраженности, различные варианты патологической незрелости, приведшие к недостаточности плаценты, в том числе острой — в 14, хронической компенсированной — в 13, хронической субкомпен-

сированной — в 3. Это позволило определить степень риска для возможной патологии новорожденного.

Таким образом, приведенные данные позволяют не только подтвердить имеющиеся представления о важном значении перинатальной хламидийной инфекции, но и впервые подробно охарактеризовать морфологические изменения в последе.

2.4. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ

Вирусные инфекции плаценты, хотя и являются наиболее частой патологией данного органа, в настоящее время недостаточно описаны в литературе. Принципиально поражения последа, вероятно, могут вызвать все известные вирусы человека. В настоящем руководстве мы останавливаемся преимущественно на тех инфекциях, в отношении которых мы имеем собственный опыт диагностики или достаточно полно изученных в литературе.

2.4.1. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ КРАСНУХИ

Вирус краснухи относят к роду Rubivirus семейства Togaviridae. Вирион диаметром около 50 нм содержит одноцепочечную РНК, репликация происходит в цитоплазме. Большое внимание исследователей было привлечено к изучению возможности поражения последа вирусом краснухи из-за его тератогенного воздействия на плод. Впервые такие поражения были описаны Normann и Gregg (1941). Внутриутробная краснуха особенно опасна при инфицировании в I триместре беременности — краснушная эмбриопатия; она проявляется катарактой, снижением слуха и врожденным пороком сердца (триада Грегга). У плода также отмечается отставание в массе, спленомегалия и тромбоцитопеническая пурпура, Заболевание может протекать в виде эпидемий.

Большинством исследователей краснуха включается в число наиболее опасных инфекций для плода. D. Attal et al. (1982) отмечают, что, по их данным, собранным за 6 лет, краснуха встретилась у 4% женщин, беременность которых закончилась смертью плода. На все количество родов это составило 6,6%. Обнаружение у женщин антител и наличие сероконверсий подтвердило этиологию заболевания.

Патологическая анатомия плацентитов, вызванных вирусами краснухи, описана в небольшом числе работ. S. G. Driscoll (1969), G. R. G. Monif (1969), A. Ornoy et al. (1973), а также L. C. Horn

et al. (1993) описали в острый период заболевания очаговые некротические виллиты и эндартерииты. Авторы указывают, что степень поражения ворсин может быть различной: в одних случаях наблюдаются очаговые некрозы трофобласта на отдельных участках ворсин, в других же — весь трофобласт ворсины подвергается некрозу, а вокруг ворсин происходит выпадение фибрина и скопления полинуклеаров. Строма ворсин может быть отечной или содержать большое число клеток, в том числе клеток Гофбауэра-Кашенко. В последних выявляются эозинофильные зерна.

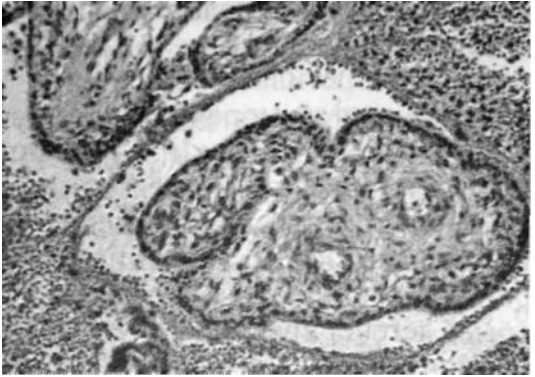
Изменения сосудов ворсин также весьма характерны. В них наблюдается некроз эндотелия, иногда в эндотелиальных клетках также видны эозинофильные цитоплазматические включения, реже такие включения встречаются в трофобласте ворсин. В просветах сосудов определяются гемолизирующиеся эритроциты, стенки сосудов могут быть инфильтрированы лимфоцитами. При завершении острого процесса в плаценте выявляются диссеминированные очаговые поражения. При этом встречаются бессосудистые, фиброзированные и деформированные ворсины. Кроме того, выявляются и признаки прогрессирующего поражения ворсинчатого хориона. Таким образом, характер структурных изменений в последе при поражении вирусом краснухи является типичным для гематогенной инфекции плаценты (Fox H., 1978). Наряду с этим автор также отмечает, что в ряде случаев, когда из плаценты был выделен вирус, изменения в плаценте не были обнаружены.

В более поздних работах A. P. Garcia (1985) дал морфологическую характеристику краснушного плацентита на разных сроках беременности. Он отметил, что в первую половину беременности имеется тенденция к гипоплазии плаценты. При гистологическом исследовании выявляются повреждения, аналогичные наблюдаемым при других вирусных инфекциях. Они носят острый характер и самым характерным является наличие конгломератов из склеенных фибрином ворсин. В то же время при плацентитах второй половины гестации отмечается некротический или пролиферативный виллит, который автор назвал реактивным. Автор полагает, что диагноз краснушного плацентита возможен только при дополнительном ИФ и ЭМ исследовании.

Интересной представляется работа K. A. Shaker et al. (1984), отметивших связь пренатальной краснухи с эндокринной патологией. Ими показано, что у 22% пробандов с краснухой имеется скрытый сахарный диабет или другие формы нарушения обмена глюкозы.

J. Garcia-Tamayo et al. (1983) для изучения патогенеза внутриутробного заражения краснухой создали экспериментальную модель на крысах. При этом они использовали вирус венесуэльского эн-

цефалита (ВВЭ), родственный вирусу краснухи. Для изучения плаценты они применяли вирусологические, иммунологические и гистологические методы. Им удалось выявить антигены ВВЭ в периваскулярных децидуальных клетках, а также замещение трофобластических клеток эндотелиальными.



По официальной статистике в России за 10 последних лет выявлено только 50 наблюдений с внутриутробной краснухой, в том числе 11 в 2000 г. В Петербурге реальная лабораторная диагностика краснухи началась с 1997 г. За этот период времени обследовано (определение IgM в сыворотке крови) 500 детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции, выявлено 5 больных внутриутробной краснухой (Инфекционная заболеваемость..., 2001). Летальных случаев не зафиксировано.

Рис. 18. Продуктивный villusitis при краснухе. Окраска г.-э. Ув. 256

На нашем материале (в прозектуре больницы им. Боткина) были изучены 3 последа от женщин, страдавших краснухой. Выявленные в них морфологические изменения принципиально соответствовали описанным в литературе. В базальной пластинке определялись крупные клетки с плотной ацидофильной цитоплазмой, увеличенными ядрами, в отдельных клетках множественными. Во всех отделах последа весьма характерными были васкулиты мелких сосудов со значительным утолщением стенок (рис. 18). В строме ворсин отмечена весьма значительная фибробластическая реакция, хориальный эпителий местами слущен, вокруг «голых» ворсин видны скопления фибрина.

2.4.2. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ЭНТЕРОВИРУСАМИ

К роду Enterovirus семейства Picornaviridae наряду с другими возбудителями относят 23 типа вирусов Коксаки А, 6 типов вирусов Коксаки В, 36 типов вирусов ЕСНО. Вирион имеет диаметр около 25 нм, содержит одноцепочечную РНК. Репликация и сборка вирусов происходит в цитоплазме. Поражения последа вирусами энтерогруппы изучены мало. Хотя вирус полиомиелита был выделен из плаценты рядом авторов еще в 50-ые годы XX века при мор-

фологическом исследовании каких-либо изменений, обусловленных энтеровирусами, не находили.

Нам встретились лишь одна работа G. Watcup et al. (1985), в которой дается морфологическое описание плаценты при поражении вирусом Коксаки А-9. Авторы описывают в плаценте при макроскопическом исследовании крупные кровоизлияния и тромбы. При гистологическом исследовании обнаружен некроз или склероз стромы ворсин, склеивание фибрином групп ворсин в конгломераты. Инфильтраты в строме ворсин и межворсинчатых промежутках среди дегенерирующих клеток состоят из макрофагов, лимфоцитов. В хориальном эпителии отмечаются очаговые или обширные некрозы, утолщение базальной мембраны трофобласта, пролиферация цитотрофобласта. Авторы описывают генерализованную смертельную инфекцию у плода, а также тяжелое заболевание матери с поражением ЦНС.

J. F. Modiln et al. (1981), а также Н. Neal et al. (1981) сообщают, что энтеровирусы ЕСНО-П были выделены ими у 3,6% беременных женщин, а также антитела, как у матери, так и у ребенка. Причем у детей они в несколько раз были выше, чем у матери. P. S. Berry и S. Nagington (1982), проведя ретроспективное изучение инфекции ЕСНО-И у новорожденных детей с летальным исходом, пришли к выводу о возможности инфицирования от матери во время родов. Отсутствие в крови материнских антител рассматривается авторами, как фактор, способствующий смертельному исходу.

В последние годы на высокую частоту энтеровирусной инфекции указывает группа московских исследователей (Нисевич Л. Л. и соавт., 1999). По их данным высокая частота выявления энтеровирусов в различных анализируемых группах (у 95% обследованных женщин, 75-85% умерших на 1 нед. жизни детей, у 80% практически здоровых детей 3-14 лет) делают их роль в перинатальной патологии сомнительной. Сведения об особенностях морфологических проявлений энтеровирусных поражений, к сожалению, не приводятся. Собственным опытом диагностики энтеровирусных плацентитов мы не располагаем.

2.4.3. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА

В настоящее время пристальное внимание многих специалистов привлекает большая группа гепатотропных вирусов, особенно передающихся парентеральным путем (вирусы В, С, D, G, TTV). Хотя большинство из них относят к разным таксономическим группам (если вирус достаточно подробно изучен), сходство в клинико-мор-

фологических проявлениях заболевания не позволяет при отсутствии верификации этиологии разграничивать процессы, вызванные разными возбудителями.

Возможность внутриутробного инфицирования вирусами гепатита не вызывает сомнений. В настоящее время наибольшее значение придается вирусам гепатита В и С. В ряде работ (Тер-Тригорьева Е. Н., 1967; Guerre J. et al, 1981; Stevens C. E., 1982) показана связь с перенесением гепатита беременной женщиной и развитием гепатита у плода и новорожденного. Однако работы о патогенезе этого заболевания разноречивы и немногочисленны. Так, S. Khudr, K. Benirschke (1972), изучая плаценты женщин с гепатитом, обнаружили в них массивные отложения билирубина. Значительных воспалительных поражений ворсинчатого хориона при этом выявлено не было. В отличие от них G. Altschuler и P. Russel (1975) описали в ряде подобных наблюдений диффузный виллит. Однако этиология виллита не была полностью доказана, поскольку у двоих детей изучение биопсии печени не выявило гепатита.

Нами были специально детально изучены морфологические изменения в 118 последах женщин, страдавших хроническими вирусными гепатитами (В — 9 чел., С — 18 чел., В + С — 14 чел.), вне обострения или являющимися носителями вирусного гепатита В (9 чел.). В анамнезе у всех женщин известна разнообразная, как правило, сочетанная патология. Среди урогенитальных инфекций наиболее часто имеются сведения о герпесе (47 набл. — 39,8%), микоплазмозе (37 набл. — 31,3%), хламидиозе (32 набл. — 27,1%), гарднереллезе (28 набл. — 23,1%), трихомониазе (27 набл. — 22,3%), сифилисе (9 набл. - 7,6%). В большинстве наблюдений (88,5%) беременность завершилась срочными родами, которые, однако, почти в половине случаев характеризовались преждевременным излитием околоплодных вод. Состояние новорожденных после рождения было удовлетворительным, оценка по шкале Апгар в большинстве наблюдений составляла 7/8 баллов.

Последы по своей массе и макроскопическим особенностям соответствовали норме. В большинстве наблюдений отмечался кальциноз плаценты, в том числе в 58% резко выраженный. В 70% случаях отмечались умеренно, а 16% резко выраженные псевдоинфаркты. В качестве характерного признака в 38% наблюдений отмечали желтовато-розоватое прокрашивание внеплацентарных оболочек.

При микроскопическом исследовании дифференцированно анализировали изменения, связанные с вирусами гепатита, другими возбудителями и компенсаторные реакции.

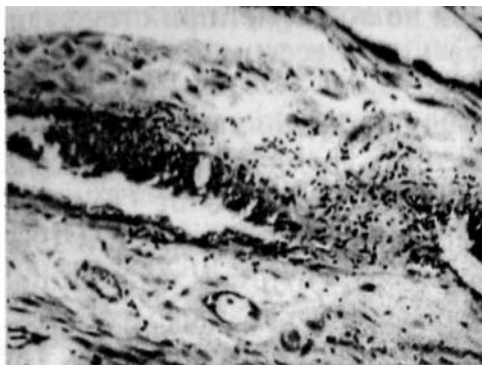


Рис. 19. Эндоваскулит в последе при гепатите. Окраска г.-э. Ув. 300

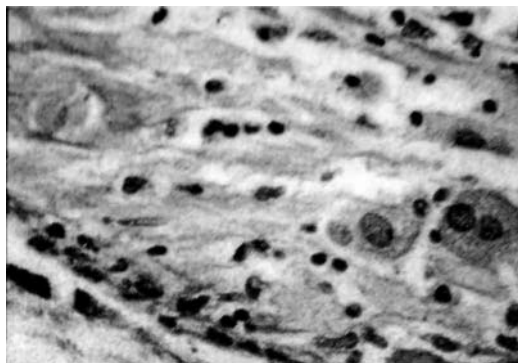


Рис. 20 Общий вид поражения децидуальной оболочки при гепатите. Окраска г.-э. Ув. 300



Рис. 21. Крупное внутриядерное включение в большой децидуальной клетке. Окраска г.-э. Ув. 600

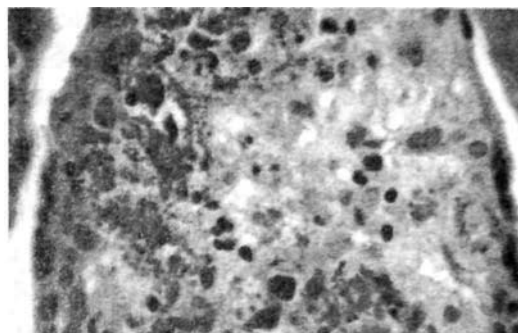


Рис. 22. Антиген вируса гепатита С в строме ствовой ворсинки. ИГХ. Ув. 600

При поражении последа вирусами гепатита В, С микроскопически по нашим данным наиболее характерными являются эндovasкулиты мелких и крупных сосудов децидуальной оболочки и ствловых ворсин (рис. 19). Ядра клеток эндотелия увеличиваются в размерах, становятся сочными и полиморфными (рис. 20). Особенно характерны изменения ядер децидуальных клеток, в которых на гиперхромном фоне определяются характерные для вирусных гепатитов округлые бледнооксифильные включения разных размеров (в 87%) (рис. 21). Нередко (в 62%) определяются крупные многоядерные децидуальные клетки. Иногда при длительном течении процесса в децидуальной оболочке определяются нежные разрастания соединительной ткани. При иммуногистохимическом исследовании антигены гепатита В (как правило при наличии у матери в крови HBeAg) и С определяются прежде всего в строме и на поверхности ствловых (в 53%) и терминальных (в 15,4%) ворсин и децидуальных клеток (34,6%) (рис. 22). Необходимо отметить, что при

учете слабо выраженных реакций частота выявления антигенов достигает в клетках вышеперечисленных локализаций 80—90%.

Во всех наблюдениях этиология плацентита была расценена как смешанная. Результаты гистологического исследования, согласно которым в 36% случаев отмечались характерные герпетические поражения, в 26,3% признаки микоплазмоза и в 22,6% — хламидиоза хорошо коррелировали с анамнестическими данными. В 27% случаев было констатировано присоединение гнойного воспаления, обусловленного бактериями. Компенсаторные и инволютивно-дистрофические изменения в большинстве случаев были умеренно и слабо выражены.

2.4.4. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ ВИЧ

ВИЧ-инфекция относится к числу наиболее распространенных и опасных инфекций человека. В мире к настоящему времени насчитывается свыше 40 млн. ВИЧ-инфицированных, число умерших от этого заболевания оценивается в 12 миллионов, ежедневно заражается ВИЧ свыше 15 тыс. человек. Ежегодно женщины с ВИЧ-инфекцией рожают около 600 тыс. инфицированных новорожденных. В России ВИЧ-инфекция начала регистрироваться с конца 80-х годов, когда ежегодно выявлялось 100-150 новых случаев заболевания. Начиная с 1996 года за счет включения в эпидемический процесс наркоманов начинается стремительный рост числа инфицированных, около 90% которых приходится на молодых людей, в том числе 25—30% женщин детородного возраста, значительная часть которых решает сохранить беременность. Причем до беременности ВИЧ выявляется не более чем у 40% женщин. По данным Российского детского клинического центра ВИЧ/СПИД (Санкт-Петербург, Усть-Ижора) до 1995 г. в России было зарегистрировано 20 детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. В последующие годы их число неуклонно нарастало, достигнув в 1999 году — 300. В 2000 г. в Санкт-Петербурге было выявлено 58 ВИЧ-инфицированных женщин. В 36 случаях беременность закончилась родами, 13 детей оказалось в группе отказных. Аналогичная тенденция отмечается и во многих зарубежных странах (Kline A. et al., 1995; Thackway S. V. et al., 1997).

Наряду с наиболее хорошо изученными половым и гемотрансфузионными путями передачи вируса уже давно доказана и возможность вертикального гематогенного трансплацентарного инфицирования (Jovaisas E., 1986; Weber D. J. et al., 1986). В настоящее время принято считать, что риск инфицирования плода в странах Европы и США составляет 15-25%, а в странах Азии и Африки —

25-40% (Newell M. L. et al., 1997). При профилактическом лечении беременной женщины, а также кесаревом сечении риск заражения снижается до 5-8 и менее.

Несмотря на весьма значительное число работ, посвященных этому вопросу в литературе, сведения о характере структурных изменений в последе крайне скудны. В 1988 г. E. Jauniaux et al. продемонстрировали наличие частиц ретровирусов в фибробластах ворсин, эндотелии и синцитиотрофобласте. В дальнейшем при использовании иммунопероксидазного метода вирусные белки были обнаружены в клетках Гофбауэра (Brady K. et al., 1989). Последующие исследования показали наличие CD₄рецепторов у этих клеток (Douglas G. C. et al., 1992). В других исследованиях с использованием ИГХ и гибридизации *in situ* была доказана возможность выявления ВИЧ в трофобласте, амниотическом эпителии, лимфоцитах, децидуальной ткани (Levis S. H. et al., 1990; Backe E. et al., 1992; Katz J. M. et al., 1997). Интересно, что не все из перечисленных клеток способны экспрессировать на своей поверхности CD₄ рецепторы. Отмечено сходство антигена ВИЧ gp120 с антигенами клеток трофобласта, а также возможность прямой передачи ВИЧ от инфицированных лимфоцитов в клетки трофобласта путем эндоцитоза (Philips D. M., Tan X., 1992). В опытах на культурах клеток доказана возможность латентного инфицирования плацентарных клеток моноцитарного происхождения. При этом репликация ВИЧ регулируется цитокинами, вырабатываемыми самими инфицированными клетками. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, работ с гистологической характеристикой изменений последов очень немного. Так E. Jauniaux et al. (1988) отметили в своих 50 наблюдениях лишь достоверное снижение плодно-плацентарного коэффициента. В 43% наблюдений был выявлен хориоамнионит. В ворсинчатом хорионе описывались васкулопатии с образованием фибриновых тромбов, диффузной лимфоидной инфильтрацией и отеком стромы ворсин. При исследовании ряда последов с использованием ЭМ показана возможность глубоких поражений трофобласта с перивиллезными фибриноидными отложениями, однако четких корреляций с инфицированием детей получить не удалось (Burbon G. et al., 1996).

По нашим данным в ПАО больницы № 30 им. С. П. Боткина в последние годы существенно растет число направляемых на исследование последов от ВИЧ-инфицированных женщин. Если за период с 1992 по 1994 гг. их было обследовано всего 4, то за 2001 г. — 147. Всего за указанный период времени было исследовано около 260 последов. При поражении плаценты ВИЧ выявляются прежде всего изменения трофобласта, децидуальных клеток, эндотелия и клеток стромы ворсин, которые увеличиваются в размерах, преимущественно за счет светлых, крупных ядер частью

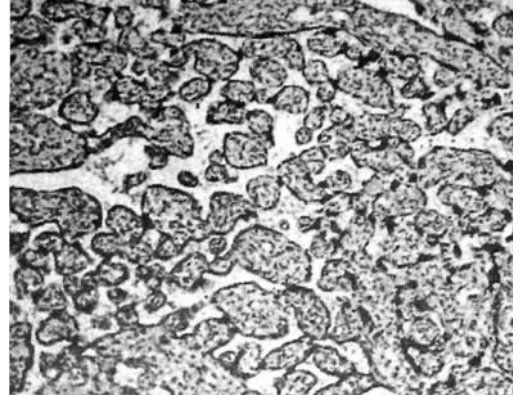
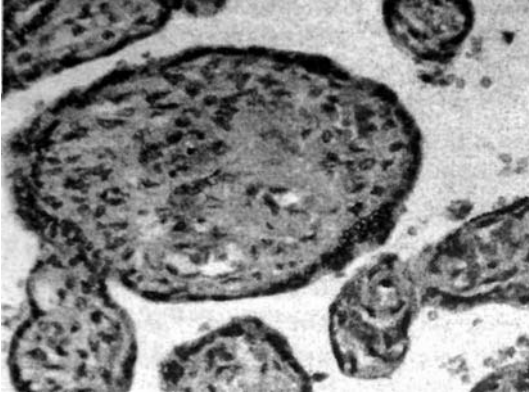


Рис. 23. Характерные изменения клеток створовой ворсины плаценты при ВИЧ-инфекции. Окраска г.-э. Ув. 640

Рис. 24. Очаговые диссеминированные нарушения созревания ворсин при ВИЧ-инфекции. Окраска г.-э. Ув. 256

неправильной формы (рис. 23). Аналогичные изменения наблюдаются нами при ВИЧ-инфекции в органах иммуногенеза и головном мозге (А. В. Цинзерлинг, В. А. Цинзерлинг, 2002). Как правило, отмечается та или иная степень нарушения созревания ворсин, чаще с очаговой диссоциацией их развития (рис. 24). Определяются группы незрелых ворсин, частью со скоплениями клеток Гофбауэра в отечной строме. Синцитиальные узелки при выраженных изменениях увеличенные, сочные состоят из относительно крупных светлых ядер, другие узелки дистрофически изменены, с участками обызвествления. Строма ворсин, как правило, содержит повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами. Закономерно определяется неравномерно выраженная лимфоидная инфильтрация в различных частях последа и васкулиты, максимально выраженные в наблюдениях со смешанной инфекцией (рис. 25). Аналогичные изменения определяются со стороны синцитио- и цитотрофобласта как зрелой, так и незрелой плаценты. В измененных участках отмечаются фокусы нарушения выстилки трофобласта ворсин с перивиллезными отложениями фибриноида. В децидуальной ткани также определяются подчас многочисленные симпластические структуры, как правило с крупными светлыми ядрами. Во всех последах имеются проявления хронической плацентарной недостаточности с выраженными в различной степени неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами. Практически во всех наблюдениях также выявлялись изменения, характерные для других инфекций: герпеса,

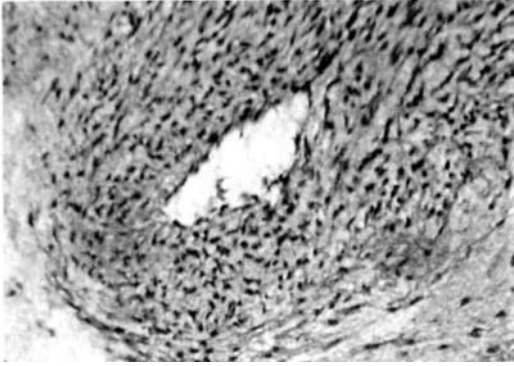


Рис. 25. Васкулит сосудов хориона при ВИЧ-инфекции. Окраска г.-э. Ув. 160

хламидиоза, микоплазмоза, вирусного гепатита, сифилиса, токсоплазмоза.

Нами проведено ИГХ исследование ряда последов с помощью сыворотки Monoclonal Maus Anti HIV, p24, ДАКО. В контроле (при исследовании подтвержденных летальных случаев ВИЧ-инфекции) экспрессия белка p24 выявлялась в тканях в наблюдениях с относительно свежим инфицированием и была выраженной при

незначительно развернутой картине СПИДа. В последе нами показана возможность экспрессии белка p24 в клетках крови интервиллезного пространства, трофобласта и стромы ворсин. Важнейшее значение имеет оценка риска перинатального инфицирования ВИЧ. В настоящее время существуют убедительные данные, что в условиях адекватного лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин (зидовудином) риск инфицирования новорожденного (определяемый по ПЦР периферической крови) является минимальным. Такого рода данные получены и на нашем материале (Попова И. А. с соавт., 2000). Вместе с тем отчетливые ВИЧ-обусловленные изменения в плодной части нескольких последов не позволяют по нашему мнению исключить возможность трансплacentарного инфицирования плода, которое может проявиться, например, в персистенции вирусов в ткани головного мозга.

2.4.5. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ПАРВОВИРУСАМИ

Парвовирусы объединяют несколько серогрупп, обозначаемых римскими цифрами и относятся к одноименному роду семейства Parvoviridae. Вирионы небольших размеров, диаметром около 20 нм, содержат одноцепочечную ДНК. Репликация и сборка вируса происходит в ядре.

Парвовирусы привлекают в последнее время внимание многих зарубежных исследователей. У детей этот высококонтагиозный и распространенный вирус (B19) является возбудителем т. н. «пятой болезни» — инфекционной эритемы. (Pillay D. et al., 1992). У 40-60% бессимптомных взрослых могут определяться антитела класса IgG к

этому возбудителю. У бессимптомных беременных женщин возможно инфицирование плодов с развитием у них анемии и отеков.

При гистологическом исследовании последа наряду с задержкой ворсин в развитии, в капиллярах отмечают значительное количество эритробластов. Среди них встречаются клетки с крупным ядром, в котором хроматин сконцентрирован по краю, а центральная зона более светлая, эозинофильная — так называемые клетки «цветной фонарик». При использовании различных современных молекулярно-биологических методов удалось доказать в таких включениях наличие парвовируса В19. Обращается внимание также на возможность поражения эндотелия и мышечного слоя пупочной артерии и лимфоцитарной периваскулярной инфильтрации в стволовых ворсинах цитотоксическими или супрессорными популяциями Т-лимфоцитов (Hartwick N. G. et al., 1989). По мнению многих исследователей вирус легко проникает к плоду через плаценту. Дополнительным диагностическим критерием может быть повышенный титр IgM к этому возбудителю в крови матери.

К сожалению, собственным опытом диагностики этой инфекции мы не располагаем поскольку ее вирусологическая диагностика в нашей стране не налажена.

2.4.6. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ

Вирус оспы человека относят к роду *Orthoroxvirus* семейства *Roxviridae*. Вирионы крупные (до 400 x 200 нм) содержат двуцепочечную ДНК, более 30 структурных белков и несколько ферментов.

Хотя натуральная оспа в настоящее время стала историческим фактом, целесообразно все же остановиться на некоторых возможных формах инфекции плода этим вирусом. Оспенная вакцинальная инфекция плаценты возникала в случаях первичной вакцинации беременных и характеризовалась мелкими серовато-белыми узелками, которые при микроскопическом исследовании представляли собой очаги некротизированных ворсин, окруженных фибрином и полиморфными клетками. В клетках выявлялись эозинофильные тельца. Поражение последа вирусом осповакцины описал А. G. P. Garcia (1963). Характерными для этой инфекции автор считает наличие множественных мелких желтоватых узелков на поверхности и в паренхиме плаценты размерами до 1 мм. При микроскопическом исследовании в них выявлялись многочисленные очаги некроза или туберкулоидные гранулемы, скопление в межворсинчатых промежутках фибрина и лейкоцитов. В децидуальных клетках, кроме того, были выявлены ядерные или цитоплазматические эозинофильные тельца.

2.4.7. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса относится к семейству *Herpesviridae* (синоним вирус герпеса 3 типа) и наряду с другими представителями этого семейства способен вызывать у человека генерализованную гематогенную инфекцию с поражением многих органов. Первое упоминание о возможном внутриутробном поражении плода вирусом ветряной оспы относится к 1947 г. Позднее J. Taranges et al. (1981) описали два наблюдения ветряной оспы у женщин во вторую половину беременности. Их дети родились с проявлениями ветряной оспы на коже и слизистой конъюнктивы. У матерей отмечалась патология иммунной системы. L. Kenneth и K. L. Hermann (1982) полагают, что заболевание плода и новорожденного связано с отсутствием материнских антител и может быть причиной внутриутробных пороков развития. В США ветряная оспа является очень частой инфекцией. У беременных она наблюдается в 5% всех родов, и представляет высокую степень риска для плода (Hermann K. L., 1982).

Патологическая анатомия плацентита этой этиологии мало известна. В единственной, посвященной этой теме, работе A. G. Garcia (1963) есть описания структурных изменений плаценты вирусом ветряной оспы в 2 наблюдениях. Макроскопически в плаценте обнаруживались множественные мелкие очажки похожие на «рисовые зерна». При микроскопическом исследовании в плаценте выявлялись очаги некроза ворсин, окруженные распадающимися лейкоцитами, скопления полиморфных клеток в интервиллезном пространстве. Наряду с этим в части ворсин определялись гранулемы с некрозами в центре. Среди клеток гранулемы обнаруживались многоядерные гигантские клетки типа клеток инородных тел. Описан также диссеминированный очаговый некротический виллузит. В некротизированных ворсинах видны эозинофильные массы, глыбки ядерного хроматина. В ворсинчатом хорионе имелись также гранулемы с некрозом в центре и наличием гигантских многоядерных клеток, напоминавшими клетки инородных тел. В межворсинчатом пространстве содержатся скопления лимфоидных клеток с примесью нейтрофильных лейкоцитов, частью распадающихся. В трофобласте ворсин и в децидуальных клетках выявлялись также внутриядерные эозинофильные включения. В последующем исследовании F. Saito et al. (1989) имеются лишь очень краткие указания на наличие нетяжелого хориоамнионита. Показательно, что в специальном обзоре, посвященном течению ветряной оспы у беременных

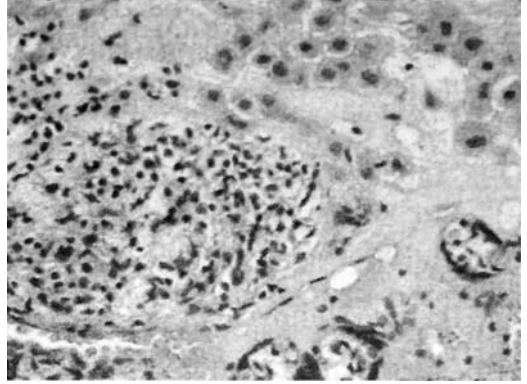
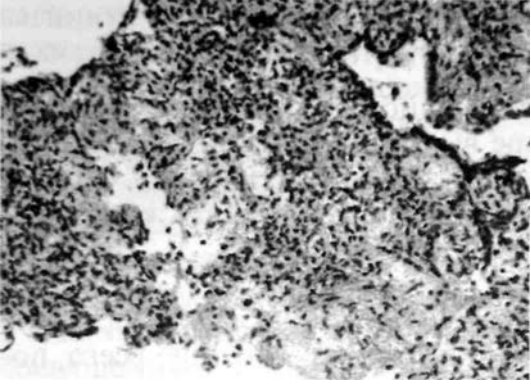


Рис. 26. Поражения стволовой ворсины при ветряной оспе. Окраска г.-э. Ув. 256

Рис. 27. Поражения внеплацентарной децидуальной оболочки при ветряной оспе. Окраска г.-э. Ув. 256

(Grose C, Itanisti O., 1989), о последе вообще не упоминается. В отношении генерализованной формы опоясывающего герпеса у беременных в литературе подробные сведения отсутствуют. Имеются лишь краткие указания на благоприятное течение этой инфекции.

На материале ПАО больницы им. Боткина за последние годы исследовано 8 последов от женщин, страдавших ветряной оспой, и 2 — опоясывающим герпесом. Во всех наблюдениях отмечались признаки ДНК-вирусной инфекции. Максимально выраженные изменения отмечались в области базальной пластинки, в которой отмечались очаговые некрозы, вокруг которых определялись как клетки с гиперхромными ядрами, так и в состоянии баллонной дистрофии. Лимфо-макрофагальная инфильтрация была очаговой, нередко с формированием гранулемоподобных структур. Крупные гиперхромные ядра отмечались также в эндотелиоцитах, децидуальных клетках и трофобласте. В области ворсин отмечался умеренно выраженный виллузит и интервиллузит, с мелкими некротическими очагами в области трофобласта. В строме — лимфо-макрофагальная инфильтрация с тенденцией к образованию гранулем и фибробластической реакцией. Отмечается также раскрытие стромальных каналов, нерезкая вакуолизация стромы (рис. 26). В части наблюдений весьма значительно измененными оказались внеплацентарные оболочки, где определялись обширные некрозы, окруженные ободком клеток с вакуолизированными ядрами и цитоплазмой, лимфоцитами и фибробластами (рис. 27).

2.4.8. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Герпетическая инфекция является одной из самых распространенных у человека. Ежегодно в мире выявляется 3 млн. заболевших. Она характеризуется возможностью поражения различных органов и тканей и резко выраженным полиморфизмом тяжести клинических и морфологических проявлений (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002).

Штаммы вируса простого герпеса разделяют на два типа. 1 тип (ВПГ-1) вызывает эстрагенитальные заболевания (чаще всего поражения центральной и периферической нервной системы, кожи, легких, печени) и ВПГ-2, вызывающий поражения гениталий. Вместе с тем есть и другие данные, свидетельствующие о возможности генитальной инфекции ВПГ-1 типа. Так есть сведения, что 60—85% поражений гениталий вызывается ВПГ-2 и 40-15% ВПГ-1. Не исключается и возможность смешанной инфекции.

У взрослых герпетическая инфекция может протекать скрыто, бессимптомно. При обследовании женщин, не имеющих клинических проявлений инфекции, вирус герпеса выделяется в 1—2%. При наличии же в анамнезе рецидивирующего герпеса, такое обследование дает положительный результат в 10%. Рядом исследователей отмечается факт активации герпетической инфекции во время беременности, что создает опасность инфицирования зародыша, как трансплацентарно, так и через амниотическую жидкость. Герпетическая инфекция в системе мать — плацента — плод может приводить к невынашиванию, мертворождению, рождению больного ребенка (Цинзерлинг А. В. и соавт., 1988). Большая частота заболевания герпетической инфекцией у взрослых, высокий риск инфицирования плода и новорожденного, неблагоприятные исходы для ребенка — все это делает актуальным изучение поражения последа, вызванного этим возбудителем.

Герпетическая инфекция половых путей может протекать в форме поражения наружных половых органов, герпетических кольпитов и цервицитов, поражения эндометрия, придатков матки и мочевыводящей системы. При этом могут наблюдаться эрозии, везикулы. Для диагностики герпетической инфекции весьма ценными являются цитологический, иммунофлюоресцентный, серологический и ПЦР методы.

Наиболее распространена точка зрения, что инфицирование последа происходит восходящим путем из шейки матки. Наряду с этим единичными авторами указывается на возможность трансплацентарного инфицирования вирусом простого герпеса как при острой первичной инфекции матери, так и при рецидивирующем вульво-

вагините. Однако инфицирование плода в последнем случае происходит чаще всего интранатально. О трансплацентарной передаче вируса простого герпеса свидетельствует и периодическое выявление герпетической внутриутробной инфекции при родоразрешении путем кесарева сечения. Следует отметить, что единственным критерием герпетического поражения плода многие авторы считают наличие характерных поражений кожи и конъюнктивы. Высказывается предположение, что развитие генерализованной инфекции у плода может быть обусловлено дефектом клеточного иммунитета.

Несмотря на весьма многочисленные и объемные исследования, посвященные изучению внутриутробного герпеса, исследования последа весьма ограничены, неполны и разноречивы.

Первое морфологическое описание Герпетического поражения плаценты относится к 1965 г. (Witzleben C. L. и Driscoll S. G.) когда было показано что вирус, проникая в плаценту гематогенным путем, вызывает некроз трофобласта ворсин, что приводит к их склеиванию. Патогномичным для герпетической инфекции плаценты считают обнаружение в клетках типичных базофильных внутриядерных включений (телец Cawdry), наличие очагов некроза, а также обнаружение возбудителя и антител. A. Boue и V. Loffredo (1970) в органной культуре кусочков плацент при спонтанных абортax отметили появление гигантских, в том числе многоядерных и дегенеративно измененных клеток. При хромосомном анализе в пораженных клетках были выявлены хромосомные aberrации.

G. Altschuler (1984) описал хориоамнионит, который является критерием восходящей инфекции. Макроскопически оболочки плаценты были мутными, желтоватыми. При микроскопическом исследовании выявлен некротический децидуит и некротический хориоамнионит. Воспалительная инфильтрация представлена лейкоцитами и плазмочитами. В ворсинчатом хорионе он воспалительных изменений не выявил. W. Blanc (1980), описывая герпетический плацентит, отмечает гематогенный характер инфекции с поражением ворсинчатого хориона, развитием виллита и наличием плазматических клеток в строме ворсин как проявление хронического течения инфекции. Он отмечает, что в таких случаях плазматическими клетками вырабатываются иммуноглобулины разных классов. По его мнению, возможна также секреция неспецифических антивирусных веществ. Во всех поврежденных ворсинах происходит активация фиксированных макрофагов (клеток Гофбауэра — Кащенко).

Позднее D. A. Schwarz, E. Caldwell (1991) с помощью гибридизации *in situ* показали наличие ДНК ВПГ в децидуальной ткани. K. Benirschke и P. Kaufmann (1995), анализируя в своем фундаментальном руководстве значительные собственные, в том числе кон-

сультативные материалы, ссылаются только на 4 достоверных случая поражения последа ВПГ, в одном из которых имелись субамнионические везикулы, содержавшие значительное количество плазматических клеток.

В нашем исследовании В. Ф. Мельниковой было специально изучено 94 последа с поражениями ВПГ-1 и 2 типа. Из них с моноинфекцией 43 последа и 51 наблюдение при сочетании поражения с респираторными вирусами и микоплазмами. При анализе группы, где поражения вызывались ВПГ, было выявлено, что наиболее часто встречались плацентиты, обусловленные ВПГ-2 (преимущественно генитальный герпес) — 19 наблюдений. Несколько реже встретилась инфекция, вызванная ВПГ-1 (преимущественно респираторный герпес) — 11 наблюдений. Кроме того, в 13 последах были выявлены поражения, обусловленные обоими типами вируса.* (При изучении плацентитов, вызванных вирусами простого герпеса выявлено, что они сочетались с еще одной инфекцией в 75% случаев. Из них сочетание с гриппом было 11 раз, парагриппом и РС-инфекцией — по 5 раз. Несколько реже наблюдалось сочетание с аденовирусной или микоплазменной инфекциями (соответственно 3 и 4 раза). Сочетание герпетической инфекции с двумя другими встретилось в 18,9% последов. Более, чем три инфекции наблюдались в 5,4%. Наиболее часто герпетическая инфекция сочеталась с гриппом — 23 наблюдения (37%). Остальные инфекции в сочетаниях распределялись примерно поровну (16,1—14,5%). Суммарно во всех наблюдениях, как при моноинфекциях, так и при сочетанных, герпес 1 типа встретился в 19,1%, герпес 2 типа в 44,6% и двойная инфекция герпесом 1 и 2 типов — в 36,1%.

Макроскопическое исследование. Плаценты в этой группе значительно различались по массе — от 220 до 600 г (среднее значение массы у доношенных плодов 500 г, у недоношенных — 304 г). Объем плацент колебался от 300 до 630 см³, среднее значение — 455 см³, в то же время в группе доношенных плодов он равнялся 486 см³, а у недоношенных — 358 см³. Соотношение между массой и объемом плаценты в среднем составило 1,08. В группе недоношенных оно было выше (1,33), а у доношенных близко к среднему, что косвенно указывает на незрелость плаценты в группе недоношенных плодов. Плацентарно-плодный индекс в целом составил в группе 0,15, в группе доношенных он был 0,14, а у недоношенных плодов — 0,21.

*При повторном изучении части наших материалов с помощью ПЦР (Виноградская Г. Р. и соавт., 1995) установлено, что при диагностике герпетических плацентитов с использованием традиционных методов возможен перекрест между ВПГ-1 и 2.

В подгруппе с ВПГ-1 средняя масса 482 г, средний объем 526 г, удельный вес 0,95 и плацентарно-плодный индекс — 0,13.

В подгруппе с ВПГ-2 эти показатели значительно отличались от подгруппы с ВПГ-1: масса плаценты 499 г, объем 449 см³, удельный вес — 1,2 и плацентарно-плодный индекс — 0,16. Можно полагать, что это было связано с тем, что в данной группе 46,6% плодов были недоношенными. Их показатели были соответственно: масса плацент 416 г, объем 381 см³, удельный вес — 1,44 и плацентарно-плодный индекс — 0,23. Почти все показатели в этой группе отличаются от средней нормы и свидетельствуют о значительных очагах поражения и об относительной недостаточности плаценты.

В подгруппе с инфекцией, вызванной одновременно обоими типами вируса, масса плацент была наиболее низкой 380 г, пропорционально был снижен и объем органа — 383 см³, а показатели удельного веса так же как и плацентарно-плодного индекса были близкими к норме (0,99 и 0,17 соответственно). Еще более низкими все показатели оказались у недоношенных плодов этой группы (масса 300 г, объем 290 см³, удельный вес — 1,0, плацентарно-плодный индекс 0,18).

Макроскопически вид плаценты мало отличался от обычного. Она имела вид овального диска. Плодная поверхность большинства плацент была гладкой. Только в одной имелись утолщения хориальной пластинки. Материнская поверхность, как правило, имела отчетливо выраженные дольки. В 3 плацентах размеры их были неодинаковыми. В этих случаях мелкие дольки были уплотнены и на разрезе белесоваты. Поверхность долек чаще была гладкой, а в 7 плацентах на ней определялись бляшковидные беловатые утолщения.

Как и при других вирусных инфекциях, ткань ворсинчатого хориона имела губчатый вид, в зависимости от кровенаполнения серо-красного или вишнево-красного цвета. Плаценты недоношенных плодов как правило были серо-розовыми. В ткани плаценты выявлялись множественные мелкие очажки плотной консистенции белого цвета, в 6 плацентах они были более крупными, не превышая однако 8-12% от общего объема, и располагались преимущественно по периферии плацентарного диска.

Кроме того, в 6 наблюдениях обнаруживались кровоизлияния в материнской части плаценты, ворсинчатом хорионе и реже в оболочках и пуповине. В одной плаценте были выявлены узлы капиллярной гемангиомы.

Пуповина имела правильно сформированные сосуды. В 7 наблюдениях отмечалось ее краевое или эксцентрическое прикрепление. Экстраплацентарные оболочки всех последов, за исключением

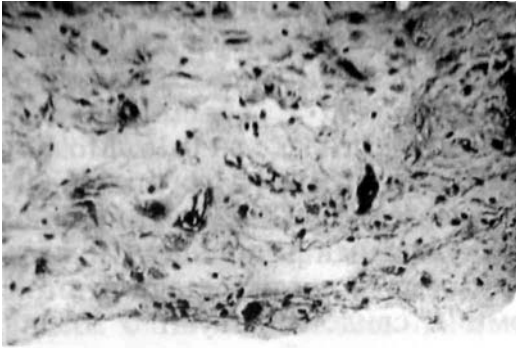


Рис. 28. Группа крупных клеток с гиперхромными ядрами, окруженные ободками просветления («герпетические клетки») в базальной пластинке плаценты. Окраска азуром-эозином. Ув. 135

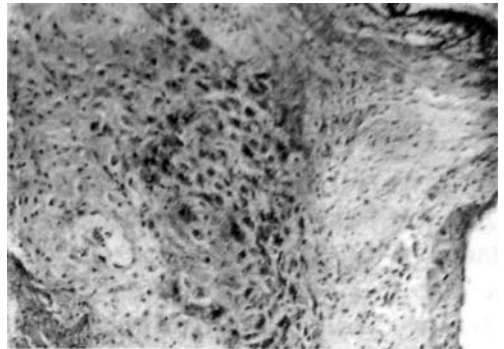


Рис. 29. Группа клеток с гиперхромными ядрами, ацидофильный некроз части клеток в базальной пластинке плаценты при герпесе. Окраска г.-э. Ув. 135

двух, были тонкими, гладкими. В одном случае имелись бляшко-видные очаговые утолщения, в другом — зеленое окрашивание.

При *гистологическом исследовании* в базальных пластинках плацент этой группы выявляются характерные для герпетической инфекции изменения децидуальных клеток и трофобласта. Первоначально эти клетки имеют неровные контуры ядра, неравномерное периферическое распределение хроматина и гомогенное сероватое окрашивание центральных участков. В дальнейшем происходит постепенное увеличение размеров ядер с усилением базофильности. Типичные «герпетические» клетки имеют крупные размеры, в ядре выявляется бесструктурное базофильное включение, окруженное ободком просветления (рис. 28). В таких клетках при ИФ исследовании выявляется антиген ВПГ-1 или 2 с преимущественной локализацией в ядре, а при окраске основным фуксином и метиленовым синим как фуксинофильные, так и базофильные внутриядерные и цитоплазматические включения. Цитоплазма таких клеток вначале слабо базофильная, затем резко ацидофильна. В дальнейшем клетки подвергаются ацидофильному некрозу, ядра их распадаются (рис. 29).

Подобная трансформация происходит и с клетками эпителия эндометриальных желез. Ядра их также резко увеличиваются в размерах, становятся гиперхромными, затем подвергаются распаду.

Эндотелиоциты также увеличиваются в размерах, в них прослеживаются все стадии трансформации, присущие данной инфекции. В части сосудов выявляются типичные гигантские клетки с крупными гиперхромными бесструктурными ядрами (рис. 30). В просвете сосудов можно было наблюдать свежие фибриновые тромбы. По-

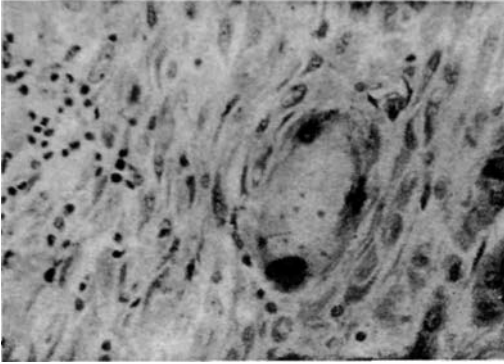


Рис. 30. «Герпетические» клетки в эндотелии сосуда базальной пластинки при плацентите, вызванном ВПГ 2 типа. Окраска азуром-эозином. Ув. 600

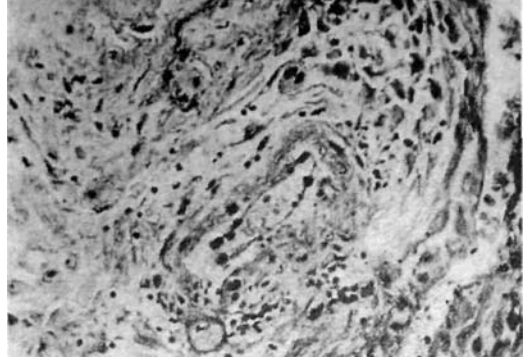


Рис. 31. Сосуд с альтеративными изменениями и воспалительной инфильтрацией стенки в базальной пластинке плаценты. ПАС реакция по Шабдашу. Ув. 600

ражение сосудов базальной пластинки сопровождается дезорганизацией и деструкцией их стенок. При окраске реактивом Шиффа по Шабдашу в них выявляются шифф-положительные вещества, а при окраске по Граму-Вейгерту накопление фибриноида (рис. 31). В таких сосудах часто образуются тромбы, которые в дальнейшем обызвествляются или организуются. Наряду с выраженными деструктивными изменениями в стенке сосудов и вокруг них определяется значительная лимфоцитарная воспалительная инфильтрация.

Крупные лимфо-плазмоцитарные инфильтраты располагаются и вокруг очагов некроза. В ряде случаев очаги некроза достигают значительных размеров. В них обнаруживаются глыбки хроматина распавшихся децидуальных клеток и лимфоцитов (рис. 32). При длительном течении инфекции в местах поражения развиваются очаги склероза.

Базальный децидуит возникает при поражении последа как ВПГ-1, так и ВПГ-2, однако чаще он обусловлен последним (24,1% и 37,8% соответственно).

Во всех изученных последах этой группы отмечается значительное диссеминированное поражение ворсинчатого хориона с вовлечением ворсин разного калибра. Наиболее значительные изменения возникают в терминальных и якорных ворсинах. Они заключаются прежде всего в поражении СТ ворсин, что сопровождается появлением в нем крупных гиперхромных ядер и ацидофильного окрашивания цитоплазмы, сходные с описанными при аденовирусной инфекции. При ИФ исследовании в них выявляются антигены ВПГ-1 и 2, а при окрашивании по Селлеру определяли цитоплазматические и внутриядерные фукусинофильные и базофильные

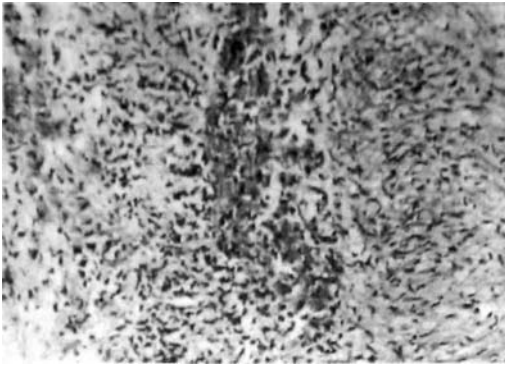


Рис. 32. Очаг некроза с распадающимися клетками и обширная лимфоцитарная инфильтрация в базальной пластинке при герпетической инфекции. Окраска г.-э. Ув. 135

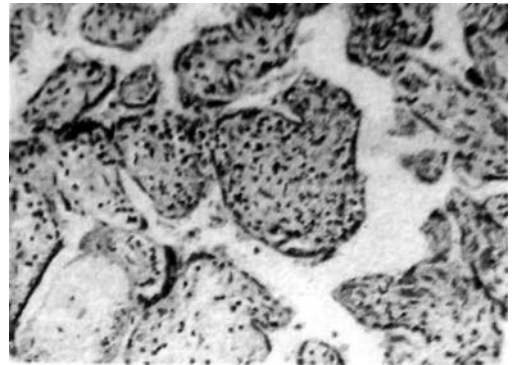


Рис. 33. Крупные клетки с гиперхромными ядрами и лимфоцитарная инфильтрация стромы ворсин и распад части клеток при герпетической инфекции. Окраска азуром-эозином. Ув. 300

включения. Такого рода изменения обнаруживаются также в синцитиальных узлах и трофобластических островках. Клетки Лангханса тоже подвергаются характерной для герпеса трансформации, происходит увеличение их размеров, ядра становятся резко базофильными, бесструктурными.

Наряду с хориальным эпителием при герпетической инфекции значительные изменения возникают также в строме ворсин. Их клетки обнаруживают тенденцию к гиперхромному окрашиванию ядер. В дальнейшем поврежденные структуры некротизируются, подвергаются распаду, в связи с чем в ней обнаруживаются многочисленные глыбки хроматина (рис. 33).

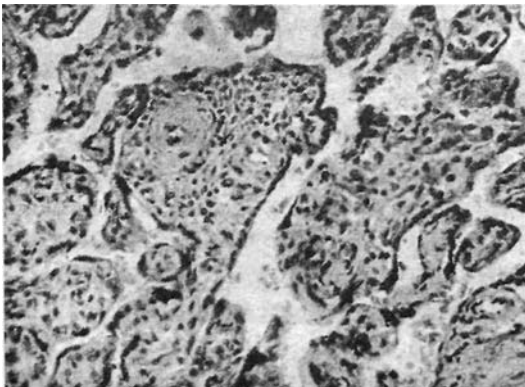


Рис. 34. Выраженная инфильтрация стромы мелких ворсин и резкое утолщение стенки сосуда с гиперхромными ядрами набухшего эндотелия при герпетическом плацентите. Окраска г.-э. Ув. 300

В ворсинах при герпетической инфекции отмечается выраженная в разной степени воспалительная

(рис. 34). В состав инфильтратов входят клетки лимфоидного ряда, в том числе плазматические, и клетки Гофбауэра-Кашенко, которые также подвергаются мелкоглыбчатому распаду. Следует подчеркнуть, что примесь плазматических клеток в инфильтратах при герпетической инфекции была закономерной.

В волокнах стромы ворсин и стенках сосудов выявляются дистрофические и деструктивные изменения. При этом в мелких и крупных сосудах повреждение эндотелия сопровождается тромбозом. В дальнейшем наблюдается организация тромбов или происходит их обызвествление.

Некроз СТ и синцитиальных узлов на поверхности терминальных ворсин сопровождается отложением фибрина, что приводит к склеиванию рядом расположенных ворсин, образованию конгломератов. Отложение фибрина на поверхности оголенных участков ворсин, препятствующее массивному проникновению возбудителя в зародышевую часть плаценты, можно рассматривать как защитную реакцию. В то же время склеивание ворсин, затрудняет или полностью прекращает кровообращение в таких участках, и выключает функцию ворсины.

Кроме того, в межворсинчатых промежутках обнаруживается лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация.

Поражение трофобласта ворсин приводит к нарушению его транспортной функции. Этот факт морфологически удается проследить на примере нарушения транспорта железа и кальция. При окрасках по Коссу и Перлсу можно наблюдать инкрустацию базальных мембран и стромы ворсин нерастворимыми соединениями железа и кальция.

Вместе с тем при длительном течении плацентита в ворсинах возможно развитие фиброза стромы, редукция сосудистого русла. В ворсинчатом хорионе часты также кровоизлияния и тромбоз межворсинчатых промежутков, крупные и мелкие ишемические псевдоинфаркты. Изолированное поражение ворсинчатого хориона встречается редко и оно сходно при поражениях как ВПГ-1 так и ВПГ-2. Такое поражение может трактоваться как виллит и интервиллузит.

При поражении плаценты ВПГ в амнионе происходят изменения, сходные с описанными в других структурах органа. Они заключаются в том, что ядра амниоцитов начинают окрашиваться однородно в центральных участках, а их контуры становятся неровными. В дальнейшем ядра увеличиваются в размерах, делаются все более базофильными. В центре такого ядра определяется крупное базофильное включение, по периферии которого располагается ободок просветления. Цитоплазма амниоцитов вначале слабо базофильная, зернистая, в дальнейшем уплотняется и приобретает все большую ацидофильность. Возможно также образование очаговых многорядных разрастаний эпителия. В дальнейшем эпителий амниона подвергается ацидофильному некрозу. Строма амниона во многих случаях отечна, реже в ней определяются дистрофические изменения.

При ИФ-исследовании в пораженных амниоцитах выявляется антиген ВПГ-1 или 2. Чаще всего он локализуется в ядре, реже в цитоплазме. Кроме того, в амниоцитах наблюдаются как фуксинофильные, так и базофильные цитоплазматические или внутриядерные включения.

Изменения хориальной пластинки характеризуются трансформацией периферического трофобласта, дистрофическими изменениями клеток и стромы. Выраженных лимфоцитарных инфильтратов в ней не наблюдается, за исключением участков вблизи края плацентарного диска.

В экстраплацентарных оболочках этой группы последов также выявляются характерные для данной инфекции изменения. Они носят очаговый характер и заключаются в появлении вышеописанных «герпетических» клеток на разных стадиях развития. В дальнейшем эти клетки подвергаются ацидофильному некрозу и мелкоглыбчатому распаду. Эпителий амниона оказывается иногда на больших участках некротизированным. В гладком хорионе выявляются аналогичные изменения в клетках периферического трофобласта, в нем же обнаруживаются выраженные дистрофические изменения и очаги некроза. В децидуальной оболочке возникают изменения того же характера, что и в базальной пластинке. Они сопровождаются характерной трансформацией децидуальных клеток с появлением в них крупных гиперхромных ядер, в дальнейшем такие клетки подвергаются мелкоглыбчатому распаду и ацидофильному некрозу. Выявляется также выраженная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация оболочек как вблизи плацентарного диска, так и у дистального полюса плодного мешка. Причем как и в инфильтратах другой локализации, здесь также определяется тенденция к распаду клеток воспалительных инфильтратов. При длительном течении герпетического плацентита в оболочках можно было выявить участки склероза.

Помимо структурных изменений, обусловленных непосредственным воздействием вируса на ткань последа, определяются неспецифические изменения в органе, возникающие вторично и связанные с нарушением кровообращения. Они заключаются в появлении множественных кровоизлияний в базальной пластинке, интервиллезном пространстве и реже в оболочках последа, в отложении фибрина и тромбозе интервиллезного пространства, множественных очагах некроза («ишемические инфаркты») и кальциноза в базальной пластинке, ворсинчатом хорионе и хориальной пластинке. Эти изменения, так же как поражение трофобласта и сосудистого русла ворсин оказывают существенное влияние на снижение функций, обеспечивающих развитие и жизнеспособность плода.

Цитологическое исследование. В мазках-соскобах, взятых отдельно из децидуальной оболочки, ворсинчатого хориона и амниона, микробы не обнаруживались. Выявляются клетки, содержащие зернистую цитоплазму и крупные базофильные ядра. В них обнаруживаются фуксинофильные, реже базофильные, включения, в части случаев располагавшиеся в ядре. При инфекции, вызванной ВПГ-1 изолированно, только в базальной пластинке они встретились в 80%, тогда как при поражении ВПГ-2 типа, только в 13,8%. Однако (в 33,3%) в инфекционный процесс отмечалось вовлечение как материнской, так и зародышевой части плаценты.

В амнионе фуксинофильные включения выявляются при герпесе 1 типа в 16,6%, а при герпесе 2 типа — в 83,5%. Антиген ВПГ-1 был выявлен в 80%, ворсинчатом хорионе — в 100% и амнионе — в 50%. При ВПГ-2 инфекции более значительным было поражение децидуальной и амниотической оболочек (антиген соответственно выявлен в децидуе в 100%, амнионе — 40% и хорионе — 20%; те же соотношения отмечены и при обнаружении включений в базальной пластинке. Они выявлены — в децидуе в 100%, амнионе — 83,5% и хорионе — 32,9%. Выявление антигена ВПГ-1 и 2 и включений при одновременном поражении последа обоими типами обнаружило следующее: в базальной пластинке антиген 1 типа определялся в 25%, включения — в 55,5%, в ворсинчатом хорионе — 37,5% и 33,3% соответственно, и в амнионе 75% и 33,3% соответственно. Антиген ВПГ-2 обнаруживался в этих структурах в 50%, 56% и 52,5% соответственно.

Иммунофлюоресцентное исследование иммуноглобулинов разных классов установило их наличие в различных участках плаценты: в децидуальной оболочке IgG- в 33,3%, IgM — 25%, тогда как в хорионе IgG и IgM обнаруживались в 41,6%, IgA — в 25%. В амнионе соответственно выявление иммуноглобулинов равнялось 25,25% и 8,3% .

Морфометрическое исследование. Количественная оценка поражений последа при герпетической инфекции позволила установить некоторые особенности инфекции 1 и 2 типами вируса простого герпеса. Так, при инфекции 1 типа в последе было выявлено, что острые поражения преобладают в базальной пластинке (альтеративные — 1,5-2,3, воспалительные — 1,8 и нарушения кровообращения — 1,5, а также отложения фибрина — 0,66). В хорионе выраженность изменений меньшая (альтеративные — 1,37-0,25, воспалительные — 0,33, кровоизлияния - 0). В амнионе, соответственные альтеративные изменения составляли — 1,66-0,5. Воспалительные и другие изменения отсутствовали.

При ВПГ-2 инфекции отмечались более тяжелые поражения всех структур. При остром плацентите в базальной пластинке аль-

теративные изменения оценивались в 2,7-3,0, воспалительные — 3,2, кровоизлияния — 1,2. В ворсинчатом хорионе поражения были также достаточно выраженными, но значительно меньшими, чем в базальной пластинке (альтеративные — 1,65-1,38, воспалительные — 1,5, кровоизлияния — 0). В амнионе же альтеративные изменения были близкими к показателям в базальной пластинке (3,0-1,7). Эти факты являются еще одним доказательством в пользу разных путей инфицирования при герпетической инфекции последа 1 и 2 типов.

Более длительное течение плацентита при поражении ВПГ-1 приводит к значительному уменьшению или исчезновению альтеративных проявлений (базальная пластинка — 0, хорион — 0, амнион — 0), снижению инфильтрации (0,16, 0 и 0 соответственно), усилению склероза (базальная пластинка 0,33—0,86, ворсинчатый хорион — 0,5—0,64). Иными словами, при длительном течении заболевания, специфические проявления инфекции стираются.

При длительном течении плацентита, вызванного ВПГ-2, также отсутствуют альтеративные изменения. Воспалительная реакция снижается до 0,44 в базальной пластинке, 0,77 в ворсинчатом хорионе и отсутствует в амнионе.

Неожиданным явился тот факт, что при сочетанном поражении плаценты обоими типами вируса герпеса, альтеративные поражения плаценты были ниже, чем при моноинфекции ВПГ-1 или 2. В базальной пластинке они были 1,2—2,4, в ворсинчатом хорионе — 1,6-1,5 и в амнионе — 2,2—0,2. Воспалительная инфильтрация была также значительно ниже: в базальной пластинке — 1,2, ворсинчатом хорионе — 1,0 и амнионе — 0,4. Однако при более длительном течении плацентита на фоне отсутствия альтеративных изменений сохраняются клеточные воспалительные реакции, наиболее значимые в ворсинчатом хорионе — 1,8-0,8 и слабые в базальной пластинке — 0,2. В амнионе они не выявляются.

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла плацент с оценкой морфологических проявлений недостаточности и компенсаторно-приспособительных процессов при поражении ВПГ-1 и 2, позволило сделать некоторые заключения. При герпетической инфекции 1 типа в плацентах отмечалась достаточная васкуляризация ворсинчатого хориона: число бессосудистых ворсин в среднем составило 11,7%, умеренно васкуляризованных 55,0% и избыточно васкуляризованных — 33,5%. Отмечалось большое число СКМ (в среднем в 66,1% ворсин). Выраженными были в достаточной степени и другие компенсаторные проявления: синцитиальные узлы в среднем содержались в 50,9% ворсин. О достаточной компенсации свидетельствовало также относительно небольшое содержание в ворсинах клеток Лангханса (в среднем 11,9%).

Все дети этой группы родились с хорошей массой, в срок. Лишь один ребенок погиб интранатально из-за патологии родового акта.

При инфекции, вызванной ВПГ-2 (20 наблюдений), в плаценте были выявлены существенные различия в состоянии микроциркуляторного русла ворсин и компенсаторно-приспособительных процессов в зависимости от исхода беременности. 6 плодов, родившихся недоношенными, погибли внутриутробно или в раннем неонатальном периоде. В их плацентах отмечалось большое число бессосудистых ворсин (среднее значение 40,3%), значительно сниженным оказался процент ворсин, содержащих СКМ (13,5%). В трофобласте ворсин имелся высокий процент клеток Лангханса (30,5%). Это позволяет заключить, что в данных случаях инфекционный процесс, развившийся довольно рано, вызвал задержку созревания ворсин и привел к нарушению метаболизма в плаценте. В группе доношенных плодов в плацентах также довольно высок процент бессосудистых ворсин (23,4%) и примерно одинаковое с плацентами недоношенных плодов содержание избыточно васкуляризированных ворсин — 13,0%. Однако в отличие от предыдущей группы в ворсинах имелось большое содержание СКМ (55,5%). Невысокое процентное содержание в трофобласте ворсин клеток Лангханса свидетельствует о достаточной компенсации органа. Дополнительным фактом компенсации плаценты является и то, что плоды родились в срок с нормальными показателями массы и длины.

При сочетанном поражении последа, обоими типами ВПГ (40 наблюдений) были отмечены те же закономерности, что и при моноинфекции ВПГ-2. Отмечалось значительное увеличение бессосудистых ворсин, особенно в группе недоношенных плодов (у доношенных — 20,7%, у недоношенных — 34,3%). Значительной была разница и в содержании ворсин с избыточной васкуляризацией (21,1% и 10,3% соответственно). Еще более значительной была разница в наличии СКМ (56,7% и 18,8%), а также в процентном соотношении ядер синцитио- и цитотрофобласта. Число клеток Лангханса у доношенных составило 14,2%, а у недоношенных — 24,0%. Трое плодов этой группы погибли внутриутробно.

Морфометрическое исследование было проведено дополнительно в группе, где серологические ответы были отрицательными, но имелись положительные результаты ИФ исследования и характерные для герпетической инфекции структурные изменения в последе. Выраженность поражения в группе с плацентитом, обусловленным ВПГ-1 в базальной пластинке существенно не отличалась от данных при серологически подтвержденной инфекции. В ворсинчатом хорионе более отчетливыми были проявления подострого воспаления (0 и 0,8 соответственно) и нарушения кровообращения (0,3 и 1,0 соответственно). В амнионе значительно более выраженными были

некротические процессы (0,5 и 2,0 соответственно). Сопоставление групп серологически позитивных и серологически негативных с инфекцией 2 типом вируса герпеса обнаружило менее выраженные структурные изменения последа в группе серонегативных наблюдений.

В группах последов, где имелись поражения обоими типами вируса в базальной пластинке отмечалась более высокая степень альтеративных изменений (1,0-2,4 и 2,3-2,5 соответственно), воспалительных (1,2 и 2,1), кровоизлияний (0,6 и 2,3). Аналогичное соотношение имелось и в амнионе. В хорионе же эти соотношения были обратными: в сероположительной группе были более значительными альтеративные (1,65—1,55 и 1,12—1,0), а также воспалительные реакции при подостром течении плацентита (1,8—1,12).

Морфометрическое изучение микроциркуляторного русла плацент с отрицательными серологическими результатами выявило меньшую степень его поражения, за исключением группы плацент недоношенных детей с герпетической инфекцией 2 типа; отмечался высокий процент бессосудистых ворсин, однако большое число СКМ полностью компенсировало недостаточность плаценты. У недоношенных плодов этой группы была достаточно развита компенсация за счет умеренно и избыточно васкуляризированных ворсин и большого числа СКМ. Это позволяет говорить об ускорении созревания плаценты.

Вирусологическое исследование. Во всех случаях герпетической инфекции в системе мать — плацента — плод выявлялись компонент-связывающие антитела к ВПГ-1 или 2 в крови матери, пуповинной крови плода и амниотической жидкости. В части случаев антитела выявлялись одновременно к обоим типам вируса. В группе герпетической инфекции 1 типа средняя геометрическая титра антител у матери составила 1:2,3, в пуповинной крови плода — 1:18,1, в амниотической жидкости — 1:2,1. Кратность вертикальной сероконверсии для плода была 7,4.

В группе ВПГ-2 инфекции средняя геометрическая титра антител в крови матери была 1:7,3, у плода — 1:18,4, а в амниотической жидкости — 1:19,9. Кратность антител крови ребенка по отношению к материнской составила 2,5, для амниотической жидкости — 1,9.

В группе сочетанной герпетической инфекции обоими типами вируса средние геометрические титры антител были близки к обоим вирусам и у матери составляли — 1:1,3-1:1,8. В пуповинной крови плода средние геометрические титры антител к 1 серотипу был 1:13, а ко второму — 1:20,6. Кратность вертикальной сероконверсии к 1 и 2 серотипу была примерно одинакова (10,0—11,4).

Интерферон. При герпетической инфекции плаценты выявлялись разные по своим свойствам интерфероны: α -вирусный, γ -иммунный

и плацентарный. Они выявлялись во всех случаях плацентитов этой этиологии. В группе плацент с инфекцией 1 серотипа в половине случаев интерферон был со свойствами плацентарного. Средний титр его составлял 64 ед/мл, 25% — приходилось на γ -иммунный интерферон со средним титром 40 ед/мл, и столько же случаев было с α -вирусным интерфероном. Его средние титры были 20 ед/мл. В группе плацент с инфекцией 2 серотипа во всех случаях определялся α -вирусный интерферон. Его титры достигали 10 ед/мл.

В случаях инфекций, вызванных обоими типами вируса 66,6% интерферонов были α -вирусного типа, средний титр которого был 96 ед/мл. В 33% интерферон имел свойства плацентарного со средним титром 227 ед/мл. Выявление в этой группе столь высоких титров интерферона по сравнению с другими группами является еще одним доказательством происходящей интерференции при данном сочетании возбудителей.

Было проведено сравнение интерферонообразования в группе герпетической инфекции без сероконверсии. При ВПГ-1 в 66,6% плацент обнаруживался плацентарный интерферон со средним титром 100,7 ед/мл, а в 33,3% — выявлялся иммунный интерферон, титр которого был 64 ед/мл. При ВПГ-2 инфекции так же, как и в серопозитивной группе определялся α -вирусный интерферон с титром 25,6 ед/мл. В случаях инфекций обоими типами вируса также выявлялся в основном вирусный и плацентарный интерферон (частота выявления обоих по 42,8%). Реже определялся (14,4%) иммунный интерферон. Средний титр вирусного интерферона был 34,6 ед/мл, плацентарного — 425 ед/мл, а иммунного — 40 ед/мл.

Клинические данные. Анализ клинических данных в этой главе проведен по 3 группам в зависимости от этиологии процесса.

В группе, где инфекция в плаценте вызывалась ВПГ-1 возраст женщин был от 17 до 30 лет, число беременностей от 1 до 4, число родов 1 и 2. Во всех наблюдениях этой группы роды были срочными. Соматический анамнез у всех женщин этой группы был благоприятным; акушерский анамнез был отягощен у половины женщин этой группы (аборты, спонтанные выкидыши). Во время беременности 4 женщины перенесли ОРИ в разные сроки, в том числе двое повторно. Беременность осложнилась у 2 нефропатией, угрозой прерывания (3 раза в течение беременности), а также гипертонией и отеками по 1 разу. Родовой акт у большинства женщин протекал неблагоприятно: у 2 было раннее излитие вод, в 2 случаях роды были быстрыми, а также по 1 разу отмечены кровотечения и эндометрит с высокой температурой. 1 ребенок родился в асфиксии и погиб в раннем неонатальном периоде. Остальные дети родились с хорошими показателями по шкале Апгар, с достаточной массой и длиной тела. В раннем неонатальном периоде у 1 ребенка со-

стояние было тяжелым, отмечалось непродолжительное угнетение ЦНС. Остальные дети были в хорошем состоянии. У всех детей была средняя и большая первичная потеря массы (6-14%). У одного к моменту выписки из родильного дома развился везикуллопустулез. Наблюдение за детьми до 2 лет в 40% выявило частые инфекции (ОРИ, бронхит, отит), а также аллергозы (крапивница, диатез). Физическое развитие у детей было в пределах стандартов.

В группе, где инфекция вызывалась ВПГ-2 возраст женщин был от 17 до 40 лет, число беременностей от 1 до 5, число родов от 1 до 4. Срочными роды были в 53,3% наблюдений, остальные были преждевременными на 29—36 нед беременности. Соматический анамнез был неблагоприятным у троих женщин: ожирение, сахарный диабет беременных, изосерологическая несовместимость по АВО. Кроме того, у 3 женщин имелись хронические инфекции (пиелонефрит, холецистит, бронхит). Акушерский анамнез был отягощенным у 9 из 15 женщин: аборт до 3 раз, самопроизвольные выкидыши до 2 раз, пузырьный занос. Во время беременности 9 женщин перенесли ОРИ в разные сроки беременности (от 5 нед до 39), в том числе у 1 — повторные. В 86,6% женщин этой группы течение беременности было неблагоприятным, наблюдались такие осложнения как нефропатия (3), преэклампсия, угроза прерывания беременности (3), в том числе повторно у одной женщины, патологическая прибавка веса (3), а также гипертония, многоводие и анемия по 1 разу.

Родовой акт был у 63,3% осложнен ранним отхождением вод. В этой группе 6 плодов погибли антенатально, 2 детей погибли в раннем неонатальном периоде, из них 5 были недоношенными. Из живых плодов у 1 наблюдалась гипотрофия и гипостатура, один родился в состоянии средней тяжести с симптомами угнетения ЦНС, остальные имели хорошую оценку по шкале Апгар. Однако у 3 детей наблюдалась значительная первичная потеря массы (8—8,9%). Катамнестическое наблюдение за детьми этой группы выявило частые заболевания до 6 раз в год, поражение ЦНС (1 ребенок). Физическое развитие было в пределах возрастных норм.

В группе инфекции обоими типами ВПГ возраст женщин был от 29 до 32 лет, число беременностей от 1 до 3, число родов от 1 до 3. В 40% роды были срочными, остальные преждевременными на 32-34 нед беременности. Соматический анамнез в 4 случаях был неблагоприятным: ожирение, миокардиосклероз, болезнь почек, хронический бронхит, и изосерологическая несовместимость по Rh фактору. Акушерский анамнез у части женщин был также неблагоприятным (аборт, выкидыши, замершая беременность).

Во время беременности у большинства женщин в разные сроки отмечались ОРИ (у одной за 2 дня до родов). Течение беременности

у большинства женщин осложнилось нефропатией, патологической прибавкой веса, гипертонией, поздним токсикозом. В двух случаях была многоплодная беременность. Течение родов осложнялось ранним излитием околоплодных вод (3 раза), кровотечением, эндометритом, быстрым течением родового акта. 1 плод из двойни погиб антенатально, остальные родившиеся живыми имели гипотрофию и гипостатуру (2), 1 ребенок был недоношенным. В состоянии средней тяжести или тяжелом родились 3 детей, а с низкой оценкой по шкале Апгар — 2 ребенка. Первичная потеря массы превышала среднюю границу (6-12%). В неонатальном периоде у 4 детей имелись заболевания (пневмопатии, пневмонии, кишечная инфекция, конъюнктивит). 4 новорожденных были в дальнейшем госпитализированы в инфекционные или соматические стационары. Катamnестическое наблюдение за детьми этой группы в течение 2-4 лет выявило у них частые заболевания: ОРИ, пневмонии, бронхиты, отиты до 10 раз в год. Кроме того, у одного ребенка была диагностирована патология ЦНС и отставание в развитии.

Анализ клинических данных по балльной шкале пренатального риска только в 1 наблюдении выявил низкую степень риска, у 6 — среднюю степень пренатального риска, а у остальных факторы пренатального риска значительно превышали границу высокой степени пренатального риска. Сопоставляя эти показатели в разных группах, можно отметить, что при ВПГ-1 сумма баллов перинатального риска наименьшая (9,8), при ВПГ-2 — 11 и смешанной инфекции — 21,7.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую частоту плацентитов герпетической этиологии, которые имеют вполне определенную морфологическую картину. Было выявлено также существенное различие в путях инфицирования ВПГ-1 и 2 типа. Кроме того, было показано влияние герпетической инфекции в системе мать — плацента — плод на прогноз для плода.

В последние годы при проведении скрининговых исследований последов представления о характере изменений, обусловленных ВПГ, полностью подтвердились. Отмечено, что частота таких процессов подвержена волнообразным колебаниям. В последнее время доля герпетических поражений среди моноинфекционных плацентитов составляет 18,3%.

2.4.9. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ЦМВ

Поражение последа может вызвать и цитомегаловирус, также входящий в семейство *Herpesviridae*. Впервые сообщение о ЦМВИ

было сделано в 1881 г. и опубликовано немецким патологом Н. Ribbeit, который описал гигантские клетки с внутриядерными включениями в нефротелии извитых канальцев у мертворожденного младенца с врожденным сифилисом. В отдельную нозологическую форму заболевание было выделено D. F. Cappel, M. N. McFarlane в 1947 г. Вирус был выделен на культуре фибробластов несколькими исследователями (Rowe W. P., Smith M. G., Weller T. H.) практически одновременно в 1956 году. Вирионы ЦМВ имеют внешнюю оболочку с поверхностными выступами, наружный слой, представленный аморфным материалом, икосаэдрический капсид и сердцевину, состоящую из фибриллярной структуры, на которую намотана ДНК. Размер вирусной частицы составляет 100—150 нм. Геном представляет собой одну молекулу двуцепочечной ДНК с молекулярной массой около 100×10^6 . Репликация вируса происходит в ядре, капсиды получают внешнюю оболочку при почковании от внутреннего слоя ядерной мембраны. ЦМВ является строго видоспецифичным. По данным многочисленных исследователей от 40 до 100% населения в различных регионах мира имеет антитела к ЦМВ. Клинические проявления ЦМВИ разнообразны, но тяжелые формы возможны только в условиях выраженного Т-клеточного иммунодефицита, особенно при ВИЧ-инфекции и иммуносупрессивной терапии при трансплантации внутренних органов и костного мозга. Патологическая анатомия ЦМВ инфекции изучена довольно хорошо, имеется весьма значительное число публикаций, наиболее полно обобщенных П. А Самохиным (1987), А. В. и В. А Цинзерлингами (2002).

Цитомегаловирусные плацентиты описаны многими исследователями (Пьянов Р. П., 1974; Altschuler G., McAdams A. J., 1971; Benirschke K. et al., 1974; Fox H., 1978; Keeling J. W., 1987; Pinto-Garcia A. G. et al., 1989; Muhlemann K. et al., 1992; Benirschke K., Kaufmann P., 1995). Макроскопические описания свидетельствуют, что плацента может быть несколько увеличена. При гистологическом исследовании выявляется очаговый или диффузный villitis. В ворсинчатом хорионе обнаруживаются как острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией, так и склероз ворсин. В ворсинах в большей степени повреждается строма, нежели трофобласт и синцитиальные узлы. Характерной является лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, особенно вблизи сосудов. Иногда определяются тромбы в сосудах и отек стромы ворсин. Кроме того, в ворсинах часто обнаруживаются зерна гемосидерина. Характерные для цитомегалии включения выявляются редко; обычно их обнаруживают в эндотелиальных клетках, и лишь изредка — трофобласте ворсин. W. Blanc (1980) считал патогномичным признаком для цитомегалического плацентита плазмоци-

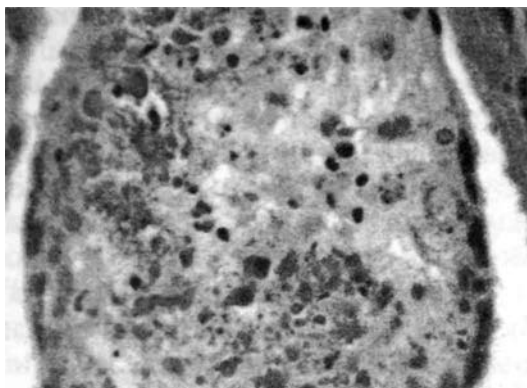


Рис. 35. Гиперхроматоз и мелкоглыбчатый распад в стволовой ворсине при цитомегаловирусной инфекции. Окраска г.-э. Ув. 650

тарные инфильтраты в строме ворсин. С помощью ИФ исследования он обнаруживал в плазмочитах, а также в клетках стромы ворсин антигены вируса. J. W. Keeling (1987) отмечает цитомегаловирусный метаморфоз эндотелиоцитов сосудов ворсин, инкрустацию солями кальция и железа, гистиоцитарные инфильтраты. Исследователь полагает, что обнаружение солей кальция в стенке и в просвете сосудов даже при отсутствии специфичных гистологических изменений должно наводить на мысль о ЦМВ инфекции. Наиболее подробное гистологическое и иммуногистохимическое исследование было проведено К. Muhlemann et al. (1992), в котором типичные для цитомегалии клетки были выявлены лишь в одном наблюдении, а в 5 антиген ЦМВ обнаруживался в строме ворсин, реже СТ и эндотелиальных клетках.

На нашем текущем материале типичные цитомегаловирусные поражения последа выявлялись лишь в единичных случаях (рис. 35). Можно предполагать, что это связано со сравнительно поздним формированием типичных «цитомегалов», обусловленным медленной репликацией вируса.

2.4.10. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ГРИППА

Чрезвычайно важным является выяснение роли в патологии последа и плода поражений, вызываемых респираторными вирусами в связи с их широкой распространенностью. Особенно это касается вируса гриппа, который вследствие изменчивости способен вызывать эпидемии и пандемии. Возбудителями этого острого высококонтагиозного заболевания являются вирусы гриппа А, В, С. Частицы вирусов имеют размеры 80-120 нм. В настоящее время установлено, что кроме широко известной респираторной инфекции, вирус грип-

па способен вызывать целую гамму экстрареспираторных поражений, связанных с гематогенной диссеминацией (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). В современной литературе имеется весьма значительное число публикаций, посвященных молекулярно-биологической характеристике, эпидемиологии, клинике, профилактике и лечению гриппа. Другим вопросам, в том числе патологической анатомии и патогенезу перинатальных поражений уделяется значительно меньшее внимание. По данным ВОЗ, около 20% эмбрионов и плодов погибает внутриутробно или рождается с явными или скрытыми дефектами развития. Высказывается мнение, что многие патологические процессы у зародыша обусловлены респираторной вирусной инфекцией (Ритова В. В., 1976). Выяснилось, что респираторные вирусные заболевания могут быть причиной патологических мутаций гамет.

В настоящее время возможность проникания РВ через плаценту, причем в разные сроки беременности, доказана. Чаще всего инфицирование происходит гематогенным путем. При этом, чем продолжительнее вируемия у беременной, тем больше вероятность поражения плода (Ритова В. В., 1969). Большую роль, по мнению автора, играет и вирулентность штаммов вируса гриппа. При этом происходит прямое поражение плода, а также изменения условий развития вследствие поражения последа (Flamm H., 1962).

В. В. Ритова и соавт. (1972) провели вирусологическое обследование случаев выкидышей и мертворождения в период эпидемий А2/Гонконг (1968-1971 гг.). Им удалось показать достоверно более частое выделение респираторных вирусов и в первую очередь вирусов гриппа от беременных, перенесших респираторные инфекции, особенно в первом триместре беременности. Смертность детей от больных матерей была в 2 раза выше, чем у здоровых. Она была выше среднего уровня и достигала 5,4%, когда после перенесенной инфекции беременность и роды протекали без осложнений. Л. П. Филипповой и соавт. (1972) на основании вирусологического и морфологического исследования органов детей, погибших в раннем неонатальном периоде, были выявлены изменения, характерные для гриппа.

Подобные выводы делают и другие исследователи. Так, еще в 1959 г. V. P. Coffey et al., а затем L. Saxen et al., (1960) отметили учащение врожденных пороков развития у детей, матери которых во время беременности перенесли эпидемический грипп. В работе J. W. Larsen (1982) подробно разбирается вопрос о возможном влиянии гриппа на развитие зародыша. Автор в отличие от предыдущих исследователей, указавших на увеличение числа пороков развития при гриппе, не считает, что эта инфекция служит прямой причиной пороков развития. Однако он полагает, что степень риска возникновения пороков действительно высока особенно в первом

триместре беременности. Однако хромосомный анализ в этой работе не был проведен.

Из работ, посвященных проблеме внутриутробной передачи гриппа, следует упомянуть исследования Н. А. Максимович и соавт. (1960), В. П. Кулаженко (1964), М. Finland (1973), G. R. Monif (1972).

Несмотря на приведенные выше публикации, работы, посвященные исследованию последа при гриппе немногочисленны, а данные, полученные авторами, разноречивы. Так, еще в ранних наблюдениях (Львова И. М., 1890; Захарова З. М., 1948; Бродский Р. Ф., 1963), были описаны воспалительные изменения в последе по типу хориоамнионита, однако без анализа природы этих изменений. Такие же описания приводят и В. И. Бодяжина (1964), Ю. Н. Анисимова (1967), М. Д. Марковская (1968), которые описали лейкоцитарные инфильтраты в децидуальной ткани, хориальной пластинке, ворсинах хориона, амниотической оболочке и пупочных сосудах, вне связи этих изменений с этиологическим фактором.

В. П. Кулаженко (1966) считал, что эти изменения связаны с восходящей амнионической инфекцией, а не с вирусными поражениями последа. В последе автор не выявил изменений, которые были бы похожи на изменения при гриппе в других органах. Не обнаружил он и цитоплазматических включений. У погибших плодов им была отмечена облитерация просветов сосудов створчатых ворсин, что, по его мнению, носит посмертный характер. Однако Ю. В. Гулькевич и соавт. (1968) считают, что прижизненный характер этих изменений нельзя исключить. Э. Говорка (1970) отмечает, что гематогенный путь инфицирования последа при гриппе не вызывает сомнения, но вместе с тем констатирует, что его механизм недостаточно изучен. В частности, неизвестно являются ли имеющиеся повреждения плаценты, например, инфаркты, условием для проникновения возбудителя. Он полагает, что в плаценте должны существовать изменения, аналогичные тем, которые обнаруживаются в других органах. Первичные очаги инфекции, по мнению Э. Говорка, возникают вначале в межворсинчатом пространстве, а затем распространяются на ворсины.

W. Blanc (1961) и Н. Fox (1978) считают, что трансплацентарная передача вируса происходит в неизменной плаценте. Во многих работах в плаценте при гриппе описаны расстройства кровообращения в виде полнокровия ворсин и множественных кровоизлияний в разных участках органа. В работе В. И. Грищенко, А. Ф. Яковцевой (1978) отмечена пролиферация трофобласта ворсин при гриппе. Авторы выявили также очаги некроза и лимфоидную инфильтрацию базальной пластинки с примесью плазмочитов. Воспалительные инфильтраты распространяются на прилегающую часть межворсинчатого пространства и створку ворсин. Во всех наблюдениях были

выявлены ишемические инфаркты и псевдоинфаркты. В СТ некробиотические изменения сочетались с пролиферацией и увеличением синцитиальных узлов. В сосудах хориона был отмечен тромбоз. В отдельных случаях авторы описывают лейкоцитарную инфильтрацию хориальной пластинки и экстраплацентарных оболочек или диффузный хориамнионит с геморрагическим компонентом.

ЭМ картина плаценты при гриппе (Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986) отличается тем, что в сохранившемся синцитиотрофобласте хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, имеются свободные рибосомы, большое число митохондрий, хорошо контурированы мембраны ядра. В других участках синцития выявляются дистрофические и деструктивные изменения с разрушением ядерных и цитоплазматических структур. Базальная мембрана капилляров неравномерна по толщине и электронной плотности. В клетках эндотелия отмечаются значительные деструктивные изменения. Эти изменения плацентарного барьера были выявлены при выделении из плаценты разных вирусов, в том числе и вируса гриппа (Красовский Е. Б., 1976). Авторы также обнаружили увеличение числа полисом в капиллярах ворсин.

Для изучения патогенеза внутриутробного гриппа интересными представляются экспериментальные исследования В. В. Ритовой (1976) выполненные на беременных мышях, которым интраназально вводили вирус гриппа, выделенный от новорожденных детей. При введении летальных доз вирус обнаруживался во внутренних органах зародыша; сублетальные же дозы вызывали развитие толерантности. Было проведено и гистологическое исследование последов. В них было выявлено полнокровие и выраженные дистрофические изменения. Цитоплазма гигантских клеток трофобласта, расположенного по периферии плацент, была базофильна, мелкозерниста, ядра клеток содержали умеренное количество хроматина. Сходные результаты получила позднее и Е. М. Дорошенко (1984), по данным которой вирус гриппа выделялся из плацент инфицированных мышей в 24-30%.

В зарубежной литературе данных о гриппозных поражениях последа практически нет. Лишь в исследовании D. H. Yawn et al. (1971) приводится наблюдение с выделением вируса гриппа из тканей плода и амниотической жидкости. Результаты морфологических исследований приведены очень кратко и расценены как неспецифические.

На протяжении семи лет В. Ф. Мельниковой проводилось углубленное изучение взятых без выбора последов, в том числе полученных при кесаревом сечении. При этом бралась кровь от матери, пуповинная кровь, и, в части случаев, ретроплацентарная кровь, а также амниотическая жидкость для серологического исследования

(РСК для вирусных антигенов гриппа А и В, а также парагриппа, РС и аденовирусов. *Mycoplasma pneumoniae et hominis*; РТГА — к антигенам вируса гриппа А (Н1N1, Н3N2) и В, а также парагриппа 1, 2, 3 серотипов). В ряде случаев О. А. Аксеновым проводилось выделение вирусов на куриных эмбрионах по стандартной методике в 2 пассажах. В экстрактах плаценты, а в части случаев в материнской и пуповинной крови плода им же определялась активность интерферона по отношению к культуре Л41, зараженной вирусом Сендай. Для оценки свойств интерферона определялась его устойчивость к низким значениям рН, прогреванию до 56° С, что позволяло дифференцировать его на вирусный — α (устойчивый к низким значениям рН), иммунный — γ (неустойчивый к прогреванию, но устойчивый к низким значениям рН) и вновь выявленный — плацентарный (увеличивающий свою активность после прогревания и кислотной обработки).

Из 265 детально изученных последов поражения, обусловленные вирусами гриппа, выявлены в 50. Моноинфекция была выявлена в 12 (24%), из них в 6 она была вызвана вирусом гриппа А1, в 4 — вирусом гриппа А2, в 1 — вирусом гриппа В и 1 — вирусами А1 и В одновременно. В 38 (76%) последах инфекция была сочетанной, главным образом с герпесом 1 и 2 типов (20 наблюдений). В 10 наблюдениях гриппозные плацентиты сочетались с поражениями, вызванными различными другими респираторными вирусами, в 8 последах выявлялось более двух инфекций.

Макроскопическая характеристика. Исследованные плаценты значительно различались по массе (доношенные в интервале от 340 до 620 г), среднее значение удельной массы (соотношения массы к объему плаценты) было близким к единице. Макроскопически ткань плаценты была малоизмененной, в ряде случаев в ней отмечалось неравномерное развитие долек, множественные беловатые (иногда бляшковидные) очажки на материнской поверхности или в толще ворсинчатого хориона, мелкие кальцификаты, общая площадь которых не превышала нескольких процентов от всей поверхности. Ткань плаценты имела губчатый вид, была обычно серо-красного цвета с отдельными нечетко отграниченными участками бледно-розового или интенсивно красного цвета. Экстраплацентарные оболочки в большинстве случаев были на вид не изменены, лишь иногда отмечалась их плотноватая консистенция или истончение. В половине случаев отмечалось эксцентричное или краевое прикрепление пуповины.

Гистологическое исследование. В базальных пластинках плацент этой группы отмечаются характерные для гриппа изменения децидуальных

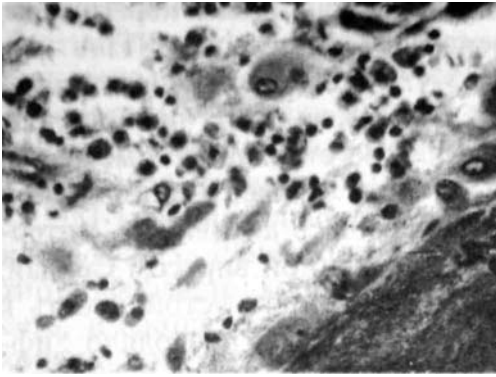


Рис. 36. Крупные клетки со светлыми ядрами («гриппозные») и лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация в базальной пластинке при гриппе. Окраска азуром-эозином. Ув. 600

клеток и трофобласта. Такие клетки имеют крупные размеры, слабоацидофильную, иногда с базофильной зернистостью цитоплазму, крупные светлые ядра (рис. 36). При ИФ исследовании в них выявлялись антигены вирусов гриппа (рис. 37) и обнаруживались фуксинофильные или окруженные базофильным ободком цитоплазматические включения (рис. 38). Местами цитоплазма этих клеток приобретает плотную ацидофильную окраску, а ядра становятся пикнотичными (рис. 39). Аналогич-

ные изменения определяются и в клетках эндометриальных желез, которые сохраняют крупные размеры в отличие от имеющих представлений об атрофии эпителия эндометриальных желез во вторую половину беременности. Эпителиальные клетки в дальнейшем подвергаются дистрофическим изменениям, округляются и сплюсываются в просвет. Поражение базальной пластинки вирусами гриппа всех выявленных штаммов характеризовалось развитием в ней обширных участков ацидофильного коагуляционного некроза (рис. 40). Отложения фибрина в этих участках не выявляются. Отмечается умеренная лимфоцитарная воспалительная инфильтрация. Вместе с тем в инфильтратах также встречаются макрофаги и плазматические клетки. При обработке мазков антиглобулиновыми сыворотками на поверхности клеток выявлялись IgM и IgG. В сосудах базальной пластинки наблюдаются периваскулярные инфильтраты и значительные деструктивные изменения в виде набухания эндотелия и дезорганизации волокон стромы. Такого рода изменения могут рассматриваться как базальный децидуит.

Во всех изученных плацентах этой группы отмечено очаговое диссеминированное поражение ворсинчатого хориона. Изменения при этом локализовались в мелких терминальных и в меньшей степени крупных и средних ворсинах. В хориальном эпителии ворсин и островках трофобласта они заключались в появлении участков с крупными светлыми ядрами и обширной слабоокисфильной цитоплазмой. В них обнаруживалось специфическое свечение с вирусами гриппа А и В (см. рис. 37). Местами подобным изменениям

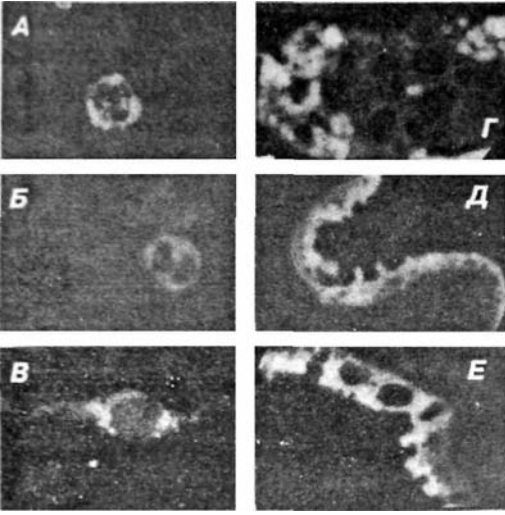


Рис. 37. Иммунофлюоресцентная диагностика поражений последа при гриппе. Ув. 600. Антигены вируса АН1N1 в соскобах из плацент: А) в децидуальной клетке; Б) трофобласте; В) амниоците, Прямой метод Кунса. Антигены вирусов гриппа в срезах плацент: Г) АН3N2 в трофобласте ворсин; Д) гриппа В в эпителии амниона. Непрямой метод Кунса. Е) Иммуноглобулин А в эпителии амниона. Непрямой метод Кунса

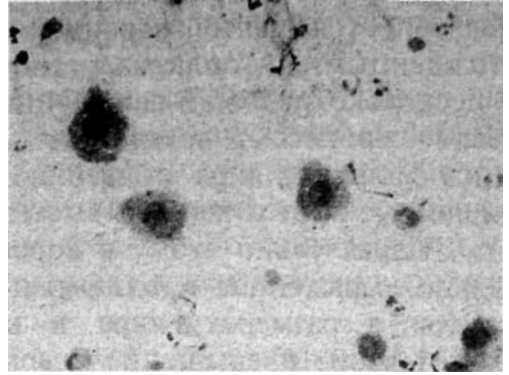


Рис. 38. Цитоплазматические фуксинофильные включения в децидуальной клетке в соскобе из базальной пластинки. Окраска метиленовым синим — основным фуксином. Ув. 600

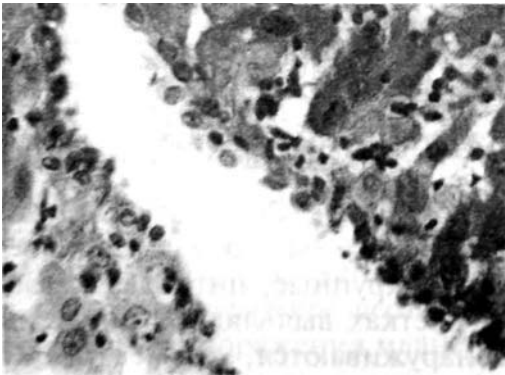


Рис. 39. Характерная для гриппа трансформация децидуальных клеток и эпителия Эндометриальных желез в базальной пластинке. Окраска г.-э. Ув. 600

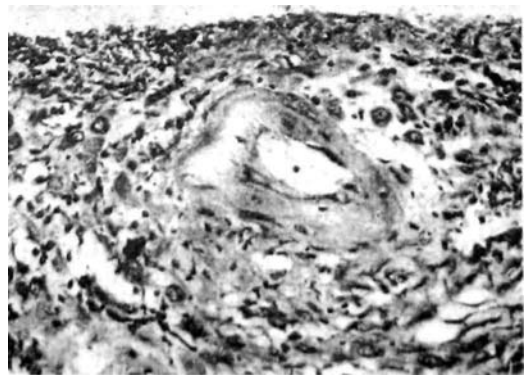


Рис. 40. Деструктивные изменения стенки сосуда и децидуальных клеток в базальной пластинке при гриппе. Окраска г.-э. Ув. 600

подвергаются целые ворсины, в них трофобласт представляется утолщенным, цитоплазма становится светлой, ядра располагаются в несколько рядов. В дальнейшем в СТ развиваются некробиотические процессы, вследствие чего цитоплазма становится резко ацидофильной, ядра подвергаются пикнозу, появляются участки, лишенные эпителиальной выстилки, так называемые «голые ворсины». Параллельно этому в ворсинах обнаруживается порой значительно выраженная пролиферация ЦТ; клетки Лангханса увеличиваются в размерах, ядра в них крупные светлые, отмечается значительное превышение ядерно-цитоплазматического индекса.

В строме ворсин развиваются достаточно выраженные разнообразные структурные изменения. Во многих терминальных, якорных и промежуточных ворсинах возникает выраженная фибробластическая реакция, в строме появляются клетки Гофбауэра-Кащенко, гистиоциты.

Проведенная кариометрия выявила статистически достоверное увеличение размеров ядер фибробластов в строме ворсин. Вполне вероятно, что это обусловлено размножением в них вируса гриппа, тем более, что возможность его размножения в фибробластах легких эмбриона человека с образованием неполных вирусных частиц известна. Помимо этого в строме ворсин, трофобласте наблюдается нерезко выраженная преимущественно лимфоцитарная инфильтрация. В части ворсин строма становится отеочной, ее волокна набухают. В таких ворсинах отмечается накопление гликозаминогликанов и образование фибриноида. В сосудах ворсин разного калибра отмечается набухание эндотелия с увеличением размеров клеток, в дальнейшем их слущивание, дистрофические изменения стенок, а также значительная пролиферация перицитов. Вокруг сосудов выявляются гистиоциты, макрофаги, клетки Гофбауэра-Кащенко. Происходит паретическое расширение капилляров, резкое истончение СКМ, в строме ворсин и межворсинчатом пространстве определяются кровоизлияния.

В эпителии амниона происходят изменения, сходные с описанными в других участках плаценты. Часть клеток его эпителия увеличивается в размерах, ядра их светлые, крупные, цитоплазма слабоацидофильная, зернистая. В таких клетках выявляются антигены гриппа А или В, в цитоплазме обнаруживаются, кроме того, и фуксинофильные включения. В дальнейшем амниоциты подвергаются дистрофическим и некробиотическим изменениям с пикнозом ядер и выраженной ацидофильностью цитоплазмы. Наиболее значительные некротические изменения в амнионе выявлялись при инфицировании плаценты вирусом гриппа А(Н3N2). Строма амниона в таких случаях отеочна, гомогенизирована.

В хориальной пластинке как правило наблюдаются очаги коагуляционного некроза.

В экстраплацентарных оболочках этих групп плацент также выявляются характерные для данной инфекции структурные изменения, носившие очаговый характер. Они возникают во всех оболочках: амнионе, гладком хорионе и децидуальной, и в основном заключаются в некротических изменениях. Наиболее выраженными эти изменения были в тех случаях, когда из плаценты были выделены вирусы гриппа.

Кроме того, в плаценте выявлялись также кровоизлияния разной локализации, псевдоинфаркты, фиброзированные ворсины, кальцификаты.

Цитологическое исследование. Для цитологического исследования были использованы мазки-соскобы, взятые отдельно с поверхности базальной пластинки, поверхности разреза ворсинчатого хориона и поверхности амниона. При цитологическом исследовании мазков, окрашенных реактивом Селлера, выявляются клетки с характерной для гриппа трансформацией: крупных размеров ядро с равномерным распределением хроматина и мелкозернистой увеличенной в размерах содержащей включения цитоплазмой. Включения были фуксинофильными, иногда окруженными базофильным ободком, разных размеров. В двух наблюдениях включения отсутствовали, в одном они были выявлены только в базальной пластинке, а в остальных 9 случаях были обнаружены как в материнской, так и зародышевой частях плаценты. Бактерии и другие возбудители в этих случаях выявлены не были.

Лимфоидные клетки, содержащиеся в базальной пластинке, были неоднородными: 40% приходилось на малые лимфоциты, 34% составляли средние лимфоциты, 9,6% — бластные формы и 2,5% — плазмциты.

Иммунофлюоресцентное исследование. Антигены вирусов гриппа были выявлены во всех наблюдениях, из них в трех случаях в мазках из базальной пластинки и ворсинчатого хориона, а в остальных как в материнской, так и зародышевой частях плаценты.

Морфометрическое исследование. Показано что, многие проявления острого поражения плаценты были более выражены в базальной пластинке, по сравнению с ворсинчатым хорионом и амнионом. Так, в случаях острого поражения плаценты дистрофические изменения клеток базальной пластинки имели ранг 2,3, хориального эпителия 1,2 и амниоцитов — 1,8. В группе с острыми плацентитами воспалительная инфильтрация составила соответственно 2.1; 0,74; 0,42. Некротические изменения также были выраженными в ба-

зальной пластинке и амнионе, чем в ворсинчатом хорионе, 2,1 и 1,5 соответственно. Достаточно обширными были и нарушения кровообращения: кровоизлияния в базальной пластинке имели коэффициент 1,7 в то время, как в ворсинчатом хорионе и амнионе лишь 0,12 и 0,28 соответственно. Отложения фибрина и фибриноида отмечались в равной степени во всех перечисленных образованиях, ранговый показатель равнялся 1,0.

В ряде наблюдений с хроническим течением процесса дистрофические и некротические процессы были развиты слабо или отсутствовали. Однако воспалительная клеточная реакция сохранялась, хотя и в меньшей степени: 0,71-0,85 для базальной пластинки, 0,92-0,55 — для ворсинчатого хориона и 0,28—0,14 — для амниона. Нарушения кровообращения были слабее, но в то же время нарастали процессы склероза: 1,42, 0,85, 0,14 для базальной пластинки, хориона и амниона соответственно.

Макро- и микроскопическое морфометрическое исследование по 8 параметрам центральных и периферических участков плацентарного диска позволило сделать некоторые заключения. Наибольшее содержание бессосудистых ворсин было выявлено в плацентах плодов, погибших внутриутробно (от 26% до 88%). Достаточно высоким оно было и у 3 живорожденных плодов (22—25%), двое из которых были гипотрофичны. Слабое развитие СКМ отмечено в 4 плацентах, из них в двух случаях роды закончились мертворождением и в 1 наблюдении отмечена пренатальная гипотрофия. Компенсаторно развивавшиеся в таких плацентах сосуды располагались в ворсинах центрально и не были функционально эффективны. Это предположение подтверждается высоким процентом содержания клеток Лангханса (от 20,5% до 29,5%), а также наличием средних и крупных синцитиальных узлов в большом проценте ворсин (61-66%).

Вирусологическое исследование. Во всех случаях гриппозной моноинфекции последа в крови матери и пуповинной крови плода выявлялись комплементсвязывающие антитела, причем отмечалось многократное превышение уровней антител у плода по сравнению с материнской кровью. Средние геометрические титры антител к вирусу гриппа А(Н1N1) составили у матери 1:2,7, а у плода — 1:21,9. К вирусу А(Н3N2) соответственно 1:10,0 и 1:199,5; к гриппу В они были у матери в титре 11,8, у плода — 79,4. Соответствен© кратность средней геометрической антител у плода по отношению к матери была для гриппа В 7,0, для гриппа А(Н1N1) 8,1 и для гриппа А(Н3N2) — 19,9. При сочетании гриппа А и В средняя

геометрическая титра антител составила для вируса А(Н1N1) у матери 1:4,4 и у плода — 1:40 (кратность 9,3). Для гриппа В эти показатели были соответственно 1:28,1 и 1:56,2 (кратность 2,0). Кроме того, в 66,6% случаев антитела к гриппозным вирусам были обнаружены в амниотической жидкости, причем в половине случаев они были выше, чем в пуповинной крови плода.

Во всех обследованных плацентах этой группы был выявлен интерферон, который в 25% имел свойства α -интерферона (вирусного) и не превышал 20 ед. в 1 мл экстракта плацентарной ткани, в 75% интерферон относился к плацентарному типу и после прогревания или кислотной обработки достигал в среднем титра 50 ед/мл.

Сопоставляя все случаи гриппозной инфекции, включая и моно- и микстинфекции в системе мать — плацента — плод, с эпидемиями гриппа различных серотипов вирусов в Ленинграде, мы установили, что средние геометрические титры антител матери и плода повышались во время и несколько позже (не более 9 мес) эпидемии, развивавшейся в городе. В таких же отношениях находилась и средняя кратность вертикальной сероконверсии, она отчетливо увеличивалась в эпидемический период.

При обнаружении высоких уровней антител у матери и ребенка на момент родов к эпидемическому штамму, достаточно часто определялась вертикальная сероконверсия к другим не эпидемическим в данный момент вирусам гриппа. Этот факт говорит о том, что женщина могла явиться носителем неэпидемического в данный момент штамма. У большинства женщин (75%) встреча с эпидемическим штаммом вируса во время беременности приводит к выраженному антителообразованию и созданию достаточного иммунитета как у матери, так и у плода. Вместе с тем в 25% наблюдений была выявлена вертикальная сероконверсия к эпидемическому штамму вируса.

Подтверждением этиологии плацентита является также выделение из плацент 3 штаммов вируса гриппа. Один из них был типирован как грипп А(Н3N2), а два других — как грипп В. Во всех трех случаях это были эпидемические штаммы вирусов, причем женщины по клиническим данным перенесли инфекцию за 2-3 мес до родов.

Клинические данные. Анализ клинических данных выявил у всех женщин данной группы высокую степень пренатального риска по балльной шкале. Возраст женщин от 19 до 36 лет, число беременностей от 1 до 5, число родов 1-2. Соматический анамнез женщин был в большинстве благоприятным, лишь у двоих наблюдались

ожирение и кардиосклероз и у 2 имелся изосерологический конфликт. Вместе с тем у 4 женщин имелась хроническая инфекционная патология; в том числе пиелонефрит 3 раза, тонзиллит, холецистит, воспаление придатков матки — по одному разу. Акушерский анамнез был осложненным у 2 женщин.

Течение беременности почти у всех женщин (11 из 12) было осложненным: у 5 женщин отмечалась угроза прерывания в разные сроки беременности, у 5 — отмечались патологическая прибавка веса и отеки беременных, у 3 — развились нефропатия и по одному разу тяжелый поздний токсикоз и преэклампсия; кроме того, у 2 женщин была выявлена анемия. 5 женщин болели во время беременности манифестной формой ОРИ или гриппом, одна перенесла ангину. У 2-х женщин при ИФ исследовании были выявлены микоплазмы.

Роды были срочными у большинства женщин (9 из 12) и в 3 случаях преждевременными на 30—34 нед, у 3 женщин беременность была многоплодной. Роды закончились рождением живого плода в 8 наблюдениях, в 5 — смерть произошла в перинатальном периоде, из них антенатально погибли 2 плода (в том числе 1 из двойни), интранатально — 1, в раннем неонатальном погибли 2 ребенка из двойни.

Течение родов осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод в 3 случаях, у 2 женщин роды были быстрыми, в 1 наблюдении имело место кровотечение и еще в одном — ручное отделение последа.

Из 8 новорожденных хорошее состояние и высокая оценка по шкале Апгар была лишь у троих, у них же отмечалось соответствие весо-ростовых показателей сроку гестации. У остальных состояние при рождении было средней тяжести или тяжелым, оценка по шкале Апгар была в пределах 7/9 — 5/6, масса у всех детей была ниже нормы, а у 3 была выявлена гипостатура. У 2 детей наблюдались симптомы угнетения или раздражения ЦНС. Первичная потеря массы тела была в пределах 8,5-22%.

Трое детей из этой группы были прослежены в катамнезе в течение 1,5—2 лет жизни, у них наряду с удовлетворительным или хорошим развитием отмечались разнообразная инфекционная, неврологическая патология и аллергозы. Эти дети болели 4—6 раз в течение года.

Таким образом, проведенное исследование доказало возможность развития гриппозного плацентита с характерной морфологической картиной. Было также установлено, что поражение последа вирусами гриппа может существенно сказываться на прогнозе плода и ребенка в неонатальном и постнатальном периоде первых лет жизни.

2.4.11. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ПАРАГРИППА

Парагрипп — широко распространенная инфекция, которая встречается преимущественно у детей в виде вспышек и спорадических случаев. Вирусы парагриппа подразделяются на 4 типа. Возбудители относятся к группе парамиксовирусов, содержат нейраминидазу, гемагглютинин и гемолизин. Это дает им возможность проникать через клеточные мембраны и быть достаточно агрессивными. В руководстве А. В. Цинзерлинга, В. А. Цинзерлинга (2002) обобщены сведения о внелегочных поражениях при парагриппе вследствие преимущественно гематогенной диссеминации вируса. Однако, несмотря на то, что вирус парагриппа известен уже более 40 лет, лишь немногие исследователи занимались изучением возможности заболевания парагриппом беременных женщин, их плодов и новорожденных детей.

Характер структурных изменений при инфицировании последа вирусами парагриппа почти не известен.

Была установлена возможность трансплацентарной передачи вирусов парагриппа. В последе при острых респираторных заболеваниях матери обнаруживаются выраженные нарушения маточно-плацентарного кровообращения в виде тромбоза интервиллезного пространства, очаговых кровоизлияний в базальную пластинку, оболочки и пуповину. Эти изменения связывают с неспецифическим токсическим действием вируса, они приводят к развитию асфиксии плода и новорожденного (Филиппова Л. Н., 1973). Парагрипп, возникший внутриутробно, может сопровождаться преждевременным рождением недоношенного ребенка с преимущественным поражением органов дыхания.

Как показали в своих исследованиях В. В. Ритова (1976), О. Т. Оганесян и соавт. (1970) парагрипп у беременных женщин может давать частые осложнения беременности, а также приводить к рождению детей с внутриутробной инфекцией. Однако даже в этих немногочисленных работах изменения в последе описаны крайне неполно. Констатируется лишь нарушения кровообращения и дегенеративные изменения в органе.

В. Ф. Мельниковой было специально изучено 37 последов с поражениями вирусами парагриппа 1, 2, 3 типов. Из них с моноинфекцией было 16 (42,3%) наблюдений, сочетанных — 21 (57,7%) наблюдение. В группе моноинфекции парагриппа наиболее часто послед поражался ПГ-3 — 7 случаев (43,7%). ПГ-1 встретился 3 раза и ПГ-2 — 2. В четырех наблюдениях поражение было вызвано несколькими типами вируса, в том числе 3 раза тремя и 1 раз — двумя (1 и 2) серотипами вируса парагриппа.

В случаях со смешанной этиологией наиболее частым было сочетание ПГ с герпесом (9 наблюдений), ПГ с гриппом (5 наблюдений). Реже отмечались сочетания с другими возбудителями: по 1 — с РС и аденовирусами, 2 раза с микоплазмами, более двух возбудителей встретились в 3 наблюдениях. Наиболее часто поражение последа как при моно-, так и сочетанных инфекциях вызывалось ПГ-3 — 16 случаев, реже происходило поражение вирусами ПГ-2 — 10 наблюдений и ПГ-1 — 7 наблюдений. Сочетанное поражение несколькими серотипами выявлены только в 4 наблюдениях при моноинфекциях.

В данном разделе будут изложены результаты исследования плацент только при парагриппозной моноинфекции.

Макроскопическая характеристика. Плаценты в этой группе, так же как и при гриппе, значительно различались по массе от 256 до 650 г (среднее значение 478), а также объему органа от 250 до 750. Значительными были и колебания удельной массы (от 0,75 до 1,44). Масса плацент недоношенных плодов составила в среднем 218 г, доношенных — 494,6 г, объем их был в среднем соответственно 225 см³ и 500,5 см³, а удельная масса близкой к единице — 0,96 и 0,98. Этот факт указывает на разное кровенаполнение органа и степень развития соединительной ткани, наличие кальцификатов, фибрина.

Макроскопически плацента обычно имела вид овального диска, лишь одна была двудолевой. Обращало на себя внимание краевое или эксцентрическое прикрепление пуповины в 7 из 16 наблюдений. В пуповине в ряде случаев отмечалось слабое развитие вартонова студня, кровоизлияния, сдавление крупных сосудов. Плодная поверхность плаценты как правило гладкая, но в отдельных случаях имелись очаговые утолщения хориальной пластинки, небольшие серозные кисты и очаговые кровоизлияния. Материнская поверхность обычно была равномерно дольчатой, однако в 6 плацентах выявлялась неравномерная дольчатость. Поверхность долек чаще гладкая, порой белесоватая, однако в 9 наблюдениях на ней определялись мелкие множественные беловатые очажки, иногда представляющие собой бляшковидные утолщения. В 4 случаях между дольками отмечены довольно крупные свертки крови, порой проникающие в ворсинчатый хорион. Ткань плаценты в основном имела губчатый вид, в ней определялись небольшие обычно неправильной формы множественные белые плотные участки, располагающиеся в основном по краю плацентарного диска. В зависимости от кровенаполнения ткань плаценты была серо-розовой или серо-красной с участками интенсивно темно-красного цвета. Экстраплацентарные оболочки как правило гладкие, тонкие или более

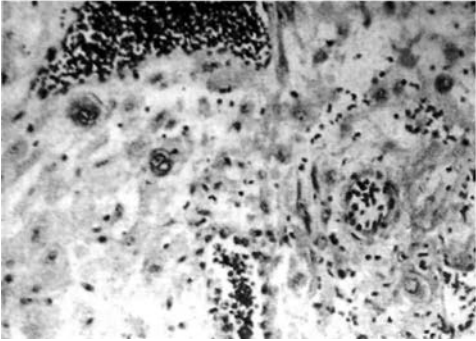


Рис. 41. Крупные, частично дву-
ядерные, клетки со светлыми
ядрами в базальной пластинке
при парагриппе 3 типа.
Окраска г.-э. Ув. 300.

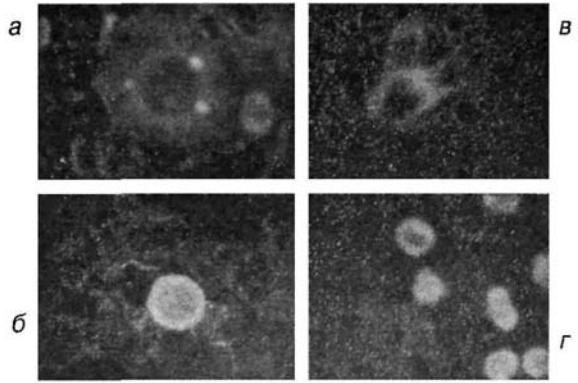


Рис. 42. Иммунофлюоресцентная диагно-
стика поражений последа при парагриппе.
Ув. 900. Антигены вируса ПГ-2 в соско-
бах из плацент: а — в децидуальной клет-
ке; б — в клетке трофобласта; в — в
амниоците. Прямой метод Кунса. г —
Иммуноглобулин М в соскобе из ворсин-
чатого хориона. Непрямой метод Кунса.

плотные по периферии плодного мешка, лишь в отдельных случаях в оболочках имелись небольшие бляшковидные утолщения.

Гистологическое исследование. В базальных пластинках плацент этой группы выявляются характерные для парагриппа изменения децидуальных клеток, которые имеют крупные размеры, слабоацидофильную цитоплазму, крупные светлые ядра, напоминающие «гриппозные». Иногда в клетках содержится несколько ядер (чаще два) (рис. 41). При ИФ исследовании в таких клетках обнаруживаются антигены вирусов парагриппа, располагающиеся в цитоплазме (рис. 42). Кроме того, в них выявляются и мелкие множественные фуксинофильные цитоплазматические включения. Подобные изменения отмечаются и в эпителии эндометриальных желез. Эпителиоциты при этой инфекции имеют крупные размеры ядер, светлую цитоплазму, иногда они образуют очаговые многорядные разрастания. Эндотелиоциты сосудов базальной пластинки выглядят набухшими, имеют крупные светлые ядра.

Поражение базальной пластинки при парагриппе в 6 случаях сопровождалось некрозом отдельных групп клеток. Пораженные участки имели вид коагуляционного или фибриноидного некроза. Воспалительная инфильтрация в части случаев была весьма значительной и имела преимущественно лимфоцитарный характер. Однако, в инфильтратах выявляются также макрофаги и плазмоциты.

Сосуды базальной пластинки обычно расширены, переполнены кровью. Довольно часто отмечаются кровоизлияния, иногда сопровождающиеся разрушением базальной пластинки и попаданием

крови в интервиллезное пространство. Такого рода изменения могут расцениваться как базальный децидуит.

Во всех изученных плацентах этой группы отмечается довольно четкое диссеминированное поражение ворсинчатого хориона. На поверхности мелких терминальных ворсин обнаруживаются очаговые образования трофобласта, имеющие обширную слабо оксифильную цитоплазму и светлые крупные ядра, аналогичная трансформация происходит и в островках трофобласта. В таких структурах при ИФ исследовании обнаруживаются антигены вирусов парагриппа (см. рис. 42). При окраске по Селлеру в них выявляются цитоплазматические, обычно мелкие, множественные ФВ.

На поверхности средних и крупных ворсин также отмечаются аналогичные довольно крупные очаговые разрастания хориального эпителия.

Пролиферативные процессы в трофобласте в отдельных участках выражены значительно. Дистрофические и некробиотические изменения хотя и отмечаются в хориальном эпителии, но не являются столь выраженными и постоянными, как при гриппе. При парагриппе не отмечается и той степени пролиферации клеток Лангханса, как при гриппе.

В строме ворсин при парагриппе определяются разнообразные изменения. Характерной, как и при гриппе, является значительная клеточная фибробластическая реакция стромы терминальных, якорных и промежуточных ворсин. Она проявляется увеличением числа клеток и их размеров, прежде всего ядер, которые становятся светлыми, присутствием клеток Гофбауэра-Кашенко, гистиоцитов. При большей длительности процесса фибробластическая реакция усиливается. Проведенная кариометрия выявила увеличение размеров ядер в строме ворсин по сравнению с поражениями плацент невирусной этиологии.

В ворсинах наблюдалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация, однако, как правило более выраженная в сравнении с гриппом. Лимфоциты обнаруживаются в строме ворсин, в трофобласте и интервиллезном пространстве.

При парагриппе, как и гриппе, происходит изменение сосудов ворсин, прежде всего микроциркуляторного русла. В капиллярах ворсин отмечается набухание эндотелия, иногда утолщение стенок с их дистрофическими изменениями. Такого рода структурные изменения сочетаются с паралитическим расширением сосудов и кровоизлияниями в строму ворсины.

Довольно часто строма ворсин становится отечной, наблюдаются дистрофические изменения ее волокон, в ней выявляются гликозамингликаны и происходит накопление фибриноидных веществ.

При длительном течении процесса наблюдалось фиброзирование стромы ворсин и редуцирование их сосудистого русла.

При поражении плаценты вирусами парагриппа в амнионе, также как и в других структурах органа, происходят характерные для этой инфекции изменения. Они заключаются в увеличении размеров амниоцитов, более светлой, чем обычно окраске ядер и значительной пролиферации эпителия с образованием многорядных разрастаний. Иногда пролиферация

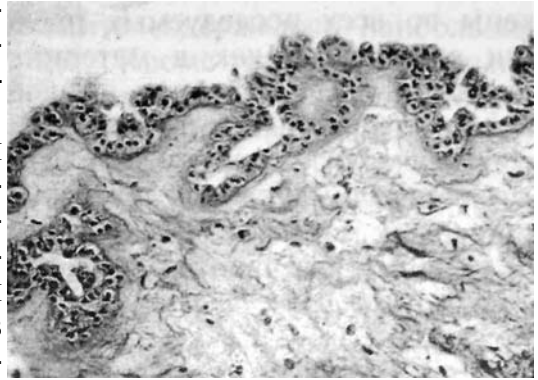


Рис. 43. Многорядные разрастания эпителия, отек и дезорганизация стромы амниона при ПГ-3. Окраска г.-э. Ув. 300

носит очаговый характер или же распространяется на значительную часть амниона (рис. 43). В дальнейшем в клетках возникают выраженные дистрофические изменения, сопровождающиеся пикнозом ядер. Однако распространенные некрозы, как это наблюдалось при гриппе, возникают редко. В пораженных клетках при ИФ исследовании выявляются антигены вирусов парагриппа. Строма амниона в большинстве случаев становится отечной, реже в ней определяются более тяжелые дистрофические изменения.

В клетках и волокнах хориальной пластинки развиваются главным образом дистрофические изменения. Наряду с ними в периферическом трофобласте наблюдается увеличение размеров клеток и их ядер.

Помимо описанных изменений в плаценте при ПГ отмечаются также изменения, которые можно расценить как неспецифические, обусловленные нарушением кровообращения и обменных процессов; в ряде наблюдений были выявлены кальцификаты в разных участках органа, тромбоз межворсинчатых промежутков, псевдоинфаркты, отложения фибрина.

В экстраплацентарных оболочках этой группы плацент также выявляются характерные для данной инфекции структурные изменения, имеющие очаговый характер. Они характеризуются очаговыми разрастаниями эпителия амниона, лимфоцитарными небольшими инфильтратами в децидуальной оболочке.

Цитологическое исследование. В мазках, окрашенных реактивом Селлера, обнаруживаются клетки с крупными светлыми ядрами, обширной оксифильной цитоплазмой, часть этих клеток содержат несколько ядер. В цитоплазме таких клеток выявляются множественные мелкие цитоплазматические включения, ФВ были обнару-

жены во всех исследуемых последах, причем в 60% наблюдений они отмечаются как в материнской, так и зародышевых частях плаценты, а в 80% они выявлены в соскобах из ворсинчатого хориона и базальной пластинки. Бактерии и другие возбудители в этих случаях обнаружены не были.

Состав лимфоидных клеток, содержащихся в мазках не был однороден: малые лимфоциты составили в среднем 54%, средние — 30,4%, бластные формы — 14,5% и плазмоциты — 1,5%.

Иммунофлюоресцентное исследование. Специфическое свечение с антигенами ПГ-1, 2 и 3 обнаружено в 66% в клетках соскобов из базальной пластинки, ворсинчатого хориона и амниона как в материнской, так и зародышевой части плаценты, и в 100% в ворсинчатом хорионе и децидуальной оболочке. Было также в 82% случаев выявлено совпадение положительных результатов ИФ выявления антигенов вируса парагриппа с преобладанием в зародышевой крови антител к тому же серотипу вируса. ИФ исследование иммуноглобулинов разных классов выявило в децидуальной оболочке IgG в 66%, IgM — 66%, тогда как в амниотической оболочке IgA - 33%, IgM - 33%, IgG - 66%.

Морфометрическое исследование. Было выявлено, что острые проявления плацентита в большей степени обнаруживаются в базальной пластинке (альтеративные 1,5—1,8, воспалительные — 1,9, нарушения кровообращения — 1,5, по сравнению с ворсинчатым хорионом, соответственно: 1,2—0,4, 0,74 и 0,27). Эти показатели были меньше лишь не намного, чем при моно гриппе. Достаточно выраженными были альтеративные изменения и в амнионе (1,66 и 1,22), что также было несколько ниже степени выраженности изменений при гриппе. При более длительном течении инфекции альтеративные изменения в базальной пластинке, ворсинчатом хорионе и амнионе резко уменьшались, в то же время воспалительная клеточная реакция и пролиферативные процессы оставались на прежнем уровне (0,60—0,66). В отличие от этого при подостром течении гриппа отмечались дистрофические и некротические процессы (0,14—0,21). Хроническое течение плацентита характеризовалось развитием склеротических изменений в базальной пластинке, ворсинах и строме амниона (0,18).

В межворсинчатом пространстве также были количественно оценены альтеративные (0,54-0,71), воспалительные изменения (0,88), нарушения кровообращения (0,71), отложения фибрина (0,42), кальцификаты (0,28).

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла плацент, морфологических проявлений недостаточности и компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте позволило сделать некоторые заключения. В этой группе был лишь один плод,

погибший антенатально, в его плаценте содержалось наибольшее число бессосудистых ворсин — 52%. Кроме того, значительное число бессосудистых ворсин (24—57%) также было выявлено у 5 живорожденных плодов. Средняя масса этих плодов была достоверно ниже (2890 г), чем у плодов, в плацентах которых отмечалась хорошая васкуляризация (3030 г). В 60% исследованных плацент отмечалось сниженное или умеренное число СКМ (30-37%), у всех них было отмечено увеличение числа ворсин, содержащих синцитиальные узлы средних и крупных размеров, а в 2 из 6 наблюдений выявлено увеличение процентного содержания клеток Лангханса до 21-31%. Одно из этих наблюдений сопровождалось рождением мертвого плода.

В отличие от группы последов при моногриппе при парагриппозной моноинфекции плаценты в 40% последов имелась достаточная или избыточная васкуляризация ворсинчатого хориона. Последняя отмечена в (28-52,5%) ворсин и сочеталась с наличием СКМ в 57,5-79,5% ворсин. В этих наблюдениях также было высоким содержание ворсин с синцитиальными узлами (42-74,4%), а число клеток Лангханса не превышало среднего уровня (от 11% до 16,5%).

Вирусологическое исследование. Во всех случаях парагриппа в системе мать — плацента — плод выявлялись антигемагглютинирующие антитела к ПГ-1, 2 и 3 в крови матери, пуповинной крови и околоплодных водах. В части случаев антитела определялись в ретроплацентарной крови. Средние геометрические титры антител к ПГ-1 у матери составили 1:3,1, у плода 1:20,0, амниотической жидкости — 1:12,5. К ПГ-2 у матери антитела не обнаруживались (0), у плода они были в титре 1:50,1. К ПГ 3 в крови матери антитела содержались в титре 1:3,9, пуповинной крови — 1:48,4, и в амниотической жидкости — 1:11,2. Соответственно вертикальная сероконверсия плод — мать для 1 типа составила 6,3, для 2 типа — 25,2 и для 3 типа — 12,7.

В группе ПГ, вызванного несколькими типами вируса (5 наблюдений), картина несколько менялась. Антитела к ПГ-1 были такими же, как и в предыдущей группе: у матери — 0, у ребенка — 1:15,1, кратность вертикальной сероконверсии — 7,0. Не было отличий по этим параметрам в случаях сочетания с ПГ-3 (антитела у матери — 1:1,7, у ребенка — 1:45,7). Там же, где в этиологии участвовал ПГ-2, в пуповинной крови плода выявлялись более низкие титры антител (антитела матери — 1:1,7; антитела у плода — 1:19,2, кратность — 11,3). В случаях поражения несколькими вирусами ПГ отмечались достоверно более высокие титры антител в околоплодных водах (1:19,1 — 1:20 в сравнении с 1:11,2 — 1:12,5 при поражении одним вирусом ПГ).

Интерферон был выявлен в 62,5% обследуемых плацент, по своим свойствам в половине наблюдений он имел свойства α -интерферона, в 25% случаев γ -иммунный или плацентарный. Титр α -вирусного интерферона в среднем составил 23,7 ед/мл, γ -иммунного интерферона — 25,0 ед/мл и плацентарного 50,1 ед/мл. Отсутствие интерферона наблюдалось в половине наблюдений с плацентитами, вызванными одновременно несколькими типами вирусов парагриппа.

Клинические данные. Возраст женщин данной группы был от 18 до 35 лет, число беременностей от 1 до 4, число родов от 1 до 3. В большинстве случаев роды были срочными, 3 родов были преждевременными на 29-36 нед — 18,8%, одни запоздалыми на 42 нед. Двое детей этой группы погибли антенатально (12,5%). Анализ клинических данных по балльной шкале пренатального риска у 5 выявил высокую, у 7 — среднюю и у 3 низкую степень пренатального риска. Соматический анамнез у 11 женщин был благоприятным (69%), у остальных отмечалось ожирение — 2 раза, анемия — 2 раза и гипертоническая болезнь 1 ст. в одном наблюдении. Хроническая инфекционная патология — пиелонефрит была выявлена у двоих. Во время беременности 8 женщин перенесли ОРИ, причем в ряде случаев повторно — у одной за период беременности были 4 респираторных заболевания. Серологически в этом наблюдении антитела были обнаружены ко всем трем серотипам ПГ со значительным превышением титров у плода. Акушерский анамнез был осложненным у 4 женщин (рождение маловесных детей, выкидыш, операция кесарево сечение). Течение беременности в части случаев было осложненным: у 2 отмечалась угроза прерывания беременности на ранних сроках, у 4 — нефропатия, 1 раз преэклампсия, поздний токсикоз и патологическая прибавка веса встретились по 1 разу.

Течение родов осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод в 4 наблюдениях, в 2 — операцией кесарева сечения по показаниям со стороны матери и плода, 1 раз были использованы выходные щипцы.

Из родившихся живыми детей у 8 (57,1%) состояние было хорошее или удовлетворительное, оценка по шкале Апгар у этих детей была 8/9 баллов. У 5 детей состояние было средней тяжести или тяжелое, отмечались симптомы угнетения или раздражения ЦНС (по шкале Апгар эти дети были оценены на 6/7 или 2/5 баллов (35%). Двое детей по заболеванию были переведены в клинику педиатрического института и ДГБ № 1.

Сопоставив балльную оценку факторов пренатального риска в группе с парагриппозной и гриппозной моноинфекциями мы выявили существенные различия: при гриппе лишь у 1 женщины сумма факторов пренатального риска была оценена как средняя

степень, у остальных же она значительно превышала сумму высокой степени риска. Вместе с тем при парагриппе 3 женщины были отнесены в группу низкого риска, 7 — к группе среднего риска и 5 вошли в группу высокого пренатального риска.

2.4.12. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ РС-ВИРУСОМ

Острая респираторная инфекция, вызываемая РС-вирусом, известна с конца 50-х годов и характеризуется довольно легким течением без явлений интоксикации. Возбудитель входит в семейство парамиксовирусов, хотя и обладает некоторыми отличиями. В частности, он не имеет гемагглютинина, не всеми авторами констатируется присутствие нейраминидазы. Сведения о способности РС-вируса вызывать генерализованную инфекцию с гематогенной диссеминацией суммированы в руководстве А. В. Цинзерлинга, В. А. Цинзерлинга (2002). Возможность инфицирования этим вирусом беременных женщин и связанные с данной инфекцией осложнения описаны лишь в работах В. В. Ритовой и соавт. (1976). Однако, хотя в этом исследовании и проводилось изучение последа, оно носило формально морфологический характер, с описанием лишь нарушений кровообращения и неспецифического воспаления, обусловленного присоединением бактериальной инфекции.

Наиболее полно ЭМИ были проведены Н. Р. Шабуниной-Басок с соавт. (1999). Ими наблюдались изменения всех слоев плацентарного барьера. Поверхность СТ была довольно сглажена. Количество микроворсинок значительно снижено. Отмечалась деструкция органелл: митохондрии — с нарушением мембран и исчезновением крист, ядра неправильной формы, с неравномерным распределением хроматина. РС-вирус был обнаружен в эпителиальных клетках Ланганса. Одни частицы как бы отпочковывались от цитоплазматической мембраны, другие располагались на мембранах или лежали свободно в цитоплазматическом матриксе. Цитоплазма клеток, где была обнаружена репродукция вирусов, просветлена. Отмечалось неравномерное распределение рибосом на мембранах эндоплазматической сети. Митохондрии набухшие, с просветленным матриксом и нарушением двуконтурности мембран. В цитоплазме встречались вакуоли, местами довольно крупных размеров, а также единичные лизосомы. Наблюдались клетки с более выраженными проявлениями деструкции. На местах погибших клеток также обнаруживались вирусные частицы.

В. Ф. Мельниковой было специально изучено 33 последа, в которых отмечалось серологически подтвержденное поражение РС-

вирусом. В качестве моноинфекции РС-инфекция последа встрети-лась 4 раза, что составило 12,1%. В остальных наблюдениях инфекции были сочетанными с другими вирусными или микоплазменными поражениями. По две инфекции было в 13 последах (44,8%), в том числе с РВ — 7 наблюдений и ВПГ — 5 наблюдений. 3 инфекции наблюдались в 10 случаях, более 3 процессов было выявлено в 3 последах. Всего сочетанные поражения последа, вызванные более чем 2 возбудителями составили 55,2%. При сочетанных инфекциях последа наиболее частыми были сочетания РС-инфекции с герпесом (39,1%), аденовирусной инфекцией — 25% и гриппом — 20,8%, другие инфекции в сочетании встречались реже — микоплазменная в 14,5% и ПГ — 10,4%.

Макроскопическое исследование. Плаценты в этой группе были массой от 338 до 500 г, среднее значение — 438 г. Объем плацент от 370 до 500 (средний объем 435 см³). Удельная масса была 0,95. Макроскопически послед в отличие от гриппа и парагриппа был мало изменен. Плацента имела вид овального диска, пуповина прикреплялась центрально, имела умеренное развитие вартонова студня. Плодная поверхность была гладкой. Материнская поверхность характеризовалась равномерным развитием долек. Их поверхность была гладкой. Ткань плаценты имела губчатый вид, в ней встречались небольшие участки разрежения или плотные беловатые очажки небольших размеров неправильной формы, которые обычно располагались по периферии плацентарного диска. В большей части ткань плаценты была серовато или синюшно-красной, в ней определялись небольшие кровоизлияния. Экстраплацентарные оболочки в области плацентарного диска были тонкими гладкими и несколько утолщенными по периферии плодного мешка.

Гистологическое исследование. В базальных пластинках плацент этой группы определяются изменения, описанные при РС-инфекции в других органах (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). Они заключаются в том, что децидуальные клетки увеличиваются в размерах, их ядра становятся светлыми, широкая цитоплазма слабо ацидофильной. Значительная часть клеток имеет два и более ядер, порою они образуют многоядерные симпласты. При ИФ исследовании в таких клетках обнаруживается антиген РС-вируса, располагающийся как правило в цитоплазме клеток. Кроме того, здесь же выявляются множественные мелкие или крупные ФВ. В эндометриальных железах удается отмечать не только сохранение эпителия, но и его очаговую пролиферацию, иногда с образованием подобия рыхлых сосочков. Эндотелий сосудов базальной пластинки представляется набухшим, его ядра светлые, иногда они располагаются в несколько рядов. В этом случае в базальной пластинке

видны небольшие очаги некроза, значительные отложения фибриноидных масс и дезорганизация стенок крупных сосудов.

Воспалительная инфильтрация имеет очаговый характер, частью располагается вокруг сосудов и состоит преимущественно из лимфоцитов. Такие изменения могут расцениваться как базальный РС-вирусный децидуит.

Во всех плацентах выявляются типичные для РС-инфекции изменения, локализующиеся в основном в мелких и средних ворсинах ворсинчатого хориона. На их поверхности обнаруживаются крупные очаговые разрастания трофобласта, имеющие вид сосочков. Ядра этих образований светлые, цитоплазма слабоацидофильная, обширная. При ИФ исследовании в таких структурах выявляется антиген РС-вируса, который как правило локализуется в цитоплазме. Такая же трансформация происходит в трофобластических островках интервиллезного пространства. Дистрофические и некробиотические процессы в хориальном эпителии незначительны. В строме ворсин выявляется умеренная или порой более значительная фибробластическая реакция, ядра клеток, содержащихся в строме ворсин, также становятся светлыми, размеры их увеличиваются, хотя и в меньшей степени, чем при гриппе.

Эндотелий сосудов ворсин набухший, порой отмечается утолщение стенок мелких и средних сосудов. Вместе с тем при этой инфекции дезорганизация стромы ворсин не характерна, нет и ее заметной лимфоцитарной инфильтрации. Следует отметить также, что несмотря на малую степень выраженности изменений в ворсинах по сравнению с гриппом или парагриппом, в интервиллезном пространстве наблюдаются значительные отложения фибрина. Это приводит к склеиванию групп ворсин и образованию конгломератов с их последующими некробиотическими изменениями. Данный факт может быть объяснен таким свойством вируса как отсутствие нейраминидазы, что затрудняет проникновение вируса через хориальный эпителий. В то же время циркуляция вируса в интервиллезном пространстве, по-видимому, изменяет реологические свойства крови.

Отмечаются также компенсаторная васкуляризация ворсин, гиперемия и множественные кровоизлияния в строме ворсин и межворсинчатых промежутках. При длительном течении процесса происходит фиброзирование стромы ворсин и гиалиноз отдельных ворсин.

В амнионе при поражении плаценты РС-вирусом происходят изменения, аналогичные в других структурах плаценты. Эпителиоциты становятся крупными со светлыми ядрами и обширной слабоацидофильной цитоплазмой, порой на значительном протяжении они располагаются в несколько рядов и образуют рыхлые сосочки



Рис. 44. Очаговые разрастания эпителия амниона с образованием симпластов при РС-инфекции. Окраска г.-э. Ув. 300.

(рис. 44). При ИФ в амниотцитах определяется антиген вируса, располагающийся, как правило, в цитоплазме. В таких клетках выявляются мелкие или крупные цитоплазматические ФВ. Местами эпителий амниона подвергается дистрофическим и некробиотическим изменениям, в таких случаях ядра становятся мелкими гиперхромными. Однако некроз эпителия амниона не характерен для данной инфекции. Строма амниона выглядит неизменной.

Хориальная пластинка мало изменена, в отдельных клетках цитотрофобласта происходили сходные с вышеописанными изменениями в других участках плаценты.

В экстраплацентарных оболочках при поражении РС-вирусом возникают изменения того же характера, что и в других частях органа, в особенности в децидуальной оболочке, где обнаруживаются клетки со светлыми крупными ядрами и многоядерные образования типа симпластов. Эти изменения носят очаговый характер и по степени выраженности не превышают изменений, обнаруживаемых в плаценте. Кроме того, в экстраплацентарных оболочках выявляются и небольшие очаговые лимфоцитарные инфильтраты.

Цитологическое исследование. При цитологическом исследовании мазков-соскобов из базальной пластинки, окрашенных по Селлеру, во всех случаях выявляются цитоплазматические ФВ. Они обычно множественные, мелких или крупных размеров. Встречаются также многоядерные клетки. В мазках из ворсинчатого хориона включения обнаруживаются также во всех наблюдениях, а в амнионе они встретились лишь в 66%. Бактериоскопическое исследование не выявило наличия бактерий.

В клеточных инфильтратах базальной пластинки, наряду с малыми лимфоцитами (74,1%), были обнаружены средние лимфоциты (11,3%) и бластные формы (4,6%).

Иммунофлюоресцентное исследование выявило во всех случаях антиген РС-вируса. В половине наблюдений он обнаруживался в мазках из базальной пластинки и ворсинчатого хориона, а в 50% во всех частях органа, включая амнион. Кроме того, в одном случае в базальной пластинке были обнаружены IgM и IgG.

Морфометрическое исследование. Альтеративные изменения в базальной пластинке были более выраженными, по сравнению с другими участками плаценты (базальная пластинка — 2,0-2,2, ворсинчатый хорион — 1,5—1,2, амнион — 2,0-1,0). То же соотношение было выявлено и в степени выраженности воспаления (базальная пластинка - 1,0; ворсинчатый хорион — 0,5, амнион — 0,5). Кровоизлияния отмечались в базальной пластинке и ворсинчатом хорионе в равной степени (1,0—1,0). При длительном течении плацентита склеротические изменения локализовались преимущественно в ворсинчатом хорионе (1,0).

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла, выявило некоторые отличительные особенности этой группы плацент, по сравнению с плацентами при гриппе и парагриппе. Так было обнаружено, что процент бессосудистых ворсин невысок (в среднем 13%); в значительной мере выражена и васкуляризация ворсин (избыточная наблюдается в 31,8% ворсин). Для этой группы наблюдений характерно также значительное развитие синцитиальных мембран (67,3%). Имеется значительное число ворсин с крупными и средними синцитиальными узлами (55,4%), а содержание клеток Лангханса приближается к верхней границе условной нормы (17,8%). Неблагоприятный исход беременности (одно мертворождение и два плода с гипотрофией) могут быть объяснены в данной группе прямым воздействием инфекции на плод.

Вирусологическое исследование. Во всех случаях моноинфекции, вызванной РС-вирусом в системе мать — плацента — плод выявлялись антитела и отмечалась вертикальная сероконверсия между антителами матери, плода и амниотической жидкости. Средняя геометрическая антител матери равнялась 1:5,8, в пуповинной крови плода — 1:25,1 и околоплодных водах — 1:4,4. При этом кратность отношения антител матери и плода составила 4,3, а антител матери и амниотической жидкости — 1,4.

Интерферон был выявлен в половине случаев. Он имел невысокие титры (15,3 ед/мл) и по свойствам относился к плацентарному.

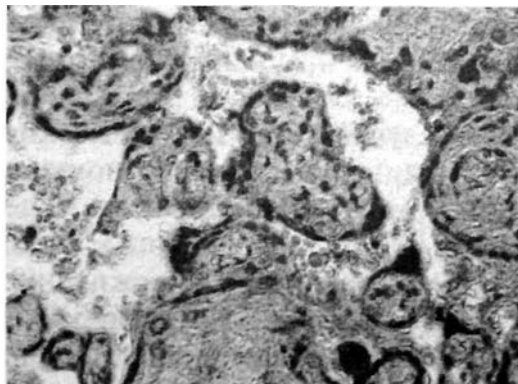
Клинические данные. Возраст женщин этой группы был от 21 до 31 года, число беременностей от 1 до 4, число родов от 1 до 3. Соматический анамнез у женщин, кроме 1 (у нее имелось ожирение 2 степени), был благоприятный. У этой же женщины акушерский анамнез осложнен рождением мертвого плода с гидроцефалией. В течение беременности у одной женщины наблюдалась нефропатия, одна перенесла острое респираторное заболевание, после чего у нее развился поздний гестоз. В половине наблюдений роды были

запоздалыми (на 42-43 нед), остальные — срочными. В одном случае отмечено преждевременное излитие околоплодных вод. Из родившихся детей двое были с пренатальной гипотрофией, 1 плод родился мертвым.

2.4.13. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ КОРИ

Корь является одной из наиболее распространенных высоко контагиозных инфекций, особенно у детей до 5 лет. Вместе с тем общепризнано более тяжелое течение этого заболевания у молодых непривитых взрослых, в том числе у беременных женщин. В последние годы отмечается смещение заболеваемости на подростковый и юношеский возраста. Наряду с типичной экзантемной инфекцией с вирусом кори также связывают поражения центральной нервной системы, червеобразного отростка и толстого кишечника (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). В обзоре S. J. Stein, J. S. Greenspoon (1991) суммируются данные литературы о влиянии вируса кори на течение беременности. Вирус рассматривается как нетератогенный, но приводящий к увеличению перинатальной смертности. Описание изменений в последе приводят К. Moroi et al. (1991). В плаценте, которая гистологически характеризовалась мононуклеарной инфильтрацией и отложениями фибрина, при ИГХ-исследовании вирус был обнаружен в децидуа и синцитиотрофобласте.

На материалах ПАО больницы им. Боткина нам удалось наблюдать несколько последов от женщин, больных корью. По нашим данным (Комарова Д. В. с соавт., 1992) при поражении плаценты вирусом кори определяются скопления многоядерных клеток с плотной



ацидофильной цитоплазмой в децидуальной оболочке и ворсинчатом хорионе, а также очаговые некрозы с рексисом ядер. Наряду с этим определяется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация децидуальной оболочки (рис. 45). В строме ворсин наблюдается фибробластическая реакция, умеренная лимфоцитарная

Характерно наличие многочисленных крупных синцитиальных узлов.

Рис. 45. Образование симпластов в хориальной ворсине при кори. Окраска г.-э. Ув. 256

Возможность внутриутробной кори, на которую указывает D. Harstmann (1969), признается не всеми авторами. На нашем материале таких наблюдений не было.

2.4.14. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ АДЕНОВИРУСАМИ

Аденовирусная инфекция — острое респираторное заболевание, которое чаще всего имеет легкое клиническое течение у взрослых, вызывается ДНК-вирусами, относящимся к роду *Adenoviridae*. Известны 32 штамма возбудителя, однако чаще всего заболевание вызывается 3 и 7 штаммами. В настоящее время доказана способность аденовирусов поражать наряду с органами дыхания пищеварительную систему, ЦНС, почки, надпочечники и другие органы вследствие гематогенной диссеминации (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). До конца 60-х годов роль аденовирусов в перинатальной патологии была неизвестна. В настоящее время имеются немногочисленные работы, в которых описываются случаи выделения вируса у беременных женщин и новорожденных и отмечается высокий процент осложнений течения беременности у них. Эти сведения в основном получены коллективом под руководством В. В. Ритовой (1976).

В плацентах плодов и новорожденных, погибших от аденовирусной внутриутробной инфекции, были выявлены обширные некрозы и базальный децидуит, иногда некрозы хориальной пластинки, ворсин и стенок сосудов, а также расстройства кровообращения. В крови ребенка и пуповинной крови определялся прирост антител, а в части случаев и возбудитель. В других исследованиях (Цинзерлинг А. В., 1976) в плаценте выявлялись крупные клетки с гиперхромными ядрами, содержащими включения в трофобласте, амнионе и децидуальных клетках.

Поражения последа аденовирусами в зарубежной литературе вероятно не описывались.

В данной работе приводятся результаты специального изучения В. Ф. Мельниковой 22 последов с поражением аденовирусом. Из них моноинфекция отмечена 3 раза (13,6%), 19 наблюдений было смешанной этиологии. Две инфекции выявлены в 8 случаях (42,1%), в том числе сочетанное поражение с герпетической инфекцией встретилось 3 раза, с парагриппом и РС-инфекцией — по 2 раза, и с микоплазмозом — 1 раз. По 3 инфекции были также выявлены в 8 наблюдениях, в этой группе чаще других встретились РС-инфекция (в 4 случаях), микоплазмоз и герпес по 3 раза. В 3 плацентах были обнаружены по 4 инфекции. В целом в этой группе поражения

чаще всего были обусловлены РС-вирусом (10 наблюдений), микоплазмами (8 наблюдений), вирусами простого герпеса (7 раз) и несколько реже вирусами парагриппа — 5 раз и гриппа — 3 раза.

Макроскопическая характеристика. Плаценты этой группы имели массу от 550 до 610 г (среднее значение 578 г), объем от 410 до 700 см³ (среднее значение 553 см³). Удельная масса колебалась от 0,87 до 1,40 (среднее значение 1,09). Макроскопически плацента имела вид овального диска; прикрепление пуповины в 2/3 наблюдениях было краевым. Плодная поверхность плаценты во всех случаях гладкая. Материнская поверхность дольчатая, дольки в одном наблюдении имели мелкие размеры. Во всех наблюдениях на поверхности долек определялись мелкие беловатые очажки — кальцификаты. Кроме того, в толще ткани плаценты выявлялись то мелкие множественные, то более крупные (до 1 см) участки клиновидной формы, иногда достающие хориальной пластинки. Эти участки имели плотную консистенцию и по макроскопическому виду напоминали белые инфаркты. Они занимали до 5—7% поверхности срезов плаценты. Ткань плаценты в остальных участках имела губчатый вид, серо-красную окраску, в одном случае макроскопически были видны кровоизлияния. Свертки крови были видны и между дольками со стороны материнской поверхности. Экстраплацентарные оболочки были гладкими, тонкими.

Гистологическое исследование. В базальных пластинках плацент этой группы обнаруживается характерная для аденовирусной инфекции трансформация децидуальных клеток и периферического трофобласта. Они увеличиваются в размерах, ядра их становятся крупными и резко базофильными, структура ядра неразличима (рис. 46). Часть таких клеток подвергается деструкции, выявляются клетки с пикнозом ядер и резко ацидофильной цитоплазмой, в дальнейшем эти клетки распадаются. В базальной пластинке обнаруживаются то более мелкие, то распространенные участки ацидофильного некроза. Подобные изменения происходят и в эпителии эндометриальных желез, здесь также обнаруживаются клетки с крупными гиперхромными ядрами. В таких клетках при ИФ исследовании как в цитоплазме, так и в ядре выявляется специфическое свечение. При исследовании мазков из базальной пластинки, окрашенных по Селлеру обнаруживаются цитоплазматические и внутриядерные ФВ. В ряде случаев отмечаются и базофильные включения. Кроме того, в базальной пластинке происходит поражение сосудов, эндотелиоциты имеют гиперхромные ядра, увеличены в размерах, местами в сосудах образуются тромбы. В стенках сосудов выявляются дистрофические изменения, которые характеризуются

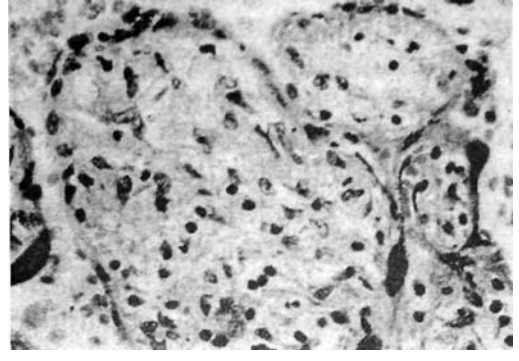
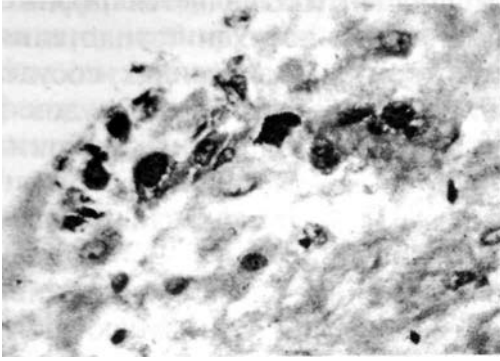


Рис. 46. Группа клеток с крупными гиперхромными ядрами в базальной пластинке при аденовирусной инфекции. Окраска г.-э. Ув. 600

Рис. 47. Участки некроза хориального эпителия и лимфоцитарная инфильтрация стромы ворсин при аденовирусной инфекции. Окраска азуром-эозином. Ув. 600

гомогенизацией, накоплением основных и кислых мукополисахаридов и фибриноида.

Во всех случаях в базальной пластинке обнаруживаются очаговые мелкие или более значительные инфильтраты, преимущественно состоящие из лимфоцитов, однако в них встречаются и макрофаги, а также плазматические клетки.

Во всех изученных плацентах этой группы имеется очаговое или более распространенное поражение трофобласта ворсинчатого хориона. Ядра синцитиотрофобласта местами оказываются увеличенными в размерах, резко базофильными со смазанным рисунком, цитоплазма довольно интенсивно окрашивается эозином. При ИФ исследовании в ядрах и цитоплазме пораженных клеток обнаруживается антиген аденовируса. В таких клетках выявляются также и фуксинофильные или базофильные включения в ядре и цитоплазме. Аналогичные изменения происходят и в клетках Лангханса, их ядра становятся крупными бесструктурными гиперхромными.

В ворсинах при аденовирусной инфекции наблюдается увеличение числа клеток стромы, многие из которых имеют крупные гиперхромные ядра. Часть их в дальнейшем подвергается распаду. Кариометрия клеток стромы ворсин, проведенная в этой группе, выявила, однако, меньшие размеры ядер, по сравнению с гриппом. Воспалительная инфильтрация представлена в основном лимфоцитами, порою она становится довольно значительной, особенно в якорных ворсинах (рис. 47). Лимфоциты обнаруживаются также в виде небольших скоплений и в интервиллезном пространстве.

Характерным для аденовирусного плацентита является поражение мелких сосудов ворсин. В них происходит набухание эндотелия, ядра эндотелиоцитов крупные, гиперхромные, в стенках сосудов отмечаются дистрофические изменения, иногда тромбоз сосудов. В участках поражения трофобласта происходит отложение фибрина, иногда оно довольно значительно и сопровождается некрозом ворсин. Помимо описанных изменений в плацентах выявляются свежие и старые кровоизлияния.

При аденовирусном плацентите в амнионе также обнаруживаются характерные для этой инфекции изменения. Они заключаются в появлении среди амниоцитов групп клеток с крупными гиперхромными ядрами, в которых структура неразличима. При ИФ исследовании в таких клетках обнаруживается антиген вируса, а при окраске по Селлеру множественные цитоплазматические и внутриядерные фуксинофильные включения. Строма амниона выглядит отечной.

В периферическом трофобласте и клетках стромы хориальной пластинки отмечается увеличение размеров ядер и их гиперхроматоз.

Изменения в экстраплацентарных оболочках носят очаговый характер и заключаются в наличии клеток с гиперхромными ядрами в амнионе, децидуальной оболочке, а также небольших лимфоцитарных инфильтратов.

Цитологическое исследование. Цитологическое исследование мазков из децидуальной оболочки, ворсинчатого хориона и амниона выявило клетки с крупными гиперхромными ядрами, в которых содержатся ФВ в ядре и цитоплазме в 66% случаев, в одном наблюдении включения обнаружены, кроме того, в амниотической оболочке. При ИФ исследовании во всех случаях выявляется антиген аденовируса в материнской, зародышевой части плаценты и в амниотической оболочке, а также IgM и IgG.

Морфометрическое исследование. Ранговый анализ, проведенный для количественной оценки изменений последа аденовирусами, выявил острые поражения во всех структурах плаценты, причем в базальной пластике они были несколько больше (альтеративные изменения соответственно 1,66—1,0), в ворсинчатом хорионе — 1,41—1,1 и амнионе — 1,0-0,38. Выраженность воспалительных реакций также была большей в базальной пластинке (1,0) и ворсинчатом хорионе (1,0), а в амнионе — 0,33. Проявления подострого течения плацентита были обнаружены в ворсинчатом хорионе и степень их выраженности была 0,66. Нерезко выраженные нарушения кровообращения были выявлены в базальной пластинке (0,33), а также и в межворсинчатом пространстве 1,0 и 0,33.

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла плацент этой группы выявило разнообразные проявления недостаточности плаценты. В одном наблюдении, в котором у плода имелась пренатальная гипотрофия, было выявлено большое число бессосудистых ворсин (27%), эта же плацента характеризовалась слабым развитием СКМ (43,5%) и наличием в ворсинах большого числа клеток Лангханса (30%). В остальных наблюдениях были достаточно развиты компенсаторно-приспособительные реакции (избыточная васкуляризация ворсин отмечалась в 26% ворсин, СКМ в 54,75% ворсин, синцитиальные узлы в 54,25% ворсин). Вместе с тем наличие высокого процента клеток Лангханса свидетельствовало о значительных изменениях в СТ ворсин, обусловленных инфекционным поражением.

Вирусологическое исследование. Во всех случаях аденовирусной инфекции в системе мать — плацента — плод исследовались комплементсвязывающие антитела в крови матери, пуповинной крови плода и амниотической жидкости. Средняя геометрическая антител у матери в этой группе составила 1:1,4, у плода — 1:31,6, в амниотической жидкости в этой группе антител не было обнаружено. Кратность отношения титра антител крови плода к антителам матери составила 15,0.

Интерферон в этой группе наблюдений был выявлен в одном случае и имел свойства плацентарного, его титр был 37,5 ед/мл.

Клинические данные. Возраст женщин этой группы составил от 19 до 40 лет, число беременностей от 1 до 3, число родов от 1 до 3, одна женщина родоразрешена путем кесарева сечения. Соматический анамнез у женщин был благоприятным, но у одной имелась изосерологическая несовместимость по резус-фактору без антител. Одна из женщин этой группы болела манифестной формой ОРВИ во втором триместре беременности. У этой же женщины была отмечена угроза прерывания беременности на позднем сроке. У одной женщины при родоразрешении операционным путем развилось послеродовое кровотечение.

Один ребенок погиб антенатально, остальные родившиеся живыми дети были хорошей массы, оценка по шкале Апгар средняя или высокая. В раннем неонатальном периоде у одного новорожденного отмечалось непродолжительное угнетение ЦНС. Максимальная убыль веса составила 4,8-6,0%. Оценка факторов пренатального риска в баллах выявила в одном наблюдении средний показатель (8 баллов) и у двоих других высокую степень пренатального риска (11 и 18). У плода, погибшего антенатально, имелась внутриутробная аденовирусная инфекция с поражением легких и ЦНС

2.5. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Инфекционные процессы смешанной этиологии привлекают внимание исследователей в связи с возможным взаимным влиянием микроорганизмов (интерференция, синергизма) и вариантами ответов макроорганизма. Несмотря на имеющуюся обширную литературу, касающуюся изучения этих инфекций в других органах (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002), поражения последов, обусловленные действием нескольких возбудителей, практически не изучены. Следует упомянуть только работы коллектива В. В. Ритовой (1976), который сделал попытку экспериментально изучить сочетанную вирусно-бактериальную инфекцию в последе. Другие же сведения по этому вопросу отсутствуют, что делает актуальным подробное изложение имеющегося в нашем распоряжении материала.

В. Ф. Мельниковой было специально изучено 81 наблюдение, в которых поражение последа было сочетанным — от 2 до 5 инфекций в каждой плаценте. Из них по две инфекции обнаружилось в 41 последе, по 3 инфекции — в 26, по 4 инфекции — в 6 и 5 инфекций встретилось 1 раз.

В сочетанных инфекциях последа грипп встретился 38 раз, парагрипп — 25, поражение последа РС-вирусом было выявлено 31 раз, аденовирусами — 22 раза, вирусами простого герпеса — 51 и микоплазмами — 39 раз.

Грипп в сочетании еще с одной инфекцией был выявлен 21 раз, причем наиболее частым было сочетание его с простым герпесом (17 наблюдений). Из них 10 раз было обнаружено сочетание с ВПГ-2 и 7 раз с обоими серотипами вируса. Следует отметить, что в этой группе наблюдений грипп вызывался серотипом А(Н1N1) — 14 раз, а серотипом А(Н3N2) — лишь 3 раза. Значительно реже грипп встретился в сочетании с парагриппом и РС-вирусом (по 2 раза). В составе трех инфекций грипп был выявлен 10 раз. В том числе сочетание с другими респираторными вирусами наблюдалось 2 раза, двумя респираторными вирусами и микоплазмами — 4 раза и сочетание с респираторными вирусами, ВПГ и микоплазмами — 4 раза. Сочетание гриппа с 4 инфекциями выявлено 5 раз, 1 раз это были инфекции, вызванные РВ, а в остальных, кроме респираторных вирусов обнаруживались и микоплазмы. В 1 наблюдении плацентит был вызван 5 возбудителями — 4 РВ и микоплазмой пневмонии.

Парагрипп в сочетании со второй инфекцией, вызванной другими вирусами, встретился 11 раз. Так же как и грипп, парагрипп чаще сочетался с ВПГ, в том числе с 2 типом — 4 раза и с обоими его

типами 2 раза. Сочетание парагриппа с другими РВ наблюдалось 3 раза. Кроме того, еще в 2 наблюдениях парагрипп сочетался с микоплазмозом. В данной группе чаще выявлялся ПГ-2 (4 наблюдения), ПГ-3 выявлен только 2 раза и еще 1 раз вместе с вирусами 1 и 2 серотипов. В 4 наблюдениях обнаружены вирусы парагриппа трех серотипов. В составе тройной инфекции парагрипп определялся 12 раз. В том числе с двумя РВ парагрипп сочетался 2 раза с двумя РВ и ВПГ — 3 раза, с двумя РВ и микоплазмами — 5 раз и с одним РВ, ВПГ и микоплазмами — 2 раза. Сочетания парагриппа с четырьмя инфекциями встретились лишь 2 раза. Следует отметить, что среди инфекций, сочетающихся с парагриппом, вызванных более чем двумя возбудителями, чаще встречался вирус гриппа и РС-вирус (по 7 раз). Так же как и при гриппе сохраняется приоритет микоплазменной инфекции перед герпетической при тройной и более инфекциях (10 раз в сочетании участвуют микоплазмы и 5 раз вирусы простого герпеса).

РС-инфекция в сочетании со второй инфекцией была выявлена в 10 наблюдениях, в том числе с другими РВ — 4 (по 2 наблюдения с гриппом и аденовирусом). По три раза РС-инфекция сочеталась с герпесом (1 и 2 типа) и микоплазмами. В составе тройной инфекции РС-вирусная отмечена в 13 наблюдениях, в том числе при только респираторных инфекциях было 2 наблюдения, сочетание с ВПГ и микоплазмами по 4 наблюдения и обеими возбудителями (ВПГ и микоплазмы) — 3 наблюдения. Сочетания РС-инфекции с 4 другими были выявлены в 7 случаях, в том числе в 1 отмечалось сочетание только с РВ, 5 раз РВ выявлены одновременно с микоплазменным поражением и 1 раз в герпесом и микоплазмозом одновременно.

Аденовирусная инфекция в сочетании со второй встретилась 7 раз, в том числе с другими РВ — 3 раза, 1 раз с ВПГ и 3 раза с микоплазмами. В составе тройной инфекции аденовирусная была выявлена 9 раз. В 3 случаях наряду с другой респираторной она сочеталась с герпетической или микоплазменной. В 3 наблюдениях аденовирусная инфекция сочеталась с герпетической и микоплазменной. В сочетании с РВ более часто встречался РС-вирус (4 наблюдения), реже парагрипп (2 раза 2 серотип). Вирусы гриппа не обнаруживались ни разу. Сочетание аденовирусной инфекции с 4 другими встретились в 5 наблюдениях. Из них с респираторными вирусами и простого герпеса — 1, при добавлении к респираторными вирусам микоплазм — 3 и совместно с герпесом и микоплазмозом — 1. В этой подгруппе в 4 из 5 случаев присутствовали также вирусы гриппа А и В. 5 инфекций имелось в 1 наблюдении.

Герпес в сочетании со второй инфекцией был выявлен в 31 наблюдении. Наиболее часто он встречался в сочетании с гриппом

(17 раз), реже с парагриппом (6 раз) и другими РВ и микоплазмами. Наиболее часто при двойных инфекциях встречался ВПГ-2 — 20 раз, реже это было сочетание 1 и 2 типов вируса — 10 и лишь в 1 наблюдении определялся 1 серотип ВПГ. Сочетание герпетической с тремя другими инфекциями определялось 17 раз, Из них сочетание с двумя РВ — 5 раз, а сочетание с микоплазмозом — 12 раз. В этой подгруппе ВПГ-2 типа встретился 6 раз, 1 типа — 4 раза и одновременно оба серотипа — 4 раза. Из респираторных вирусов герпетическая инфекция чаще сочеталась с РС-вирусом (7 раз), несколько реже с парагриппом и аденовирусом (5 и 6 соответственно). Вирусы гриппа отмечались лишь 4 раза. Сочетание с 3 инфекциями было отмечено в трех наблюдениях (2 раза по 4 и 1 раз — 5 инфекций). В этой подгруппе во всех случаях был выявлен РС-вирус и аденовирус и по 2 раза еще и грипп и микоплазмы.

Микоплазмоз сочетался еще с одной инфекцией 12 раз. Из них с респираторной вирусной 9 раз. По 3 раза наблюдалось сочетание с аденовирусной и РС-инфекциями и 2 раза — с парагриппом. Грипп в этой подгруппе не был обнаружен ни разу. Тройная инфекция была отмечена 20 раз, в том числе сочетание с разными РВ выявлено в 8 наблюдениях, с герпетической — 12 раз. В составе этой подгруппы вирус гриппа был обнаружен 8 раз, парагриппа — 7 раз, столько же и РС-вирус, а аденовирус определялся в 6 наблюдениях.

Одновременно четыре инфекции было выявлено в 6 последах: из них в 5 — в сочетании с РВ и в 1, кроме того, обнаружен ВПГ-2 типа. РС-вирус был отмечен во всех наблюдениях, вирусы гриппа А и В - в 5 из 6, аденовирусы — 4 раза, и вирусы парагриппа — 2 раза. 5 инфекций одновременно выявлены 1 раз.

Из вышеизложенного следует, что при сочетании нескольких инфекций наиболее часто определяется ВПГ. При сочетании же трех и более возбудителей усиливается роль микоплазменной инфекции.

2.5.1. СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ДВУМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

2.5.1.1. Поражения последа двумя респираторными вирусами

В составе двух инфекций, вызванных респираторными вирусами, были изучены 7 последов, в которых выявлялось сочетание гриппа и парагриппа 2 раза, гриппа и РС-инфекции — 2 раза, РС — инфекции и аденовирусной — 2 раза и парагриппа и аденовирусной инфекции — 1 раз.

Макроскопическая характеристика последа не выявила существенных отличий от вида органа при моноинфекционном процессе. Так, средняя масса последа при гриппе была 426 г, при парагриппе — 478 г, при РС — 435 г, а при сочетании гриппа с парагриппом или РС-инфекцией соответственно 450 г и 465 г. При аденовирусной моноинфекции масса органа составила в среднем 578 г, а в сочетании с РС-инфекцией или парагриппозной соответственно 558 г и 480 г. Удельная масса так же как и при моноинфекциях была близкой к единице (0,88-1,0). Плацентарно-плодный индекс, за исключением двух плацент от преждевременных родов (0,21—0,22) и двух наблюдений при срочных родах (0,11), был в пределах нормы. Макроскопический вид органа также существенно не отличался от вида его при моноинфекциях различной этиологии. Отмечалось лишь более частое утолщение экстраплацентарных оболочек (в 3 из 7 наблюдений), а также более выраженные расстройства кровообращения в плаценте: кровоизлияния, более крупные по сравнению с моноинфекциями инфаркты (соответственно в 3 и 1 наблюдении).

При гистологическом исследовании последов с микст-инфекцией, вызванной двумя респираторными вирусами, отмечаются проявления, характерные для каждой из них.

Так, в базальной пластинке доминировали изменения, обусловленные прежде всего гриппозной инфекцией, для которой весьма характерными являются деструктивные процессы. В большей степени, чем при моногриппе, оказались измененными стенки сосудов, что выражалось в резком повышении проницаемости и развитии геморрагических проявлений. При сочетании двух инфекций была не только увеличена выраженность воспалительной инфильтрации, но она носила иной характер: во всех наблюдениях отмечено появление плазмочитов, что отражает длительность процесса и его иммунную направленность.

В ворсинчатом хорионе, наряду с деструктивным характером поражения, более присущим гриппу, отмечалась также очаговая гипертрофия и пролиферация элементов ворсин трофобласта и клеток стромы, типичная для парагриппа. Следует также отметить как отличительную черту микст-инфекции более заметную воспалительную лимфоцитарную инфильтрацию и большую степень фибробластической реакции стромы ворсин, связанную с длительностью инфекционного процесса.

Более значительными оказались также как пролиферативные, так и деструктивные поражения амниона. Это позволяет думать о большей распространенности инфекционного процесса на зародышевую часть плаценты. Наличие антигенов и ФВ в большом числе

клеток, при их подсчете в мазках, подтверждает данное предположение.

Вместе с тем, количественная оценка поражений выявила некоторые отличия микст-инфекции. Так, альтеративные изменения в базальной пластинке при сочетанной гриппозной-парагриппозной инфекции составили — 2,5-3,0, а при моноинфекции соответственно — 2,3-2,1 для гриппа и 1,5-1,8 — для парагриппа. В ворсинчатом хорионе сохранялось то же соотношение: при микст-инфекции альтеративные изменения составили 2,3, а при моногриппе и монопарагриппе соответственно 0,1 и 1,22. В амнионе альтеративные изменения при микст-инфекции равнялись 2,5—3,0, в то время, как при моноинфекции — 1,5 и 1,6 — для гриппа и парагриппа соответственно. Проявления же воспалительной клеточной реакции оказались сниженными при микст-инфекции грипп + парагрипп по сравнению с моноинфекцией этими же вирусами в базальной пластинке (1,5 по сравнению с 2,1 и 1,9). В ворсинчатом хорионе при микст-инфекции они были несколько выше (1,0 и 0,74—0,6 соответственно). При сочетанном гриппозно-парагриппозном поражении последа была отмечена большая степень выраженности нарушения кровообращения (3,0 по сравнению с 1,7 и 1,5 в моноинфекции).

Интересен также анализ морфометрических показателей микроциркуляторного русла последа. Было выявлено, что в плацентах жизнеспособных плодов число бессосудистых ворсин при сочетанной инфекции оказалось даже несколько ниже, чем при моногриппе и парагриппе (14,0% и 17,7% — 20,1% соответственно). Однако более низкими оказались и показатели избыточно васкуляризованных ворсин — 12% по сравнению с 18,8% и 23,4% при моногриппе и парагриппе. Увеличение при этом числа клеток Лангханса до 33,6% и синцитиальных узлов до 76% свидетельствует о напряжении механизмов компенсации и о неадекватном обмене в зрелой плаценте.

При сочетанном поражении последа вирусами гриппа и РС-вирусом в базальной пластинке, помимо значительных деструктивных процессов, типичных для гриппа, выявляется характерная для РС-инфекции трансформация децидуальных клеток в многоядерные, напоминающие симпласты, а также отмечается очаговая пролиферация эпителия эндометриальных желез с образованием рыхлых сосочковидных структур. Подобная трансформация выявляется также в хориальном эпителии и эпителии амниона. Значительно более выраженной, нежели при моноинфекции, становится воспалительная инфильтрация базальной пластинки, причем среди клеток инфильтратов с большим постоянством обнаруживаются плазмоциты. При микст-инфекциях присутствуют также и тучные клетки,

что говорит о сенсibilизации. При моноинфекциях эти клетки в инфильтратах не встречаются.

Поражения ворсинчатого хориона при двойной инфекции имеют более распространенный характер по сравнению с моноинфекцией. При этом поражаются не только мелкие ворсины, но и ворсины более крупного калибра. Прежде всего следует отметить изменения в стенках сосудов, заключающиеся в набухании их эндотелия с последующим сдуванием его в просвет, а также деструктивные изменения стенок (гомогенизация, накопление шифф-позитивных и фибриноидных веществ). Кроме того, более значительными оказываются дистрофические изменения стромы ворсин (отек, набухание и гомогенизация волокон). В трофобласте параллельно с пролиферацией выявляются значительные деструктивные процессы, ведущие к некрозу участков хориального эпителия и, как следствие этого, отложению фибрина на поверхности ворсин.

При количественной оценке поражений отмечено некоторое усиление дистрофических и деструктивных процессов в базальной пластинке (2,0-3,0 по сравнению с 2,3-2,0 при моногриппе и моноРС). Вместе с тем, воспалительная клеточная реакция возростала значительно (3,0 по сравнению с 2,1 и 1,0 при данных моноинфекциях). В ворсинчатом хорионе альтеративные изменения при двойной инфекции составили 2,75—1,5 (в то время, как при моноинфекциях — 0,74—1,5). Значительно более заметными были и воспалительные клеточные реакции — 1,5 (по сравнению с 0,12-0,5 — при моноинфекциях). Более выраженными были и проявления подострого воспалительного процесса в строме ворсин (1,0 по сравнению с 0,21- при моноинфекции) и фиброз стромы (1,1 и 0,55 соответственно). В амнионе пролиферация эпителия была менее значительной, чем при моноРС-инфекции — 2,0 и 2,7 соответственно, а деструктивные изменения были менее выраженными, чем при моногриппе.

При сопоставлении результатов морфометрии микроциркуляторного русла было установлено, что число бессосудистых ворсин существенно не менялось по сравнению с моноинфекциями той же этиологии. Вместе с тем было отмечено снижение избыточно васкуляризированных ворсин (11,7% по сравнению с 18,8% при гриппе и 32,6% при РС-моноинфекции), уменьшение СКМ до 34,5% по сравнению с 42,4% и 67,3% — при моногриппе и моноРС-инфекции. Число же клеток Лангханса возростало до 21,7% (при гриппе соответственно — 19,3% и РС-инфекции — 17,8%).

Таким образом, в этом варианте сочетанной инфекции отчетливо видны более значительные изменения микроциркуляторного русла, обусловленные прежде всего уменьшением количества СКМ.

Гистологическое исследование плацент при сочетанной РС- и аденовирусных инфекциях выявило наличие изменений, характерных для обеих инфекций: децидуальные клетки имеют то светлые, то базофильные ядра, иногда они многоядерные. В трофобласте ворсин имеются очаговые сосочковидные образования, однако в них встречаются крупные гиперхромные ядра, типичные для аденовирусной инфекции. То же самое наблюдается и в эпителии амниона. Следует также отметить усиление деструктивных процессов по сравнению с каждой из этих двух моноинфекций. Отмечаются более заметные поражения стенок сосудов, образование фибриновых тромбов в мелких сосудах и очаги кровоизлияния.

При поражении последа РС-вирусами в сочетании с аденовирусами альтеративные изменения в базальной пластинке оставались на том же уровне, что и при тех же моноинфекциях (1,5—2,0 — для микст-инфекции и 1,6—1,0, 2,0—2,0 — для моноинфекций). В хорионе же при микст-инфекции отмечается усиление деструктивных процессов. Так при сочетанной инфекции оно было оценено как 2,0—2,0 (для моноаденовирусной соответственно 1,4 — 1,4, а для РС-вирусной — 1,5-0,5). В амнионе также были значительно более выраженными альтеративные и пролиферативные изменения, при сочетанной инфекции эти показатели были 1,5—2,5, а при моноинфекциях — 1,0—0,33 и 1,0-0,5.

Воспалительная инфильтрация в базальной пластинке была также более выражена (1,5 — для микст-инфекции и 1,0 — в моноинфекции). В хорионе же клеточная инфильтрация, хотя и была достаточно выраженной при сочетанной инфекции (1,0), однако она была менее значительной, нежели при аденовирусной моноинфекции (1,41). Наряду с описанными изменениями следует отметить увеличение размеров очагов кровоизлияний при сочетанной инфекции (1,5) по сравнению с моноинфекциями той же этиологии (0,5-1, 0).

При сочетанной инфекции по сравнению с моноинфекциями определялся более длительный характер поражения, имевшего признаки хронического воспаления. В микст-инфекции эти проявления составили 1,75, а в моноинфекциях той же этиологии 0,25-0 соответственно. Сравнительный анализ морфометрических данных исследования микроциркуляторного русла выявил при данной сочетанной инфекции более выраженные компенсаторно-приспособительные реакции. Так, число бессосудистых ворсин составило 9,5% по сравнению с 13,0% и 16,2% в моноинфекциях той же этиологии. Избыточная васкуляризация ворсин была примерно одинаковой во всех группах. Заметно увеличенным было число СКМ до 79,5% по сравнению с 67,3% — для РС-инфекции и 54,7% — для аденовирусной моноинфекции. Содержание в ворсинах

синцитиальных узлов оставалось неизменным, а число клеток Лангханса было даже значительно более низким, чем при моноинфекциях.

Вирусологическое, иммунофлюоресцентное и иммунологическое исследование. Во всех случаях двойной сочетанной инфекции последа, вызванной РВ в крови матери, пуповинной крови плода и амниотической жидкости определялись антитела ко всем возбудителям. Было установлено, что при сочетании инфекционного поражения с гриппом в крови матери титр антител был в несколько раз выше, чем при моногриппозной инфекции (1:2,7, 1:14, 1:6,3). Особенно значительна эта разница была при гриппозно-парагриппозной инфекции. Та же закономерность выявлена и в крови плода; антитела при микст-инфекциях (гриппозно-парагриппозной и гриппозно-РС-вирусной) были соответственно — 1:112,2 и 1:79,4, по сравнению с 1:21,9 — в моногриппе. В амниотической жидкости при сочетанных инфекциях они также были выше более чем в 10 раз (80,0), чем при моногриппозной инфекции (6,3).

При сочетании инфекционного поражения с РС-вирусным компонентом также отмечено превышение в 3—5 раз титров антител у матери по сравнению с моно-РС-вирусной инфекцией (1:20—28,1 и 1:5,8 соответственно). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении антител у плода (1:44,6-1:79,4 при микст-инфекциях и 1:25,0 — при моноРС-инфекции). В амниотической же жидкости превышение антител при микст-инфекциях было отмечено лишь в части наблюдений.

При сочетании аденовируса с различными другими вирусами наблюдалась иная закономерность. Титры антител в крови матери были достоверно ниже (1:4,4), чем при моновирусной инфекции (1:9,4). В крови плода они также были несколько ниже (1:20 до сравнению с 1:31,6 — для моноинфекции). В амниотической жидкости они выявлялись в небольших титрах (1:6,3 — при сочетанной инфекции, а при моноинфекции — отсутствовали).

В 80% наблюдений при двойных инфекциях был выявлен интерферон с разными свойствами, в половине случаев он был плацентарным, в 33,4% — α -вирусным и 36,6% — γ -иммунным. Уровни его были соответственно: плацентарного — 32 ед/мл, α -вирусного — 20 ед/мл, γ -иммунного — 40 ед/мл. Следует отметить, что при сочетанной РС — аденовирусной инфекции, где выявлялись более легкие структурные поражения, обнаружены интерфероны с высокими уровнями (α -вирусный 20 ед/мл, а плацентарный — 100 ед/мл). Слабое образование интерферона было отмечено в группе сочетания гриппа и РС-инфекции.

При ИФ исследовании выявлялись антигены соответствующих вирусов, причем их распространение по структурам органа коррелировало с уровнями антител и интерферона.

Клинические данные. Анализ клинических данных в этой группе выявил высокую частоту (85,7%) инфекции во время беременности у женщин, превосходящую частоту заболеваний у женщин моноинфекциями (от 33,3% до 58,3%). Анализ факторов пренатального риска показал, что в группу низкого пренатального риска при микст-инфекции вошли 42,8% женщин, в то время, как при моноинфекционном процессе эта группа составила 12,1%. При микст-инфекциях наблюдался более высокий процент рождения, недоношенных детей — 28,7% (при моноинфекциях в среднем он равнялся 17,6%).

Таким образом, две сочетанные инфекции, вызванные респираторными вирусами, приводят к более значительным изменениям последа и большему вовлечению зародышевой части органа при РНК-вирусных поражениях. В то же время аденовирусное поражение оказывает некоторое интерферирующее воздействие. Вместе с тем инфекционный процесс в последе вызывает развитие компенсаторно-приспособительных процессов и в большинстве случаев заканчивается рождением жизнеспособного плода.

2.5.1.2. Сочетание поражения последа, вызванные вирусами гриппа и простого герпеса (две инфекции)

В данную группу вошли 17 последов, в которых поражения были обусловлены гриппом и герпесом. ВПГ-2 типа встретились 10 раз, 1 и 2 типов вместе — 7 раз.

Макроскопическая характеристика. Средняя масса последа при сочетанном гриппозно-герпетическом поражении была 536 г, при моноинфекции простым герпесом — 463 г, а при гриппе — 458 г — то есть значительно превышала эти же показатели при моноинфекциях. Однако объем органа во всех трех группах практически не различался (458 см³, 451 см³ и 455 см³). Колебания удельной массы также были статистически неубедительны (0,95, 1,08 и 1,01), хотя и отмечалось ее некоторое снижение. Плацентарно-плодный индекс был в пределах статистической нормы (0,15 при микст-инфекции). Плацента имела в большинстве случаев правильную форму (в 1 наблюдении она была двудолевой и в 1 имелась добавочная долька). На плодной поверхности иногда встречались утолщения. Материнская поверхность как правило была равномерно дольчатой (за исключением 4 случаев), иногда она была белесоватой (5 наблюдений) или в ней встречались бляшковидные утолщения (4 раза). На поверхности и между дольками определялись свертки крови (7 случаев), порою они имели вид гематом (2 раза), прони-

кающих в ворсинчатый хорион. Ткань плаценты в основном имела губчатый вид, однако ее кровенаполнение было разным (от вишнево-красного до серо-розового цвета). В ней также определялись в части случаев (7 раз) свежие и старые кровоизлияния, плотные белые множественные очажки небольших размеров (5 раз) или более крупные треугольной формы ишемические инфаркты (4 раза).

Оболочки в большинстве случаев были тонкими (в 2 наблюдениях они были утолщены), и в 1 имели зеленоватое окрашивание. В части случаев (6 наблюдений) имелось краевое, оболочечное или эксцентрическое прикрепление пуповины.

Гистологическое исследование последов с сочетанной гриппозно-герпетической инфекцией выявило в них структурные изменения, обусловленные как вирусами гриппа, так и простого герпеса. Следует отметить, что при данном варианте сочетанной инфекции изменения в базальной пластинке носили весьма разнообразный характер. В ней выявлялась характерная для обеих инфекций трансформация клеток, множественные достаточно крупные очаги ацидофильного и фибриноидного некроза. Воспалительная же инфильтрация, гораздо более выраженная, чем при гриппе, имела несколько иной характер: в большинстве наблюдений в инфильтратах присутствовали плазматические клетки, а в некоторых отмечались в небольшом количестве и лаброциты. В большей степени, чем при моноинфекции, отмечалось поражение стенок сосудов, что приводило к возникновению кровоизлияний, иногда разрушающих базальную пластинку. Вместе с тем складывается впечатление, что доминирующими при данном сочетании являются герпетические поражения. Еще более отчетливо преобладание герпетических поражений определялось в ворсинчатом хорионе. Хотя в отдельных участках хориальный эпителий имел крупные светлые ядра, типичные для гриппа, большинство ядер были гиперхромными, что характерно для герпетической инфекции. Значительной была и деструкция трофобласта ворсин, а также синцитиальных узлов, что приводило к появлению оголенных ворсин. На их поверхности происходило отложение фибрина, вызывающее склеивание соседних ворсин с образованием конгломератов. В таких ворсинах развивались деструктивные процессы. При сочетанной инфекции более значительным было также поражение не только мелких, но и более крупных сосудов. Вследствие деструктивных процессов в стенках и эндотелии возникали тромбы. Таким образом, в ворсинчатом хорионе появлялись и истинные инфаркты, связанные с инфекционным процессом. Изменения такого рода также были более значительными, чем при моногриппе или моногерпесе.

Цитологическое исследование. Сопоставление результатов ИФ исследования при сочетанной гриппозно-герпетической инфекции и моноинфекциях той же этиологии подтверждает данные морфоло-

гического исследования о преобладании герпетических изменений над гриппозными. Так в микст-инфекции во всех наблюдениях (100%) в базальной пластинке выявлялись антигены вирусов гриппа и герпеса, а также фуксинофильные и базофильные включения. В ворсинчатом хорионе антигены вирусов простого герпеса были выявлены в 63,6% наблюдений, и полностью отсутствовали антигены гриппа (сравним моно-герпетическую инфекцию — 36,8% и моногриппозную инфекцию — 62,5%).

Аналогичное соотношение определяется и при анализе частоты выявления ФВ. Так, при гриппе они были обнаружены в 75%, при герпесе (оба типа) — в 46%, а при сочетанном поражении — в 50% наблюдений.

Морфометрическое исследование. Количественное определение выраженности поражений при сочетанной инфекции последа выявило следующее: в базальной пластинке отмечались значительные альтеративные изменения (2,1—2,7), превышавшие их степень при моногриппозной (2,3—2,1) и герпетической (2,0—1,78) инфекциях последа. То же соотношение сохранялось и в ворсинчатом хорионе; при сочетанном поражении плаценты оно было выше (2,1—1,4), чем при гриппе (1,2—0,7) или герпесе (1,65—1,47). В амнионе же выраженность альтеративных изменений была несколько меньшей в микстинфекции (2,1—0,8) по сравнению с моноинфекцией при герпетической инфекции, когда они составляли 2,6—0,95, при моногриппозной инфекции этот показатель был 1,8—1,5.

Воспалительная инфильтрация в базальной пластинке была практически одинаковой при сочетанной и моноинфекциях данной этиологии (2,3, 2,1, 2,12 соответственно). В ворсинчатом же хорионе она была умеренно выражена при сочетанной гриппозно-герпетической инфекции (1,58), и превышала уровень при герпетической моноинфекции (1,25), а в особенности при гриппе (0,74).

Размеры очагов кровоизлияний в базальной пластинке были при микстинфекции даже несколько меньшими (1,5), чем при гриппе (1,7), но немного превышали их при моногерпетической инфекции (1,33). В ворсинчатом хорионе эти показатели были невелики (0,1, 0,12 и 0,28) и при гриппозно-герпетической инфекции плаценты были самыми низкими.

При длительном течении плацентита при сочетанном поражении плаценты выраженность клеточных реакций была наибольшей в ворсинчатом хорионе (1,42) в сравнении с 0,95 и 1,28 при моноинфекциях той же этиологии.

Следует также отметить, что при сочетанном поражении последов выявляются более значительные изменения, связанные с отложением фибрина и тромбозом межворсинчатого пространства. Это приводило к некрозу части ворсин соответственно 0,76 для сочетанной инфекции, 0,14 — для гриппа и 0,16 — для герпеса. Не-

сколько более высокими были и некоторые другие показатели: так инфильтрация в межворсинчатом пространстве составила 0,75 при гриппозно-герпетической инфекции и 0,5 и 0,54 — для гриппа и герпеса в виде моноинфекции. Следует отметить также значительную степень хронизации процесса, которая проявляется развитием склероза, деформацией ворсин и редукцией их сосудистого русла.

В связи с этим интересно сопоставление результатов морфометрического исследования микроциркуляторного русла при сочетанной гриппозно-герпетической инфекции и моноинфекциях той же этиологии. Число бессосудистых ворсин в плацентах при сочетанной гриппозно-герпетической инфекции составило 28,8 для ВПГ-2 и 24,9 при инфекции обеими типами вируса. Аналогичные результаты были получены и при подсчетах бессосудистых ворсин при моноплацентитах той же этиологии: для ВПГ-2 — 28,4; 1 и 2 типов — 28,3 и для гриппа — 28,9. Эти данные свидетельствуют о значительном поражении сосудистого русла при данной группе инфекций. Число избыточно васкуляризированных ворсин немного превышало уровень моноинфекций. Число синцитиальных мембран было относительно небольшим и примерно равным во всех изучаемых группах плацентитов. Отмечалось также некоторое снижение образования синцитиальных узлов, которое также мало отличалось от этого показателя при моноинфекциях той же этиологии. У 3 детей, родившихся с пренатальной гипотрофией число бессосудистых ворсин возрастало до 51% в парацентральных участках плацентарного диска.

Вирусологическое исследование. Было проведено сопоставление уровней антител у матери, плода и в амниотической жидкости при сочетанной гриппозно-герпетической инфекции в системе мать — плацента — плод с уровнями антител при моноинфекционных процессах той же этиологии. Было выявлено, что в крови у матерей при сочетанной инфекции обнаруживаются антитела к гриппу разных типов со средним геометрическим титром 1:2,1 (соответственно при моноинфекции 1:2,7), а также антитела к вирусам простого герпеса — 1:2,8 (при моноинфекции — 1:4,3). Таким образом, отмечается снижение уровня антител у матери к вирусам простого герпеса. В крови плода средние геометрические титры составили к гриппу 1:36,8 при сочетанной инфекции (соответственно при моногриппе 1:25,8), а к герпесу 1:5,9 (при 1:15,7 — при моногерпесе), то есть выявлено увеличение титра антител к гриппу и уменьшение их уровня к простому герпесу при сочетанном поражении. Кратность антител составила к гриппу 17,5 и герпесу 2,1. В амниотической жидкости выявлено снижение уровней антител к

обоим вирусам. Так, противогриппозные антитела имели средний геометрический титр 1:5,5 (в моноинфекции — 6,3), к вирусу герпеса — 7,9 (в моноинфекции — 1:13,0). Кратность антител к гриппу составила 2,6 для гриппа и 2,8 для герпеса в моноинфекции той же этиологии — соответственно 2,3 и 3,0.

В группе с микст-инфекцией в обследованных плацентах интерферон выявлялся в 89,9%, тогда как в моноинфекциях он обнаруживался во всех обследованных случаях. Выявленные в микстах интерфероны более, чем в половине случаев (55,5%) относились к γ -типу, а в остальных случаях он имел вирусную или плацентарную природу. Средние титры интерферонов были соответственно: γ -иммунного — 45,7 ед/мл, α -вирусного — 28,0 ед/мл и плацентарного — 12,5 ед/мл. В сравнении в группе моногриппа 60% определяемых интерферонов были вирусного типа, 40% — плацентарного. Иммуный же интерферон в этой группе отсутствовал. Титры интерферона были несколько ниже и составляли для вирусного — 20,2 ед/мл, плацентарного - 50,2 ед/мл. В группе герпетической моноинфекции также 60% интерферонов вирусной природы. Иммуный интерферон выявлен в 10%, а плацентарный составлял 30%. Титры интерферонов были соответственно: 23,2 ед/мл, 40 ед/мл и 135,9 ед/мл. Необходимо отметить также, что иммуный интерферон определялся в основном при сочетании с ВПГ-2 в микст-инфекции; этот же тип интерферона преобладал в герпетической моноинфекции 2 типа.

Клинические данные. Анализ клинических данных в этой группе выявил высокую степень пренатального риска в 49,9% (в то же время при моногриппе она составила 58,5%, а при моногерпетической инфекции — 92,6%). ОРИ во время беременности болели 52,9% женщин в разные сроки беременности, в том числе двое повторно. При этом варианте микст-инфекции недоношенными родились 5, 8% детей, что значительно меньше, чем при моноинфекциях той же этиологии. Однако 23, 5% родившихся детей имели меньшую массу и у двоих это сочеталось с меньшей длиной тела, чем это следовало при данном сроке беременности. Из родившихся детей (плодов) 4 погибли в перинатальном периоде. Неонатальный период у большинства детей протекал гладко. Однако у 4 (23,5%) состояние при рождении было тяжелым. Катамнестическое обследование детей в течение 1,5 лет после рождения выявило частые (до 6 раз в год) заболевания острыми респираторными инфекциями, бронхитами, пневмониями и другими инфекционными заболеваниями.

Таким образом, сочетанная гриппозно-герпетическая инфекция характеризовалась значительными структурными изменениями последа, в которых проявлялись изменения, характерные для обеих инфекций. Создалось впечатление, что преобладали поражения, присущие герпетической инфекции. Они носили более затяжной характер, большей была выраженность клеточной реакции, имевшей иммунную направленность. Отмечено также, что при сочетанной инфекции стираются черты, присущие герпетическому поражению последа разными типами вируса. Кроме того, было выявлено снижение уровней антител к обоим вирусам при микст-инфекции, а также снижение частоты выявления антигенов и включений в ворсинчатом хорионе, что позволяет говорить о тенденции к персистенции инфекции.

2.5.1.3. Поражения вирусами герпеса и негриппозными РВ

Поражение последа ВПГ в сочетании с парагриппом наблюдалось 6 раз, в сочетании с РС-вирусом — 3 раза, с аденовирусом — 1 раз. В данной группе ВПГ-2 встретились 6 раз, ВПГ-1 — 1 раз, 1 и 2 вместе — 3 раза. При двойной инфекции (герпес и парагрипп) (чаще 4 раза) определялся 2 серотип вируса парагриппа, реже — другие серотипы.

Средняя масса последа в этой группе сочетанных поражений существенно не отличалась от таковой при моноинфекции той же этиологии и была 495 г. При герпетической моноинфекции она составила — 463 г, а при парагриппе — 478 г. Удельная масса последа была при микст-инфекции 1,07, что практически не отличалось от цифр при моноинфекциях. Плацентарно-плодный индекс находился в пределах нормы (0,14).

Макроскопические изменения в органе, как и в других исследованных группах, не были значительными. Плацента имела вид овального диска с центральным прикреплением пуповины. Оболочки ее в большинстве случаев были довольно тонкими и гладкими (за исключением 2, где отмечались мелкие узелки или участки утолщения). Плодная поверхность плаценты была гладкой, в одной из них под амнионом были видны гематомы. Материнская поверхность чаще равномерно дольчатая, в 2 наблюдениях отмечалось неравномерное развитие долек и в 6 — материнская поверхность была белесоватой или на ней были видны бляшковидные утолщения и мелкие кальцификаты. Ворсинчатый хорион имел губчатый вид, серо-красного или серо-розового цвета; в нем определялись мелкие беловатые очажки или более крупные псевдоинфаркты (4 раза), а

также свежие или старые кровоизлияния (5 наблюдений). Однако все эти изменения не занимали большого объема (7-9%).

Гистологическое исследование позволило выявить проявления разных инфекций во всех частях плаценты и экстраплацентарных оболочек. Так, в базальной пластинке наряду с «герпетическими» или «аденовирусными» клетками выявлялись многоядерные клетки со светлыми ядрами (характерные для парагриппа и РС-инфекции). Изменения носили значительный и вместе с тем разнообразный характер: острые — деструктивные процессы сочетались со значительной инфильтрацией и очагами склероза. Среди воспалительных инфильтратов — во многих случаях присутствовали кроме лимфоцитов макрофаги и плазматические клетки. Часть из них подвергалась рексису. Выявлялись и значительные расстройства кровообращения, свидетельствующие о выраженном поражении сосудистого русла.

В ворсинчатом хорионе отмечались как поражения, характерные для герпетической инфекции, заключающиеся прежде всего в наличии гиперхромных крупных ядер в трофобласте ворсин и выраженном ацидофильном некрозе трофобласта, синцитиальных узлов, так и характерной для миксовирусов пролиферации в строме ворсин гистиоцитов, фибробластов с увеличенными светлыми ядрами. В то же время здесь же выявлялся рексис клеток, характерный для ДНК-вирусных инфекций (герпеса и аденовирусной). Следует отметить также более распространенное, чем при моноинфекции, поражение сосудов ворсин в том числе среднего и крупного калибра. Это приводило к образованию тромбов и развитию инфарктов в ткани плаценты, которые обнаруживались не только по периферии, но и в центральных участках плацентарного диска. Как и в базальной пластинке, в ворсинчатом хорионе поражения имели прогрессирующий характер: наряду с острыми альтеративными изменениями, выявлялись участки со склерозом или даже гиалинозом ворсин, отложением кальция под базальной мембраной трофобласта, в строме ворсин и сосудах.

Разнообразные изменения выявлялись и в амнионе, здесь также можно было выявить сочетание поражений, присущих разным возбудителям. Следует также отметить выраженные пролиферативные процессы в эпителии и некоторое их преобладание над деструктивными.

Отмечено также, что в данной группе происходило сглаживание различий между поражениями, вызываемыми ВПГ-1 и 2 типов, заключавшееся в одинаковом вовлечении в процесс ворсинчатого хориона.

Цитологическое исследование. В хорионе ВПГ не был выявлен ни разу, в амнионе же частота его выявления оставалась прежней по сравнению с предыдущей группой. Однако, значительно увеличилась частота определения антигенов вирусов парагриппа (100% вместо 66% при моноинфекции). ФВ в амнионе выявлялись в 25% (при моноинфекции герпетической — 16,6—83,5 и парагриппозной 60%).

Морфометрическое исследование. Ранговый анализ поражений в следах этой группы и сопоставление характера и степени изменений при моноинфекциях той же этиологии позволили выявить значительные альтеративные изменения в базальной пластинке (2,5—2,5), несколько превышающие выраженность поражения при моногерпетической и монопарагриппозной инфекциях (2,0-1,78 и 1,5 и 1,9 соответственно). Те же соотношения сохранялись и в ворсинчатом хорионе и амнионе (2,3-1,83 для микстинфекции, 1,66-1,47 для герпеса и 1,22-0,44 для парагриппа).

Воспалительная инфильтрация в базальной пластинке мало отличалась по степени выраженности от моноинфекций. Так при сочетанной герпетической и РВ степень воспаления составила 2,3, а при моноинфекции соответственно 2,12-1,9. В ворсинчатом же хорионе проявления острого воспаления при микст-инфекции были даже несколько ниже, чем при моногерпетической инфекции (1,04 и 1,25). Более значительными становились проявления подострого и хронического воспаления 1,83—1,16 (по сравнению 1,28-0,74 при моногерпесе и 0,63 при парагриппе). Более значительными были и изменения в межворсинчатом пространстве: отложения фибрина с некрозом ворсин 1,5—1,0 (по сравнению с 0,82-0,42 при моноинфекциях той же этиологии).

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла при сочетанных парагриппозно-герпетической и РС-герпетической инфекциях обнаружило более высокий уровень бессосудистых ворсин в данном варианте сочетанной инфекции по сравнению с моноинфекциями той же этиологии. Число бессосудистых ворсин составило 32,6%. Было обнаружено также значительное уменьшение числа СКМ — 33,9%. Эти оба признака характеризуют выраженное поражение сосудистого русла, отмеченное и при гистологическом исследовании последов этой группы, а также свидетельствуют о наличии в органе незрелых ворсин. Следует также отметить, что, хотя средний уровень клеток Лангханса и не превышал условной нормы (16,8%), но отмечена существенная разница между их содержанием в центральных и периферических участках плацентарного диска (22% и 14% соответственно). Этот факт указывает на значительное повреждение наиболее активных участков плаценты и свидетельствует о ее субкомпенсированной недостаточности.

В пользу этого также свидетельствует и то, что в данной группе из 10 детей 4 родились с пренатальной гипотрофией и отставанием развития по длине плода.

Вирусологическое исследование. Сравнение уровней антител в крови матери, плода и амниотической жидкости в данной группе сочетанной инфекции с моноинфекциями той же этиологии позволило обнаружить следующее. Уровни антител к антигенам парагриппа у матери были идентичны с уровнями их при моноинфекции (5,4 и 6,0), у плода даже уменьшены (12,5 и 21,2), однако они резко увеличивались в амниотической жидкости (47,3 вместо 21,8). Кратность антител составила 2,0 и 7,8 в крови плода и в амниотической жидкости.

Антитела к антигенам ВПГ имели незначительные отличия от моноинфекции (у матери 6,3 и 3,4 соответственно при микст- и моноинфекциях, у плода — 35,4 и 34,1, а в амниотической жидкости они отсутствовали в обеих группах).

Интерферон в данной группе выявлялся в 83,4% наблюдений. Он имел свойства γ -иммунного или α -вирусного (по 33,3%), а также плацентарного (16,6%). Эти данные значительно отличаются от ВПГ-2 инфекции, где α -вирусный интерферон выявлялся в 100% наблюдений. Несколько ниже была частота вирусного интерферона и по сравнению с монопарагриппом.

Клинические данные. Анализ клинических данных выявил в этой группе высокую степень пренатального риска у 80% женщин, что было близким к моногерпетической инфекции — 92,6%, (при монопарагриппозной инфекции — 31,2%). Острыми инфекциями во время беременности болели 3 (30%) и у 1 имелась хроническая инфекция мочеполовых органов. В половине наблюдений роды были срочными, а в 40% — преждевременными. Родившиеся дети в 30% наблюдений отставали по массе и длине. Один плод был крупным. Кроме того, 4 из родившихся детей погибли в перинатальном периоде, у 3 при рождении отмечалось состояние средней тяжести или тяжелое. В ка-тамнезе проведено наблюдение за 2 детьми. Эти дети развивались хорошо, однако часто болели (5-6 раз в год острыми респираторными инфекциями и страдали аллергиями).

Таким образом, анализ сочетания герпеса с другими инфекциями, вызванными респираторными вирусами, показал, что в последе обнаруживаются изменения, характерные для каждого из этих возбудителей. Кроме того, отмечена тенденция к прогрессирующему течению плацентита и распространению процесса на более крупные сосуды ворсинчатого хориона и межворсинчатое пространство. Последнее приводит дополнительно к выключению из кровообращения участков ворсинчатого хориона и тем самым ухудшает прогноз для плода.

2.5.1.4. Поражения микоплазмами и РВ

В 8 наблюдениях в составе двойных инфекций встретилась и микоплазменная (по три раза в сочетании с аденовирусной и РС-инфекциями и два раза в сочетании с парагриппом). В связи с малым числом наблюдений эти инфекции разбираются совместно.

Макроскопическая характеристика. В этой группе была отмечена наиболее низкая масса последа — 334 г, а также самая низкая масса плодов — 2570 г. В 6 случаях роды закончились смертью ребенка (плода) в перинатальном периоде. Анализ клинических данных по факторам пренатального риска выявил в этой группе высокую степень пренатального риска в 80%.

Гистологическое исследование. Во всех наблюдениях этой группы выявлялись характерные для обеих инфекций изменения, а также неспецифические инволютивные и компенсаторные процессы.

Морфометрическое исследование. Ранговый анализ поражений последов в этой группе выявил значительные изменения как в зародышевой, так и в материнской части плаценты. Так, дистрофические и некротические изменения составили в базальной пластинке 1,5—2,5, в ворсинчатом хорионе 1,5-1,25, в амнионе 2,5-0,5. Они не превышали, однако, степени выраженности поражений при других вариантах двойной инфекции.

Воспалительная инфильтрация в базальной пластинке, амнионе и ворсинчатом хорионе также была выражена умеренно. Вместе с тем была выявлена тенденция к прогрессированию и хронизации процесса. При этом в разных участках органа выявлялись очаги склероза, кисты и значительные отложения фибрина. В базальной пластинке кисты составили 1,0, участки склероза — 0,7, кальциноза — 0,7, отложение фибрина — 1,0. В ворсинчатом хорионе отмечалась значительная фибробластическая реакция (0,7) и склероз стромы ворсин (0,85), отложение фибрина в межворсинчатом пространстве (1,5). По сравнению с другими двойными инфекциями отмечены значительные геморрагические проявления (в базальной пластинке — 2,5, в ворсинах хориона и межворсинчатом пространстве — 0,7).

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла в этой группе последов выявило сравнительно небольшое (по сравнению с другими двойными инфекциями) число бессосудистых ворсин — 12,2%, выраженную избыточную васкуляризацию ворсин — 36,6%, большое число СКМ — 78,5%, а также большое число синцитиальных узлов — 62,5%, имевших средние и крупные размеры. В то же время число клеток Лангханса было умеренным (16,3%). Эти данные свидетельствуют о достаточно развитых компенсаторно-приспособительных процессах в плаценте, которые в

ряде случаев вели к расстройствам кровообращения и ее острой декомпенсации. Можно предположить, что гипотрофия некоторых плодов могла быть связана с внутриутробной инфекцией, о чем свидетельствуют структурные изменения органов плодов.

2.5.1.5. Поражения вирусами простого герпеса и микоплазмами

Такое сочетание на нашем материале констатировано 4 раза (из них в 3 случаях плоды погибли антенатально, в том числе плоды из двойни). Эти наблюдения будут детально разбираться при анализе исходов инфекционных поражений последов.

Гистологическое исследование. В этих случаях морфологически выявлялись структурные изменения (рис. 48), характерные для обеих инфекций, отмечались значительные деструктивные поражения и отчетливая воспалительная инфильтрация, прогрессирующее поражение ворсин с фиброзом стромы, редуцированием кровообращения, появление групп незрелых ворсин. Параллельно этому имеется очаговая пролиферация сосудов, возникновение СКМ. Число бессосудистых ворсин было умеренным (20—25%). По сравнению с предыдущей группой (сочетание РВ с микоплазмами) отмечалось снижение уровня СКМ (41—22%). Вместе с тем число клеток Лангханса оказалось заметно повышенным (23—32%).

В заключение следует отметить, что сочетание вирусных поражений в зависимости от комбинации возбудителей существенно меняет картину плацентита. При двойной инфекции РНК вирусами происходит усиление воспалительных изменений, особенно поражений кровеносного русла, что может приводить к расстройствам кровообращения. Сочетание герпетической инфекции с вызванными РВ имеет разные проявления: при гриппозно-герпетической происходит некоторое уменьшение структурных проявлений инфекции и ее хронизация, а при сочетании с парагриппом и РС-инфекцией — усиление со значительными нарушениями в межворсинчатом пространстве.

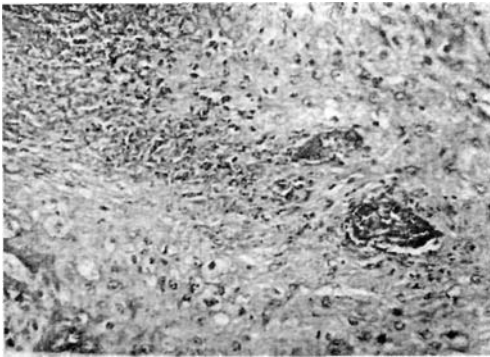


Рис. 48. Децидуит с частичным распадом клеток с крупными гиперхромными ядрами и клетки с вакуолизированной цитоплазмой при сочетании микоплазменно-герпетическом поражении. Окраска азуром-эозином. Ув. 100

Микоплазменная инфекция, сочетаясь с другими возбудителями (кроме гриппа, поскольку таких наблюдений на наших материалах не было), усиливает течение инфекции в основном за счет поражения сосудов.

2.5.2. СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ТРЕМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

2.5.2.1. Поражения микоплазмами и двумя РВ

В этой группе будут разбираться поражения 8 последов, в которых микоплазменная инфекция сочеталась с двумя вирусными инфекциями. Из них 3 наблюдения были обусловлены вирусами гриппа и парагриппа, 2 сочетанием РС- и аденовирусной инфекцией, и по 1 разу встретились сочетания гриппа и РС-инфекции, парагриппа и РС-инфекции и парагриппа и аденовирусной инфекции.

Средняя масса последов этой группы составила 496 г, среди недоношенных плодов 462 г; объем плаценты был равен 469 см^3 , у недоношенных — 395 см^3 ; удельная масса близка к единице (1,08). Средняя масса плодов составила 2943 г, среди доношенных она была 3453 г. Плацентарно-плодный индекс также был в пределах статистической нормы (0,13). Сопоставляя макрометрические показатели при трех инфекциях с соответствующими двойными инфекциями, следует отметить, что они были в пределах статистического разброса.

Макроскопический вид органа не имел существенных отличий от вида последа при двух инфекциях. Оболочки были, как правило, гладкие, утолщенные, материнская поверхность белесоватая, между дольками отмечались свертки крови, которые иногда проникали в ворсинчатый хорион (2 наблюдения). Ткань плаценты в основном серо-красная, в 1 наблюдении серо-розовая (глубоко недоношенный плод) и в 1 — вишнево-красная. Как и в других ранее описанных группах очаги уплотнения и кровоизлияния в ворсинчатом хорионе не занимали значительного объема (7-9%).

Гистологическое исследование. При микроскопическом исследовании плацент этой группы выявлялись структурные изменения, характерные для каждой из входящей в нее инфекции. Как и при других вариантах сочетанных инфекций здесь следует отметить значительную выраженность поражения как материнской, так и зародышевой части последа. Следует также отметить разнообразие как пролиферативных, так деструктивных и воспалительных изменений. В базальной пластинке выявлялись участки фибриноидного или ацидофильного некроза с распадом клеток, а также очаги размягчения (кисты). Состав инфильтратов был также неоднороден. В основном они состояли из лимфоцитов, однако в части случаев в них присутствовали плазмоциты, макрофаги и лейкоциты. Следует отметить и значительное поражение сосудов, множественные, иногда довольно крупные кровоизлияния преимущественно в базальной пластинке и ворсинчатом хорионе. Наблюдались процессы альтерации и пролиферации как в ворсинчатом хорионе, так и в амнионе.

В одном наблюдении имелась метаплазия эпителия амниона. В ворсинах отмечались также в дистрофические изменения, фиброз стромы ворсин, деструктивные изменения стенок и тромбоз мелких и крупных сосудов.

Морфометрическое исследование. Количественная оценка очагов поражения, проведенная с помощью рангового анализа, выявила в группе тройной сочетанной инфекции следующие показатели. Альтеративные изменения в базальной пластинке составили 2,25-2,5, ворсинчатом хорионе 1,7—1,7 и в амнионе — 2,5—0,37. При двойной микст-инфекции (грипп и парагрипп) они были даже выше.

Тройная микст-инфекция, при сочетании с РС- и аденовирусной характеризовалась усилением деструктивных процессов в базальной пластинке по сравнению с двойной инфекцией той же этиологии (для трех инфекций соответственно — 2,5—3,5 в базальной пластинке, 1,5—2,37 — в ворсинчатом хорионе и 2,5—1,0 — в амнионе. При двух инфекциях в базальной пластинке 1,5—2,0, хорионе — 2,0-2,0 и в амнионе — 2,5—1,5).

Тройные инфекции с иными сочетаниями вследствие недостаточного объема материала не могут обсуждаться отдельно, однако следует заметить, что добавление микоплазменного компонента к инфекции РС + грипп не усиливало альтеративных изменений как в материнской, так и зародышевой частях плаценты.

Воспалительная инфильтрация в целом по группе тройной инфекции составила соответственно в базальной пластинке 1,6, ворсинчатом хорионе — 0,56 и межворсинчатом пространстве — 0,33. Если в случаях сочетания гриппа с парагриппом в тройной инфекции она была соответственно: 1,0 — 1,0 и 0,66, сходной со средними показателями группы, то при двойной инфекции той же этиологии она была выше — 1,5 и 1,0 соответственно в базальной пластинке и ворсинчатом хорионе, в межворсинчатом пространстве она отсутствовала.

В случаях тройной инфекции, включавшей РС- и аденовирусную, воспалительная инфильтрация была более значительной в базальной пластинке (2,0), но менее выраженной в ворсинчатом хорионе и межворсинчатом пространстве (0,75 и 0) по сравнению с двойной инфекцией той же этиологии (1,5, 1,0 и 1,5 соответственно). В случаях же сочетания гриппа и РС в тройной инфекции существенного отличия от двойной инфекции не было отмечено.

В случаях тройной инфекции было установлено также усиление признаков хронизации в ворсинчатом хорионе по сравнению с двойной инфекцией (1,43 и 0,94). Кровоизлияния же при тройной инфекции были довольно значительными. Их очаги локализовались преимущественно в материнской части последа (1,87 в базальной пластинке, 0,12 — в ворсинчатом хорионе и 1,62 — в межворсин-

чатом пространстве), тогда как при двух инфекциях они соответственно составили 0,88, 0,22 и 1,22. То же можно сказать и в отношении локализации фибрина и кальция. В тройном миксте наиболее значительным было их отложение в базальной пластинке и межворсинчатом пространстве (1,12-0,37 и 0,62 и 0,5) по сравнению с двойной микст-инфекцией (0,55—0,33 в базальной пластинке, 0,27—0,38 — в хорионе и 0,44 в межворсинчатом пространстве).

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла выявило уменьшение васкуляризации ворсин по сравнению с двумя инфекциями той же этиологии (20,2% бессосудистых ворсин по сравнению с 14,2%). Отмечалось также уменьшение числа СКМ (30,3% при тройной инфекции и 57,2% — при двойной инфекции). Число клеток Лангханса, хотя и имело высокий уровень, было практически одинаковым в обеих группах (21,0% и 21,8% соответственно).

Проводя сопоставления по отдельным подгруппам тройной и двойной инфекции той же этиологии, можно отметить, что при сочетании гриппа и парагриппа с добавлением микоплазменной инфекции наблюдается малое число СКМ - 33% (48% при двойной инфекции). Еще более значительное уменьшение мембран было при сочетании РС- и аденовирусной инфекции — 22,2% (по сравнению с двойной инфекцией той же этиологии (79,5%). В этих же наблюдениях наиболее высоким было содержание клеток Лангханса в ворсинах — 29%. При двойной инфекции оно равнялось лишь 11,5%. Такие показатели можно считать проявлением недостаточности плаценты. К тому же следует добавить, что один из плодов родился с пренатальной гипотрофией.

Вирусологическое исследование. Во всех случаях были выявлены антитела к вирусам и микоплазмам в крови матери, ребенка и амниотической жидкости. Средние уровни антител к гриппу были у матери 1:5,3, в пуповинной крови 1:25,1 (кратность антител 4,9) и в амниотической жидкости 1:10. К вирусам парагриппа соответственно у матери — 1:6,0, плода — 1:28,8 (кратность 4,8) и амнионе 1:28,1. К РС-вирусу в материнской крови титр антител составил 1:16,0, плода 1:37,0, амниотической жидкости 8,9 (кратность антител 2,3). К аденовирусу антитела у матери равнялись 1: 4,6, в пуповинной крови 9,2 и амниотической жидкости 3,4 (кратность 2,0). К *M. pneumoniae* титр антител у матери составил 1:9,1, в пуповинной крови 1:12,9 (кратность 1:4) и амниотической жидкости 7,3.

Сопоставляя уровни антител при тройной и двойной инфекциях той же этиологии, можно выявить снижение титров антител к *M. pneumoniae* в крови ребенка и амниотической жидкости. В то

же время у матери титр антител оставался прежним. При сочетании гриппа и парагриппа можно отметить отчетливое повышение уровней антител в амниотической жидкости и снижение их в пуповинной крови (1:28,1 и 1:28,8) по сравнению с титрами антител при двойной гриппозно-парагриппозной инфекции (1:20 и 1:40 соответственно). Антитела к гриппу у матери и ребенка при тройной инфекции оказались несколько ниже у матери и ребенка, хотя и достигали 1:100. В сочетании РС- и аденовирусная инфекция титры антител были снижены к РС-вирусу в крови матери и ребенка, а к аденовирусу несколько повышены, по сравнению с двойной инфекцией той же этиологии.

Интерферон выявлялся в 80% исследуемых плацент этой группы, в одном случае он отсутствовал, а в остальных имел свойства плацентарного интерферона, со средним титром 64 ед/мл, что вдвое ниже уровня интерферона этого типа при сочетанной двойной инфекции, вызванной респираторными вирусами.

Клинические данные. В половине случаев выявлена высокая и средняя степень пренатального риска по балльной шкале. У 37,5% женщин во время беременности отмечались острые инфекционные заболевания, 25% женщин имели неблагоприятный акушерский анамнез: рождение маловесных детей, преждевременные роды, гибель детей в перинатальном периоде, а также выкидыши. Во время беременности у половины женщин этой группы отмечались нефропатия или отеки. У всех женщин течение родов осложнилось нарушением родового акта: у 5 отмечалось раннее излитие околоплодных вод, у 2-х роды были быстрыми, в 1 случае отмечалась слабость родовой деятельности и отслойка нормально расположенной плаценты. Из 8 родившихся плодов 3 погибли интранатально или в раннем неонатальном периоде. Остальные родившиеся имели среднюю и высокую оценку по шкале Апгар. Неонатальный период протекал у них без осложнений.

Таким образом, показана возможность инфицирования последа 3 возбудителями (вирусами и микоплазмами), которые взаимно влияют друг на друга и приводят к прогрессированию инфекционного процесса. Такое поражение последа может сопровождаться тяжелыми осложнениями беременности и родов, оказывать существенное влияние на развитие и прогноз для плода. Вместе с тем при этом могут рождаться дети и с хорошими показателями развития.

2.5.2.2. Поражения вирусом герпеса и двумя РВ

В данную группу вошли 5 наблюдений с тройной инфекцией данной этиологии. В этой группе имелись следующие сочетания:

РС и парагрипп или аденовирусы (3 наблюдения), РС- и аденовирусы (2 наблюдения).

Средняя масса плацент этой группы была 578 г, в то же время при двойной инфекции теми же возбудителями средняя масса составила 480 г. Объем плацент был равен в среднем 687 см^3 , а в соответствующих двойных инфекциях лишь 500 см^3 . Удельная масса равнялась 1,14, что также было выше среднего уровня. Масса плода имела значительные колебания, однако также была ниже, чем при двух инфекциях (3172 и 3830 соответственно). Плацентарно-плодный индекс равнялся 0,14 и находился в пределах средней нормы. Макроскопический вид органа заметно не отличался от описанного при двойной инфекции.

Гистологическое исследование последов этой группы также выявило структурные изменения, присущие каждой из инфекций. Следует отметить разнообразие поражений, выявляемых в плацентах этой группы; они имели как острый альтеративный характер, так и сопровождалась пролиферацией клеточных структур и значительной воспалительной инфильтрацией. Следует отметить, что воспалительные инфильтраты имели полиморфный состав и в большинстве случаев в них присутствовали плазматические клетки. В базальной пластинке и в ворсинчатом хорионе выявлялись участки склероза. В ворсинчатом хорионе встречались также группы образующих конгломераты ворсин.

Морфометрическое исследование. Количественная оценка поражений плацент этой группы выявила достаточно выраженные альтеративные процессы в базальной пластинке (2,0—2,28), менее значительные в ворсинчатом хорионе (1,14—0,89). В амнионе они были близкими к изменениям в базальной пластинке (2,28—1,0). Их уровни при сравнении с двойными инфекциями респираторными вирусами были несколько ниже, чем при сочетании грипп + РС-инфекция (2,0-2,5, 1,5-1,75 и 2,0). В то же время при сочетании РС + аденовирусная инфекция они оказывались несколько более выраженными (1,5—2,0, 2,0-2,0 соответственно).

Воспалительная инфильтрация, обнаруживаемая в разных участках органа, была различной по степени выраженности. Так, в базальной пластинке она была довольно значительна (2,28), а в ворсинчатом хорионе лишь 0,75. В соответствующих же группах сравнения с двумя инфекциями воспалительная инфильтрация в базальной пластинке была 3,0 при сочетании РС и гриппа, при сочетании РС- и аденовирусной инфекции лишь 1,5.

В ворсинчатом хорионе в группах сравнения острая воспалительная инфильтрация составила 1,5 для сочетания адено- и РС-инфекции и 1,04 — для сочетания герпеса с респираторными вирусами. В ворсинчатом хорионе выявляются также значительные

воспалительные изменения подострого и хронического характера (степень их выраженности соответственно 1,5-0,82 по сравнению с двойными инфекциями той же этиологии 1,5-1,5 и 1,83, и 1,6).

В межворсинчатом пространстве выявлены существенные разнообразные изменения (отложение фибрина — 1,1, кровоизлияния — 0,57, воспалительная инфильтрация — 0,57 и некроз ворсин — 1,0). Эти изменения примерно соответствовали изменениям при двойных инфекциях той же этиологии.

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла плацент этой группы выявило высокий уровень бессосудистых ворсин (28,2%), который лишь немного ниже, чем при двойной инфекции герпес + респираторные вирусы (32,6%) и значительно выше, чем в группах двух респираторных инфекций (14,0—17,0 и 9,5% соответственно). Было обнаружено также снижение числа СКМ по сравнению с двойными инфекциями РВ (44% и 57,2% соответственно). Однако в группе сочетанной герпетической и еще одной, вызванной РВ, число мембран было еще более низким (33,9%). Эти показатели свидетельствуют о значительной степени поражения сосудистого русла ворсин, в том числе обусловленном вторичной редукцией. Средний уровень клеток Лангханса в этой группе не превышал условной нормы (16,7%) и был таким же, как и в группе сочетания герпеса и респираторных вирусов при двойной инфекции. По сравнению с двойными инфекциями, вызванными респираторными вирусами, он был даже ниже (21,8%). Выявлены признаки достаточно выраженных процессов компенсации за счет дополнительной васкуляризации ворсин (16,6%), а также развития синцитиальных узлов (68%).

Вирусологическое исследование. Во всех наблюдениях этой группы были выявлены антитела к вирусам простого герпеса, а также респираторным вирусам. Средние геометрические титры антител в крови матери к простому герпесу составили 1:1,8 (а при двух инфекциях 1:6,3). В крови плода их уровень был 1:36,8 (в группе сравнения — 1:35,4), амниотической жидкости — 1:4,4 (при двойной инфекции — 1:47,3).

Таким образом, выявлено отчетливое уменьшение антител к вирусу простого герпеса у матери и в амниотической жидкости в то время, как у плода он оставался на прежнем уровне. Кратность антител составила соответственно 20 и 2,4.

Средние геометрические титры антител к РС-вирусу были в крови матери 1:4,4 (в двойном миксте с респираторными вирусами той же этиологии 1:20 и 1:28,1). В крови плода они были 1:56,2, а в группах сравнения от 1:44,6 до 1:79,4 в разных сочетаниях. Кратность антител матери и ребенка была значительно выше, чем

в группе сравнения и составила 12,7. В амниотической жидкости антитела не выявлялись.

Антитела к вирусам парагриппа у матери обнаруживались в титре 1:2,7, у ребенка — 1:31,6, а в амниотической жидкости отсутствовали. В двойной микст-инфекции выявлялись более высокие титры антител на всех уровнях, в том числе и в амниотической жидкости.

Таким образом, при тройной инфекции отмечается снижение уровня антител ко всем вирусам, включая аденовирус (титры антител 1:7,3, 1:50 по сравнению с 1:4 и 1:20 при двойной микст-инфекции). Возможно, что это обусловлено достаточной длительностью процесса. В пользу такого предположения говорит преобладание в ткани последа признаков длительно текущего воспаления, уменьшение частоты обнаружения антигенов и ФВ (75% положительных результатов, причем распространение на все части плаценты наблюдается в 40%), а также выявление интерферона со свойствами γ -иммунного, причем в сравнительно небольших концентрациях (20 ед/мл).

Клинические данные. Высокая степень пренатального риска выявлена в 71,5% наблюдений, и средняя степень — 28,5%. У 6 женщин этой группы во время беременности были ОРВИ в различные сроки, в том числе повторные. Родовой акт у 6 из 8 женщин также протекал с различными осложнениями, чаще это было раннее излитие околоплодных вод. В 2 случаях роды были преждевременными на 35—36 нед. Оба плода погибли антенатально, у них была выявлена пренатальная гипотрофия. Одни роды были запоздалыми и закончились гибелью плода. Из оставшихся живых детей у 1 имелся врожденный порок сердца, второй ребенок, обследованный катamnестически, имел высокую частоту заболеваний в первые 1,5 года постнатальной жизни.

Таким образом, было показано, что сочетание герпетической и вызванной респираторными вирусами инфекции плаценты, также существенно влияет на течение беременности, родов, прогноз для жизни плода и дальнейшее постнатальное развитие ребенка.

2.5.2.3. Поражения вирусами герпеса, микоплазмами и РВ

В данную группу вошли 12 наблюдений, в том числе к сочетанию герпеса и микоплазмы в 4 случаях добавлялся грипп, по три раза РС- и аденовирусная инфекция и 2 раза — парагрипп. Средняя масса плацент в этой группе равнялась 455 г. По сравнению с двойной микст-инфекцией герпес+ микоплазмоз масса органа оказалась несколько больше (340 г). В то же время внутри группы были выявлены некоторые колебания массы. Объем органа в среднем составил 432 см³. При отдельных сочетаниях его различия были меньшими, чем массы. Удельная масса близка к единице (1,04).

Наибольшее ее значение было в случае присоединения РС-инфекции к сочетанной герпетически-микоплазменной. Масса плодов в среднем равнялась 3038 г. В то же время наименьшей внутри группы она также была в сочетании с РС-инфекцией (2540 г). В этой же подгруппе наиболее высоким был плацентарно-плодный индекс — 0,20, а средняя его величина была 0,14, т. е. находилась в пределах условной статистической нормы.

Макроскопически орган существенно не отличался от других разбираемых групп. Оболочки, как правило, были тонкими гладкими, лишь в 3 случаях они были диффузно утолщены или в них наблюдались небольшие бляшковидные утолщения, по 1 разу встретились кровоизлияния и зеленое окрашивание. Материнская поверхность в основном с отчетливо выраженной дольчатостью, а в 3 плацентах дольки были развиты неравномерно, поверхность в ряде случаев была белесоватой или в ней определялись беловатые очажки и небольшие кальцификаты, а в 4 — наблюдались довольно крупные свертки крови, проникающие в ворсинчатый хорион. Ткань плаценты в большинстве наблюдений была серо-красной и в трех — серо-розовой, в ней обнаруживались свежие и старые кровоизлияния, имевшие в 1 плаценте вид гематомы, а также множественные, мелкие очаги плотной консистенция беловатого цвета, не занимающие, однако, значительного объема (5—8%). Прикрепление пуповины в 7 случаях было краевое или эксцентрическое.

Гистологическое исследование позволило выявить во всех структурах как специфические, характерные для каждой из инфекций изменения, так и неспецифические, обусловленные расстройствами кровообращения (тромбоз крупных и мелких сосудов, множественные кровоизлияния различной локализации), а также дистрофические изменения в виде очагов кальциноза в базальной пластинке, септах и ворсинчатом хорионе. Воспалительные инфильтраты имели полиморфный характер: в них присутствовали, кроме лимфоцитов, плазматические клетки, а также макрофаги. Частью эти клетки подвергались распаду. В базальной пластинке наряду с этим выявлялись очаги склероза, часть ворсин хориона была фиброзирована, сосуды облитерированы. Не менее важным является и нарушение кровообращения в межворсинчатом пространстве, вследствие отложений фибрина, образования конгломератов ворсин.

Морфометрическое исследование. Количественная оценка поражений последов этой группы выявила достаточно выраженные альтеративные изменения в базальной пластинке (2,0—2,0) и амнионе (2,5-1,05); в хорионе и межворсинчатом пространстве они были несколько меньше (1,3-0,72 и 0,87 соответственно). В целом они были близки к изменениям, обнаруживаемым при двойной микоплазменно-герпетической инфекции.

Внутри группы тройной инфекции, где добавлялись инфекции, вызванные вирусами парагриппа и РС, эти изменения были наибольшими. В то же время в группах дополнительного инфицирования гриппом или аденовирусом, отмечалось некоторое уменьшение альтеративных изменений по сравнению с соответствующими моноинфекциями.

Воспалительная инфильтрация в последе при трех инфекциях была меньшей по сравнению с микоплазменно-герпетической инфекцией в базальной пластинке (1,95 и 2,5 соответственно), однако, в ворсинчатом хорионе соотношение было иным (0,7 и 0,5). Особенно важно, что помимо острых проявлений, появлялась более выраженная тенденция к хронизации процесса. В базальной пластинке 0,65 и 0 соответственно, а в ворсинчатом хорионе 1,79-1,2 и 0,5-0,5 соответственно. Особенно выраженной хронизация была при сочетании с вирусами парагриппа (2,3-2,5) и в меньшей степени при сочетании с РС-вирусами (2,6-0,8). Этого не наблюдалось между тем ни при моно РС-, ни при монопарагриппозной инфекции (0-0,66 и 0,25—0,25). Геморрагические проявления оказались также наиболее выраженными при варианте сочетания микоплазменно-герпетической инфекции с РС-инфекцией. Объем кровоизлияний составил в целом в группе трех инфекций 1,1, а при участии РС-3,0.

Довольно выраженными были отложения фибрина в межворсинчатых промежутках, а также очаги кальциноза в базальной пластинке и ворсинчатом хорионе. Эти изменения также были наиболее выраженными при сочетании микоплазменно-герпетического поражения с РС- и аденовирусными.

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла позволило выявить довольно высокий уровень бессосудистых ворсин (20,9%), столько же их было в группе двойной инфекции той же этиологии. Вместе с тем при моноинфекциях РВ число бессосудистых ворсин было несколько меньше (13-17,7%). Внутри группы плацент с тройной инфекцией имелись значительные колебания в числе бессосудистых ворсин, однако наибольший процент их отмечался в сочетании с парагриппом (56,7%) и с РС-инфекцией (23,0%). Следует добавить, что именно в этих группах были наиболее выражены признаки подострого и хронического воспаления ворсин, а также наибольшие изменения в межворсинчатом пространстве. Соответственно в этих же группах была менее значительной компенсаторная васкуляризация ворсин (8,7% и 18,0% соответственно). Число СКМ было как правило высоким (57,4%), за исключением сочетанного поражения с парагриппом, когда оно было намного ниже (23%). Такой зависимости наличия РС-инфекции не выявлено, однако в данной группе число клеток Лангханса было значительно выше среднего уровня (22%). Другим проявлением компенсации

плаценты явились синцитиальные узлы, среднее число которых по всей группе плацент составило 58%. О выраженной недостаточности плацент в анализируемой группе свидетельствует также большой процент детей, родившихся с малым весом (50%), а также высокая смертность в перинатальном периоде (41,6%).

Вирусологическое исследование. Во всех наблюдениях этой группы выявлялись антитела ко всем возбудителям в крови матери, плода и амниотической жидкости. Средние геометрические титры антител к вирусу простого герпеса в этой группе были ниже, чем при двойной микоплазменно-герпетической инфекции (в крови матери 1:5,0, пуповинной крови 1:20 и амниотической жидкости 1:43,3 при тройной инфекции и соответственно 1:19,9, 1:40,0, 1:80,0 при двойной инфекции той же этиологии). Антитела к микоплазмам оказались существенно выше в крови матери и плода при трех инфекциях (1:14,9, 1:41,1 и 1:10-19,9), однако в амниотической жидкости они не достигали уровня группы сравнения (23,2 и 40,0 соответственно).

Антитела к РВ в тройном сочетании значительно различались при разных инфекциях. Однако следует отметить, что в крови матери и плода их уровень был выше по сравнению с моноинфекцией только в случаях сочетания с гриппом (соответственно при трех инфекциях 1:16,7 у матери, 1:112,2 — у плода, а в моноинфекции гриппа — 1:2,0 — у матери и 1:21,9 у плода). В амниотической же жидкости уровень антител при сочетанной тройной инфекции был во много раз выше уровня их при моноинфекции той же этиологии. Наибольшим он был в случаях сочетания с парагриппом — 1:320, затем РС-вирусной инфекцией 1:107,2 и гриппом — 1:80.

Такие изменения в серологических реакциях могут говорить о частичной блокаде специфического иммунитета в случаях большого числа инфекций в системе мать—плацента—плод. Кроме того, они могут свидетельствовать о распространении инфекционного процесса на зародышевую часть последа, включая амнион. Последнее положение подтверждают и данные ИФ исследования, которое выявляло все антигены возбудителей как в зародышевой, так и материнской частях последа. Однако их обнаружение в ворсинчатом хорионе отмечено только в 75% наблюдений. То же самое можно сказать и в отношении фуксинофильных и базофильных включений, а также выявления микоплазм. Об изменении иммунного состояния свидетельствует и тот факт, что во всех случаях определялся плацентарный интерферон, причем титры его были невелики — средний уровень составил 28,3 ед/мл.

Клинические данные. У 58% женщин выявлена высокая, а у 42% средняя степень пренатального риска. У большинства женщин (75%) во время беременности были ОРВИ или другие инфекционные заболевания в разные сроки беременности, в том числе повторные. У 8 женщин наблюдались различные осложнения беременности (тяжелые токсикозы, нефропатия, анемия). Родовой акт также протекал неблагоприятно: наиболее частыми осложнениями были первичная слабость родовой деятельности, раннее излитие околоплодных вод, быстрые роды. В срок роды наступили у 7 женщин. В остальных случаях они были преждевременными — на 31—36 нед беременности. 5 плодов (детей) погибли в перинатальном периоде. Кроме того, половина детей родилась с пренатальной гипотрофией и отставанием плода в развитии. Из родившихся живыми трое были в тяжелом состоянии с низкой оценкой по шкале Апгар (6/7 и 4/6 баллов). У двоих были выявлены пороки развития.

Таким образом, в этой группе, как и в других группах с тремя инфекциями последа были установлены структурные изменения характерные для каждой инфекции. Было отмечено, что сочетанная инфекция приобретает более затяжной характер течения, что проявляется появлением в инфильтратах плазматических клеток и развитием очагов склероза в ткани последа. Было показано, что при сочетании поражении происходит дальнейшее распространение инфекционного процесса в ткани органа с поражением крупных ворсин, оболочек и амниона. В большей степени развиваются и неспецифические изменения, связанные с поражением сосудистого русла и кровотока в интервиллезном пространстве. Отмечена некоторая трансформация иммунного ответа. В части сочетаний она характеризуется угнетением антителообразования.

2.5.3. СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ЧЕТЫРЬМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

В данную группу вошли семь наблюдений, при которых четыре инфекции встречались в разных сочетаниях. В трех случаях поражения были вызваны вирусами гриппа, РС, аденовирусами и микоплазмами, два раза — вирусами гриппа, парагриппа, РС-вирусами и микоплазмами и два наблюдения, в которых поражения были обусловлены вирусом гриппа или микоплазмами в сочетании с аденовирусами, РС- и вирусами герпеса.

Средняя масса плацент этой группы была 529 г, а объем органа был равен в среднем 491 см³. Колебания этих показателей внутри группы были значительными. Наименьшими они были в группе

сочетания адено — РС — микоплазмоз — грипп — 453 г — 423 см³. В соответственной группе сравнения с 3 инфекциями (адено — РС — микоплазмоз) эти показатели были выше (515 г и 538 см³). Самые большие плаценты оказались в группе адено — РС — герпес — грипп — 610 г и 550 см³ (в группе сравнения из трех инфекций той же этиологии масса органа составила 300 г, а объем 320 см³). Удельная масса во всех подгруппах была больше единицы, в среднем 1,09. В тройных же микстах колебания этого показателя варьировали в большей степени в зависимости от сочетания возбудителей.

Масса родившихся плодов в этой группе в среднем была 3470 г, однако при разных сочетаниях возбудителей колебания массы были значительными. Так, в группе с участием гриппозной инфекции она была самой низкой (2996 и 2773 г соответственно, такой же низкой масса плодов была и при моногриппозной инфекции — 2789 г). Средняя длина плодов этой группы также оказалась ниже нормы — 49 см особенно в группе сочетанной инфекции с гриппом (49 и 46 см соответственно). Вместе с тем плацентарно-плодный индекс был в пределах статистической нормы и в целом по группе и в отдельных сочетаниях (0,14).

Макроскопический вид органа существенно не отличался от других групп последов с микст-инфекциями. В одном случае была однайцевая двойня, одна плацента имела неправильную форму. В 4 наблюдениях отмечалось краевое или эксцентрическое прикрепление пуповины. Оболочки последа, как правило, тонкие и лишь в трех случаях были умеренно утолщены. Материнская поверхность в части наблюдений была неравномерно дольчатой белесоватой или на ней были видны бляшковидные беловатые утолщения. Ткань плаценты имела губчатый вид, как правило серо-красного цвета, в ворсинчатом хорионе почти во всех плацентах (6 из 7) обнаруживались плотные беловатые участки разных размеров, как в периферических, так и центральных зонах плацентарного диска, а также мелкие и крупные кровоизлияния различной давности.

Гистологическое исследование последов этой группы выявило изменения, присущие каждой из этих инфекций. Наряду с этим были достаточно значительными и неспецифические изменения, обусловленные расстройствами кровообращения (тромбы, отложения фибрина, кровоизлияния и некрозы ворсин). Воспалительная инфильтрация имела полиморфный характер. В основном она состояла из лимфоцитов, однако здесь имелись и другие клетки (лейкоциты, макрофаги, а также плазмоциты). В ворсинчатом хорионе, наряду с заметной фибробластической реакцией стромы, очаговым склерозом ворсин и редукцией кровеносного русла, наблюдались группы

незрелых ворсин с рыхлой стромой и центрально расположенными сосудами.

Морфометрическое исследование. Количественная оценка поражений последов этой группы выявила достаточно выраженные альтеративные изменения в базальной пластинке (2,7—2,6). В хорионе и амнионе они были значительно слабее (1,28-0,95 и 2,1-0,5 соответственно). Они существенно не отличались от группы сравнения, в которой в данном случае служили тройные инфекции той же этиологии. Некоторым исключением являлась группа парагрипп — РС — микоплазмоз — грипп и адено — РС — герпес — грипп, где имелись более распространенные некрозы, в особенности в базальной пластинке (3,0 и 2,5) в отличие от группы сравнения (1,0 и 1,5). В ворсинчатом хорионе такой закономерности отмечено не было.

Воспалительная инфильтрация наиболее выраженной была в базальной Пластинке (2,1) и менее значительной в ворсинчатом хорионе и межворсинчатых промежутках (1,11 и 1,2 соответственно). Внутри группы с четырьмя инфекциями она была наиболее значительной в ворсинчатом хорионе при сочетании адено — РС — микоплазмоз — грипп (2,0), что намного выше, чем при трех инфекциях той же этиологии. В той же группе клеточные воспалительные реакции были также наиболее выраженными (2,6).

Отчетливыми были проявления подострого и хронического воспаления во всех структурах органа (в базальной пластинке они составили 0,66-0,55, ворсинчатом хорионе — 0,66-0,41 и оболочках 0,33—0,16). Такого рода изменения обнаруживались и во всех вариантах тройных инфекций, а также при моногриппе и мономикоплазмозе. Хотя в последнем варианте они были менее значительными.

Геморрагические проявления отмечались во всех участках плаценты и были довольно выраженными. При тройных инфекциях они также были значительными, но не в такой степени распространенными, а при моноинфекциях геморрагические проявления отмечались лишь при микоплазмозе и гриппе.

Во всех частях последа наблюдалось отложение фибрина и кальция примерно в той же степени, что и при тройных сочетанных инфекциях.

Морфометрическое исследование микроциркуляторного русла выявило в этой группе умеренное число бессосудистых ворсин (13,3%), не превышающее или даже меньшее по сравнению с их содержанием при тройных инфекциях и моногриппе и микоплазмозе. Число ворсин с избыточной васкуляризацией также было достаточно высоким — 20,4% и в части подгрупп было выше, чем при тройных микст-инфекциях. Следует отметить умеренное раз-

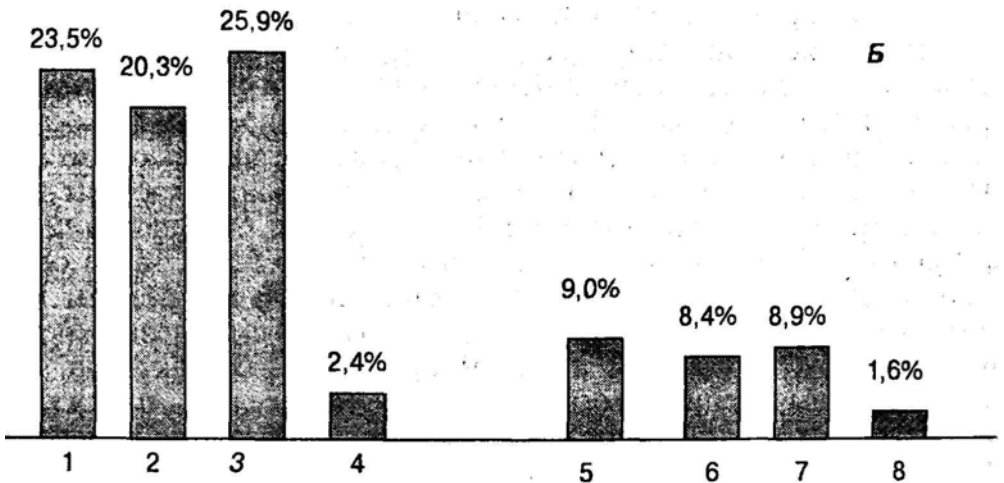
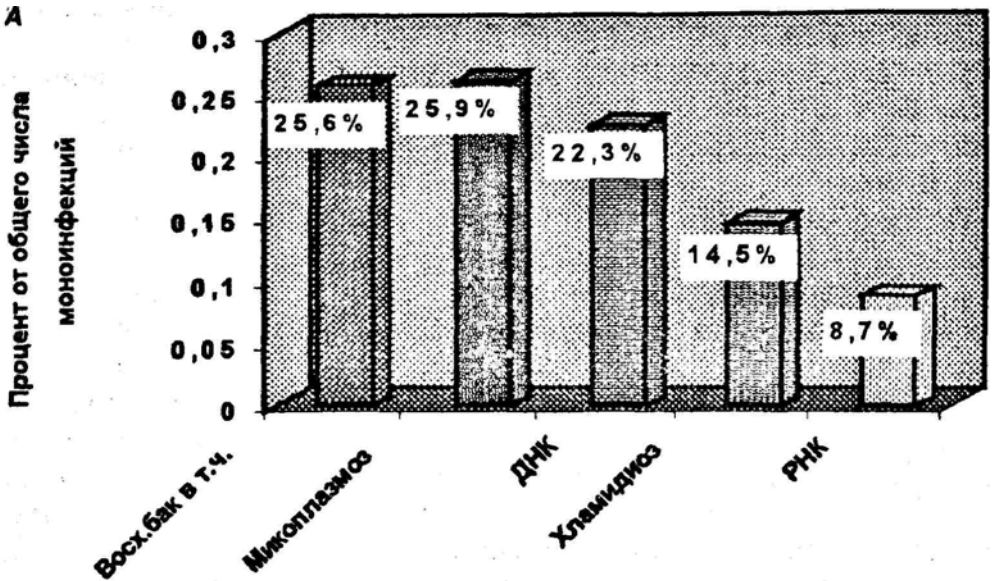
витие СКМ в среднем во всей группе и особенно при вариантах сочетания парагриппа — РС — микоплазмоз — грипп и адено — РС — герпес — грипп (29 и 47% соответственно). Однако процентное содержание ворсин с синцитиальными узлами было достаточно высоким — 65,8% по сравнению с тройными инфекциями той же этиологии (42,7-62%). Число клеток Лангханса в среднем на группу было 15,7%, а при сочетанных инфекциях (адено — РС — микоплазмоз) и при моногриппе было даже большим (29% и 19,3% соответственно). На основании изложенного можно говорить о достаточных компенсаторно-приспособительных процессах плаценты в случаях четырех инфекций, а также о значительном повреждении микроциркуляторного русла и развитии недостаточности ее как проявлении декомпенсации, обусловленной нарушениями кровообращения.

Вирусологическое исследование. Уровни антител в крови матери, плода и амниотической жидкости в случаях четырех сочетанных инфекций в системе мать — плацента — плод были сопоставлены с титрами их при моноинфекции. Обнаружено, что у матери они были в среднем примерно одинаковыми и имели низкие значения (от 1:2,8—1:6,3 до 1:2,0—1:9,4). В крови плода титры антител были выше, чем при моноинфекциях той же этиологии к РС, гриппу и герпесу (1:43,3; 1:80,4 и 1:50,0 в случаях микст-инфекций и 1:25, 1:21,9 и 1:17,5 при соответствующих моноинфекциях). Имелось также соответствие между уровнями антител в крови ребенка и амниотической жидкости при моно- и микст-инфекциях. Их возрастание в амниотической жидкости было обнаружено к тем же возбудителям, что и при моноинфекциях. Сравнить уровни антител при трех и четырех инфекциях одинаковой этиологии не удалось из-за малого числа наблюдений.

В этой группе последов был выявлен интерферон, который имел свойства α -вирусного в 57,1% и в 42,9% — плацентарного. Титры α -вирусного интерферона составили 32 ед/мл, а плацентарного — 72,4 ед/мл. В отличие от этого при тройной микст-инфекции весь интерферон имел свойства плацентарного.

Антигены вирусов и микоплазм в этой группе чаще выявлялись в базальной пластинке.

Клинические данные. У 42,8% женщин выявлена высокая степень пренатального риска. Столько же было беременных со средним уровнем факторов риска. 14,2% женщин имели низкую степень пренатального риска. У 3 из 7 женщин этой группы отмечены ОРИ в разные сроки беременности, в том числе повторные. У 5 женщин наблюдались различные осложнения течения беременности (71,4%) и родов. 5 женщин родоразрешились в срок, 1 раз — преждевременно. 1 раз роды были запоздалые. В одном случае роды закон-



- 1 – Две инфекции в сочетании с микроплазмами; 2 – Две инфекции в сочетании с хламидиями; 3 – Две инфекции в сочетании с бактериями; 4 – Вирусные;
 5 – Три инфекции в сочетании с микроплазмами; 6 – Три инфекции в сочетании с хламидиями; 7 – Три инфекции в сочетании с бактериями; 8 – Четыре инфекции

Рис. 49. Суммарные данные по этиологии плацентитов по результатам скринингового исследования в Санкт-Петербурге в 2000 г. А. Частота моноинфекций. Б. Этиология сочетанных плацентитов

чились рождением мертвого плода; двое детей родились с пренатальной гипотрофией.

Трое детей родились в состоянии средней тяжести (оценка по Апгар была от 7/7 до 8/9). Отмечались также симптомы угнетения ЦНС и большая первичная потеря массы. В неонатальном периоде у 1 ребенка был выявлен конъюнктивит.

Таким образом, проведенное исследование показало возможность поражения последа 4 разными возбудителями, которые вызывали в органе специфические изменения. Было установлено, что хотя воспалительный процесс и приобретает прогрессирующее течение, однако параллельно развиваются компенсаторно-приспособительные реакции, которые в наших наблюдениях оказались более выраженными, чем при трех инфекциях. Вместе с тем неспецифические изменения, связанные с некрозом ворсинчатого хориона и расстройствами кровообращения в плаценте могут приводить к декомпенсации плаценты и заканчиваться мертворождением. Следует также отметить, что во всех случаях одна из 4-х инфекций развивалась незадолго до родов, о чем свидетельствует наличие в плацентах вирусного интерферона, а также наличие острых изменений, выявляемых морфологическими методами.

В последние годы при анализе результатов скрининговых исследований последов в Санкт-Петербурге подтверждены данные о большой частоте смешанной этиологии инфекционных поражений последов, доля которых в среднем по городу составляет около 37%. Следует, однако, отметить значительные колебания частоты смешанных инфекционных поражений последа при обследовании материалов из разных родильных домов (от 8% до 63%), что с одной стороны связано с объективными обстоятельствами (разным контингентом родильниц, различными лабораторными возможностями), но с другой стороны и рядом субъективных факторов, связанных с выявлением ограниченных нетяжелых поражений, обусловленных несколькими возбудителями. Суммарные результаты определения этиологии плацентитов в Санкт-Петербурге приведены на рис. 49.

Глава 3

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ

Оценка морфофункционального состояния плаценты является одним из наиболее важных критериев, который позволяет выяснить роль патологии в системе мать — плацента — плод в прогнозе для плода. В настоящее время, по нашим представлениям, морфофункциональная характеристика последа должна включать оценку нарушений кровообращения, проявлений компенсаторных процессов, иммуноморфологических сдвигов, эндокринной функции, а также состоятельности плацентарного барьера. К сожалению, в практической работе об эндокринной функции плаценты судят почти исключительно по уровню гормонов (прежде всего хорионического гонадотропина) в крови, а данных о морфологических эквивалентах этой функции недостаточно. Литература имеющая отношение к этому вопросу впервые в нашей стране была обобщена А. П. Миловановым (1999), но приводимые в его руководстве сведения трудно использовать в практической работе. К сожалению, в доступной литературе отсутствуют и подходы к адекватной оценке функций плацентарного барьера при рутинных исследованиях.

3.1. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕДА

В настоящее время принято рассматривать недостаточность плаценты как синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в ней и характеризующийся неспособностью плаценты поддерживать адекватный обмен между организмом матери и плода (Калашникова Е. П., Федорова М. В., 1979). А. П. Милованов (1999) в качестве определения понятия плацентарная недостаточность дает еще более общую формулировку: «плацентарная недостаточность — это острый или хронический клинико-морфологический симптомокомплекс, возникший как результат сочетанной

реакции плода и плаценты на различные нарушения материнского организма». Представляется, что это определение с наибольшим успехом может быть отнесено к понятию «патология последа».

Формирование представлений о недостаточности плаценты также складывалось постепенно. Прежде всего было установлено значение весовых показателей плода и плаценты, хотя они весьма приближительны. Существует также весо-ростовой коэффициент, у доношенных детей он должен быть меньше или равен 57. Масса плаценты, по данным разных исследователей, варьирует в широких пределах: от 340 до 550 и даже 600 г., в связи с этим ее оценка должна проводиться в сопоставлении с массой плода. Для этого предложены плацентарно-плодный или плодно-плацентарный индексы, которые, однако, различаются по данным разных исследователей. Так, Э. Говорка дает в качестве нормы значение плацентарно-плодного индекса 0,12-0,18, и плодно-плацентарного — 6—8, в то время как Н.И. Цирельников (1980) приводит несколько иные параметры: масса плаценты — $527 \pm 0,18$, плацентарно-плодный индекс - $0,14 \pm 0,01$.

По представлениям авторов прежних лет макроскопическая характеристика недостаточности плаценты проявлялась в наличии в ней инфарктов и участков тромбоза в разных зонах плацентарного диска. Однако отсутствие корреляции между этими морфологическими находками и степенью выраженности гестоза и состоянием новорожденных снижает диагностическую ценность данных изменений.

Поэтому неоднократно делались попытки дать функциональную оценку основных структур органа. Весьма важное значение в исследованиях прежних лет придавалось состоянию кровеносного русла плаценты. Так, существенное внимание уделялось расширению сосудов ворсинчатого хориона, дистрофическим изменениям в стенках сосудов, утолщению стенок капилляров, липидозу и склерозу артерий.

Кроме изменений сосудистого русла, важное значение в развитии недостаточности органа имеет и эпителиальная реакция в виде образования синцитиальных узлов, пролиферации ЦТ. По данным Э. Говорка (1970), превышение ядер цитотрофобласта более 20 на сто ядер синцитиотрофобласта свидетельствует о гипоксии плода. В то же время Н. И. Цирельников (1980) дает несколько другие цифры: $26,8 \pm 1,2$.

Для количественной характеристики состояния сосудистого русла в плацентах были предложены многочисленные методы. Так, К. Gansen (1979) предложил методику измерения объема ворсин. Р. Б. Ходжибаева (1979) разработала оценку фето-плацентарной системы при преждевременной отслойке плаценты с использова-

нием целой группы показателей макро- и микрометрического характера. Степень мобилизации компенсаторно-приспособительных механизмов оценивалась по относительному содержанию в ворсинах субэпителиально расположенных капилляров, резорбционно-плацентарной поверхности в ворсинах, соотношению эпителиального покрова, стромы ворсин и их сосудов. Ею было показано, что большое число ворсин с субэпителиально расположенными сосудами способствует доношиванию беременности в тех случаях, когда происходит уменьшение резорбтивной поверхности плаценты. Важность морфометрического исследования плацент на валовом материале подчеркивает и А. И. Брусиловский (1970). Вместе с тем ряд исследований показывает, что для получения правильных выводов должны быть использованы адекватные морфометрические характеристики. G. Schweikart и P. Kauffmann (1983) выявили три типа ворсин с нарушением васкуляризации: крупные ворсины, мелкие ворсины и ворсины обычных размеров, но с малым числом сосудов. Авторы делают вывод, что при любом варианте нарушения васкуляризации отмечается увеличение проницаемости плацентарного барьера. А. И. Брусиловским (1970) было показано, что активность плаценты в разных участках плацентарного диска не одинакова. Н. И. Цирельников (1979) отметил влияние экологических условий на состояние сосудистого русла плаценты, а А. И. Даниленко (1984) подчеркнул значение многоплодной беременности для развития недостаточности плаценты.

Морфологические структурные изменения в плаценте неразрывно связаны с характером ее сложных и многообразных функций. Вместе с тем единая общепризнанная клинко-морфологическая характеристика плацентарной недостаточности в настоящее время отсутствует. W. W. Hopker, B. Ohlendorf (1979) на основании сопоставления морфологических находок в плаценте с клиническими данными сделали попытку создать морфологическую классификацию плацентарной недостаточности. Для определения состояния зрелости плаценты авторы использовали показатели диаметра ворсин, число капилляров и синусоидов, образование синцитиальных узлов, периваскулярный фиброз. По их мнению, первичное нарушение созревания проявляется задержкой или неравномерностью развития ворсин. Вторичные изменения, как полагают авторы, могут иметь компенсаторный или реактивный характер, они проявляются ангиоматозом или облитерирующей ангиопатией. По их мнению, острая плацентарная недостаточность возникает в результате нарушения децидуальной перфузии, что приводит к дыхательной недостаточности плода. В то же время хроническая недостаточность, как полагают авторы, связана в основном с соматической или

эндокринной патологией матери, которая приводит к недостаточному питанию плода.

V. Salvatierra et al. (1979) для оценки плацентарной недостаточности используют несколько критериев. Среди них такие, как число концевых ворсин на одну стволую, число бессосудистых ворсин, число «оголенных» ворсин, в том числе концевых, степень гиперемии и т. д. Сопоставляя данные морфометрии плаценты с оценкой новорожденного по шкале Апгар, авторы выявили, что при отсутствии патологических изменений у 85% новорожденных отмечается хорошее развитие, при наличии 1 признака — оно отмечается у 47%, двух — у 19%. Наличие трех компонентов рассматривается как умеренная плацентарная недостаточность, а выявление 4 и более патологических признаков обозначается как тяжелая плацентарная недостаточность.

Среди отечественных акушеров наиболее распространена точка зрения, что плацентарная недостаточность является клиническим синдромом, отражающим патологические процессы в маточно-плацентарной и плацентарно-плодной частях плаценты, приводящим к замедлению развития и роста плода (Савельева Г. М. и др., 1991). При этом подчеркивается нежелательность прямого отождествления плацентарной недостаточности с морфологическими изменениями.

Широко известны работы по плацентарной недостаточности немецкой школы плацентологов. Так, К. Kloss, M. Vogel (1974) определяли плацентарную недостаточность как неспособность плаценты поддерживать адекватный обмен между матерью и плодом и выделяли острую, подострую, хроническую дыхательную и метаболическую формы. Острая плацентарная недостаточность характеризуется развивающимися в течении нескольких часов нарушениями функции плаценты вследствие обширного кровоизлияния или ее отслойки. Она чаще всего ведет к острой гипоксии плода, в том числе к интранатальной гибели. Подострая плацентарная недостаточность развивается в течение нескольких дней и характеризуется меньшими по размерам зонами кровоизлияний и тромбами различной давности в межворсинчатом пространстве. У плода отмечается внутриутробная гипоксия и развивается относительная гипотрофия. Хроническая дыхательная недостаточность характеризуется длительным нарушением диффузии газов на уровне плацентарного барьера, обычно связываемым с незрелостью ворсин. Микроскопически для этой формы характерны незрелые ворсины без СКМ и синцитиальных почек, очаги некроза. У плода при этом наблюдается латентная форма гипоксии. Хроническая метаболическая недостаточность представляет собой длительное нарушение функции плаценты с компенсаторным приростом ее массы, патологической незрелостью и склерозом ворсин, кровоизлияниями и

обширными псевдоинфарктами. Для плода характерна внутриутробная гипотрофия. Несмотря на логичное построение эта классификация широкого практического использования не получила.

В 1986 г. М. Vogel опубликовал новую классификацию плацентарной недостаточности с подразделением ее на латентную плацентарную дисфункцию, манифестную и хроническую плацентарные недостаточности. Каждая разновидность может быть трех степеней: минимальной, средней и выраженной. Латентная плацентарная дисфункция морфологически характеризуется разной степени незрелостью ворсин, недостаточным для срока беременности объемом плаценты, фибриноидными депозитами, облитерирующими эндангиопатиями. Манифестная плацентарная недостаточность характеризуется острыми плацентарными нарушениями. Подчеркивается, что ее проявления могут быть как на фоне латентной плацентарной дисфункции, так и хронической плацентарной недостаточности. Хроническая плацентарная недостаточность морфологически характеризуется малой для срока плацентой, хроническими циркуляторными изменениями, нарушением созревания ворсин и фиброзом их стромы, фибриноидными депозитами, паренхиматозным плацентитом. К сожалению, эта классификация не содержит клинико-морфологических сопоставлений.

В нашей стране наибольшую известность имеет классификация предложенная М. В. Федоровой и Е. П. Калашниковой (1986), согласно которой выделяется первичная плацентарная недостаточность, возникающая до 16 недели беременности и вторичная плацентарная недостаточность, проявляющаяся в более поздние сроки. Первичная плацентарная недостаточность развивается под влиянием генетических, эндокринных и инфекционных факторов и морфологически проявляется в виде пороков развития последа, дефектов васкуляризации и нарушения созревания хориона, прерывания беременности и гибели продукта зачатия в течение первого триместра беременности. Вторичная плацентарная недостаточность развивается уже в сформированной плаценте и подразделяется на острую (нарушения маточно-плацентарного кровообращения) и хроническую, связываемую с самыми разнообразными повреждающими факторами. По состоянию компенсаторно-приспособительных механизмов хроническую плацентарную недостаточность было предложено подразделять на абсолютную (несовместимую с жизнью плода) и относительную.

В самое последнее время А. П. Миловановым (1999) была предложена собственная классификация плацентарной недостаточности, включающая раннюю эмбриоплацентарную недостаточность и плацентарную недостаточность во 2 и 3 триместрах. Ранняя эмбриоплацентарная недостаточность по А. П. Милованову может харак-

теризоваться бластопатиями и патологией имплантации, ранней патологией последа и органогенеза эмбриона, включая спонтанные выкидыши и замершую беременность в течение 1 триместра.

Плацентарная недостаточность во 2 и 3 триместрах делится на две группы: острые и подострые формы и хронические формы, каждая из которых подразделяется на три степени. Острые и подострые формы могут быть обусловлены нарушением маточно-плацентарного или плацентарно-плодного кровообращения. Хронические формы подразделяются на преимущественно маточно-плацентарные, изолированные плацентарные и преимущественно фетоплацентарные.

Данная классификационная схема разработана с учетом данных инструментального клинического исследования кровотока (доплерометрии и УЗИ) и, возможно с небольшой терминологической коррекцией, может быть положена в основу современных взглядов на патогенез происходящих нарушений. Вопрос о возможности ее реального использования в диагностической работе может быть решен лишь после апробации в практических условиях. Необходимо отметить, что ее применение возможно только при условии наличия возможностей сопоставления результатов клинико-инструментальных и морфологических методов исследования. К сожалению, эта схема игнорирует важнейший для судьбы плода вопрос о наличии и степени выраженности компенсаторных изменений в последе. Кроме того, на наш взгляд целесообразно четко разграничивать неспецифические проявления недостаточности и компенсации и конкретные нозологические формы, такие как *breus mole*, матка Кувелера, также рассматриваемые А. П. Миловановым в разделе плацентарная недостаточность.

Вместе с тем, несмотря на многочисленные работы в которых подробно разбираются морфологические проявления недостаточности плаценты, далеко не все причины, которые могут привести к развитию плацентарной недостаточности в настоящее время могут считаться установленными. Как правило исследователи ограничиваются довольно узким кругом патологии периода беременности, сахарным диабетом и гемолитической болезнью новорожденных, тогда, как роль инфекционной и, в особенности, вирусной патологии плаценты в возникновении недостаточности, развитии и срыве компенсаторных реакций по-прежнему остается неизвестной. Для установления вида плацентарной недостаточности необходимо учитывать срок гестации, массу плода и плаценты, плацентарно-плодный индекс, оценку ребенка по Апгар, патологию беременности (гестозы, угрозу прерывания) и родов (слабость родовой деятельности, раннее излитие околоплодных вод, отслойка плаценты и т. д.).

Многолетний опыт практической работы кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии и отдела детской патологии ГПAB позволил предложить (Цинзерлинг В. А. и соавт., 1998) собственную классификацию поздней плацентарной недостаточности, которая на протяжении уже нескольких лет успешно используется в работе всех перинатальных отделений Санкт-Петербурга. Разрабатывая данную классификацию мы исходили из следующих положений. Под термином плацентарная недостаточность мы понимаем комплекс неспецифических изменений приводящих к нарушению кровообращения. Наиболее часто ее развитие связано с разнообразными инфекционными поражениями. Оценка недостаточности должна быть возможной с учетом тех скудных клинических и лабораторных данных, которые получает патологоанатом в направлении вместе с последом. Оценка функционального состояния последа должна быть возможной в условиях скринингового исследования и способствовать прогнозированию состояния новорожденного, учитывать компенсаторные процессы.

Нами были разработаны и внедрены в практическую работу критерии для морфологической диагностики следующих видов функционального состояния плаценты:

1. Компенсированное состояние (плацента без патологии). Нормальные антропометрические и функциональные показатели ребенка (масса 3000-3500 г, Апгар 8-10), нормальная масса плаценты (500—550 г), незначительные инволютивно-дистрофические изменения в последе / + /, зрелый тип ворсин, умеренная гиперемия ворсинчатого хориона. Отсутствие любой патологии в акушерском и гинекологическом анамнезе, во время настоящей беременности и в родах.

2. Острая недостаточность. Масса плаценты и ребенка значительно больше гестационного возраста. Ворсины зрелые. Слабо выраженные инволютивно-дистрофические изменения на фоне развитых компенсаторных реакций, в первую очередь васкуляризации ворсин и большого числа СКМ.

Проявлениями острой недостаточности является диффузная гиперемия, связанная с парезом сосудов, распространенные очаги кровоизлияний и крупные ретроплацентарные гематомы. Макроскопически характерно зеленое окрашивание оболочек и багрово-синюшный цвет ткани плаценты. Показатели по Апгар — низкие. Риск для ребенка: гипоксия из-за острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения / ++, +++/, нарушение адаптации вследствие резкого прекращения благоприятных условий для развития плода / ++, +++/, ВУИ, вызванные возбудителями с внутриклеточным размножением /+/. Инфицирование этими возбудителями

телями наиболее вероятно из родовых путей вследствие аспирации во время родов, обусловленной гипоксией плода. Поэтому проявления ВУИ после рождения — минимальные.

3. Хроническая компенсированная недостаточность. Масса ребенка соответствуют гестационному возрасту, масса плаценты нормальная или несколько увеличена. В плаценте обнаруживаются умеренно выраженные инволютивно-дистрофические и компенсаторно-приспособительные процессы. В акушерском и гинекологическом анамнезе, а также во время настоящей беременности отсутствие тяжелых отклонений. Оценка по Апгар 8/9. Течение родов без особенностей. Риск для матери и ребенка отсутствует.

4. Хроническая недостаточность с острой декомпенсацией. При наличии нормальной массы плаценты и нормальных антропометрических показателей ребенка, умеренно выраженных инволютивно-дистрофических и компенсаторно-приспособительных процессах отмечаются острые очаговые нарушения кровообращения (парез сосудов, кровоизлияния). Оценка по Апгар 7/8 или 8/9. Риск для ребенка по гипоксии — /+/. Во время родов возможно инфицирование вследствие аспирации, обусловленной гипоксией, как при острой недостаточности. В этом случае риск по ВУИ — /+/. Если беременность протекала с угрозой прерывания, то возможно и гематогенное инфицирование. В этом случае риск по ВУИ увеличивается — /++/.

5. Хроническая субкомпенсированная недостаточность. Может иметь морфологические проявления двоякого рода, которые зависят от вида патологии матери. Ее наиболее существенным признаком является увеличенная масса плаценты при нормальных или пониженных антропометрических показателях ребенка. Микроскопически при слабых инволютивно-дистрофических изменениях отмечаются очаговые или диффузные нарушения созревания ворсин (наличие эмбриональных, промежуточных незрелых и зрелых ворсин), утолщение СКМ. Средний уровень показателей по Апгар 5/7 баллов. В случаях нарушения созревания ворсин с преобладанием бессосудистых нарушаются все функции плаценты, которые приводят к трансплацентарному распространению ВУИ. Риск по ВУИ — /+, ++, +++/, отставание в развитии — /+, ++/, нарушение адаптации — /+, ++, +++/.

6. Хроническая декомпенсированная недостаточность (постепенно нарастающая). Микроскопически отмечаются резко выраженные инволютивно-дистрофические изменения (большое количество фибриноида, псевдоинфаркты, кальциноз, склероз ворсин, редукция сосудов) при слабо выраженных компенсаторных реакциях с преобладанием клеточных. Макроскопически плацента уменьшена в размерах, с очаговыми уплотнениями, большим количеством каль-

цификатов и инфарктов. Такая форма недостаточности плаценты сочетается с внутриутробной гипотрофией плода и может заканчиваться его антенатальной гибелью. Риск по ВУИ из-за нарушения барьерной функции плаценты — /+++/, отставание в развитии — /+++/, иммунодефицитное состояние — /+++/. При наличии восходящей бактериальной инфекции и гнойного воспаления в амниотической оболочке значительный риск бактериального инфицирования ребенка / +, ++, +++/, который может реализоваться в виде пневмонии, энтероколита, сепсиса и зависит от тяжести поражения. В случаях инфицирования околоплодных вод возбудителями с внутриклеточным размножением (микоплазмы, хламидии, вирусы герпеса) возможен риск по конъюнктивиту, дерматиту, а у девочек — вульвовагиниту.

3.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ

В настоящем разделе приводятся результаты специального морфометрического исследования последов при инфекционных плацентитах разной этиологии в сравнении с состоянием плодов/новорожденных.

Для изучения абсолютной недостаточности была выбрана группа последов плодов, погибших антенатально, а в качестве сравнения использованы группы плацент, где плоды погибли интранатально или в раннем неонатальном периоде.

3.2.1. ГРУППА С АНТЕНАТАЛЬНОЙ СМЕРТЬЮ ПЛОДОВ

В этой группе был изучен 31 послед, в том числе 18 последов плодов, родившихся недоношенными в разные сроки беременности (от 29 до 36 нед). Сюда же для сравнения вошли 5 плацент от поздних выкидышей на 20-26 нед. 8 последов было от плодов, родившихся в срок и 5 — при запоздалых родах.

Макроскопическая характеристика. Масса плацент недоношенных плодов, погибших антенатально, составлял 297 г. Объем их в среднем равнялся 308 см³, удельная масса была близкой к единице (0,92), а плацентарно-плодный индекс на верхней границе нормы. Следует, однако, отметить, что массы последов на ранних сроках беременности в этой группе были выше средней статистической нормы, а в более поздние сроки оказывались ниже нормы. Средняя

масса плодов в этой группе составила 1936 г, причем у 10 из 18 масса была ниже нормы для данного срока беременности. Кроме того, 5 из этих плодов отставали и по длине тела.

Макроскопические изменения были неспецифичными. Так, в 4 наблюдениях отмечались дольки различных размеров, в 3 на материнской поверхности были видны очаговые беловатые утолщения, а в 7 последах в ворсинчатом хорионе обнаруживались плотные белые очаги разных размеров и ишемические инфаркты. В 2 случаях обнаружено утолщение оболочек. В 2 последах оболочки имели зеленоватое окрашивание. Из остальных изменений следует отметить краевое прикрепление пуповины (5 случаев). Кроме того определялись как свежие, так и старые кровоизлияния в разные участки органа (13 случаев). Чаще орган имел серо-розовый цвет, однако в 5 наблюдениях плацента была интенсивно красной.

Поражения последов в этой группе (антенатально погибшие плоды) в половине наблюдений (9 из 18) были обусловлены моноинфекцией, а в остальных — сочетанной. Наиболее часто в качестве возбудителя определялся ВПГ-1 и 2 типа как в одиночных, так и в сочетанных инфекциях.

При *гистологическом исследовании* выявлены в большей степени черты хронического воспаления. Сосуды значительной части ворсин были утолщены, просвет их сужен, частью облитерирован. Встречались также крупные незрелые ворсины, в которых отсутствовали сосуды, а строма была представлена грубоволокнистой соединительной тканью (рис. 50). Кроме того, в ворсинчатом хорионе определялись крупные конгломераты ворсин разных размеров (рис. 51), иногда спаянные фибрином. В таких ворсинах отмечались некробиотические изменения.

Морфометрическое исследование последов этой группы выявило значительные изменения ворсинчатого хориона с прогрессирующим течением виллузита, наличием в строме лимфоцитарной инфильтрации, выраженной фибробластической реакции (1,46, 1,8 и 1,38 соответственно), отмечались также склероз и гиалиноз ряда ворсин. Характерным было утолщение стенок как мелких, так и крупных сосудов ворсин с сужением и облитерацией их просветов. Кроме того, были выражены воспалительные изменения, а также отложения фибрина в интервиллезном пространстве (2,6, 1,15 и 0,53 соответственно).

В ворсинчатом хорионе выявлено высокое содержание бессосудистых ворсин (в среднем 49,8%). Следует отметить, что в центральных участках плацент содержание бессосудистых ворсин было выше, чем в периферических. Низкими было также число ворсин более чем с 5 капиллярами. В среднем на группу они составили 9,0%. Причем значительная их часть располагалась в центре ворсин,

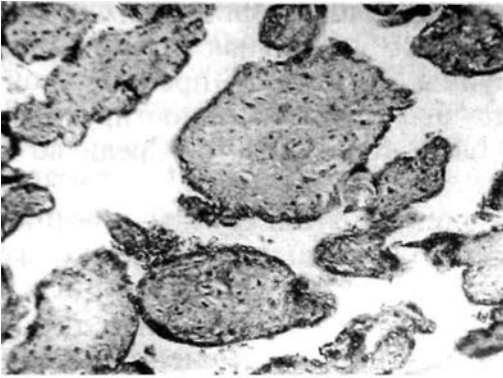


Рис. 50. Склероз стромы ворсин при герпетическом плацентите. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 135

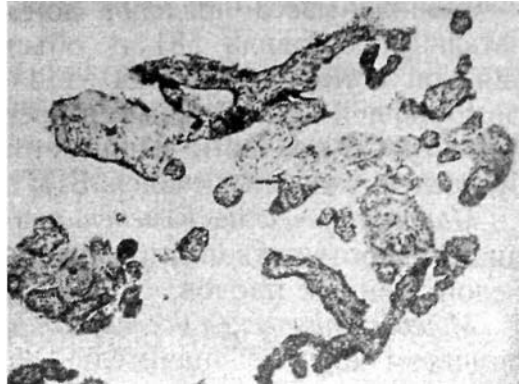


Рис. 51. Мелкие фибрированные ворсинки при микоплазменном плацентите в случае антенатальной смерти плода. Окраска г.-э. Ув. 135

в связи с чем СКМ содержались лишь в 16,1% ворсин. Необходимо также отметить, что как число ворсин, содержащих свыше 5 капилляров, так и число ворсин с СКМ значительно колебалось в разных наблюдениях. В отдельных плацентах оно было значительным даже у глубоко недоношенных плодов. Этот факт может свидетельствовать об ускоренном созревании плаценты при ее инфекционном поражении. Создавалось впечатление, что развитие капиллярной сети ворсин происходит вначале на периферии плацентарного диска, а затем по мере созревания органа, и в центральных участках.

Среднее содержание синцитиальных узлов в плаценте составило 43%, однако в отдельных наблюдениях имелись значительные отклонения от средней величины. С увеличением срока беременности наблюдалось и возрастание числа синцитиальных узлов от 16,5% до 55,5%. При этом возрастало процентное содержание ворсин с крупными синцитиальными узлами. Число клеток Лангханса в среднем составило 23,7% от ядер СТ и находилось в прямой зависимости от процентного содержания синцитиальных узлов в ворсинах. В ранние сроки оно было выше (31-33,5%), а при увеличении продолжительности беременности снижалось в отдельных наблюдениях до 19,5%. Таким образом, при инфекционных поражениях плаценты, закончившихся антенатальной гибелью плода, имелись некоторые компенсаторно-приспособительные реакции, однако их выраженность оказалась недостаточной для обеспечения жизнеспособности плода. В целом функциональное состояние плаценты в большинстве наблюдений могло быть оценено как хроническая субкомпенсированная недостаточность.

Средняя масса последов доношенных плодов, погибших антенатально составила 581 г, объем 425 см³, удельная масса была близкой к норме. 3 плода этой группы родились с пренатальной гипотрофией. Так же как и в предыдущей группе, диагностируемые инфекции в половине наблюдений были сочетанными. Среди возбудителей чаще встречался ВПГ.

Микроскопические изменения в плацентах этой группы принципиально соответствовали вышеописанным у антенатально погибших недоношенных плодов.

Морфометрическое исследование очагов поражения выявило в ворсинчатом хорионе значительные деструктивные изменения (1,8 и 2,7), а также проявления острой, подострой и хронической клеточной воспалительной реакции (1,4, 1,2 и 1,1). В межворсинчатом пространстве также были отмечены отложения фибрина (0,7), кальция (0,8), кровоизлияния (1,3), воспалительные инфильтраты (0,28).

В ворсинчатом хорионе выявлено большое число бессосудистых ворсин — 57,8%, которое превышало даже их количество в последах недоношенных плодов и было обусловлено не столько наличием незрелых ворсин, сколько вторичной редукцией сосудистого русла в результате инфекционного процесса. Число ворсин с более чем 5 капиллярами, было невелико — 5,6% и значительно ниже, чем у недоношенных плодов (9,0%). Процентное содержание СКМ находилось в прямой корреляции с числом сосудов в ворсинах и было в среднем 13,7%, то есть примерно столько же, как и в плацентах недоношенных плодов. Число же синцитиальных узлов и клеток Лангханса оказалось выше, чем в плацентах недоношенных плодов (51,0 и 43,0% соответственно для СКМ и 30% и 23,7% для клеток Лангханса).

В ворсинчатом хорионе плацент переношенных плодов отмечался меньший уровень бессосудистых ворсин (25,0%), в них оказалось большим число ворсин, содержащих более 5 капилляров (25,4%) и СКМ (36,7%). Число клеток Лангханса также было более низким по сравнению с предыдущими группами (доношенных и недоношенных плодов). Следует отметить, что в этих последах число ворсин, содержащих синцитиальные узлы было примерно таким же, как в группе плодов родившихся в срок (48,4%). Однако масса этих плодов, хотя и была несколько выше, чем в группе доношенных, но оказалась ниже нормы, и у двоих плодов была ниже 3000 г. Длина плодов также была несколько меньше нормы.

Количественная оценка поражений показала наличие в последах этой группы умеренных как альтеративных (1,12—2,0), так и воспалительных (0,6-0,9-1,4) изменений, а также кровоизлияний (1,2), отложений фибрина и кальция в строме ворсин (0,12 и 1,2). Кроме того, в межворсинчатом пространстве выявлены значительные кро-

воизлияния (2,0), выпадение фибрина (0,4), которое приводило к некрозу ворсин (1,5).

Наличие кровоизлияний в ворсинчатом хорионе (рис. 52) свидетельствовало об остром нарушении компенсации органа. В то же время сниженная масса и длина тела плодов, позволяет высказать мнение о предшествовавшей субкомпенсации плаценты, не вполне достаточной для развития плода.

3.2.2. ГРУППА С ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДОВ

В группе интранатально погибших плодов было изучено 19 последов. 9 плодов этой группы были недоношенными, 7 родились в срок и 3 переносными. Средняя масса плацент в этой группе была 500 г, объем плацент 435 см³, удельная масса органа 1,1. Масса плодов в среднем была 3308 г, а плацентарно-плодный индекс 0,16. Следует отметить, что в этой группе масса плацент недоношенных плодов была высокой (528 г), у них же оказался высоким и плацентарно-плодный индекс (0,24).

Макроскопический вид органа в большинстве наблюдений характеризовался значительной гиперемией, в разных его участках видны крупные кровоизлияния, свертки крови на базальной пластинке больших размеров, проникающие в ворсинчатый хорион (7 раз), крупные кровоизлияния в ворсинчатом хорионе (7 раз), оболочках плаценты (2 раза). В части наблюдений имелось зеленое окрашивание оболочек. В 3 наблюдениях отмечалось краевое прикрепление пуповины, в 1 имелась двулопастная плацента. В разных частях последа в 5 наблюдениях обнаруживались очаги беловатого цвета плотной консистенции.

Гистологическое исследование таких последов обнаружило большое число незрелых ворсин. Крупные кровоизлияния определялись в базальной пластинке и интервиллезном пространстве (рис. 52, 53).

Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявило высокое содержание бессосудистых ворсин (31,5%), однако оно было достоверно ниже, чем в группах плодов, погибших антенатально (49,8). У доношенных плодов погибших интранатально эта разница была еще более существенной (11,7%). У антенатально погибших плодов она составляла 57,8%. В то же время в плацентах переносных плодов эта разница оказалась меньшей (17,6% при интранатальной гибели и 25,0% при антенатальной).

Большим по сравнению с вышеразобранными группами было число ворсин с высоким содержанием сосудов, в группе плацент недоношенных плодов оно составило 17,0% (9% у погибших анте-

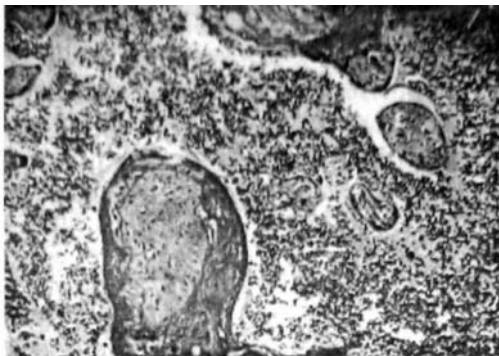


Рис. 52. Массивные кровоизлияния и отложения фибрина в интервиллезном пространстве при микроплазменном плацентите в случае антенатальной гибели плода при переносенной беременности. Окраска г.-э. Ув. 135

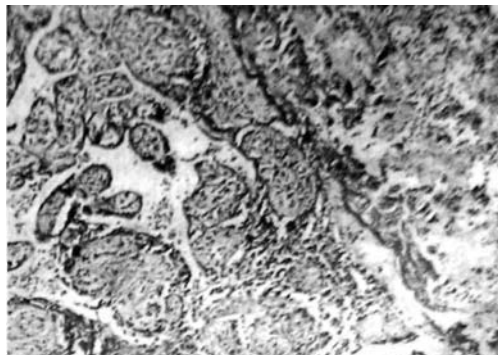


Рис. 53. Кровоизлияния в базальной пластинке и интервиллезном пространстве при интранатальной гибели плода. Окраска г.-э. Ув. 135

натально), в плацентах доношенных плодов 33,7% (5,6% у погибших антенатально), а среди плацент переносенных плодов — 41,8% (25,4% в последах антенатально погибших плодов). Такое же соотношение выявлено и при подсчете ворсин, содержащих синцитиокапиллярные мембраны. В последах недоношенных плодов, погибших интранатально, число ворсин, содержащих СКМ составило 26,3% (по сравнению с 16,1% в группе с антенатальной гибелью). Среди последов доношенных плодов эта разница была еще более существенной — 33,7% и 13,7% соответственно. В последах переносенных плодов разница была меньшей — 41,8% и 36,7% соответственно.

Сопоставление содержания синцитиальных узлов в группах последов антенатально и интранатально погибших плодов выявило незначительную разницу в плацентах как недоношенных плодов (46,8 и 43%), так и у доношенных плодов (59% и 51%) и переносенных плодов (45,2% и 48,4%).

Число клеток Лангханса в плацентах недоношенных плодов, погибших интранатально составило 21,6% (при антенатальной гибели 23,7%). В последах доношенных плодов это число было соответственно 8% и 30%, а в последах переносенных 19,5% и 19%.

Таким образом, в последах плодов, погибших интранатально отмечается большее развитие компенсаторно-приспособительных реакций, по сравнению с последами плодов, погибших антенатально. Смерть плодов в этой группе связана с развитием острой плацентарной недостаточности.

Сопоставляя проявления недостаточности и компенсации в центральных и периферических участках плаценты, можно отметить, что проявления недостаточности были несколько большими в центральных участках последов плодов, родившихся недоношенными. При срочных и запоздалых родах проявления недостаточности и компенсаторно-приспособительные реакции были практически одинаковыми в центре и на периферии плацентарного диска. У недоношенных избыточное число сосудов в ворсинах было соответственно 16% и 20,8%, у доношенных 31% и 53% и у переношенных соответственно 36,6% и 49,8%. Число СКМ в плацентах недоношенных плодов было одинаковым как в центральных так и в периферических участках (26,4% и 26,2%), а среди доношенных оно также было довольно близким (74% и 80% соответственно). В группе плацент переношенных плодов число СКМ было выше в центральных участках (69%) по сравнению с периферическими участками (57%). Образование синцитиальных узлов было более значительным в центральных участках во всех подгруппах (52,3%, 74,0% и 45,2% по сравнению с 46,8%, 59,0% и 49,0% соответственно). Число же клеток Лагханса в этих подгруппах не было закономерным. Таким образом, в изученных плацентах как деструктивные, так и компенсаторные процессы были несколько более выраженными в центральных участках плацент.

Деструктивные изменения в ворсинчатом хорионе были более значительными в плацентах недоношенных и детей родившихся в срок, и менее выраженными в плацентах переношенных плодов (1,7—0,9, 1,4-0,9 и 0,6-0,3). Воспалительные изменения также оказались более значительными в плацентах недоношенных плодов и имели тенденцию к хронизации. У доношенных они были меньшими, в плацентах переношенных изменения носили в основном хронический характер. Достаточно выраженными были нарушения кровообращения в ворсинах и межворсинчатом пространстве во всех группах.

Этиология поражений последов в этой группе была преимущественно микоплазменной (9 из 19) и герпетической (8 из 19). Другие возбудители встречались реже. В 10 наблюдениях отмечалось моноинфекционное поражение.

Таким образом, в группе плацент плодов, погибших интранатально, были выявлены достаточно развитые компенсаторно-приспособительные клеточные и сосудистые реакции. Смерть плодов произошла в большинстве случаев от острой декомпенсации послета. Однако в части случаев состояние плаценты находилось в форме хронической субкомпенсации, о чем свидетельствует гипотрофия плодов (5 из 19).

3.2.3. ГРУППА ДЕТЕЙ, ПОГИБШИХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В этой группе было исследовано 11 последов. Средняя масса плацент составила 365 г, объем — 350 см³, удельный вес — 1,04 и плацентарно-плодный индекс — 0,13. Макроскопический вид последа характеризовался очаговым или диффузным утолщением экстраплацентарных оболочек, краевым или эксцентричным прикреплением пуповины, очаговыми утолщениями в хориальной и базальной пластинках, неравномерным развитием долек плаценты и наличием плотных белых очагов в ворсинчатом хорионе. Наряду с этим выявлялись очаги кровоизлияний различной локализации.

Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявило умеренное число бессосудистых ворсин (18,5% — для недоношенных и 15,4% — для доношенных детей), причем в центральных участках этот процент возрастал (21% и 17, 2% соответственно). Достаточно высоким было содержание ворсин с большим числом сосудов (15,6% — у недоношенных и 32,4% — среди последов доношенных детей). Число СКМ в плацентах у недоношенных детей составил 41,7%, а в последах доношенных детей достоверно выше — 57,6%. Значительным было число ворсин, содержащих синцитиальные узлы в обеих группах (60,7% и 64% соответственно). Число клеток Лангханса в последах недоношенных детей было несколько более высоким, чем в плацентах доношенных детей (18,8% и 13,7% соответственно).

Таким образом, следует отметить, что компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте в большинстве были развиты достаточно, хотя в отдельных случаях они привели к развитию пренатальной гипотрофии (4 из 11). Следует также отметить, что проявления недостаточности были выражены в большей степени в центральных участках плацент (21% и 17,2% бессосудистых ворсин соответственно у недоношенных и доношенных) (рис. 55). Вместе с тем компенсаторные реакции у недоношенных были выражены по-разному. СКМ были больше развиты в периферических участках плацентарного диска (52% и 59,3% у недоношенных и доношенных соответственно). Развитие синцитиальных узлов было более значительным в центральных участках (65% и 56,6% соответственно). Более высоким было и содержание клеток Лангханса (17,8% и 16%). Оба эти факта свидетельствуют о гипоксии в наиболее активных участках плаценты и позволяют говорить о субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности. Исход же для детей обусловлен в этих случаях не только состоянием плаценты, но и наличием у них внутриутробной инфекции.

3.2.4. ПОСЛЕДЫ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ

Для дополнительного изучения роли функционального состояния плаценты в развитии плода была выбрана группа последов детей, родившихся недоношенными с пренатальной гипотрофией, а в качестве группы сравнения использовали последы детей, родившихся недоношенными, но с нормальной массой. Всего было исследовано 18 случаев. Было выявлено, что прямая корреляция между дефицитом массы плода и массой последа отсутствует. Вместе с тем в прямой зависимости находятся несколько показателей. Удельная масса плаценты становится тем больше, чем больше возрастает дефицит массы плода (от 0,88 до 1,23 при нарастании дефицита от 30 г до 1300 г). Коэффициент корреляции был равен в этом случае 0,76 ($p < 0,001$).

Морфометрическое исследование этих плацент выявило тесную связь между числом бессосудистых ворсин и ворсин с избыточной васкуляризацией и удельной массой. Наибольшее число бессосудистых ворсин и соответственно наименьшее число ворсин с избыточной васкуляризацией было обнаружено в плацентах с большей удельной массой (52-50% бессосудистых ворсин и 5-7% ворсин с большим числом капилляров) (рис. 56). Дети в таких случаях имели максимальный дефицит массы (840-750 г).

Синцитиальные узлы в таких плацентах были развиты преимущественно на периферии плацентарного диска (от 62 до 90%), в центральных же участках они имелись в 31-76% ворсин, что свидетельствует о хронической недостаточности плаценты. В то же

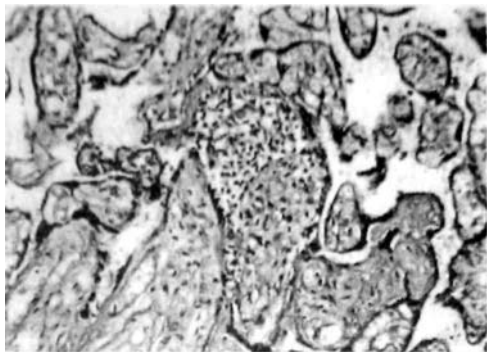


Рис. 54. Очаговая избыточная васкуляризация ворсин и их гиперемия, отложение фибрина в их строме при интранатальной смерти плода в исходе перенесенной беременности. Окраска г.-э. Ув. 135



Рис. 55. Редукция сосудистого русла при герпетическом плацентите, при смерти ребенка на 2 сутки после рождения. Окраска г.-э. Ув. 135

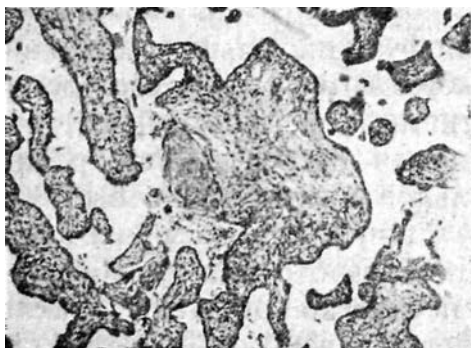


Рис. 56. Склероз стромы ворсин при поражении последа ВПГ-2 при перинатальной гипотрофии плода. Окраска г.-э. Ув. 135

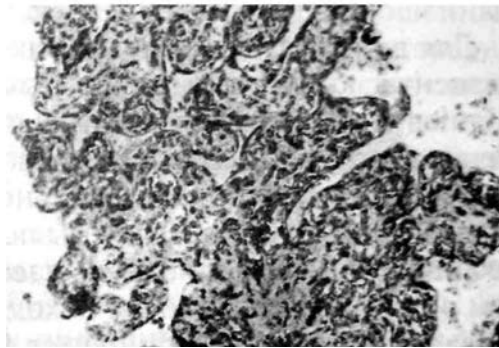


Рис. 57. Компенсаторная васкуляризация ворсин и их умеренная гиперемия при гриппозно-микоплазменном плацентите. Окраска г.-э. Ув. 300

время СКМ встречались в умеренном числе ворсин или их процентное содержание было низким как в центральной части плаценты, так и на ее периферии (от 9 до 42%).

В группе плацент, где недоношенные дети имели нормальную массу соответствующую сроку беременности, подобной зависимости не было выявлено. Этот факт может быть объяснен более тяжелым течением инфекционного процесса, где на смену ускоренного созревания ворсин приходит их фиброзирование и вторичная редукция сосудистого русла.

3.2.5. АНАЛИЗ ГРУПП ПЛАЦЕНТ С РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ СОСУДИСТОГО РУСЛА

Было проведено также сопоставление групп плацент, в которых имелась наибольшая степень развития микроциркуляторного русла, с плацентами, где наблюдалась значительная редукция сосудистого русла ворсин, а компенсаторно-приспособительные реакции развиты минимально (всего 32 наблюдения).

Поражение последов этой группы в 4 случаях было вызвано моноинфекцией и в остальных — сочетанными инфекциями. Из возбудителей чаще всего встречался ВПГ.

Масса последов в этой группе составила в среднем 556,6 г, объем — 525,5 см³, удельная масса в среднем была 1,09, средняя масса плодов — 3306 г, а плацентарно-плодный индекс — 0,14. Все роды были срочными.

В плацентах, где лишь отдельные ворсины (2—7%) не содержали сосудов, число избыточно васкуляризированных ворсин в среднем составило 53,8% (рис. 57). Причем отмечалось периферическое расположение сосудов в ворсинах с наличием большого числа СКМ (79,4%). Синцитиальные узлы имелись в 55,6% ворсин, а число клеток Лангханса было сравнительно невелико. Сопоставляя центральные и периферические участки плаценты, можно отметить преобладание сосудов и СКМ в центральных участках плаценты, а синцитиальных узлов — в ее периферических участках.

Морфометрическое исследование очагов поражения в этих плацентах выявило достоверно менее значительные деструктивные и воспалительные изменения в ворсинчатом хорионе. Аналогичные изменения были в межворсинчатом пространстве. В меньшей степени отмечались кровоизлияния и отложения фибрина.

Таким образом, в условиях инфекционного поражения последа развитие компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте создает возможность рождения плодов с хорошими росто-весовыми и функциональными показателями.

В качестве группы сравнения были выбраны последы, где имелась слабая васкуляризация ворсин без достаточно развитых компенсаторно-приспособительных реакций. В эту группу вошло 9 наблюдений. В этой группе все плоды были жизнеспособными.

Макроскопические показатели этой группы оказались в средних пределах. Масса плацент в среднем составила 541 г, объем 510 см³, удельная масса была несколько выше единицы (1,08), масса плодов также была в пределах статистического стандарта 3108 г, длина плодов около 50 см, а плацентарно-плодный индекс на нижней

границе нормы — 0,12. Следует отметить, что при срочных родах у трех детей этой группы выявлена пренатальная гипотрофия.

В плацентах плодов этой группы установлены поражения как моноинфекционные (33,3%), так и сочетанные (66,6%), причем в 80% в качестве возбудителя был ВПГ-1 и 2 типов.

При Морфометрическом исследовании обнаружено, что среднее число бессосудистых ворсин в плацентах этой группы составило 55,2%, в периферических участках плацентарного диска оно было несколько выше, чем в центральных — 57,8% и 54,0% соответственно. Ворсины, в которых определялось более 5 капилляров были немногочисленными и в среднем составили 5,6%, в том числе на периферии они достигали 6,0%, а в центральных участках 5,5%. Вместе с тем число ворсин с синцитиокапиллярными мембранами составило в среднем 29,6%, в периферических участках плацентарного диска оно было еще выше (33,1%), а в центральных несколько меньшим (25,4%). Эти показатели значительно превышают уровни синцитиокапиллярных мембран в плацентах плодов, погибших антенатально (16,1%).

Синцитиальные узлы содержались в 55,1% в среднем, на периферии плацентарного диска их было 52,5%, а в центральных участках несколько выше — 57,7%. В группе плодов, погибших антенатально, содержание синцитиальных узлов было заметно более низким — 43%. Процентное соотношение клеток Лангханса к ядрам СТ составило в этой группе последов в среднем 15,3% (15,2% в центральных и 15,5% в периферических участках плаценты).

Количественная оценка объема поражений в этой группе выявила в ворсинчатом хорионе умеренные деструктивные и воспалительные изменения, причем последние носили черты как острых, так и хронических. Аналогичные по степени и характеру выраженности изменения были обнаружены и в межворсинчатом пространстве.

Таким образом, сопоставляя две группы, которые отличались по степени васкуляризации ворсинчатого хориона, мы выявили, что в первом случае компенсация происходит за счет избыточного числа сосудов в ворсинах, что не всегда благоприятно для плода (об этом свидетельствует наличие в группе детей с гипотрофией). В группе плацент со слабой васкуляризацией, компенсация происходит за счет СКМ и развития синцитиальных узлов. Все же в данной группе у 3 плодов имелась пренатальная гипотрофия. Кроме того в этих группах был проведен сравнительный анализ титров антител крови матери и плода ко всем вирусным и микоплазменным антигенам, кроме сероконверсируемых. Было обнаружено, что имеется достоверное различие в поступлении антител IgG через плаценту в группах с хорошим и слабым развитием капилляров ($\chi^2 = 5,1$, $p < 0,001$),

3.2.6. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕДОВ ОТ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ПЛОДОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ

Группа плацент жизнеспособных плодов (92 наблюдения) была распределена в зависимости от массы и длины плода на несколько рангов: в первую вошли наблюдения, где масса плода была 3000—3500 г, всего 42 наблюдения, во вторую (32 наблюдения) вошли случаи, где масса плодов была в пределах 3500—4000 г и третью составили наблюдения, где масса плодов превышала 4000 г (от 4000 до 5000 г) — 18 наблюдений. Внутри этих подгрупп были выбраны модальные классы (наиболее часто встречающиеся величины массы плодов). Так для первой группы модальным классом (а) оказались плоды с массой 3100—3290 г и длиной 50-51 см, для второй группы модальным классом (б) — плоды с массой 3600-3700 г, длиной 51-52 см, а третий модальный класс (в) представлен группой плодов с массой 4000-4200 г, длиной 53-54 см.

Масса плацент этой группы в среднем была 453 г, объем 423 см³, удельная масса в среднем была равна 1,12, а плацентарно-плодный индекс — 0,13.

Во всех наблюдениях были выявлены инфекционные поражения последа, которые в половине случаев были моноинфекционными. Наиболее часто встречались герпетические (6) и микоплазменные (4) поражения.

Было проведено *морфометрическое исследование* плацент модального класса *а* с массой плодов 3100—3290 г и длиной 50-51 см. Выявлено в среднем 17% бессосудистых ворсин. В центральных и периферических участках органа колебания их содержания были незначительными. Число ворсин, содержащие более 5 капилляров, было также умеренным — 27,2%. Значительным было наличие в ворсинах СКМ, в среднем оно составило 50,5%, в центральных участках несколько больше, чем в периферических. Образование синцитиальных узлов обнаружено в среднем в 61,1% ворсин. В центре и на периферии органа оно было практически одинаковым. Клетки Лангханса выявлялись в умеренном числе и в среднем составили 13,7%. Такое состояние микроциркуляторного русла плаценты и развитие компенсаторно-приспособительных клеточных реакций можно расценивать как достаточное.

Количественное исследование очагов поражений в этих последах позволило отметить в ворсинчатом хорионе умеренно выраженные альтеративные изменения, воспалительную инфильтрацию, фиброз стромы ворсин. В межворсинчатом пространстве отмечались небольшие инфильтраты, но в большей степени были выражены кровоизлияния, отложения фибрина и кальция.

Необходимо отметить, что большинство родившихся детей имели высокую оценку по шкале Апгар (8/9 и 9/10 баллов). Лишь у одного ребенка она была ниже (6/7). Ранний неонатальный период у них протекал гладко, первичная потеря массы не превышала 5-6%, исключая двоих детей.

Анализ *клинических данных* выявил у большинства женщин низкую или среднюю сумму факторов пренатального риска, хотя заболевания ОРИ во время беременности отмечались у 40% женщин.

Таким образом, следует рассматривать данную группу последов как группу с нормальным гомеостазом плода.

В модальном классе крупных плодов (масса 4000—4200, длина 53-54 см) было изучено 7 плацент.

Макроскопические показатели в этой группе были следующими: масса плацент составила 568,5 г, объем 550 см³, что превышало показатели в группе нормотрофиков (453 г и 423 см соответственно). Удельная масса была близкой к единице — 1,07, а плацентарно-плодный индекс составил 0,14.

Во всех плацентах были выявлены инфекционные поражения, которые в 33,3% были одиночными, а в 66,6% — сочетанными. Чаще других возбудителей встречался ВПГ (4 наблюдения).

Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона плацент этой группы выявило умеренное число бессосудистых ворсин. В среднем их было отмечено 17,4%. Эти показатели практически не отличались от ранее описанных в модальном классе *a*. Число ворсин, в которых определялось более 5 капилляров составило в среднем 18,5%, в том числе в центральных участках — 17,2%, а в периферических — 19,8%. Эти показатели были несколько ниже, чем в модального класса *a*, в плацентах которого число избыточно васкуляризированных ворсин достигало 27,2%. В центральных же участках этот показатель еще более различался (32,5% избыточно васкуляризированных ворсин в плацентах нормотрофиков и 17,0% у макросомиков). Число СКМ в ворсинах составило в среднем 36,6%. В центральных участках плацентарного диска оно было несколько выше, чем на периферии (41,8% и 31,4% соответственно). Этот показатель оказался также несколько ниже, чем в плацентах нормотрофиков (50,5%). Можно высказать предположение, что увеличение массы плодов этой группы обусловлено сниженным поступлением кислорода в ткани плода. Образование синцитиальных узлов обнаружено в среднем в 54, 8% ворсин (примерно одинаково в центральных и периферических участках плаценты), в группе плодов с меньшим весом оно также было несколько ниже — 61,1%. Соотношение клеток Лангханса с ядрами СТ ворсин составило в среднем — 15,2%, в центральных участках их значение несколько выше, чем в периферических (17,2% и 13,9% соответственно). Раз-

ница с предыдущей группой в этом показателе была несущественной.

Морфометрическое исследование очагов поражения выявило в этой группе последов умеренные альтеративные изменения в ворсинчатом хорионе, лишь немного значительнее, чем в предыдущей группе. Клеточная воспалительная реакция в строме ворсин была весьма умеренной, меньшей чем в предыдущей группе. Вместе с тем в межворсинчатом пространстве альтеративные изменения достигали 1,0, воспалительные же сохранялись на том же уровне (0,4), так же как отложение фибрина и кровоизлияния.

Все плоды в этой группе родились в срок с хорошими показателями по шкале Апгар (8/9 и 9/10), неонатальный период протекал гладко. Анализ клинических данных позволил установить у женщин этой группы низкую и среднюю сумму баллов пренатального риска. Следует также отметить, что у 2 женщин имелась изосерологическая несовместимость по Rh-фактору.

Таким образом, эта группа может быть также отнесена к функционально компенсированным последам, однако компенсация достигалась не только за счет увеличения сосудов, СКМ и синцитиальных узлов, но и за счет увеличения массы органа.

Дополнительной группой сравнения явились последы доношенных плодов, родившихся с пренатальной гипотрофией. Была изучена группа из 12 наблюдений.

Масса плацент в этой группе оказалась сравнительно небольшой, в среднем 442 г. Удельная масса была несколько меньшей единицы — 0,94, а плацентарно-плодный индекс имел среднее значение 0,16.

В плацентах этих детей были выявлены инфекционные поражения, которые в 77,7% были вызваны одним возбудителем (РВ), а в сочетанных поражениях встречались, кроме них, ВПГ и микоплазмы.

Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявило умеренное содержание бессосудистых ворсин в среднем 16,6%. Содержание ворсин с избыточной васкуляризацией составило 28,6%, а у такой же группы недоношенных оно было несколько ниже. В тех же случаях, когда плоды с гипотрофией погибали, в их плацентах ворсины, содержащие более 5 капилляров определялись в небольшой части (9% и 5%).

СКМ содержались в плацентах доношенных детей с дефицитом веса в 58,4% ворсин, а у недоношенных только в 34,6% ворсин. В плацентах плодов, погибших антенатально и имевших признаки гипотрофии при срочных родах они были в еще меньшем проценте ворсин — 13,7%, так же как и у недоношенных — 16,1%.

Синцитиальные узлы в последах жизнеспособных плодов с внутриутробной гипотрофией встретились в 52,3% ворсин, у недоношенных маловесных плодов — в 61,9% ворсин, а у погибших антенатально в 43,0%. Таким образом, показатели, свидетельствующие об усилении анаэробных процессов, оставались на одном уровне. Это подтверждается и показателем соотношения между клетками Лангханса и ядрами СТ. В группе живых маловесных детей он был равен 17,0%, у недоношенных с дефицитом веса соответственно — 19,6%, а у антенатально погибших плодов с пренатальной гипотрофией был при преждевременном рождении — 23,7%, а срочных родах — 30%.

Таким образом, разбирая группу жизнеспособных маловесных детей мы видим развитие компенсаторно-приспособительных реакций в органе, направленных прежде всего на сохранение жизнеспособности плода, однако эти механизмы оказались недостаточными для рождения плода с нормальными показателями.

Морфометрическое исследование показало умеренно выраженное поражение ворсинчатого хориона как альтеративного характера, так и клеточную инфильтрацию стромы подострого и хронического характера (0,6— 1,04— 1,05). В ворсинчатом хорионе преобладали неспецифические изменения: кровоизлияния, отложения фибрина и кальция. При рождении у половины детей состояние было тяжелым, с симптомами раздражения или угнетения ЦНС, оценка по шкале Апгар у них была как правило низкой или средней.

Заключая разбор морфологических проявлений недостаточности и компенсаторно-приспособительных реакций плаценты следует отметить их разнообразие.

На нашем материале группа плодов (детей) погибших в перинатальном периоде состояла из 61 наблюдения. В этих плацентах наиболее значительно были нарушены механизмы равновесия между проявлениями недостаточности и компенсации. Хроническая декомпенсированная недостаточность плацент отмечалась в группе плодов, погибших антенатально. В группе плодов, погибших интранатально, доминировали компенсаторно-приспособительные процессы, прежде всего образование СКМ и избыточная васкуляризация ворсин. Последняя не всегда оказывалась полезной для плода. Об этом свидетельствуют высокий процент плодов с гипотрофией и пороками развития. В этой группе возможно говорить об острой плацентарной недостаточности на фоне субкомпенсированной хронической. Плаценты детей, погибших в раннем неонатальном периоде, имели явные проявления хронической недоста-

точности и компенсации, смерть детей в этих случаях была как правило обусловлена внутриутробной инфекцией.

Анализ групп плацент детей, родившихся живыми, позволил выявить более тонкие колебания в морфофункциональном состоянии последа, вызванные ее инфекционным поражением, в зависимости от которого дети родились недоношенными или в срок, а также в разном состоянии. У плодов, родившихся недоношенными, в последе чаще других выявляются герпетическая моно- и микстинфекция. Отмечено, что при развитых компенсаторных процессах масса последов недоношенных плодов выше нормы. При гистологическом исследовании таких последов отмечено ускоренное созревание ворсин, что проявляется появлением большого числа периферически расположенных капилляров и СКМ преимущественно по периферии плацентарного диска. По мере увеличения сроков беременности в плацентах возрастает число ворсин с редукцией сосудистого русла. Особенно заметным оно ставится у плодов, родившихся доношенными или переношенными. При этом происходит развитие других компенсаторно-приспособительных реакций, в частности синцитиальных узлов и клеток Лангханса. Однако эти механизмы не являются достаточными для обеспечения жизни и развития плода.

В плацентах интранатально погибших плодов компенсаторно-приспособительные реакции были выражены гораздо более значительно, особенно в центральных участках плаценты у недоношенных. Причиной смерти в таких случаях служила острая плацентарная недостаточность. Однако в части случаев реакции также оказались недостаточными для полноценного развития плода.

У плодов, погибших в раннем неонатальном периоде, как клеточные, так и сосудистые компенсаторно-приспособительные реакции плаценты в большинстве наблюдений были развиты достаточно, а в части наблюдений отмечалось состояние субкомпенсации в центральных участках последа, являющихся функционально наиболее активными.

Изучение последов плодов, родившихся с гипотрофией, хотя и оказавшихся жизнеспособными, позволило обнаружить прямую корреляционную связь между удельной массой плаценты и уровнем дефицита массы плода. Гистологически было установлено, что наиболее часто встречаются плаценты с выраженным склерозом ворсин и облитерацией сосудистого русла. Выявлено также, что для детей с дефицитом массы важную роль играет степень развития синцитиальных узлов и СКМ, прежде всего в центральных участках плацентарного диска.

3.3. ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПОСЛЕДЕ И НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ ПАТОГЕНЕЗА ЕГО ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

При наличии инфекции в системе мать — плацента — плод, послед является центральным звеном, служащим барьером на пути экзогенного инфицирования зародыша. Широко известны факты внутриутробной инфекции плода. Однако механизм ее развития изучен недостаточно. Термин трансплацентарная передача инфекции зачастую применяется там, где не проводилось морфологическое исследование последа. В связи с этим достаточно распространено ошибочное мнение о возможности проникновения возбудителей к плоду через неизмененную плаценту. Это объясняется тем, что поражения последа, заключающиеся в негрубых изменениях клеток, зачастую оказываются не выявленными.

Уже давно известны факты обнаружения в крови плода антител к вирусам и другим возбудителям, причем их уровень может значительно превышать уровни антител в крови матери (Ритова В. В., 1976; Цинзерлинг А. В., Выдумкина С. П., 1982). Однако место выработки антител является до настоящего времени предметом дискуссии. Существуют две полярные точки зрения. По мнению одних исследователей эти антитела передаются через плаценту от матери. Другие исследователи считают, что они вырабатываются самим плодом. И, наконец, существует вероятность выработки антител плацентой (И. Милер, 1983), к сожалению это высказывание не подтверждено фактическими материалами.

В связи с этим нами были изучены некоторые стороны специфического и неспецифического иммунитета в системе мать — плацента — плод, а также некоторые факторы местного иммунитета в последе.

Вертикальная конверсия антител (превышение титров антител в крови плода в 4 и более раз) к респираторным вирусам и вирусам простого герпеса, а также к микоплазмам, на изученном материале была выявлена в 78%. Последы этих матерей были изучены морфологическими методами и результаты которых изложены в других разделах руководства. В качестве группы сравнения были использованы последы, где серологическое исследование было отрицательным, то есть уровни антител у матери, ребенка и в амниотической жидкости были равными. Кроме того, была изучена группа последов, где при серологическом исследовании выявлена сероконверсия в ретроплацентарной крови (вытекающей из межворсинчатого пространства в момент отделения последа). Уровни их также в несколько раз превышали титры антител в крови у матери.

3.3.1. ГРУППА НАБЛЮДЕНИЙ БЕЗ СЕРОКОНВЕРСИИ

В группу, где при серологическом исследовании не было отмечено сероконверсии, вошло 16 наблюдений. Средняя масса последов в этой группе составила 565 г. Объем их в среднем был равен 604 см³ что достоверно не отличалось от группы с серологическим подтверждением. Соотношение между массой и объемом плаценты было 1,11 (несколько выше, чем в группах с инфекционным поражением). Средняя масса плода составила 3585 г и плацентарно-плодный индекс равнялся 0,15.

Макроскопически послед не имел существенных отличий от других групп. Следует, однако, отметить более редкое наличие участков измененной ткани. Оболочки были тонкими, гладкими. Лишь в 1 случае, где имелась патология родового акта, они были зеленоватыми. Прикрепление пуповины во всех случаях было центральным. Материнская поверхность равномерно дольчатая, гладкая. В трех случаях на поверхности были видны свертки крови и небольшие участки беловатого цвета. В ткани плаценты в 4 случаях имелись свежие и в 1 — старые кровоизлияния.

Цитологическое исследование. При изучении мазков-соскобов из базальной пластинки, ворсинчатого хориона и амниона фуксинофильные и базофильные включения не были обнаружены в 7 наблюдениях (43,7%). В 7 плацентах они были выявлены в базальной пластинке и в 2-х — в амнионе. Включения в основном были мелкими немногочисленными и встречались в отдельных клетках. При ИФ исследовании в этих наблюдениях определялось специфическое свечение в децидуальных клетках (3 раза с антителами к гриппу А и В, столько же с антителами к РС-вирусу и вирусам парагриппа, 1 раз — к *M. pneumoniae*). В базальной пластинке в 6 плацентах были выявлены и IgM и IgG.

Гистологическое исследование. При гистологическом исследовании в последах этой группы были выявлены в основном неспецифические изменения. Они носили преимущественно острый характер, в значительной мере были обусловлены нарушениями кровообращения. Среди них встречались кровоизлияния, отложения фибрина в межворсинчатом пространстве и, как следствие этих процессов, некробиотические изменения и некроз отдельных групп ворсин. Обнаруживались и структурные изменения, обусловленные воздействием возбудителей (микоплазм и вирусов, локализирующиеся в базальной пластинке). Однако они были гораздо менее выраженными, чем в группах с серологическим подтверждением (0,93 — по сравнению с 2,0-2,5-2,7 в моноинфекционных и микст-инфекционных поражениях). Очаги некроза (преимущественно фибрино-

идного) имели небольшую распространенность (1,43). Воспалительные инфильтраты состояли из лимфоцитов, макрофагов и только в 1 случае отмечалась примесь плазмоцитов и тучных клеток (степень выраженности составила 1,56, т. е. также была намного меньше, чем в других группах).

В ворсинчатом хорионе альтеративные изменения составили 1,0—0,5, а воспалительные — 0,56-0,67, что меньше по сравнению с серопозитивными группами (0,7-1,8). При подостром и хроническом течении они составили 0,67, что также меньше по сравнению с серопозитивными группами, где они равнялись 1,08—2,6.

Степень выраженности неспецифических изменений в межворсинчатом пространстве, хотя и колебалась в отдельных случаях этой группы, но была меньшей, чем при ряде сочетанных инфекций (таких как герпес — микоплазмоз — парагрипп или герпес — микоплазмоз — аденовирусная инфекция).

В амниотической оболочке также отмечались гораздо в меньшей степени выраженные дистрофические процессы и некрозы. Соответственно 1,18-0,68 в данной группе и 2,5—3,0—1,6—1,0 при сочетанных плацентитах.

При морфометрическом исследовании микроциркуляторного русла оказался неожиданно высоким показатель содержания бессосудистых ворсин (23,0%). Выше этого уровня были только показатели при некоторых сочетанных инфекциях.

Число ворсин с избыточной васкуляризацией составило 18%, в то время как в группе с серологически подтвержденными инфекциями оно варьировало в зависимости от этиологии (от 10,5% до 24%). Число СКМ в этой группе было умеренным (41,6%), в то время, как в серологически подтвержденной группе при некоторых сочетанных инфекциях оно было значительно более низким (29,2% при микоплазменно — герпетической и 23% — при микоплазменно-герпетическо-гриппозной). Вместе с тем, если в сочетаниях участвовали адено- или РС-вирусы, число СКМ было значительно выше, так же как и при моноинфекциях той же этиологии (62,3—59,0% и 54,7 — 67,3% соответственно). Содержание клеток Лангханса в данной группе составило 19,7%. Такой же уровень был обнаружен при моногриппе, а при аденовирусном поражении число клеток Лангханса было выше (23,7%). В то же время и при сочетанном поражении содержание их значительно колебалось при разных вариантах инфекций от 10 до 23,5%.

Таким образом, выбранная нами группа сравнения не может рассматриваться как физиологический контроль. Возможно, что описанные в этой группе изменения частично связаны с воздействием РВ и ВПГ, поскольку в ряде случаев выявлялись типичные для этих инфекций структурные изменения. Кроме того, в 60%

наблюдений в материнской части последа отмечено наличие ФВ и антигенов этих вирусов. Вполне вероятно, что они не были выявлены в случаях острых поражений, так как еще не успели образоваться. Данные анамнеза женщин из этой группы показывают довольно высокую частоту ОРИ во время беременности (66%). У 6 женщин инфекция была незадолго до родов, у 4 женщин во втором и даже первом триместре. Отсутствие антител возможно связано с дефектами иммунитета. Анализ факторов пренатального риска в этой группе выявил среднюю степень его у 40% женщин, 33,3% женщин имели высокую степень, 21,6% низкую степень. Вполне вероятно, что какая-то часть изменений в последе не была связана с инфекционным процессом. Возможно также и наличие других инфекций, которые мы не выявили из-за отсутствия адекватного обследования.

3.3.2. ГРУППА С СЕРОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ РЕТРОПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ

В отдельной группе (35 наблюдений), наряду с обычной схемой определения антител, проведено также исследование содержания антител в ретроплацентарной крови. Установлено, что в 2,5% наблюдений антитела отсутствовали, в 9,5% наблюдений они преобладали у плода. В ретроплацентарной крови антитела преобладали в 22,8% наблюдений и в 65,7% уровень антител как плода, так и в ретроплацентарной крови были выше материнских. Причем в последней группе, как правило, это были сочетанные инфекции, и к одним антигенам антитела выявлялись и у ребенка, и в ретроплацентарной крови, а к другим только на уровне плаценты. Это позволяет высказывать мнение о разной продолжительности инфекционного процесса в системе мать — плацента — плод.

Средняя масса плацент равнялась 560 г, объем — 550 см³, удельный вес был близок к единице (1,03). Масса плодов в среднем составила 2850 г. Плацентарно-плодный индекс был несколько выше средней нормы (0,21).

При *макроскопическом* исследовании последов наиболее часто встречались кровоизлияния разных размеров, которые локализовались в базальной пластинке (5 раз) и ворсинчатом хорионе (3 раза). Встречались также мелкие беловатые очажки (в базальной пластинке 2 раза и в ворсинчатом хорионе 1 раз). Оболочки последа были гладкими, тонкими. Пуповина развита правильно, в 1 случае отмечалось ее эксцентрическое прикрепление.

Цитологическое исследование. При ИФ исследовании выявлялись антигены РВ (грипп — 3 раза, парагрипп и адено — по 2 раза;

1 раз — РС-вирус) и 3 раза антиген ВПГ. Они локализовались преимущественно в базальной пластинке и ворсинчатом хорионе (соответственно 87,5% и 50% наблюдений), а в амнионе были обнаружены только в 2 случаях. ФВ отсутствовали в 1 плаценте, в других они выявлялись в зародышевой или в материнской части органа. В базальной пластинке они выявлены в 87,5%, хорионе — в 50% и амнионе — 12,5%.

Гистологическое исследование. Количественная оценка степени выраженности изменений в последах этой группы обнаружила довольно значительное поражение базальной пластинки, обусловленное специфической трансформацией клеток под воздействием возбудителей (1,7), деструктивные процессы (2,0), довольно значительную воспалительную инфильтрацию (1,26), кровоизлияния (0,85) и, в меньшей степени, отложения фибрина и кальция. Таким образом, в базальной пластинке преобладали острые процессы. В значительно меньшей степени (0,14—0,42) отмечались участки склероза.

В ворсинчатом хорионе поражение трофобласта было менее выраженным по сравнению с группой, где имелись антитела у плода (0,9 — специфическая трансформация, деструктивные изменения — 0,64). Воспалительная инфильтрация в строме была довольно отчетлива (0,9 — острые проявления и 1,27—0,82 — подострые и хронические). В строме ворсин отмечались также кровоизлияния и отложения кальция (0,85 и 0,14), а также образование тромбов в мелких сосудах (0,28). Изменения в межворсинчатых промежутках не достигали значительного уровня за исключением отложения фибрина (0,57). Последнее приводило к образованию конгломератов ворсин с последующим их некрозом.

В амнионе характерная трансформация эпителия была отчетливо выражена (1,17), так же как и деструкция эпителия (0,6). В экстраплацентарных оболочках воспалительная инфильтрация была выражена слабо (0,16).

Морфометрическая оценка состояния микроциркуляторного русла и компенсаторно-приспособительных реакций, выявила высокое содержание бессосудистых ворсин (27,3%). Этот факт указывает на имеющийся в ворсинчатом хорионе длительно протекающий тяжелый процесс, а также вторичные изменения, обусловленные нарушением кровообращения в интервиллезном пространстве. Вместе с тем достаточно высоким (22,5%) был процент избыточно васкуляризированных ворсин. Отмечалось также умеренное содержание СКМ (41,4%). Таким же было их содержание и в группе серонегативных наблюдений. Синцитиальные узлы, в основном мелкие и средние, обнаруживались в 49,8% ворсин. Этот показатель также является довольно низким. В то же время содержание клеток Лангханса было достаточно высоким (19,5%).

Таким образом, в этой группе можно отметить недостаточное развитие компенсаторных процессов в последе. Если сравнить данные исследования в этой группе наблюдений с исходом беременности можно отметить высокий процент преждевременных родов (55,5%), высокую летальность в перинатальном периоде (33,3%) и рождение плодов с пренатальной гипотрофией (4 из 9).

Анализ клинических данных выявил у всех женщин высокую степень пренатального риска. Кроме того, следует отметить, что 75% женщин перенесли ОРИ во время беременности в разные сроки, в том числе повторно.

3.3.3. ГРУППА С МОНОИНФЕКЦИЯМИ И БОЛЕЕ ВЫСОКИМ ТИТРОМ АНТИТЕЛ У ПЛОДА И В РЕТРОПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ

Для сравнения была выбрана еще одна группа из 5 последов, в которой имелись только моноинфекции, а антитела обнаруживались и у плода и в ретроплацентарной крови в титрах выше материнских.

Средняя масса последов составила 563 г, средний объем 554 см³, удельный вес был близок к единице (0,99). Масса плода в среднем составила 3443 г, а плацентарно-плодный индекс был равен 0,17. Таким образом, макрметрические показатели были нормальными.

Макроскопическое исследование. Макроскопический вид последа не отличался от других групп. В ткани плаценты выявлялись небольшие кровоизлияния и плотные белые очаги. Материнская поверхность в части случаев была белесовата, экстраплацентарные оболочки выглядели неизменными.

Цитологическое исследование. Антигены вирусов (2 раза адено — и РС и 1 раз — парагриппа) были выявлены в соскобах из базальной пластинки и ворсинчатого хориона. Здесь же были обнаружены IgM и IgG. ФВ были обнаружены во всех случаях в базальной пластинке, а в одном наблюдении и в ворсинчатом хорионе.

Гистологическое исследование. При полуколичественной оценке в базальной пластинке выявлены умеренно выраженные поражения, обусловленные нахождением возбудителей в клетках (1,4) и выраженные некрозы (2,0), множественные лимфоцитарные инфильтраты мелких и средних размеров (1,6). Кроме того, в базальных пластинках наблюдались множественные кровоизлияния (1,6), отложения фибрина и немногочисленные кальцификаты (0,2). Наряду с этим, в базальной пластинке выявлялись небольшие участки склероза, а в инфильтратах обнаруживались плазматические клетки (0,4 и 0,8 соответственно).

Характерная для вирусных поражений трансформация трофобласта была более значительной, чем в предыдущей группе с антителами только в ретроплацентарной крови (1,2). В дальнейшем

такие структуры подвергались некрозу, распространенность которых была большей (1,0) по сравнению с предыдущей группой. Воспалительная инфильтрация в ворсинах носила как острый (0,94), так и подострый (1,2) характер, в стромах части ворсин выявлялся склероз (0,95). Выраженность изменений была близкой к предыдущей группе. Неспецифические изменения, такие как кровоизлияния, отложения фибрина и кальция в ворсинах были даже менее заметными, чем в предыдущей группе. То же следует отметить и в отношении межворсинчатых промежутков, где деструктивные процессы составили лишь 0,05, воспалительные — 0,4, отложения фибрина и кальция соответственно 0,25 и 0,05.

В амнионе пролиферация эпителия с характерной для разных инфекций трансформацией преобладала над деструктивными процессами (2,0 и 1,0). В экстраплацентарных оболочках довольно заметной была круглоклеточная инфильтрация (0,8).

Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона обнаружило в этой группе умеренное число бессосудистых ворсин (14,2%). Довольно высоким был процент ворсин, содержащих более 5 капилляров (29,6%). Кроме того, следует отметить большое число СКМ — в 73,5% ворсин. Клетки Лангханса в этих плацентах содержались в меньшем числе (14,3%). Отмечено также умеренное содержание синцитиальных узлов (50%), причем они имели в основном мелкие и средние размеры. Таким образом, состояние плаценты можно расценить как компенсированное.

В этой группе отмечен наиболее благоприятный исход родов. Все роды были срочными, показатели по шкале Апгар у большинства детей — 8/9 и 9/10 баллов (кроме одного имевшего пренатальную гипотрофию). У матери этого ребенка была высокая степень пренатального риска.

Определение интерферона в этой группе выявило наличие в плаценте вирусного и плацентарного интерферона. Оба эти интерферона выявлены в довольно значительном количестве (40 и 79,4 ед/мл соответственно).

3.3.4. ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Одним из доказательств инфекционного процесса было наличие в инфильтратах лимфоидных элементов, среди которых обнаруживались малые и средние лимфоциты, плазмциты и активированные бласттрансформированные лимфоциты.

При подсчете состава инфильтратов в базальной пластинке при моноинфекциях обнаружены следующие средние показатели: малые лимфоциты 55%, средние лимфоциты — 32,6%, бластные формы — 11,5% и плазмциты — 1,2%. В зависимости от этиологии соотно-

шение этих клеток было разным. Так, при гриппе оно было близким к средним величинам (49,7% — малых, 39,9% — средних лимфоцитов, 11,2% бластных и 1,01% — плазмоцитов). При парагриппе отмечалось увеличение числа плазмоцитов до 3,5%, другие показатели имели небольшие отклонения от средних (52,1%, 31,4% и 13,5% соответственно). При остальных моноинфекциях число малых лимфоцитов оказалось выше средних показателей (при РС-инфекции 74,1%, герпесе — 59,9% и микоплазмозе — 60,4%) тогда, как остальные показатели, включая и содержание плазмоцитов, были ниже средних величин. При микоплазмозе (моноинфекции) плазмоциты не были обнаружены.

Изучая эти показатели при сочетанных инфекциях, можно отметить несколько большее содержание малых лимфоцитов в среднем по всей данной группе, в то же время остальные показатели были сниженными, исключая содержание плазмоцитов (1,12% и 1,2% соответственно с моноинфекцией). Однако в зависимости от числа инфекций эти показатели несколько варьировали. Так, при двух инфекциях число малых лимфоцитов составило 53,2%, средних — 31,2%, бласттрансформированных — 14,9% и плазмоцитов — 0,42%. В то же время с увеличением числа инфекций до трех возросло содержание малых форм лимфоцитов и плазматических клеток (66,1% и 2,4% соответственно), а другие показатели, особенно властные, существенно снижались (5,08%). При четырех инфекциях процент содержания малых лимфоцитов оказался еще большим (70,8%). Остальные показатели, исключая плазмоциты, были несколько ниже среднего уровня.

В группе серонегативных наблюдений средние показатели составили: примерно столько же малых лимфоцитов (53,1%), средних лимфоцитов — 38,2%, бласттрансформированных — 16% и плазмоцитов — 1,4%. Однако эта группа была неоднородна: в отдельных наблюдениях отмечались значительные отклонения и по числу малых и бласттрансформированных лимфоцитов и плазмоцитов. Это подтверждалось при морфологическом, морфометрическом и клиническом анализе данной группы (см. выше 1.4.1).

В группе, где антитела имелись только в ретроплацентарной крови, содержание разных форм лимфоидных элементов было следующим: малые лимфоциты — 55,6%, средние — 26,7%, бласттрансформированные — 15,0% и плазмоциты — 3,08%. Таким образом, при сохранении средних показателей малых лимфоцитов происходило увеличение бласттрансформированных лимфоцитов и плазмоцитов.

В группах с более высокими титрами антител как в ретроплацентарной крови, так и у плода соотношение между разными



формами лимфоцитов было близким к серопозитивным наблюдениям (59,4% — малые лимфоциты, 25,5% — средние, 15,0% — бластные, 1,3% — плазмоциты).

Сопоставление состава лимфоидных инфильтратов в базальных пластинках с ОРИ у женщин во время беременности, позволило выявить вполне определенную зависимость между давностью перенесенной инфекции и клеточным составом инфильтратов. При ОРИ, перенесенной в 1 триместре, отмечалось наи-

Рис. 58. Иммунофлюоресцентное исследование срезов плаценты. Скопление частью распадающихся лимфоцитов в базальной пластинке при герпетическом плацентите. Окраска антилимфоцитарной сывороткой по непрямому методу Кунса. Ув. 600

большее содержание плазмоцитов, тогда как при относительно недавно перенесенной инфекции в инфильтратах преобладали малые лимфоциты. Так, при инфекциях в первом триместре состав был следующим (44,4% — лимфоциты, 46,0% — бласттрансформированные клетки и 9,6% — плазмоциты). Во втором триместре число лимфоцитов увеличивалось до 68%, число бластов снижалось до 27%, а плазмоцитов — до 5%. В 3 триместре лимфоциты содержались уже в 83,7%, бластов было только 12,0%, а плазмоцитов — 4,3%. Это позволяет рассматривать инфильтраты в базальной пластинке как местную иммунную реакцию в связи с перенесенным плацентитом.

На ограниченном материале представилась возможность типирования лимфоцитов. Для этой цели была выбрана группа последов, где в системе мать — плацента — плод имелся грипп, как в виде моноинфекции, так и в сочетании с парагриппом. Всего изучено 27 последов. Срезы были обработаны антилимфоцитарной сывороткой по непрямому методу Кунса, в собственной модификации. При этом в базальной пластинке, а также в ворсинчатом хорионе обнаруживались Т-лимфоциты. В базальной пластинке отмечались скопления лимфоцитов, частью распадающихся. На поверхности ворсин выявлялись лимфоциты в момент выбрасывания лимфокинов. При этом на поверхности ворсины в области щеточной каймы возникало интенсивное свечение. Кроме того, с помощью этой методики лимфоциты определялись в толще трофобласта и строме ворсин (рис. 58). В срезах, окрашенных азуром и эозином, лимфоциты наблюдались также в толще трофобласта. Обнаружение в

случаях сочетанных инфекций (в частности гриппозно-герпетической) в строении ворсин частью дегранулированных тучных клеток свидетельствует о развивающейся сенсibilизации.

3.3.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНА

Для доказательства инфекционного процесса в последе и с целью изучения защитных механизмов органа было изучено интерферонообразование в 120 последах.

В настоящем исследовании интерферон был обнаружен в 71,2% обследованных плацент. Выявленный интерферон имел разные свойства, по которым изученные плаценты были распределены на четыре группы. 1-ю группу составили последы, в которых определялся α -вирусный интерферон. 2-я группа — последы с наличием интерферона со свойствами γ -иммунного. 3-я группа характеризовалась отсутствием интерферона в нативных гомогенатах плацент, но появлением его при термической обработке (56°C), воздействии низких значений pH или обработке аминокислотой — цистеином. В 4-й группе интерфероны отсутствовали в нативных гомогенатах плаценты и не выявлялись при указанных условиях.

1 группа плацент, содержащая α -вирусный интерферон, состояла из 36 наблюдений (29,5%). Средний титр интерферона составил 21,4 ед/мл, а его колебания в разных наблюдениях были от 20 до 40 ед/мл, однако в отдельных случаях уровни были как низкими — 4—6 ед/мл, так и очень высокими (до 100 ед/мл).

2 группа плацент, содержащая γ -иммунный интерферон состояла из 25 наблюдений (20,4%). Средний титр его был 45 ед/мл. Наиболее часто его содержание было в пределах — 40—70 ед/мл. Низких концентраций этого типа интерферона не наблюдалось. Высокие же (более 100 ед/мл) отмечались в 20% случаев.

В 3-й группе плацент средние титры плацентарного интерферона составили 45 ед/мл. Активность такого интерферона сильно варьировала от 5—7 ед/мл до 100-200 ед/мл.

Частота выявления интерферонов с разными свойствами зависела от длительности течения инфекционного процесса. Так, в группах плацент, где инфекционный характер поражения был подтвержден серологически, при остром течении чаще встречался интерферон со свойствами α -вирусного — 65%. В то же время плацентарный интерферон обнаруживался в 35%, а γ -иммунный интерферон отсутствовал. При подостром течении плацентита интерфероны всех типов выявлялись с примерно равной частотой (α -вирусный — 33,3%, плацентарный — 43,5% и γ -иммунный — 23%). При хроническом течении инфекции последа чаще всего обнаруживался

γ -иммунный интерферон — 41,9%, тогда как вирусный выявлялся в 25,8%, а плацентарный — в 32,2%.

Титры интерферонов с разными свойствами также зависели от характера плацентита. Так, при остром плацентите титры вирусного интерферона составили 18,5 ед/мл, плацентарного — 51 ед/мл, γ -иммунный интерферон не выявлялся. При подостром течении плацентита уровень α -вирусного интерферона возрастал до 25,6 ед/мл, плацентарного интерферона снижался с 45 ед/мл до 33,0 ед/мл, а γ -иммунный интерферон выявлялся в наиболее высоких титрах — 64 ед/мл. В тех же плацентах, где инфекционный процесс имел хроническое течение, наиболее низким был титр α -вирусного интерферона — 22,3 ед/мл. Плацентарный — имел уровни максимальные для этого типа интерферона (70 ед/мл), а титры γ -иммунного мало отличались от α -вирусного интерферона — 20 ед/мл. Таким образом, если α -вирусный интерферон более присущ острому процессу, то плацентарный характерен для хронического плацентита.

Была также выявлена связь между интерферонообразованием в плаценте и степенью распространенности инфекции на материнскую и зародышевую части органа. В качестве такого теста было использовано выявление включений при вирусных плацентитах. В группах последов, в которых отсутствовало образование интерферона, распространение процесса на все структуры органа наблюдалось в 31,2%. При наличии α -вирусного и плацентарного интерферонов распространенное поражение обнаружено в 22,7% и 21,3%. Наименьшее распространение инфекции отмечалось при образовании γ -иммунного интерферона (13,3%).

Защитные свойства интерферона в плаценте определялись также по его концентрации. Так, α -вирусного интерферона для ограничения процесса в базальной пластинке было достаточно 25,6 ед/мл; γ -иммунного интерферона было необходимо 52,3 ед/мл, а плацентарного — 52,8 ед/мл.

В случаях вовлечения в инфекционный процесс зародышевой части последа, уровни интерферонов оказывались более низкими. В таких случаях α -вирусный интерферон имел концентрации — 12,3 ед/мл, γ -иммунный — 23,9 ед/мл и плацентарный — 14,7 ед/мл.

С целью оценки роли интерферона в патогенезе плацентита были изучены разные по этиологии и по числу инфекций процессы. Установлено, что α -вирусный интерферон выявлялся при моноинфекционных плацентитах в 67,9% и при сочетанных — в 31,7%, γ -иммунный интерферон чаще встречался при моноинфекционных процессах (61,1%), а плацентарный при моноинфекциях — лишь в 32,8%. Последний гораздо чаще встречался при сочетанных формах.

В зависимости от числа инфекций частота обнаружения интерферонов с разными свойствами также варьировала. При двух инфекциях наиболее часто встречался плацентарный интерферон — 41,6%, α -вирусный интерферон обнаруживался реже всего — в 9,1%. При трех инфекциях частота выявления α -вирусного и плацентарного интерферона была примерно одинаковой (18,1% и 20,8% соответственно). Иммуный γ -интерферон был выявлен лишь в 5,5%. При четырех и более инфекциях γ -иммуный интерферон не был выявлен, а доля плацентарного и α -вирусного интерферона из всех диагностированных микстов была минимальной (4,1–4,5%).

Вирусный интерферон чаще встречался при парагриппе и герпесе (по 22,7%), в меньшей степени при гриппе и РС-инфекции (по 9%), минимально при микоплазменной инфекции, а при аденовирусных плацентитах не был выявлен ни разу. Иммуный γ -интерферон при моноинфекциях обнаруживался чаще при гриппе и парагриппе (по 22,2%), реже при микоплазмозе (11,1%), а при герпесе лишь в 5,6%. Плацентарный интерферон чаще встречался при парагриппе и микоплазмозе (по 8,2% и 8,6%).

При сочетанных плацентитах α -вирусный интерферон чаще выявлялся в случаях сочетания гриппа с парагриппом или герпесом (21,6%, 24,3% и 16,2% соответственно). Иммуный γ -интерферон обнаруживался чаще в сочетаниях грипп—герпес и микоплазмоз (28,5%, 14,2% и 10,7%). Плацентарный интерферон встречался в сочетаниях с микоплазмозом, аденовирусной инфекцией и гриппом (26,9%, 14,0% и 12,2%).

В 18,8% изученных последов интерферон отсутствовал (на долю моноинфекций приходится 54,6%, а сочетанных поражений — 45,5%). При моноинфекциях плаценты без интерферонообразования чаще наблюдались при гриппе и герпесе (27,3% и 18,2%), а при сочетанных большая частота также приходилась на грипп, герпес и РС-инфекцию (16,6%, 22,2% и 16,6% соответственно). Отсутствие интерферонообразования в последе отмечалось только при плацентитах, вызванных не более чем двумя возбудителями.

Оценивая интерфероногенез в серонегативной группе сравнения, выявлено присутствие в основном плацентарного интерферона (44,4%) со средним титром — 64,4 ед/мл. В 11,1% содержался γ -иммуный интерферон. Почти в половине случаев (44,4%) интерферон отсутствовал.

В двух других группах сравнения α -вирусный интерферон выявлялся в половине наблюдений (50% и 45,4%). В 14,2–27,2% интерферон отсутствовал, а в остальных случаях выявлялся плацентарный интерферон (18,1–42,0%).

Интересная особенность выявлялась при сравнении типов интерферонов, образуемых в плаценте, и переходом антител от матери

к ребенку. При плацентитах гриппозной и парагриппозной этиологии были обнаружены наиболее высокие уровни антител у плода в случаях наличия в плаценте плацентарного интерферона (50,1 — 58,8 ед/мл для хронического и острого процесса соответственно), а самые низкие титры антител — при наличии γ -иммунного интерферона (9,1 и 17,3 ед/мл — для хронического и подострого плацентита), что еще раз подтверждает необходимость сочетания обоих факторов (антител и интерферона) для защиты плода от инфекции.

Таким образом, по нашим данным в плаценте человека могут быть обнаружены все три типа интерферона. Уровни интерферона обычно составляют от 0,5 до 2,5 Ig или от 20-40 до 80-320 международных единиц (МЕ).

По своим свойствам α -вирусный интерферон чаще всего наблюдается при остром течении плацентита, который имеет, как правило, вирусную этиологию. При длительном течении плацентита наиболее часто в ткани плаценты определяется γ -иммунный интерферон. Этот тип интерферона чаще встречается при инфекциях с медленным течением (герпетическая, микоплазменная, хламидийная), а также при сочетанных инфекциях, вызванных несколькими возбудителями.

Особый интерес представляет собой плацентарный интерферон. Этот тип интерферона описан нами (О. А. Аксенов, В. Ф. Мельникова) впервые. Он не чувствителен к воздействию кислотой и выявляется только после прогревания суспензии плаценты. Этот тип интерферона встречается, как правило, при длительном течении инфекционного процесса в плаценте. В нативном виде он соединен с белками и находится в форме проинтерферона. Под воздействием высокой температуры и кислой среды он активизируется. Биологический смысл его присутствия в органе может быть объяснен следующим образом. Синтезируясь в плаценте при подострых и хронических плацентитах, этот интерферон проникает к плоду в виде проинтерферона и циркулирует там, не выполняя своих функций. При попадании возбудителя в плод с развитием у него острого инфекционного процесса, сопровождающегося повышением температуры и сдвигом рН в кислую сторону проинтерферон активизируется. Очевидно, что наличие больших концентраций активных интерферонов в организме плода при отсутствии инфекции нежелательно.

Заключая главу, можно отметить, что в последе развиваются структурные изменения, присущие воспалению любой локализации. Они заключаются в развитии альтерации, а также воспалительной инфильтрации. Наличие антигена указывает на этиологию процесса и степень его распространения в органе. Была выявлена большая

частота сочетанных поражений последа. Этот факт объясним в связи с представлениями о плаценте как барьере между плодом и внешней средой. Показано, что нельзя рассматривать любое наличие антигена возбудителя как проявление плацентита. Развитие инфекционного процесса сопровождается также образованием достаточного уровня антител, титры которых превышают уровни их у матери по сравнению с ретроплацентарной кровью и кровью плода.

Анализируя результаты исследования очевидно, что частота инфицирования последа чрезвычайно высока. Однако нельзя считать присутствие антигенов и даже обнаружение фуксинофильных / или базофильных включений проявлением плацентита. Выявление антител в ретроплацентарной крови свидетельствует о наличии инфекционного процесса на уровне плаценты. Инфекция плода устанавливается в случаях превышения уровня антител у плода по сравнению с ретроплацентарными антителами.

Для диагностики плацентитов с академических позиций необходимо присутствие антигена и ФВ (хотя в случае хронического течения инфекции этот признак не является постоянным) и положительных серологических результатов. Важно также наличие иммуноглобулинов на поверхности клеток паренхимы органа и лимфоцитов. Наиболее достоверным является наличие специфических структурных изменений в последе.

Показано также, что плацента является органом защиты плода и обладает способностью к выработке интерферона — фактора неспецифической резистентности. Для понимания патогенеза существенным также является и тот факт, что при сочетанных инфекциях (более трех одновременно) происходит уменьшение структурных изменений в органе, а также уровней антител и интерферона. Эти факты говорят о возможном переходе инфекционного процесса в более выгодную для плода персистентную форму.

Глава 4

ОСНОВНЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА И ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ИХ РАЗВИТИЯ

Плацента является важнейшим полифункциональным провизорным органом, в котором могут развиваться разнообразные патологические процессы, привлекающие внимание многочисленных исследователей разных специальностей. С последом в той или иной степени связана вся разнообразная патология беременности, родов и перинатального периода. Причины патологических процессов в эти периоды могут быть весьма разнообразными, зачастую неясными. Наиболее полно литература по морфологическим изменениям последа при неинфекционной патологии обобщена в руководстве К. Benirschke, Р. Kaufmann (1995). В настоящей работе мы очень кратко останавливаемся лишь на некоторых наиболее частых патологических процессах, морфологические проявления которых необходимо учитывать проводя дифференциальную диагностику с инфекционной патологией.

Важнейшее место в патологии беременности принадлежит ее невынашиванию. Невынашивание беременности — полиэтиологично. В определенном числе случаев оно связано с генетическими причинами. Обнаружено, что 10-15% яйцеклеток генетически вообще не может имплантироваться. Есть данные, что суммарные репродуктивные потери, ограждающие человеческую популяцию от рождения детей с уродствами, составляют примерно 50% по отношению к числу зачатий. Более 95% плодов с мутациями заканчиваются спонтанными ранними выкидышами и лишь менее 5% плодов с абберациями хромосом доживают до перинатального периода. С возрастом родителей (особенно матери) число аномалий развития плода увеличивается. У женщин с привычным невынашиванием структурные аномалии кариотипа обнаруживаются в 10 раз чаще, чем у женщин с нормально протекающей беременностью.

Существуют многочисленные исследования, касающиеся роли эндокринной патологии матери в невынашиваемости беременности. Причины описываемых при ней гипоестрогенемии, гиперандрогенемии, гипопрогестеронемии зачастую остаются неясными. Вместе с тем, имеющиеся данные позволяют предположить, что по крайней мере в части случаев нарушение эндокринного гомеостаза у беременной женщины может быть связано с латентно протекающими инфекционными процессами.

Определенную роль в невынашиваемости играют несовместимость плода и матери по Rh и ABO.

В последнее время в литературе появилось значительное число работ в которых невынашивание беременности связывают с разнообразной инфекционной патологией. Механизмы преждевременных родов при разнообразной инфекционной патологии были описаны выше (см. стр. 26).

В настоящее время в литературе широко обсуждается проблема эмбриоплацентарной недостаточности (Милованов А. П., 1999) с исходом в спонтанный аборт. К сожалению, приводимые морфологические описания недостаточно конкретны. Даже при тщательном гистологическом анализе соскобов из полости матки и продуктов зачатия в 50% случаев этиологическая причина ранних спонтанных выкидышей остается неясной. Можно полагать, что более целенаправленный поиск с использованием как современных лабораторных методов, так и оценкой тонких структурных изменений позволит значительно чаще устанавливать инфекционную этиологию процесса.

Поздние гестозы занимают среди причин перинатальной смертности довольно значительное место. Есть данные, что при легких формах позднего токсикоза перинатальная смертность колеблется от 7,7% до 24%, а при тяжелых она может достигать 44,4-50%. Как причина антенатальной гибели плода эта патология составляет 12,7%.

Причины и патогенез поздних гестозов в настоящее время окончательно не установлены. Однако не вызывает сомнения, что сосудистые расстройства матери и иммунологическая несовместимость матери и плода, а также ферментативная дисфункция плаценты играют значительную роль среди возможных причин позднего гестоза. Нельзя исключить также прямой или косвенной (через дисгормональные нарушения) роли инфекционной патологии матери как для возникновения гестоза, так для его неблагоприятного течения.

В основе изменений плаценты при поздних гестозах лежат нарушения инволютивно-дистрофического и циркуляторного характера. При легких и среднетяжелых формах токсикоза в плаценте

доношенного плода выражены компенсаторно-приспособительные реакции преимущественно в периферических участках плацентарного диска. Характерно тесное расположение терминальных ворсин, содержащих большое число крупных синцитиальных узлов, часть из которых не функционирует (обызвествлена). Наряду с этим в ворсинах наблюдается гиперплазия капилляров и увеличение СКМ. При длительно текущих тяжелых токсокозах наблюдается диссоциированное созревание ворсинчатого хориона, появляются слабо васкуляризированные ворсины. Характерным является также поражение сосудистого русла с выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями и склероз ворсин. Такие изменения свидетельствуют об истощении компенсаторных реакций органа и его хронической недостаточности.

Все это в зависимости от степени токсокоза ведет к резкому изменению активности ферментов, синтеза экстрацеллюлярных и структурных белков, а также снижению энергетического обмена в органе. В эпителии амниона происходит снижение содержания РНК. Снижение концентрации гликозамингликанов отмечается в базальной мембране и строме ворсин (Федорова М. В., Калашникова Е. П., 1986). В амниотическом эпителии больше, чем в других структурах плаценты, снижается концентрация окислительно-восстановительных ферментов, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, ферментов системы НАД.

В плаценте увеличивается число инфарктов, видны старые тромбы в межворсинчатом пространстве. В оставшихся неизменными участках СТ наблюдается слабо выраженная базофильная зернистость, и отмечается достоверное повышение основных и кислых белков, отражающих компенсаторный синтез их неизменными клетками. Эта попытка компенсации четко прослеживается при ЭМ. Наряду с участками некроза СТ, в нем наблюдается повышение числа секреторных гранул, увеличение количества митохондрий и телец Гольджи. Повсеместно отмечаются пиноцитозные везикулы, шероховатый ретикулум расширен и содержит зернистый материал.

Таким образом, при поздних гестозах альтеративные клеточные изменения и нарушения микроциркуляторного русла в терминальных ворсинах плаценты сочетаются с развитием компенсаторно-приспособительных реакций с гиперваскуляризацией ворсин. Это создает возможность нормального развития плода и рождения его в срок. Необходимо также подчеркнуть, что на нашем материале при поздних гестозах практически во всех наблюдениях в последе закономерно определялись морфологические признаки разнообразной инфекционной патологии.

Перенашивание беременности достаточно часто встречается в акушерской патологии. Этиология и патогенез его изучены недо-

статочны. Перенашиванию беременности способствует разнообразная патология, в том числе и инфекционная, которая приводит к эндокринным нарушениям и изменениям в нервно-мышечном аппарате половой сферы матери. Фактором риска перенашивания являются также и поздние гестозы.

В патогенезе развития переносимой беременности важное значение имеет нарушение нормального механизма наступления родов.

Морфологические изменения при переносимой беременности в плаценте являются неспецифическими и характеризуются склерозом стромы ворсин и сосудов, избыточным отложением фибриноидных масс в межворсинчатых пространствах и строме ворсин, облитерацией сосудов. Наблюдаются также инфаркты, дистрофические изменения СТ и децидуальных клеток. Все эти изменения могут быть связаны с ДВС-синдромом, который является первичным в тех патологических процессах, которые возникают при переносимой беременности.

В то же время в плаценте отмечаются компенсаторные признаки — образование молодых ворсин, гиперплазия капилляров ворсин, большое число мелких, тесно расположенных концевых ворсин с образованием СКМ. Описанные морфофункциональные изменения в плаценте при переносимой беременности ведут к нарушению ее обменной функции. В частности, уменьшается переход кислорода и питательных веществ от матери к плоду, увеличивается накопление в организме плода продуктов метаболизма. В дальнейшем они могут играть основную роль в изменении гормонального фона в системе мать — плацента — плод, состояния плода и родовой деятельности. Эта плацентарная недостаточность вторично ведет к нарушению обмена веществ у плода, а последнее вновь отражается на функции последа, создавая при этом замкнутый круг патологических процессов.

Не имея в рамках настоящей работы возможности детально обсуждать необычайно сложную и весьма актуальную проблему этиологии и патогенеза сахарного диабета отметим только, что среди ненаследственных форм этого заболевания важнейшая роль в настоящее время признается за различными вирусами, прежде всего семейства Коксаки. При сахарном диабете в последе отмечается разнообразие изменений.

При компенсированном инсулин-зависимом сахарном диабете — плацента большой массы, характерны дистрофические изменения ворсинчатого хориона, диссоциированное созревание ворсин, сочетающееся с компенсаторной гиперплазией капилляров. При декомпенсированном диабете плацента малых размеров, характерна диффузная незрелость ворсин, некроз трофобласта. Строма терминальных ворсин рыхлая, капилляры расположены центрально, СКМ

немногочисленны, утолщены. В сосудах и стромах ворсин определяются очаги экстрамедуллярного кроветворения. Наряду с этим обнаруживается склероз стромы ворсин сосудов, как крупных, так и мелких, плазматическое пропитывание стенок мелких сосудов. Эта форма сопровождается выраженной плацентарной недостаточностью. Плоды рождаются с признаками диабетической фетопатии, нередки случаи антенатальной гибели плода.

Считают, что отек стромы ворсин является результатом накопления в ворсинах гликогена. Стенки артериол в плаценте при диабете значительно утолщены, частью просвет их облитерирован. В таких ворсинах сеть капилляров развита менее интенсивно, чем в нормальной плаценте, и значительно меньше выражены СКМ. Эти изменения плаценты приводят к нарушению энергетического обмена гликогена. Повышение концентрации гликогена в плаценте ведет к ацидозу, накоплению отеочной жидкости в стромах ворсин, а также продуктов белкового синтеза.

Еще в начале 60-х годов 20 века высказывались предположения, что патологический процесс в плаценте при диабете, вероятно, связан с аутоиммунным процессом — наличием антител к инсулину и фиксацией нейтральных комплексов инсулин-антитело тканями плаценты. Это ведет к нарушениям в сосудистой системе.

Ряд авторов отмечает также признаки компенсации, которые при ЭМ заключаются в том, что, наряду с такими микроструктурными изменениями, как разрушение ЦТ, отмечаются его гиперплазия, появляются клетки так называемого «промежуточного типа». Для них характерна повышенная митотическая и метаболическая активность. Не фатальны для плода и те нарушения, которые происходят в сосудах ворсинчатого хориона. Фибриноидный некроз ворсин, склероз капилляров, облитерация просветов артерий ворсин и утолщение трофобластической базальной мембраны, связывается рядом авторов с иммунопатологическим процессом, напоминающим болезнь иммунных комплексов.

Основным проявлением патологического процесса при гемолитической болезни является плодно-плацентарный отек. Плацента, как правило крупная, бледная. Микроскопически в ней наблюдаются ворсины крупного диаметра, не соответствующие сроку беременности, межворсинчатое пространство оказывается суженным. Хориальный эпителий двуслойный, в нем сохраняются клетки Лангханса. В СТ ядра расположены равномерно, число синцитиальных узлов и сосудистых мембран значительно снижено. При ЭМ отмечается значительная вакуолизация СТ, в том числе и его митохондрий. Строма ворсины отеочна, в ней содержится большое число клеток Гофбаэура и фибробластов: Цитоплазма их содержит большое количество включений с липидами, гликогеном, пигментом. Эндо-

телий капилляров ворсин набухший. Сосуды ворсин расширены, заполнены эритроцитами, среди которых видно большое число эритробластов. Очаги кроветворения в ворсинах также содержат незрелые эритроциты на разных стадиях развития.

Изменения в плаценте при данном синдроме ведут к снижению потребления плодом кислорода (из-за распада эритроцитов и их незрелости), увеличению ацидоза. В результате длительного гемолиза развивается отек органов плода и плаценты, усиление проницаемости сосудистого русла ворсин. Тканевое дыхание сдвигается в сторону анаэробного гликолиза. Плацента начинает использовать дыхательную систему только для нужд собственного обмена, что еще больше угнетает поступление кислорода к плоду. Накапливаются продукты недоокисления, которые в части случаев приводят к преждевременным родам.

При изосерологической несовместимости крови матери и плода выявляются молодые клетки крови в просвете сосудов ворсин, диффузная инфильтрация стромы ворсин и базальной пластинки лимфоцитами, диффузная патологическая незрелость ворсинчатого хориона. Строма ворсин нередко отечна, содержит большое число клеточных стромальных элементов, клеток Гофбауэра. Терминальные ворсины расположены тесно, их размеры увеличены.

Достаточно распространенной является и патология последа на фоне разнообразной сердечно-сосудистой патологии матери. Чаще всего речь идет о врожденных и ревматических пороках сердца. Основное значение для развития патологии последа имеет степень нарушения периферического кровообращения. При компенсированной сердечно-сосудистой патологии матери плацента больших размеров и массы с избыточной васкуляризацией ворсин, обилием СКМ, дистрофическими нарушениями и кровоизлияниями. При декомпенсированной патологии плацента также больших размеров и массы, типично значительное утолщение стенок сосудов ворсинчатого хориона с их плазматическим пропитыванием и фибриноидным некрозом. В ней отмечается тесное расположение и оголенность ворсин, мелкие очаги некроза в них, тромбоз межворсинчатого пространства и кровоизлияния.

В последнее время проводятся весьма плодотворные исследования посвященные патологии последа при хромосомной патологии. Наиболее полные и достоверные сведения в отношении структурных изменений имеются лишь в отношении некоторых наиболее частых синдромов.

При триплоидии по X хромосоме встречаются большие, бесформенные недостаточно разветвленные ворсины с гидропически измененной (но без превращения в кисту) стромой, почти не содержащие сосуды. В строме ворсин единичные инвагинации

трофобластических клеток. В местах ветвления ворсин определяются гирляндоподобные и пальцеобразные выросты. На поверхности частично неизмененный, частично гиперплазированный или атрофический трофобласт.

При моносомии по X хромосоме (кариотип XO) отмечается нерегулярное ветвление ворсинчатого дерева с патологическим соседствованием больших и малых ворсин. Контур ворсин неравномерно изогнут, строма фиброзирована, богата клетками, местами регрессивно изменена. Сосуды определяются с трудом. Трофобласт частично одно-, частично двухслойный, местами с трофобластическими почками.

При трисомии по 21 хромосоме (синдроме Дауна) отмечается очаговое нарушение развития ворсин на раннем этапе эмбрионального периода. Характерным является появление больших бесформенных ворсин с пальцевидными или гирляндоподобными выростами в местах их ветвления. Строма с «трофобластными инвагинатами» и минимально выраженными сосудами. Поверхностный эпителий преимущественно однорядный.

Обсуждая проблему диагностики и трактовки неспецифических неинфекционных поражений последа необходимо помнить, что они в очень многих случаях сочетаются с разнообразными инфекционными процессами, взаимно влияя друг на друга, в том числе и на характер структурных изменений.

Глава 5 ОРГАНИЗАЦИЯ МАССОВЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

5.1. ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВЫХ СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДОВ

Среди основных проблем современной медицины России важнейшее место занимает высокая младенческая и перинатальная смертность, существенно превышающая показатели развитых стран. Среди разнообразных ее причин важное место отводится внутриутробным инфекциям. Одним из резервов, позволяющим влиять на эти показатели является морфологическое исследование последов для выявления прежде всего инфекционных поражений и связанных с ними различных вариантов плацентарной недостаточности. По инициативе проф. А.В. Цинзерлинга в Новгороде и С.-Петербурге было начато гистологическое исследование последов от большинства родов.

Весьма важным является также оперативное информирование о результатах всех заинтересованных клиницистов. Наибольший опыт в этом отношении получен в Новгороде. Точность прогноза составляет 72%, а реализация фактора риска с ухудшением состояния новорожденного возможна в течение первого месяца жизни, что позволяет осуществлять раннюю диагностику внутриутробного инфицирования бактериями и грибами. Результаты исследований последов определяют лечебную тактику.

Сказанное побудило нас максимально подробно представить в настоящей главе наш опыт проведения массовых морфологических исследований последов. Чисто организационные и финансовые вопросы в каждом регионе могут решаться различно. Следует иметь в виду, что при четкой и рациональной организации работы ма-

териально-технические затраты могут быть сравнительно небольшими.

Важным условием эффективности проводимой работы является организация доставки последов из родильного дома (отделения) в патологоанатомическое отделение в течение суток после родов. Крайне важно получение достаточно подробной информации о течении родов, беременности, соматических и гинекологических заболеваниях в анамнезе. Необходимый минимум таких сведений приводится в разработанном нами бланке направления (приложение 1).

Макроскопическое исследование желательно проводить на свежих (незамороженных и нефиксированных) плацентах с использованием алгоритма, представленного в бланке направления (приложение 1). Это необходимо прежде всего для определения инволютивно-дистрофических изменений и острых расстройств кровообращения. При большом потоке поступающего материала необходимо организовать работу таким образом, чтобы исключить возможность путаницы в номерах исследуемых объектов. Важным фактором, позволяющим предположить наличие плацентита, особенно бактериального (гнойного), является изменение его оболочек в виде утолщения, тусклости, изменения окраски. Однако отсутствие макроскопических изменений в последе еще не исключает наличие его инфекционного поражения, в первую очередь вызванного вирусами, микоплазмами и хламидиями.

Для оценки состояния компенсации плаценты необходимо взвешивание и измерение органа с вычислением плацентарно-плодного индекса. При доношенной беременности масса последа равна 500 — 550 г. В норме плацентарно-плодный индекс равен 0,12—0,2.

Одновременно с макроскопическим исследованием проводится взятие материала для гистологического и цитологического исследования. Мазки — соскобы для цитологического исследования желательно брать раздельно из ворсинчатого хориона, амниотической и децидуальной оболочек. Для световой микроскопии лучше использовать окраску основным фуксином — метиленовым синим (метод Селлера), поскольку она позволяет судить не только о состоянии клеток, но и выявлять бактериальную флору (грамположительную и грамотрицательную) и фуксинофильные включения, характерные для вирусных инфекций. В случае проведения рекомендуемого нами срочного гистологического исследования с ускоренной парафиновой заливкой цитологическое исследование мазков можно не проводить, поскольку получаемый с его помощью предварительный результат лишь на 1 сутки опережает окончательный ответ.

В части наблюдений, при наличии соответствующих возможностей, целесообразно проведение параллельных лабораторных исследований. Целью таких исследований, результаты которых в большинстве случаев становятся известны уже после формулировки диагноза, основанного на результатах микроскопического изучения, является с одной стороны уточнение природы выявленных изменений в особо значимых для клиницистов наблюдениях, а с другой стороны «контроль качества» проводимой микроскопической диагностики. Для уточнения характера микрофлоры, обуславливающей гнойные плацентиты, что имеет и большое эпидемиологическое значение, желателен проведение бактериологических посевов. Ценная информация с их помощью может быть получена лишь при достаточно грамотном заборе материала и его последующим рассевом в лаборатории на широкий спектр питательных сред, позволяющий выявить возбудители различных групп.

При вирусологической диагностике наибольшее практическое применение находит экспресс-диагностика с помощью метода флюоресцирующих антител, проводимая в соответствии с общепринятыми принципами. Спектр используемых диагностических сывороток определяет и информативность получаемых результатов.

В настоящее время делаются попытки использования для диагностики инфекционных поражений последов и других методов. При этом необходимо помнить, что использование для этой цели современных высоко чувствительных молекулярно-биологических методов, таких как ПЦР, само по себе не дает дополнительной информации о риске инфицирования плода/ребенка. Имеются сведения о большой ценности в качестве экспертного метода «контроля качества» и для изучения ряда теоретических аспектов проблемы и электронной микроскопии.

Для гистологического исследования необходимо брать кусочки из разных (центральных и периферических) участков плацентарного диска через всю его толщу вместе с прилегающими оболочками, в том числе из участков с макроскопическими изменениями и кажущихся неизменными. Оболочки исследуются вблизи плацентарного диска, у нижнего полюса плодного мешка и около разрыва плодных оболочек. Кусочки из пуповины вырезаются у места ее прикрепления к плаценте и из дистального участка пуповинного остатка. Размеры кусочков для оптимизации гистологической обработки должны по размерам не превышать 1x1x1 см. В соответствии с приложением к приказу № 82 МЗ РФ от 29.04.94 число исследуемых кусочков из последа может быть 14-16. Опыт многолетней работы в С.-Петербурге позволяет считать достаточным для полноценного ответа в большинстве случаев исследование 8 кусоч-

кои (из центральных и периферических отделов плодной и материнской поверхностей, внеплацентарных оболочек и пуповины). При решении особо трудных и ответственных вопросов, таких как оценка изменений плаценты при ВИЧ-инфекции, целесообразно подвергать гистологическому исследованию максимально допустимое число кусочков. Хотя для ориентировочной оценки изменений последа и допустимо изучение криостатных срезов, для детальной характеристики патологических процессов необходимо обязательно проводить исследование парафиновых срезов. На практике очень хорошо зарекомендовала себя методика быстрой заливки (приложение 2), позволяющая врачу дать развернутый ответ уже к вечеру следующего дня после поступления материала в отделение. Высокое качество препаратов, получающихся при применении этой методики в руках квалифицированных и добросовестных лаборантов позволяет давать развернутые обоснованные гистологические описания при окраске препаратов только гематоксилином-эозином, что бывает достаточно в большинстве наблюдений. В единичных случаях (представляющих особый клинический или научный интерес) возможно использование и самого широкого спектра иных гистологических и иммуногистохимических методик.

Гистологическое исследование последа следует начинать с ориентировки в его слоях и оболочках. Для стандартизации оценки микроскопических изменений, особенно в условиях проведения скрининговых исследований целесообразно использование определенного алгоритма, подразумевающего последовательную характеристику важнейших групп патологических процессов.

1. Оценка зрелости плаценты

Для определения соответствия последа гестационному возрасту. С этой целью проводится сравнение длины и массы плода, массы последа и плодно-плацентарного индекса в зависимости от срока беременности (приложение 3, 4). Определенная информация может быть получена и при оценке длины пуповины в зависимости от срока беременности (приложение 5). Важнейшее значение для оценки зрелости плаценты принадлежит гистологическому исследованию (приложение 4).

На 5-6 неделях беременности хориальная пластинка представлена эмбриональной стромой и тонкостенными сосудами. Стволовые ворсинки представлены эмбриональной стромой и примитивными сосудами. Периферические ворсины с широким двухслойным эпителием и колонновидным расположением трофобласта.

На 7-8 неделях беременности в хориальной пластинке отмечаются расположенные «щугом» субамниотически и вокруг сосудов волокна. В стволовых ворсинах отмечаются сосуды расположенные в центре ворсин. Для периферических ворсин характерно появление капилляров вблизи эпителия.

На 9-10 неделях беременности в хориальной пластинке отмечается появление средней оболочки стенки сосудов и ориентированная ткань стромы. В стволовых ворсинах отмечаются волокна «щугом» расположенные вокруг сосудов, средняя оболочка в стенках крупных сосудов узкая. Для периферических ворсин характерен двухслойный эпителий, наличие синцитиальных «ступенек» и единичных цитотрофобластических интервалов.

На 11-12 неделях беременности в хориальной пластинке отмечается появление фиброзной стромы. В стволовых ворсинах средняя оболочка стенок сосудов выражена отчетливо, субхориально и базально отмечается сетчатая строма. В периферических ворсинах обнаруживается по одному и более капилляров, эпителий уплощен, небольшое число цитотрофобластных интервалов.

Для 22—24 недели беременности характерно равномерное ветвление ворсинчатого дерева. Представлены 3 типа ворсин: стволовые, промежуточные и незрелые терминальные. Преобладают промежуточные ворсины с клеточной, рыхлой, частично эмбриональной стромой с клетками Гофбауэра. Мелкие терминальные ворсины имеют также богатую клетками строму, но их капилляры только частично имеют контакт с хориальным эпителием с образованием немногих СКМ.

Для плаценты на 28—30 неделях беременности характерно равномерное ветвление ворсинчатого хориона. Отмечается преобладание промежуточных ворсин с рыхлой клеточной стромой. Некоторые промежуточные ворсины незрелого типа имеют т.н. стромальные каналы. В некоторых мелких ворсинах определяются синусоидально измененные капилляры и СКМ.

Для нормальной плаценты к моменту срочных родов характерно равномерное деление ворсинчатого дерева. Множественные зрелые терминальные ворсины и промежуточные ворсины периферического, зрелого типа с большим количеством сосудов. Меньшим числом представлены промежуточные ворсины центрального незрелого типа. Стволовые ворсины с соединительной тканью, содержащей большое количество коллагена.

Нарушение созревания ворсин характеризуется наличием в плацентах ворсин, присущих более ранним срокам беременности. Степень незрелости ворсин, а также их процентное содержание свидетельствуют о глубине недостаточности плаценты. Во многих случаях приходится сталкиваться и с неравномерным (диссоцииро-

ванным) созреванием ворсин в различных зонах. При остановке развития ворсин в плаценте видны крупные бесформенные ворсины со значительно уменьшенным числом сосудов и СКМ.

Немаловажным является нарушение ветвления ворсин с избыточным количеством среди них стволовых, промежуточных или периферических. Резкие нарушения ветвления ворсин косвенно свидетельствуют о пороках развития плода или наличии наследственной патологии.

2. Оценка неспецифических изменений

Обязательно проводится определение нарушения водно-электролитного обмена, при котором отмечается отек децидуальной ткани, стромы ворсин и вартонова студня. Учитываются нарушения плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, при этом указывается степень выраженности гиперемии, пареза капилляров и наличие кровоизлияний.

а. Инволютивно-дистрофически изменения

К их числу относят накопление фибриноида в строме ворсин, отложения фибрина в интервиллезном пространстве, наличие псевдоинфарктов, возникающих вследствие тромбоза интервиллезного пространства, кальцификаты, явления фиброза с образованием конгломератов из соседних ворсин. Истинные инфаркты в плаценте встречаются крайне редко.

Наличие инфильтратов из лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов и лейкоцитов может быть обусловлено как местными иммуноморфологическими реакциями, так и продуктивной фазой воспаления. При гестозах инфильтрация выражена нерезко, носит диффузный характер, представлена только лимфоцитами. При инфекционных поражениях она носит очаговый характер, располагаясь преимущественно вокруг сосудов. Ее клеточный состав зависит от этиологии поражения.

б. Компенсаторные реакции

Они могут быть как сосудистыми, так и клеточными. Под сосудистыми компенсаторными реакциями подразумевают увеличение числа терминальных ворсин, увеличение в них числа капилляров, возрастание количества ворсин с СКМ, наличие гиперемии. В компенсированной плаценте преобладают ворсины с умеренной васкуляризацией, при этом в одной терминальной ворсине содержится 3-5 капилляров. Ворсины с избыточной васкуляризацией с числом капилляров более 5, а также ворсины, не содержащие сосудов, составляют 10—15% от общего числа. В зрелой нормальной плаценте СКМ должны выявляться не менее чем в 50% ворсин. Необходимо отличать избыточную васкуляризацию ворсин от хорангиоза, при котором увеличение числа сосудов не сопровождается

возрастанием числа СКМ, необходимых для адекватного транспорта кислорода.

Установление соотношения между увеличенным количеством терминальных ворсин с наличием в них большого числа капилляров и СКМ и одновременным возрастанием числа бессосудистых ворсин необходимо для определения вида недостаточности плаценты.

Под клеточными реакциями подразумевают прежде всего наличие синцитиальных узлов. Их размеры определяются числом образующих их ядер. В мелких узлах число ядер не превышает пяти, средние содержат до десяти ядер, крупные — более десяти ядер.

В компенсированной (нормальной) плаценте синцитиальные узлы имеют мелкие и средние размеры и содержатся не более чем в 40% мелких ворсин. Увеличение числа размеров синцитиальных узлов, а также их некроз и обызвествление являются одними из морфологических проявлений недостаточности плаценты, что может наблюдаться при поражении плаценты возбудителями с внутриклеточным размножением.

Цитотрофобласт ворсин (клетки Лангханса) имеют разнообразные функции, одной из которых является камбиальная. В компенсированной (нормальной) плаценте на 100 ядер ЦТ приходится не более 10—15 клеток Лангханса. При интенсивном повреждении трофобласта число клеток Лангханса может значительно возрастать, эпителий части ворсин приобретает двухслойный характер. Это служит еще одним морфологическим признаком недостаточности плаценты, при которой биохимические процессы возвращаются к уровню, имеющемуся в плаценте на ранних сроках беременности.

В дальнейшем производят оценку характерных для основной неинфекционной, инфекционной патологии и проявления недостаточности последа с учетом данных приведенных в предыдущих главах. Важнейшие признаки, которые целесообразно фиксировать, указаны в разработанном нами бланке унифицированного гистологического исследования (приложение 1).

5.2. КОМПЬЮТЕРНО-ЭКСПЕРТНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Очевидна необходимость в создании единой автоматизированной системы, позволяющей объективизировать и стандартизировать прогнозирование патологических состояний новорожденного после родов и особенно прогнозирование внутриутробных инфекций. Именно такая задача была успешно реализована коллективом (Г. М. Рябинкин, В. Е. Ермилов, Е. Ф. Горбунов, Е. В. Шачнев) в г. Великий Новгород под руководством М. Л. Офенгейма. 14-летнее

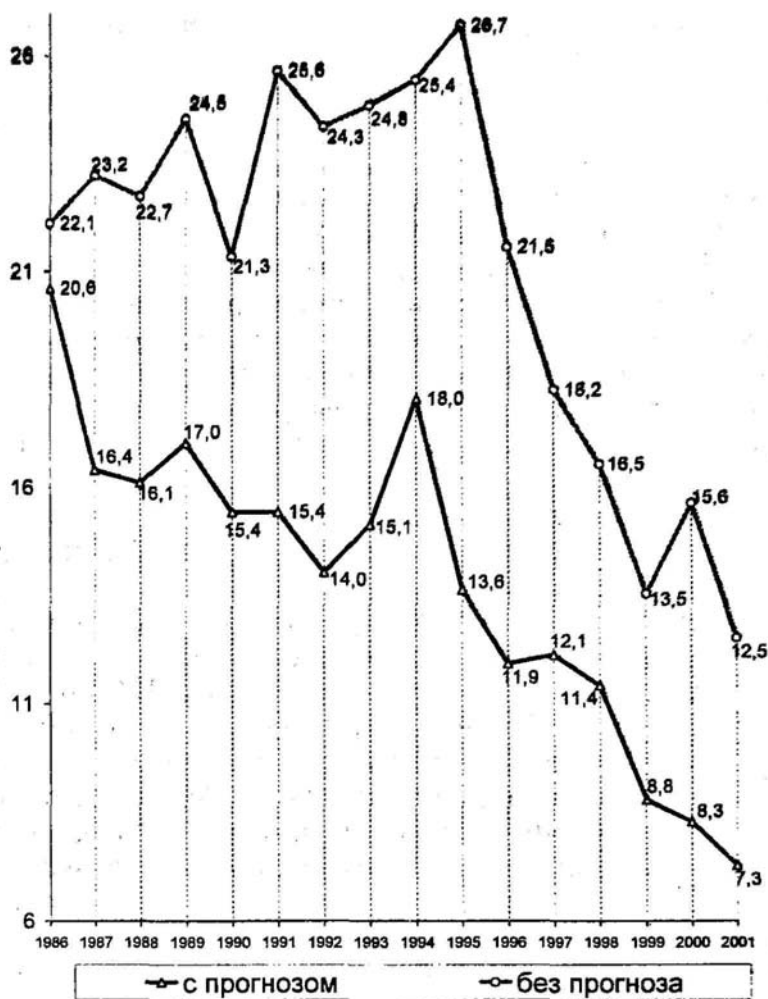


Рис. 59. Снижение младенческой смертности в г. Великий Новгород по сравнению с Новгородской областью

использование в г. Новгороде системы компьютерно-экспертного прогнозирования внутриутробных инфекций свидетельствует о ее бесспорной эффективности. Профилактика рождения больных детей, а также прогнозирование возможного внутриутробного инфицирования новорожденного способствуют снижению младенческой смертности, что особенно важно в условиях постоянного снижения рождаемости (рис. 59).

Для эффективного прогнозирования возможных патологических состояний новорожденных необходимо срочное исследование последствий во всех случаях родов и выявление по морфологическим критериям факторов риска. Для точного установления степени риска и оперативного оповещения о нем медицинских учреждений необ-

ходима организация компьютерной обработки данных. Она нужна также для создания эффективно работающих диспансерных систем, статистического анализа и для выявления достоверной математической связи между показателями.

Система включает компьютерную обработку данных по патологии последа с учетом данных анамнеза, родов и здоровья родителей с последующим вычислением степени риска внутриутробной инфекции, компьютерным выделением групп риска и автоматизированным формированием рекомендаций по конкретному новорожденному для врача-педиатра и родителей (приложение 5).

Основные этапы создания компьютерно-экспертного прогноза.

1. Исследование последа производится во всех случаях родов в г. Новгороде в течение первых 24 часов после родов.

2. Компьютерно-экспертный прогноз о возможном внутриутробном инфицировании составляется в первые 48 часов жизни.

3. Производится детальное изучение всех частей последа: оболочек, пуповины, сосудов пуповины, ткани плаценты с исследованием изменений материнской и плодной поверхностей.

4. Гистологически во всех структурных частях плаценты диагностируются воспалительные и дистрофические изменения и им присваиваются различные рейтинги (коэффициенты), в зависимости от выраженности проявлений. Дифференцированно оценивают проявления следующих патологических процессов:

а) инфильтрация ткани полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами и лимфоцитами;

б) выявление в срезах тканей бактерий (кокки, палочки) и микотической флоры;

в) выявление парциальных некрозов, васкулитов в различных частях последа;

г) диагностика нарушений кровообращения в тканях: полнокровие, кровоизлияния, обширные и очаговые инфаркты, дистрофические изменения;

д) при прогнозировании учитываются данные анамнеза: длительность безводного периода, недоношенность, болезни матери и другие факторы.

Все перечисленные исследования в процессе компьютерной обработки данных позволяют выявить фактор риска внутриутробного инфицирования, который может реализоваться, как правило, в первый месяц жизни. Необходимо отметить, что признаки умеренно выраженных поражений, обусловленных вирусами, микоплазмами и хламидиями, в данной системе не учитываются. Это связано, как с объективными трудностями их диагностики, так и с фактом, что реализация связанного с ними риска в большинстве случаев происходит значительно позднее. В соответствии со степенью риска

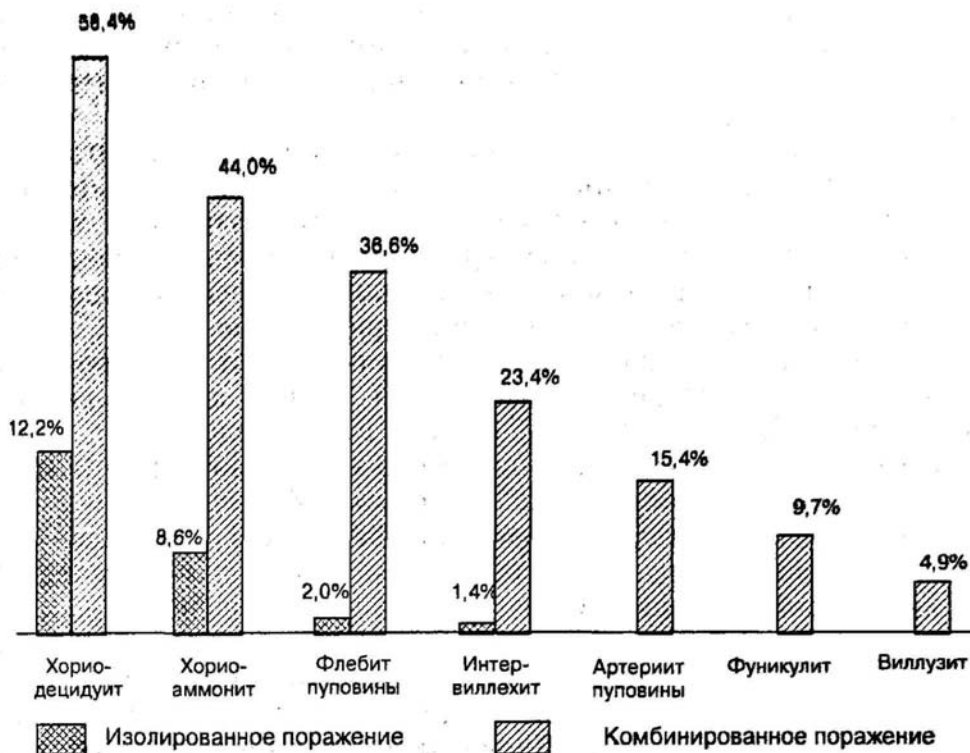


Рис. 60. Частота воспалительных изменений в различных частях плацента

формируются рекомендации для врача-педиатра и родителей. Рейтинги воспалительных и дистрофических изменений в каждой части плацента получены как результат длительных исследований и сопоставлений морфологических и клинических данных. Они включены в работу компьютерной системы «Мать-Плацента-Новорожденный».

Компьютерная обработка вышеуказанных данных (многофакторный анализ) позволяет вычислить компьютерно-интеграционный показатель, являющийся показателем риска внутриутробного инфицирования у новорожденного, который может проявиться в первый месяц жизни.

Благодаря этой работе у врачей неонатологов и педиатров появились новые возможности для ранней диагностики и своевременного лечения внутриутробных инфекций.

1) Исследование плацента позволяет выявить фактор риска и создать прогноз о возможном внутриутробном инфицировании новорожденного в первые 48 часов после родов.

2) Степень риска внутриутробного инфицирования может быть определена как: малая, средняя, высокая и крайне высокая.

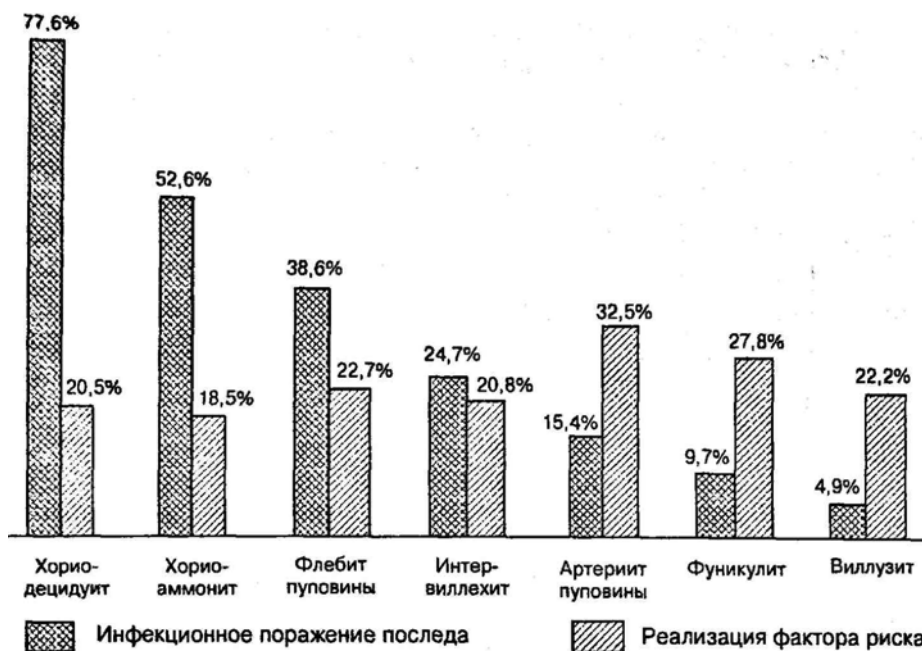


Рис. 61. Частота реализации во внутриутробные инфекции воспалительных изменений в различных частях последа

3) Создание прогноза позволяет осуществлять раннюю диагностику внутриутробной инфекции и ее своевременное лечение.

4) Исследование последа способствует профилактике внутриутробной инфекции при последующих беременностях.

5) Работа по прогнозированию внутриутробных инфекций у новорожденных позволяет также осуществлять раннюю диагностику и своевременное лечение заболеваний матери.

6) Диагностика и своевременное лечение заболеваний матери будет являться профилактикой невынашивания, мертворождений и пороков развития.

Используя данную систему, на базе исследования 8200 последов, удалось установить, что воспалительные и дистрофические изменения в различных частях последа встречаются как изолированно, так и в комбинациях и дают различную частоту реализации во внутриутробную инфекцию.

Изолированные поражения встречаются значительно реже, чем комбинированные. Так, соотношение изолированных и комбинированных поражений встречалось соответственно: при хориодецидуите — 19,2% и 58,4%; при хориоамнионите — 8,6% и 44,0%; при флебите вены пуповины — 2,0% и 36,6%; при интервиллизите — 1,4% и 23,4% (рис. 60).

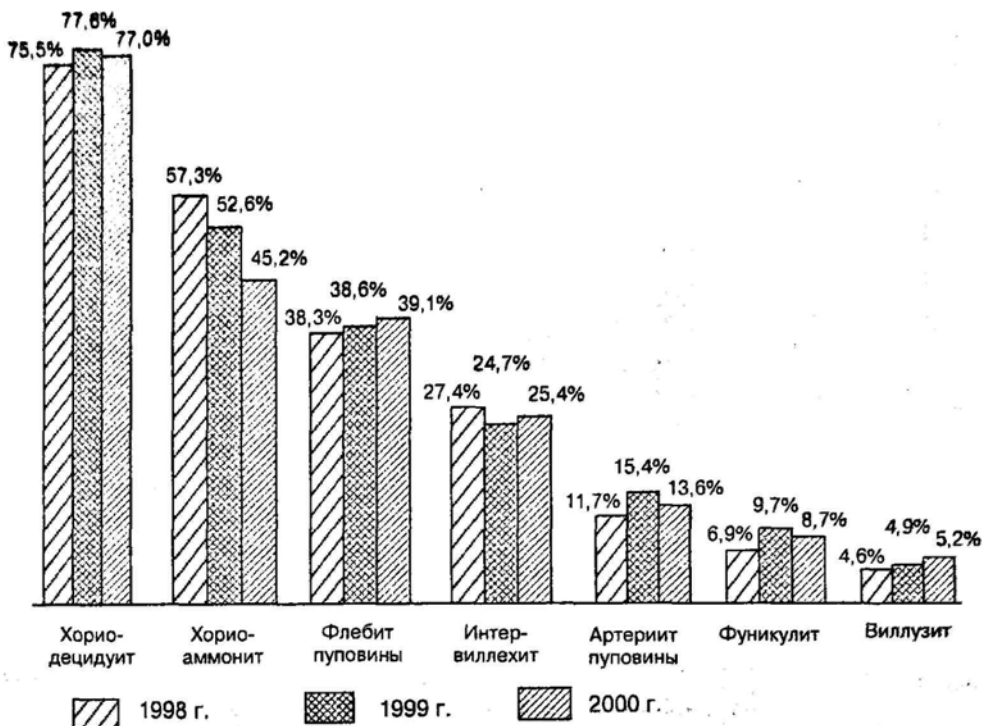


Рис. 62. Частота воспалительных изменений в последе в разные годы (по данным г. Великий Новгород)

Такая патология последа, как хориодецидуит, хориоамнионит, флебит вены пуповины и интервиллузит встречается значительно чаще, чем реализуется во внутриутробную инфекцию. Артериит артерий пуповины, фуникулит и виллузит встречаются значительно реже, чем поражение оболочек и вены пуповины, при этом отмечается высокая частота реализации этой патологии во внутриутробную инфекцию (рис. 61). Эти данные имеют большое практическое значение для прогнозирования внутриутробных инфекций.

Проведенные исследования выявили, что соотношение частоты поражений различных частей последа в течение 5 лет (1996—2000 гг.) остается практически постоянным. Наиболее часто отмечается хориодецидуит — 75,5-76,6%, хориоамнионит — 45,2-57,3%, флебит вены пуповины — 38,3-39,1%, интервиллузит — 24,7-27,4%, артериит артерий пуповины — 11,7-15,4%, фуникулит — 6,9-8,7%, виллузит — 4,6-5,2% (рис. 62).

Анализ имеющихся материалов позволил выделить группы риска новорожденных с малой степенью риска от 3,22% до 13,2%; со средней степенью риска от 13,2% до 25,0%; высокой степенью риска от 25,0% до 41,5%; крайне высокой степенью риска — более 41,5%.

На изученном материале малая степень риска встретилась в 49,3%, средняя степень — 30,1%, высокая — 12,5%, крайне высокая степень риска в 8,1%.

Малая степень риска реализовывалась в инфекционные поражения новорожденного (пневмонии, гнойничковые поражения кожи, конъюнктивиты и др.) с частотой 51,3%, средняя степень риска реализовывалась с частотой — 68,3%, высокая и крайне высокая степень риска реализовывалась с частотой 89,1%.

Многолетняя работа с использованием системы компьютерно-экспертного прогнозирования внутриутробных инфекций способствовала снижению показателя младенческой смертности с 20,6‰ в 1986 году до 8,8‰ в 1999 году на территории г. Новгорода (см. рис. 59), что существенно отличается от динамики показателя младенческой смертности в Новгородской области, где работа по прогнозированию не проводилась до 1998 года, и показатель младенческой смертности колебался от 21,4‰ до 16,7‰. Проведение компьютерно-экспертного прогнозирования внутриутробных инфекций в Новгородской области, в частности в г. Боровичи и Старая Русса в течение 1998—1999 гг., способствовало снижению младенческой смертности в целом по области с 18,2‰ до 13,5‰.

Осуществленные исследования, полученные данные и практическая работа на протяжении ряда лет позволяют рекомендовать проведение массовых скрининговых исследований последов во всех случаях родов для профилактики и ранней диагностики внутриутробных инфекций, что будет способствовать существенному снижению показателя младенческой смертности.

Компьютерно-экспертное прогнозирование внутриутробных инфекций может способствовать снижению младенческой смертности и в других различных регионах России и других странах с высокими показателями младенческой смертности. В настоящее время система компьютерно-экспертного прогнозирования размещена в сети Интернет в англоязычной и русскоязычной версиях. Имеется ограниченный позитивный опыт ее использования в г. Чебоксары и г. Самара.

Компьютерно-интеграционный показатель как фактор риска возможного внутриутробного инфицирования новорожденного в первый месяц жизни, может представлять интерес и быть предметом страхования для страховых компаний, работающих в сфере здравоохранения.

Глава 6

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПУТЯХ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ И МЕХАНИЗМАХ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПЛОДА

Возможность внутриутробного инфицирования плода при заболеваниях матери известно с очень давних времен. В настоящее время общепринято, что инфицирование зародыша может произойти восходящим, гематогенным и нисходящим путями, частота их различна при различных заболеваниях. Очевидно, что при всех вариантах инфицирования определенные структурные изменения должны наблюдаться в последе. К нашему удивлению в большей части современных исследований посвященных этому вопросу, например при таких весьма актуальных в настоящее время инфекциях как ВИЧ и гепатит, морфологическое изучение последа не проводится. Практически нет данных и о дифференцированном вирусологическом исследовании различных компонентов системы мать-послед—плод при разных вариантах внутриутробного инфицирования.

В ткани плаценты и экстраплацентарных оболочках происходит выработка как специфических, так и неспецифических факторов защиты (антитела классов IgM, IgG, интерферонов, лизоцимов). Они содержатся в ретро плацентарной крови, крови пуповины и в околоплодных водах в количествах четырехкратно и более превышающих уровни в материнской крови. Репликация возбудителей может происходить как в клеточных структурах плаценты, так и внеплацентарных оболочек. Различными методами могут быть документированы репликация нуклеиновых кислот, новообразование различных антигенов, появление полных инфекционных частиц.

Возбудители, а также специфические и неспецифические защитные факторы могут попасть в органы плода гематогенным путем, интраканаликулярно, а также при контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками.

Особенностью ВУИ является их тесная связь с состоянием организма матери и последа. В связи с этим патология плода должна

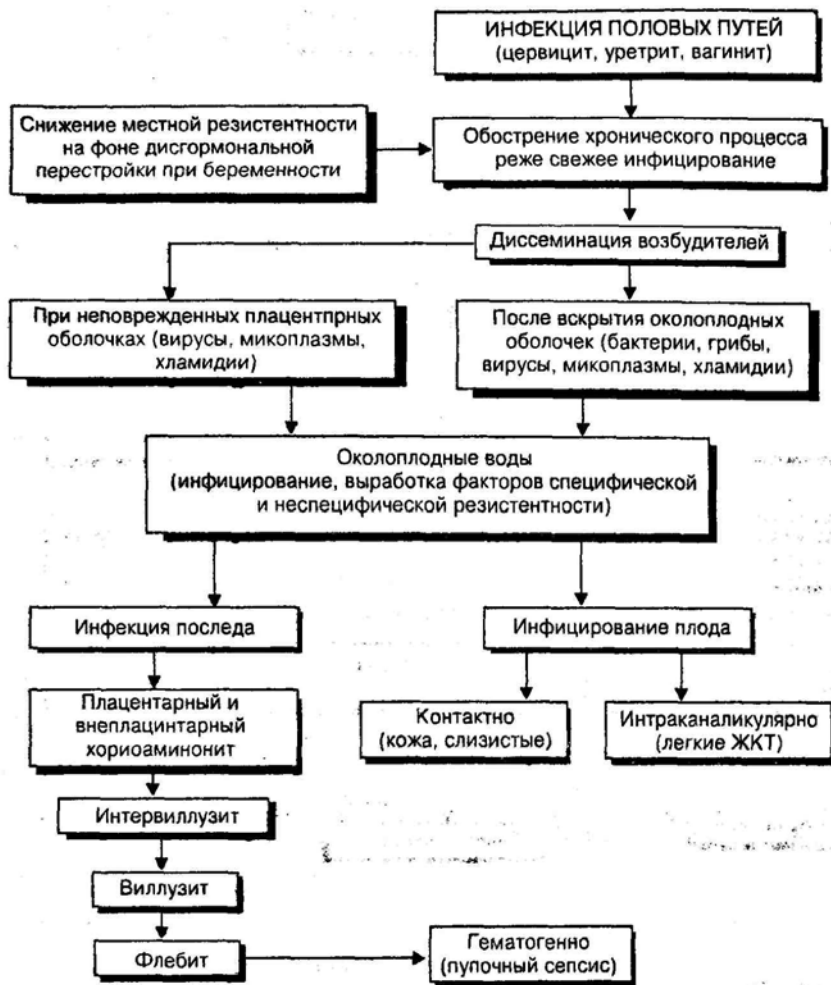


Рис. 63. Схема патогенеза восходящей инфекции последа и плода

рассматриваться в рамках единой системы мать—плацента—плод. Хотя необходимость системного подхода при оценке перинатальной патологии и декларируется многими авторами (Милованов А. П., 1999) практические рекомендации по его реализации в настоящее время не разработаны.

Восходящая инфекция последа и плода развивается, как правило, во время родов или спонтанных выкидышей при попадании возбудителей в околоплодные воды через вскрывшийся околоплодный пузырь (рис. 63). В амниотической жидкости содержатся гуморальные факторы неспецифической резистентности (лизоцим, цинк-полипептиды, интерфероны, гормоны), а также иммуноглобулины, которые способны обеспечить защиту в течение нескольких часов. Поражение последа чаще вызывается бактериями и грибами и

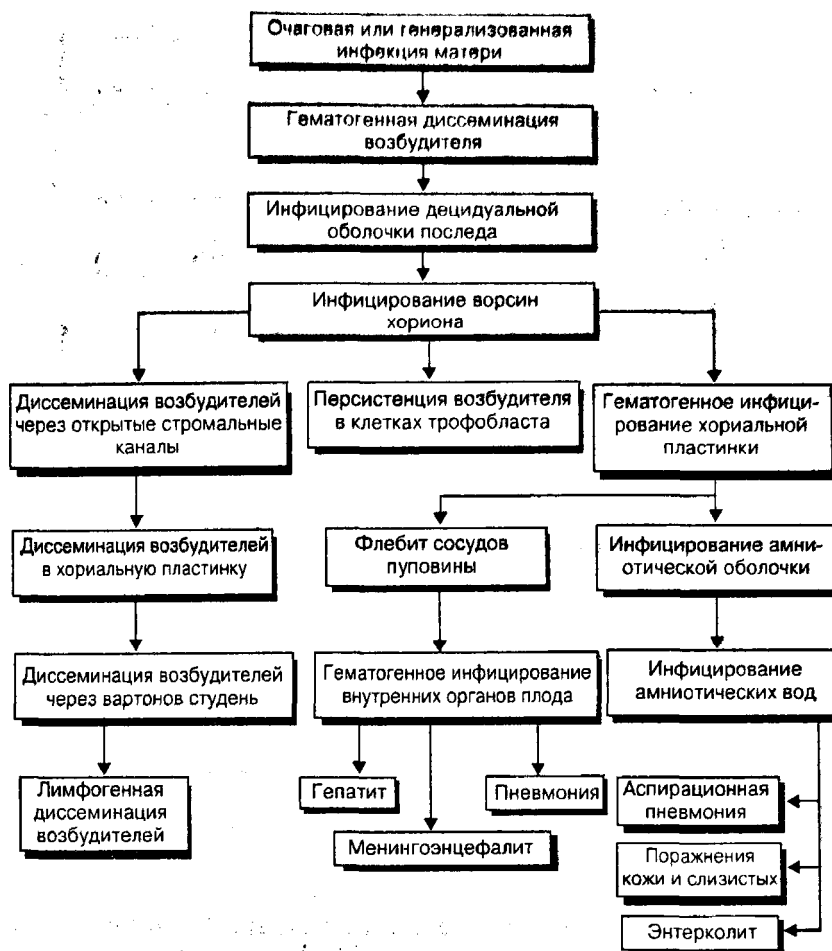


Рис. 64. Схема патогенеза гематогенной инфекции последа и плода

характеризуется острым гнойным воспалением в экстраплацентарных оболочках, интервиллезном пространстве, крупных ворсинах, сосудах и в пуповине. Гнойный экссудат может скапливаться в полости амниона. Поражение плода при данном варианте инфекции может происходить контактным путем с развитием дерматитов, конъюнктивитов и вульвовагинитов. Другим весьма распространенным вариантом является интраканаликулярный путь с развитием энтероколитов при заглатывании инфицированных околоплодных вод и аспирационной пневмонии в условиях гипоксии. Возможно также гематогенное распространение возбудителей, начиная с сосудов пуповины с развитием пупочного сепсиса.

Весьма частой, но значительно менее изученной является гематогенная инфекция последа и плода (рис. 64). Большинство острых инфекций матери может протекать с гематогенной диссеминацией

возбудителей в различные органы, в том числе послед. Они сопровождаются выработкой как специфических, так и неспецифических факторов резистентности (антитела разных классов, интерфероны и т. д.). IgG беспрепятственно проходят через плацентарный барьер, в то время как IgM им задерживаются. Материнский интерферон сквозь неизменный плацентарный барьер не проникает.

Инфекционный процесс в последе характеризуется размножением возбудителя в различных отделах органа и выработкой защитных факторов. Размножение вирусов осуществляется прежде всего в трофобласте ворсин, который является наиболее долгоживущей структурой. Репликация вирусов может завершаться на стадии синтеза вирусных РНК или ДНК и антигенов. Сборка полных вирионов (инфекционных частиц) отмечается лишь в случаях высокой патогенности возбудителя и происходит редко. На практике весьма часто приходится сталкиваться с хроническими или персистентными инфекциями, характеризующимися синтезом антигенов возбудителя в синцитиотрофобласте ворсин с последующей активацией факторов резистентности. Аналогичные процессы могут происходить и в других клеточных системах последа.

Инфекционный процесс в последе наиболее достоверно может быть диагностирован с помощью серологических реакций. При этом титры антител в ретроплацентарной крови должны не менее чем четырехкратно превышать титры соответствующих антител в крови матери и принадлежать как к IgG (в том числе его подклассов IgG 1—4), так и IgM (табл. 3).

Таблица 3

Физико-химические свойства антител
относящихся к различным классам иммуноглобулинов

Класс антител	Наличие антител			
	в нативной сыворотке	после прогрева	после стафилококка	после цистеина
IgM	+++	+	+++	-
IgG-3	+++	+++	+++	—
IgG-1-2	+++	+++	-	+++
IgG-4	+/-	+/-	+	+++

Важную роль в защите плода играют и синтезируемые в плаценте α , γ и плацентарный интерфероны. Определяемые в последе лимфоциты имеют как материнское, так и плодное происхождение. Инфекционный процесс в плаценте в ряде случаев может привести к нарушению плацентарного барьера и инфицированию зародыша.

Персистентная или хроническая инфекция последа приводит к стимуляции формирования органов иммунитета у зародыша — синтезу собственных антител и интерферона, появлению активированных лимфоцитов. Выработанные в плаценте антитела и интерфероны низкой молекулярной массы также могут свободно проникать к плоду через плацентарный барьер. Вещества с высокой молекулярной массой проходят только в условиях активно текущей инфекции через поврежденный плацентарный барьер.

В настоящее время О. А. Аксеновым разработана принципиальная схема диагностики ВУИ по наличию антител разных классов в крови матери и ребенка (рис. 66).

Клинико-морфологическая манифестация внутриутробной инфекции может весьма значительно варьировать в зависимости от вида, индивидуальных свойств и количества попавшего возбудителя, наличия факторов специфической и неспецифической защиты синтезированных в организмах матери, плода и в последе, а также общим уровнем компенсаторных и адаптивных механизмов плода. Необходимо отметить, что у плода, как правило, выявляется меньшее число внутриутробных инфекций по сравнению с поражениями последа.

Инфекция плода сопровождается размножением возбудителей в различных органах (наиболее часто печени, легких, ЦНС), а также выработкой собственных факторов специфической и неспецифической резистентности. Она наиболее достоверно диагностируется серологически в случаях не менее чем четырехкратного превышения титров антител над материнскими и ретроплацентарными антителами.

Нисходящая инфекция последа возникает при хронических инфекциях половых органов (прежде всего яичников и маточных труб), которые нередко обостряются даже при нормальном течении беременности (рис. 65). Диссеминация возбудителей происходит прежде всего через внеплацентарные оболочки, хотя не исключен и гематогенный путь их распространения.

Нарушение роста плода может быть обусловлено также длительным образованием интерферона у матери и проникновением его в плод при вирусной инфекции. Известно, что вирусный интерферон α -типа обладает выраженной антипролиферативной функцией, является антагонистом гормона роста. Поэтому вирусная инфекция в ранние периоды развития зародыша может нарушить дифференцировку тканей и органов, а позже снизить массу плода и вызвать преждевременные роды за счет усиления интерфероном киллерной активности лимфоцитов. В связи с этим постулируется, что вирусная инфекция ведет к активации иммунокомпетентных клеток, которые

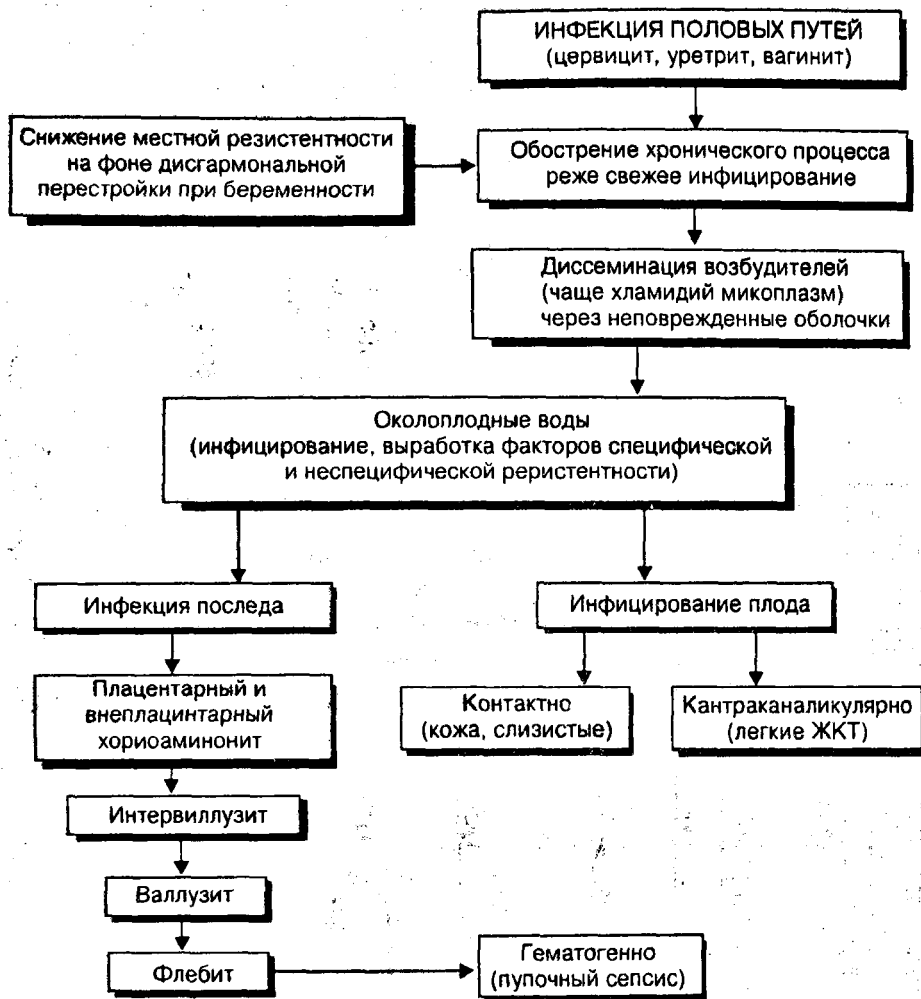


Рис. 65. Схема патогенеза нисходящей последа и плода

вместе с антифетальными антителами проникают в плод и вызывают иммунодеструктивные процессы, приводящие последнего к гибели.

Инфекционные нарушения в плаценте дестабилизируют также гормональную активность трофобласта, меняя уровень гормонов матери и плода. Возможно, это также влияет на устойчивость плода.

В том случае, если возбудитель, попавший в организм плода, начинает здесь размножаться, он вызывает характерное повреждение. Одновременно возникают типичные реактивные изменения, которые наблюдаются у ребенка в первые дни и даже недели после

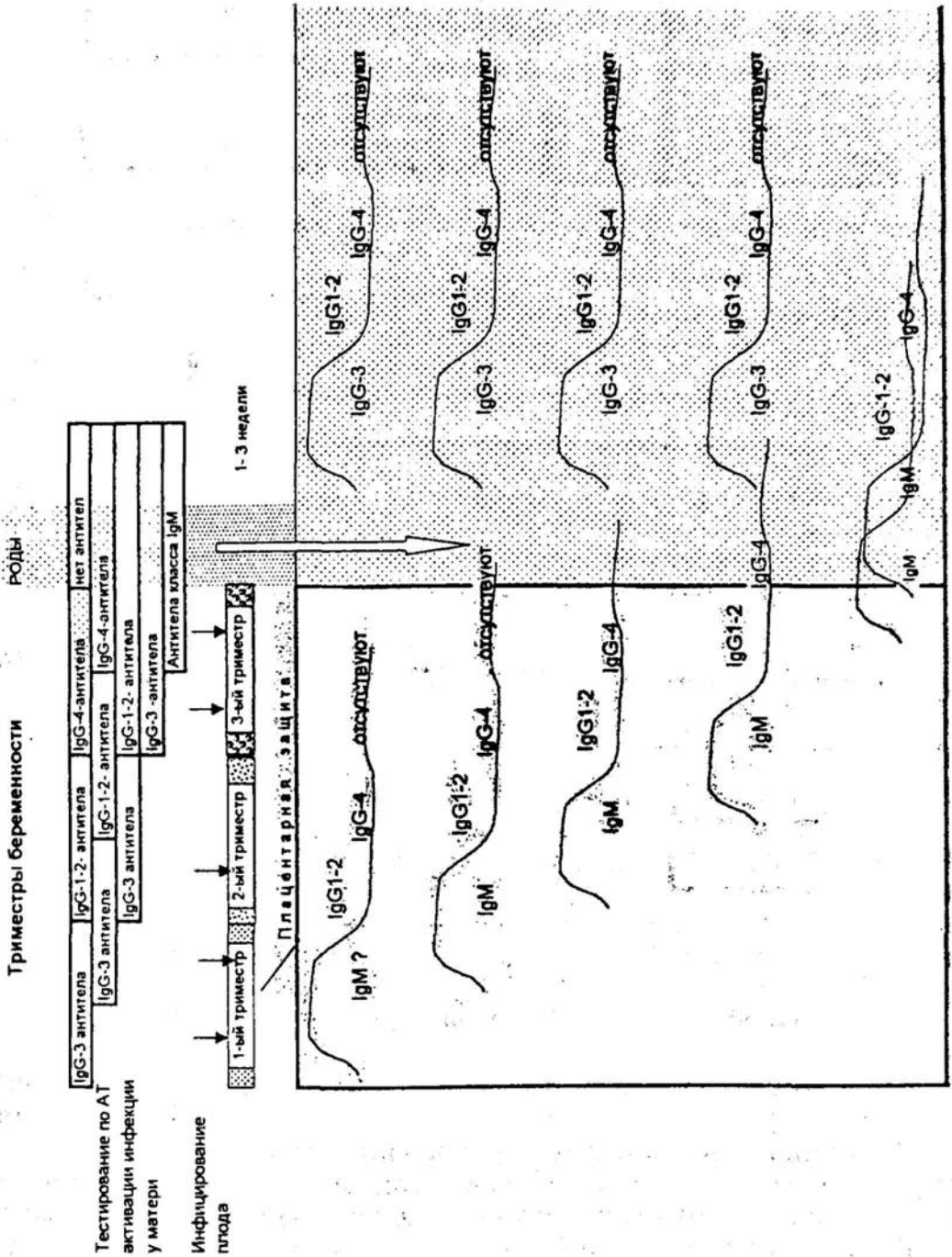


Рис. 66. Принципиальная схема вирусологической диагностики внутриутробных инфекций по О. А. Аксенову

его рождения. Оценивая такие поражения, следует иметь в виду, что возбудитель болезни и наиболее типичные для данной ВУИ изменения лучше всего выявляются на более ранних стадиях болезни. Лишь при тех ВУИ, которые протекают хронически, характерные структурные проявления могут быть выявлены и значительно позднее. При длительном течении первоначального процесса возникают признаки, характерные для хронического воспаления. В этом случае наблюдается инфильтрация лимфоцитами, а также гистиоцитами и плазмощитами, что аналогично местной иммуноморфологической реакции детей более старшего возраста при хронических или повторно возникающих инфекциях. Наряду с ней возникает фиброз, наблюдается более интенсивное, чем обычно, экстремедулярное кроветворение, в первую очередь в печени.

Таким образом, морфофункциональное состояние плаценты при различных патологических состояниях, включая инфекцию, может влиять на прогноз плода в разных направлениях. Во-первых, это снижение энергетических, дыхательных и других биохимических процессов, нарушение гормонального статуса плаценты, отражающегося на уровне гормонов матери и плода, изменение толерантных иммунологических отношений в системе мать — плод. Во-вторых, это поражения, облегчающие попадание инфекционного агента в плод и развитие в его органах патологических изменений. Они тесно сплетаются, создавая каскад патологических реакций, приводящих плод к существованию в экстремальных условиях, а в части случаев и к его гибели.

В то же время отсутствуют исследования, направленные на выяснение вопросов защиты организма от неблагоприятных воздействий на плод. Создается впечатление, что один и тот же фактор может оказывать как вредное воздействие на плод, так и иметь в других случаях положительное влияние. Так, например, лизоцим, обладающий способностью повреждать мембраны бактериальных клеток, может нарушать плацентарные мембраны трофобласта. Основной противовирусный фактор — интерферон защищает плаценту и организм плода от воздействия вирусов, но в то же время может задерживать дифференцировку тканей зародыша и рост плода. Все это создает сложный комплекс компенсаторных процессов в системе мать — плацента — плод, направленных на рождение жизнеспособного ребенка, но при их несоответствии жизненным условиям, приводящих плод к гибели. По нашему мнению необходим комплексный анализ патогенеза инфекционного процесса. Следует учитывать, что в системе мать—плацента — плод сумма всех патологических и защитных реакций направлена на обеспечение выживаемости плода даже в неблагоприятных условиях внутриутроб-

ного развития. Если эти условия несовместимы с дальнейшим постнатальным существованием новорожденного, происходит гибель плода или новорожденного.

Необходимо дополнительное изучение взаимоотношений матери и плода, которые в настоящее время недостаточно разработаны, особенно при вирусных, микоплазменных и хламидийных инфекциях в системе мать—плацента—плод.

Глава 7

РАЗЛИЧНЫЕ ИСХОДЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

7.1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Роль инфекционных поражений последа в прогнозе рождения ребенка и его постнатального развития многообразна и не выяснена до конца. По данным А. В. Цинзерлинга (1982), внутриутробные инфекции, как причины смерти составляют 28,1% среди всей патологии детского возраста, находясь на 3 месте после острых респираторных заболеваний и врожденных пороков развития. По отчетным материалам Санкт-Петербурга за 1999 год частота внутриутробных инфекций на секционном материале города составила 26,6%, в том числе в качестве основного заболевания — 17,5%. Взаимная связь поражений последа и ВУИ несомненна, учитывая роль плаценты, как органа барьерного типа.

В последние годы прогресс, достигнутый в изучении общепатологических процессов, в частности новые представления о болезни, сформулированные Д. С. Саркисовым, согласно которым в нее включают и доклиническую стадию, заставляют критически осмыслить и ряд терминов, относящихся к инфекционной патологии. Традиционное разграничение терминов «инфекция», «инфицирование», «инфекционный процесс», «инфекционная болезнь» связано с ориентированием на наличие или отсутствие клинических проявлений, что в настоящее время не может являться достаточным дифференцировочным критерием. С теоретической точки зрения важнее было бы выявлять и оценивать степень повреждения, прямо или косвенно связанного с воздействием биологического возбудителя и разнообразные ответные реакции макроорганизма. Очевидно, что в полной мере это возможно лишь при использовании самого

широкого спектра ЭМ, биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических методов и реально неосуществимо в практической работе.

Современные представления о взаимодействии микро- и макроорганизма подразумевают необходимость выделения «персистенции», «латентной», «острой», «хронической», а также «медленной» инфекции. К сожалению, дифференцировка между персистентной, латентной, а иногда и другими формами инфекции, в практической работе как клиницистов, так и микробиологов, вирусологов и морфологов крайне затруднена, а иногда практически невозможна.

Сказанное заставляет нас на практике не проводить разграничений между «инфицированием» и «доклинической стадией» инфекционной болезни и между терминами «инфекция» и «инфекционная болезнь». Значительно более важным с нашей точки зрения является представление о чрезвычайно широком спектре исходов взаимодействия между макро- и микроорганизмами, обусловленным очень большим количеством факторов с обеих сторон, а также возможности изменения проявлений болезни под влиянием разнообразных внешних воздействий.

При рассмотрении этого вопроса многие авторы подчеркивают разницу в патогенезе ВУИ вирусных, микоплазменных, бактериальных плацентитов (Fox H., 1978; Blanc W. et al., 1967). Представляется, что воздействие на плод вирусных (микоплазменных) поражений последа имеет особенности, обусловленные внутриклеточным паразитированием этих возбудителей, возможностью перехода их в персистентную форму, а также встраивание генетического вирусного материала (при ДНК-вирусной инфекции) в геном клетки. Видимо с этим связано то, что соотношение частоты вирусных и микоплазменных внутриутробных инфекций с другими инфекциями составляет 2:1 (Цинзерлинг А. В., 1993). Особенно же частыми в структуре ВУИ являются микоплазменная, хламидийная и герпетическая вследствие их хронического течения, часто приводящие новорожденного к смерти.

ВУИ в разных наблюдениях имеют различное значение. Прежде всего они могут сами по себе привести к летальному исходу. Наряду с этим ВУИ резко нарушают компенсаторно-приспособительные механизмы плода-ребенка и в связи с этим способствуют наступлению летального исхода от других причин. Среди последних в перинатальном периоде наибольшее значение имеет асфиксия. Кроме того, ВУИ нередко приводят к преждевременным родам, что имеет существенное значение как фоновое состояние для развития в неонатальном периоде и даже позднее новых инфекционных и неинфекционных заболеваний. Наконец, ВУИ, особенно вирусные, могут иметь тератогенное значение. Чаще всего при этом

указывается на краснуху, с которой связывают возможность формирования врожденных пороков развития органов слуха, зрения и сердца. Можно с уверенностью сказать о существенном значении гепатита для развития атрезии желчевыводящих путей. Имеется значительное число публикаций, допускающих связь ВПР с другими вирусными и иными инфекционными заболеваниями, в том числе вызванными респираторными вирусами.

Наиболее вероятно тератогенное действие тех ВУИ, для которых характерно хроническое течение. В связи с этим была специально исследована возможная роль в этом отношении микоплазмоза, цитомегалии и герпеса.

Вначале, был изучен микоплазмоз (Цинзерлинг А. В., Буду Г. А., 1986). В пользу его выбора, помимо приведенного выше соображения, говорило то, что в случае инфицирования микоплазмами культур тканей достаточно закономерно возникают изменения хромосом. Кроме того, ряд авторов (Трепаков Е.А. и др., 1978; Гусман Б. С., Непомнящая Е. М., 1979) писали о возможной тератогенности микоплазм.

Прежде всего были изучены материалы вскрытий 425 детей, страдавших различными ВПР и умерших в одной из детских больниц. Частота диагностированного у них микоплазмоза, чаще вызванного *M. hominis*, составила 57,1%. Микоплазмоз большей частью развился антенатально, хотя у некоторых детей вполне возможным было интранатальное или постнатальное его возникновение. Поскольку разграничение микоплазмоза в зависимости от путей инфицирования на поздних стадиях болезни весьма трудно, все его формы были разобраны авторами суммарно. Частота ВПР в этой группе умерших составила 63,8%, в то время как на всем материале данной больницы ВПР были выявлены в 52,3%. Контрольную группу составили 100 умерших детей того же возраста без ВПР, взятых без выбора. Частота микоплазмоза у детей без ВПР и с ВПР оказалась практически равной, что позволило отвергнуть возможное предположение о том, что микоплазмоз является вторичным процессом, развитию которого благоприятствует ВПР.

Далее были сопоставлены две группы детей с ВПР, отличающиеся по результатам цитогенетического исследования. У 24 детей с трисомиями, преимущественно 21, микоплазмоз был диагностирован в 79,2%. В отличие от этого у всех 8 детей, у которых не было трисомий по данным цитогенетического исследования, был диагностирован микоплазмоз. Однако эта разница оказалась математически недостоверной.

В дальнейшем были сопоставлены различные наблюдения в зависимости от наличия генных мутаций. Дети были разделены на три группы: дети с ВПР, возможно, вызванными генными мута-

циями (13 человек); дети с вероятным VATER-синдромом (18 человек) и дети с ВПР, не связанными, по мнению медико-генетического центра Петербурга, с генными мутациями (96 человек). Частота микоплазмоза в этих группах составила соответственно 69,2%, 77,8% и 63,6%. Различия между 1-й и 3-й группами недостоверны, между 2-й и 3-й группами — достоверны ($t=3,9$). Это позволяет считать, что большая частота ВПР при VATER-синдроме с вероятностью, равной 93%, связана с микоплазмозом.

Далее была исследована возможная связь возникновения ВПР с цитомегалией. В пользу целесообразности изучения этой инфекции говорило наличие в литературе сведений о возможном тератогенном влиянии возбудителя этой болезни (Якунин Г.А. и др., 1979; Blatner K. et al., 1973). Правда, другие авторы, в частности Ю.В. Гулькевич (1966), указывали на то, что такая связь не доказана. При изучении материалов тех же 425 детей с различными ВПР, как и при разборе микоплазмоза, выяснилось, что частота цитомегалии (генерализованной и локализованной) составила 10,4%. Она диагностировалась преимущественно у детей в возрасте 3—4 мес. Сопоставление групп детей, страдавших ВПР и цитомегалией, с детьми, болевшими ВПР без цитомегалии, позволило установить тенденцию к увеличению числа системных ВПР у детей с цитомегалией. У 100 детей контрольной группы (без ВПР) цитомегалия была диагностирована в 7%. При определении вероятности появления ВПР при цитомегалии она была на 6% выше, чем без нее.

Далее была исследована возможная связь ВПР с инфекциями, вызванными вирусами простого герпеса. При анализе результатов вскрытия 685 новорожденных детей не удалось выявить значимых различий выявления этого заболевания при ВПР по сравнению с контрольной группой (ВПР без герпеса) при использовании критериев Фишера χ^2 . Однако при определении вероятности появления ВПР при внутриутробном герпесе она оказалась на 13% выше, чем при его отсутствии. При выделении же отдельных групп ВПР оказалось, что имеется математически достоверное учащение ВПР желудочно-кишечного тракта.

Приведенные материалы позволяют считать, что разобранные внутриутробные инфекции обладают некоторым тератогенным действием. Вполне возможно, что при исключении наблюдений с инфицированным в фетальном периоде и позднее оно стало бы еще более достоверным. К сожалению, такое разграничение при обследовании новорожденных детей нереально. Очевидно, что для окончательного разрешения ряда вопросов, касающихся тератогенной роли многих возбудителей необходимо проведение специальных исследований с использованием современных молекулярно-биологических технологий.

Нельзя не отметить, наконец, рождение при ВУИ недоношенных, маловесных детей. Так было отмечено, что частота выявления на секционном материале маловесных детей при внутриутробном микоплазмозе была 38,8%, а без него — 28,1%. При внутриутробном герпесе вероятность рождения недоношенных детей оказалась на 23% больше, чем у детей, не имевших герпеса.

Можно быть уверенным в том, что полноценная диагностика ВУИ даже у умерших детей может способствовать снижению перинатальной смертности. Ведь в том случае, если родители погибших детей стали бы лечиться, с учетом результатов обследования последних, могло бы быть предупреждено возникновение ВУИ при повторных беременностях.

7.2. ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА НА ПРОГНОЗ ПЛОДА, НОВОРОЖДЕННОГО И РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА (Анализ собственных материалов)

В предыдущих главах были показаны структурные изменения в последе, обусловленные различными возбудителями, а также дана морфологическая характеристика плацентарной недостаточности. Эти изменения оказывают существенное влияние на внутриутробное развитие плода и в значительной степени определяют состояние новорожденного, а, кроме того, оказывают влияние на течение беременности и родов. В литературе существует определенное представление о неблагоприятном течении беременности, родов, рождения больных и неполноценных детей при инфекциях последа. Однако полные данные о роли морфофункционального состояния плаценты для определения прогноза плода отсутствуют. В связи с изложенным, эти вопросы и были детально проанализированы В. Ф. Мельниковой.

7.2.1. АНАЛИЗ НАБЛЮДЕНИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ

Было проанализировано 265 наблюдений. В 63 наблюдениях беременность закончилась гибелью плодов (детей) в перинатальном периоде, в том числе антенатально погибли 33 плода, интранатально — 19 плодов и 11 детей погибли в раннем неонатальном периоде. 202 плода были жизнеспособными. Из них 30 детей родились недоношенными, часть их имела массу ниже средней для срока

гестации (14 детей). Из родившихся в срок детей у 29 масса тела была ниже нормы, а у 18 — превышала 4000 г.

В группе плодов, погибших антенатально 20 были недоношенными, у половины плодов отмечалась гипотрофия с дефицитом веса от 170 до 730 г. Среди доношенных плодов, погибших антенатально пренатальная гипотрофия встретилась в 25% наблюдений а при перенесенной беременности — в 20%. В части наблюдений, малая масса сочеталась с отставанием плода по длине на 3—7 см.

Изучение последствий этой группы выявило наличие вирусных и микоплазменного поражений, которые носили прогрессирующий характер, сопровождались склерозом стромы и редукцией сосудистого русла ворсин, резким снижением клеточных компенсаторных реакций. В 80% наблюдений серологически было отмечено повышение титров антител в крови плода или ретроплацентарной крови, по сравнению с материнскими. Причем во время беременности 40% женщин перенесли ОРИ или грипп с манифестными клиническими проявлениями. Следует также отметить, что у этих женщин в дальнейшем развились такие осложнения беременности, как поздние токсикозы, нефропатия, угроза прерывания беременности. Сумма баллов пренатального риска у женщин этой группы в среднем составила 13,7, в том числе у 55% женщин она была высокой, средней у 20% и у 25% — низкой. Таким образом, в последних случаях можно полагать, что гибель плода была непосредственно связана с переносимой плодом внутриутробной инфекцией.

Среди антенатально погибших доношенных плодов (8 наблюдений) гипотрофия отмечалась в 37% с дефицитом массы 100—300 г. В плацентах этой группы также была отмечена хроническая недостаточность, имелось большое число бессосудистых ворсин (57,8%) и слабо развитые клеточные компенсаторные реакции. В 2 случаях наблюдалось приращение плаценты, а в 2 — ее отслойка (в этих случаях антенатальная смерть плода произошла от острой декомпенсации плацентарно — маточно — плодного кровообращения).

Серологическое подтверждение инфекции плаценты было в 87,5%. Клинически у 71% женщин во время беременности имелись ОРИ. В этой группе также выявлена временная связь между перенесенной инфекцией и развившимися в дальнейшем осложнениями беременности. Сумма факторов пренатального риска в этой группе была высокой у 85% женщин. У 1 она была низкой. При перенесенной беременности гипотрофия была отмечена у 1 плода, однако все плоды в этой группе имели массу менее 4000 г, а средняя длина составила лишь 50,4 см. Во всех случаях (100%) серологически была выявлена инфекция в системе мать — плацента — плод, причем в основном поражения последа были сочетанными. Клинически манифестная форма заболеваний была выявлена у 2 жен-

щин. Анализ факторов пренатального риска позволил отметить у 4 высокую и у 1 среднюю степень пренатального риска. Средняя сумма баллов в этой группе составила 16,8.

Макрометрическое исследование последов этой группы позволило заметить высокий плацентарно-плодный индекс (в части наблюдений он превышал норму 0,3—0,4), более высокие темпы прироста плаценты (12,6). Площадь очагов поражения, определяемая макроскопически, составила 17-29% в материнской ее части и значительно варьировала в ворсинчатом хорионе (2-32%). При гистологическом исследовании последов, выявлены как очаговая задержка созревания ворсин, так и редукция сосудистого русла. Площадь, занимаемая капиллярами ворсин составила 10,6%. Плотность расположения ворсин имела коэффициент 2,87. Площадь, занимаемая межворсинчатыми промежутками составила 52,5%.

В группе плодов, погибших интранатально, 9 были недоношенными. Из них у 4 (44%) масса была ниже гестационного срока на 250-330 г, а длина меньшей на 2-4 см.

Гистологическое исследование последов этой группы выявило в них вирусные и микоплазменные поражения, которые имели острый или прогрессирующий характер. Поражение ворсинчатого хориона приводило с одной стороны к редукции сосудистого русла (процент бессосудистых ворсин был достаточно высок — 31,5%), а с другой стороны отмечалось наличие незрелых ворсин, а также ворсин с избыточной васкуляризацией (17,0%). Число ворсин, содержащих более 5 капилляров, в этой группе было значительно более высоким. Однако компенсаторные механизмы в ряде случаев оказались недостаточными или заканчивались ее острым срывом в результате нарушения маточно — плацентарно — плодного кровообращения. Серологическое подтверждение в этой группе было отмечено в 88% наблюдений. Заболевания с выраженной клинической симптоматикой отмечены у 55% женщин. Сумма баллов пренатального риска в этой группе была высокой у всех женщин. Ее средняя величина составила 17,5.

Интранатально погибли 7 доношенных плодов, двое из них отставали по массе (на 450-1000 г) и длине (на 5-12 см). Содержание бессосудистых ворсин варьировало в плацентах плодов этой группы. Однако в среднем было небольшим (11,7%), хотя у плодов с гипотрофией оно было таким же, как и у антенатально погибших плодов. Инфекционные поражения последа сопровождалась сероконверсией в 85,7%. У матерей клинически выраженные проявления инфекции наблюдались в 57%. Сумма факторов пренатального риска была высокой у 6 женщин и у 1 — средней. В целом в этой группе сумма баллов факторов составила 11,5.

Трое детей были переносными, из них 1 родился с массой менее 4000 г. Содержание бессосудистых ворсин в этой группе было несколько выше (17,6%). Возможно это связано с инволюцией плаценты. Развитие же компенсаторных реакций оказалось меньшим по сравнению с предыдущей группой. Инфекционное поражение последа было во всех наблюдениях подтверждено сероконверсией антител, и у всех женщин во время беременности отмечались ОРИ. Сумма факторов пренатального риска оказалась высокой у всех женщин. Ее среднее значение составило 12,2.

Из погибших в раннем неонатальном периоде детей 7 были недоношенными, у двоих была выявлена пренатальная гипотрофия (дефицит массы составил 570—650 г). В последах этих детей определялись инфекционные поражения, подтвержденные серологически в 85,7%. Клинические проявления острых инфекций отмечены в анамнезе у 57% матерей.

Морфометрические и гистологические исследования последов выявили в них прогрессирующие плацентиты с достаточно выраженными как деструктивными, так и компенсаторными процессами. Осложненное течение родового акта в этих наблюдениях привело к срыву компенсаторных механизмов. Смерть детей в этих случаях наступила от внутриутробных инфекций сопровождавшихся синдромом дыхательных расстройств.

Кроме того, в раннем неонатальном периоде погибли 4 доношенных детей. Из них у троих была пренатальная гипотрофия (дефицит массы был от 250 до 1000 г). Средняя масса детей этой группы составила 2692 г, а средняя длина — 48,7 см. В плацентах этих детей была выявлена достаточная компенсация, однако течение родового акта так же, как и в группе недоношенных детей было осложненным, в одном случае закончилось кесаревым сечением. В последах определялись инфекционные поражения, которые в 75% подтверждены превышением титров антител в крови плода или ретроплацентарной по сравнению с кровью матери. В анамнезе у половины женщин отмечены острые респираторные заболевания во время беременности. Сумма факторов пренатального риска была у 3 женщин высокой, а у одной средней (в целом на группу она составила 18).

В органах погибших плодов (или детей) были установлены изменения, соответствующие тем, которые были обнаружены в последах (исключая тех антенатально погибших плодов, где в случаях аутолиза диагностика была затруднена). Следует отметить, что в случаях интранатальной гибели плодов чаще наблюдались острые с меньшей выраженностью изменения в органах, а при антенатальной или постнатальной гибели они были более значительными. Инфекционные поражения плодов носили генерализованный ха-

рактер с поражением внутренних органов — печени, легких, почек, а также головного мозга. В вилочковой железе отмечались разные стадии акцидентальной инволюции, а в лимфатических узлах и селезенке формирование фолликулов со светлыми центрами.

Сравнительное морфометрическое исследование плацент и легких плодов, погибших от ВУИ антенатально выявило, что редукция сосудистого русла ворсинчатого хориона вызывает у доношенных плодов компенсаторную васкуляризацию межальвеолярных перегородок (8,56% и 10,63% соответственно), а у недоношенных плодов такая корреляция отсутствует.

Кроме того, следует отметить, еще один факт, который может быть связан с инфицированием последа и ранним инфицированием плода, это высокая частота пороков развития в группе плодов и детей, погибших в перинатальном периоде. Из 63 плодов (и детей) у 23 были выявлены тяжелые пороки развития, в том числе множественные и несовместимые с жизнью. Среди плодов, погибших антенатально, пороки были выявлены у 4 и в одной плаценте. В группе плодов, погибших интранатально таких наблюдений было 6 среди недоношенных и 2 — среди рожденных в срок. У детей, погибших в раннем неонатальном периоде пороки были выявлены 6 раз. Следует также добавить, что в анамнезе у матерей этих детей ОРИ отмечались в первом триместре беременности, то есть приходилось на время органогенеза. Возможно, что многообразие пороков, поражение разных органов и систем также свидетельствует в пользу инфекционного генеза этих пороков.

Заключая разбор группы наблюдений, в которой прогноз для плода оказался наиболее неблагоприятным, следует отметить важное влияние состояния сосудистого русла последа для развития плода. Его редукция вызывает гипотрофию и может привести к внутриутробной гибели плода. Однако следует также заметить, что избыточная васкуляризация ворсин, а также избыточное образование СКМ в условиях воспаления легко может привести к гиперемии сосудистого русла, увеличению объема ворсин, и соответственно уменьшению объема межворсинчатого пространства, а, следовательно, к развитию быстро прогрессирующей гипоксии плода, которая может закончиться смертью. Наиболее часто этот механизм острой декомпенсации развивается интранатально. Однако в ряде случаев инфекционное поражение последа, в особенности вызванное микоплазмами или РС-вирусом, для которых характерен геморрагический синдром, может привести к возникновению крупных кровоизлияний в ткани плаценты и закончиться отслойкой органа (как во время родов, так и до наступления родового акта). Вместе с тем, смерть плодов (детей) в перинатальном периоде в значительной мере обусловлена и самим инфекционным процессом, происходя-

щим в последе и органах плодов. Ранняя неонатальная гибель происходит чаще всего именно от наличия внутриутробной инфекции.

7.2.2. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕДОВ У ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ПЛОДОВ

202 наблюдения составили последаы жизнеспособных плодов, среди них 30 последов плодов, родившихся недоношенными. У 47 родившихся детей были отклонения по массе (гипотрофия отмечалась у 29 плодов, а у 18 избыточная масса). Плоды, имевшие нормальную массу, были рождены от 1 беременности и родов — 48 наблюдений, а в 77 наблюдениях от повторных беременностей и родов. В дальнейшем с целью более точного определения влияния инфекции на развитие плода будут разбираться плоды только от первой беременности и родов.

В группе первобеременных и первородящих, где беременность и роды протекали физиологически, было изучено 9 последов. Из них в 5 случаях отсутствовала сероконверсия антител, в 2 случаях были выявлены антигены ВПГ-2, а в 2 наблюдениях отмечен прирост антител к микоплазме пневмонии и парагриппу 2 типа. В мазках из плаценты в 7 из 9 наблюдений были выявлены ФВ, которые обнаруживались только в базальной пластинке. В ткани плаценты обнаруживался также интерферон со свойствами плацентарного — 2 раза, вирусного — 3 раза, иммунного 1 раз. В остальных последах интерферон отсутствовал.

Масса последов этой группы составила в среднем 449 г, объем 560 см³. Соотношение между массой и объемом было близким к единице (0,99), а плацентарно-плодный индекс равнялся 0,13. Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявило в среднем в этих плацентах 15,7% бессосудистых ворсин (в основном в периферических участках плацентарного диска), причем там, где была обнаружена сероконверсия, число бессосудистых ворсин несколько возрастало (19,4% и 12,0% соответственно). Среднее содержание ворсин с избыточной васкуляризацией составило 25,1%, и в группе последов сероположительных оно было несколько ниже, чем в случаях серонегативных (17,7% и 32,5% соответственно). Число СКМ было довольно стабильным и в среднем составило 50,5%. Примерно равным было и число синцитиальных узлов (65,4%) и клеток Лангханса (14,8%).

Выявляемые при гистологическом исследовании изменения по сравнению с другими описанными ранее группами были невелики. Альтеративные изменения составили 0,9-0,6, острые клеточные

воспалительные реакции лишь 0,22. Вместе с тем в части ворсин отмечались фибробластическая реакция и очаговый склероз стромы (1,05 и 0,36 соответственно). Такие же изменения были обнаружены и в межворсинчатом пространстве (альтеративные и воспалительные изменения были незначительными 0,22 и 0,1). Кроме того, в ворсинчатом хорионе и межворсинчатом пространстве были отмечены также нерезко выраженные кровоизлияния (0,5 и 0,66), а также отложения кальция и фибрина (0,5-0,26 и 0,7—0,3 соответственно). Следует сказать, что эти находки определялись там, где обнаруживались антигены или выявлялись антитела.

Родившиеся дети имели хорошие показатели по массе и длине, состояние их при рождении было удовлетворительным, а неонатальный период протекал гладко. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение первых 2 лет жизни позволило включить их в группу редко болеющих с хорошим психомоторным развитием.

В группу женщин с благоприятным акушерским и соматическим анамнезом, но перенесшими во время беременности ОРИ, вошли 7 наблюдений. Во всех последах были выявлены инфекционные поражения, которые были подтверждены серологически (по 4-х кратному превышению антител у плода) во всех наблюдениях. В последах были выявлены ФВ, локализующиеся в основном в материнской части, а также амнионе, лишь в одном случае включения имелись и в ворсинчатом хорионе. Во всех наблюдениях (за исключением одного) определялся α -вирусный интерферон.

Масса последов этой группы составила 481 г, объем 503 см³, соотношение между массой и объемом органа 1,0, а плацентарно-плодный индекс 0,14. Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявило в последах этой группы в среднем 19,7% бессосудистых ворсин (по сравнению с 15,7% в нормальных). Снижено было также и число ворсин с большим, чем пять капилляров (12,7%), число СКМ (30,6%), число синцитиальных узлов (45,5%). Со стороны клеток Лангханса отмечалось некоторое их увеличение (16,9%). Таким образом, инфекционное поражение последа несколько снижало компенсаторные возможности последа. Поражения ворсинчатого хориона в этой группе были умеренными (альтеративные 1,32-1,14, острые воспалительные 0,69, подострые и хронические 1,07 и 0,6 соответственно). В межворсинчатом пространстве они не достигали значительной степени (0,28, 0,5 и 0,14 соответственно). Кроме того, в ворсинах и межворсинчатом пространстве обнаруживались кровоизлияния (0,2-0,9) и отложения фибрина (0,14).

Следует отметить, что в 5 из 7 случаев этой группы течение родового акта было осложненным (первичная слабость родовой деятельности и преждевременное излитие околоплодных вод). Все родившиеся дети имели хорошие весо-ростовые показатели. Лишь

у одного ребенка состояние было расценено как среднетяжелое, в том числе у него отмечались частые срыгивания. Катамнестическое наблюдение проведено за 1 ребенком этой группы. Оно выявило частые как вирусные, так и бактериальные инфекции в течение 1,5 лет жизни.

Следующая группа первобеременных и первородящих, составившая 9 наблюдений, состояла из женщин, имеющих неинфекционные осложнения беременности: нефропатию, анемию, угрозу прерывания беременности, ожирение, отеки, нетоксический зуб.

Средняя масса последов составила 462 г, объем 520 см³, отношение между массой и объемом — 1,06, а плацентарно-плодный индекс 0,15. Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявило большое содержание бессосудистых ворсин (22,3%), а число избыточно васкуляризированных ворсин было несколько сниженным (19,8%). Более высоким по сравнению с контролем было число ворсин с синцитиальными узлами (61,3%), что свидетельствует об усилении процессов синтеза в органе. Число СКМ и клеток Лангханса оставалось неизменным (48,6 и 12,0 соответственно).

Гистологическое исследование последов выявило в части наблюдения (3) инфекционные поражения, подтвержденные серологически. В этих случаях ФВ определялись во всех частях плаценты. Еще в 3 наблюдениях были обнаружены антигены вируса простого герпеса и микоплазмы. В этих случаях включения отмечались только в клетках базальной пластинки или амниона. В плацентах этой группы наблюдались пролиферативные изменения в хориальном эпителии (0,82), без выраженного некроза. В строме ворсин наблюдались нерезко выраженная лимфоидная инфильтрация (0,5), а также фибробластическая реакция и очаговый склероз стромы ворсин (0,9 и 0,6 соответственно). В межворсинчатом пространстве выявлялись небольшие скопления лимфоцитов и некроз групп ворсин (0,22 и 0,33). Кроме того, в ворсинчатом хорионе обнаруживались небольшие кровоизлияния (0,27 и 0,66), а также отложения кальция и фибрина (0,53-0,22 и 0,4-0,33).

Таким образом, создается впечатление, что те изменения, которые обнаруживаются в последах группы женщин с неинфекционными осложнениями беременности, тоже в значительной степени имеют инфекционную природу. При лабораторном исследовании в этой группе, чаще других выявлялись герпетическая и микоплазменная инфекции.

В 55% случаев роды осложнились значительной кровопотерей и длительным безводным периодом. Дети родились с хорошими весоростовыми показателями; удовлетворительное состояние при рождении отмечалось у 5 новорожденных; а у 4 оно расценивалось как среднетяжелое, и в раннем неонатальном периоде у детей

выявлялись признаки внутриутробной гипоксии и угнетения ЦНС. Оценка по шкале Апгар была низкой (до 7/7 и 5/6 баллов). Был более продолжителен срок пребывания в родильном доме. Катамнестическое наблюдение за 3 детьми у 2 выявило редкие, а у 1 ребенка частые инфекционные заболевания в первый год жизни.

В 25 наблюдениях имелось сочетание ОРИ во время беременности и неинфекционной патологии. Наиболее частыми осложнениями беременности были: патологическая прибавка веса, отеки и нефропатия и угроза прерывания беременности. ОРИ у таких женщин развивались в различные сроки беременности, в том числе и в 1 триместре. Кроме того, у троих отмечались обострение пиелонефрита и микоплазменная инфекция. В 11 наблюдениях ОРИ предшествовали осложнениям беременности, а в 14 случаях время развития их не установлено.

Средняя масса последов этой группы была 507,2 г, объем 503,5 см³, соотношение между массой и объемом органа было близким к единице (0,96), а плацентарно-плодный индекс был равен 0,13.

Серологически подтвержденные инфекции последа были отмечены в 18 наблюдениях (72%). В двух наблюдениях при ИФ микроскопии были выявлены антигены микоплазм. В 5 наблюдениях результат исследования был отрицательным. В мазках из плацент во всех случаях были выявлены включения. В 9 наблюдениях они определялись как в материнской, так и зародышевой частях органа, в 9 — только в базальной пластинке, а в остальных 7 наблюдениях в базальной пластинке и амнионе. Моноинфекционное поражение последа было отмечено в 8 наблюдениях, по 2 инфекции обнаружено в 6 последах, а по три инфекции — в 5. Чаще других поражение вызывалось вирусами простого герпеса 1 и 2 типов — 11 наблюдений, а также вирусами гриппа А и В — 9 наблюдений, и вирусами парагриппа — 9 наблюдений. Остальные возбудители встретились реже — РС-вирус и микоплазма пневмонии — 5 раз и аденовирусы — 3 раза.

Гистологическое исследование последов этой группы выявило умеренно выраженное поражение ворсинчатого хориона, в котором отмечались альтеративные изменения в хориальном эпителии (1,3 — 0,82), значительная лимфоцитарная инфильтрация стромы ворсин (1,34), а также фибробластическая реакция (1,1) и склероз стромы (0,63). В межворсинчатом пространстве были видны множественные небольшие скопления лимфоцитов (0,92) и очаги некротизированных ворсин (0,48). Кроме того, в строме ворсин и межворсинчатом пространстве выявлялись кровоизлияния (0,07-0,75), а также отложения фибрина и кальция (0,54-0,16 и 0,17-0,72 соответственно).

В тех случаях, когда ОРИ предшествовала развитию осложнений беременности, наблюдались изменения, сходные по степени выра-

женности с вышеописанными. Несколько большими, однако, были фибробластическая реакция стромы ворсин и отложения кальция (1,63 и 0,81 соответственно).

Морфометрическое исследование ворсинчатого хориона выявила больший процент бессосудистых ворсин (в среднем 26,2%), тогда как при нормальном течении беременности они составили 15,7%, осложненных ОРИ — 19,7%, а нефропатии без ОРИ — 22,3%. Число же избыточно васкуляризированных ворсин в группе неинфекционных осложнений, сочетавшихся с ОРИ составило 18,6%. В то же время в группе с нормальным течением беременности — 25,1%. При осложненных ОРИ оно было 12,3%, а при неинфекционных осложнениях 19,8%. Синцитиокапиллярные мембраны в данной группе содержались в 44,9% ворсин, наиболее близким к этому были наблюдения с неинфекционными осложнениями (48,6%), при беременности, осложненной ОРИ — 30,6%, а при нормальной беременности — 50,5%. Синцитиальные узлы в данной группе (сочетание ОРИ с неинфекционными осложнениями в периоде беременности) обнаруживались в 62,8% ворсин (при неинфекционных осложнениях беременности оно достигало 61,3%, при инфекционных осложнениях — 45,5%, а при нормальном течении беременности — 65,4%). Содержание клеток Лангханса в трофобласте ворсин в данной группе менялось мало и достигало в нормальных последах — 14,8%, при инфекциях — 16,9%. При неинфекционных осложнениях беременности оно оказалось несколько ниже — 12%.

Было проведено также сопоставление результатов морфометрии в зависимости от предшествующей или последующей ОРИ на фоне осложненного течения беременности. Было обнаружено, что если ОРИ предшествовала развитию гестоза 2 половины беременности, то в плаценте оказывались более развитыми компенсаторные реакции: большее процентное содержание избыточно васкуляризированных ворсин (21,1%), СКМ (48%) и синцитиальных узлов (71,4%), а число клеток Лангханса сохранялось примерно на том же уровне (14,6%).

Такое состояние последа следует считать компенсированным, поскольку все дети родились с хорошими весо-ростовыми показателями и высокой оценкой по шкале Апгар (кроме 1 ребенка, у которого этот показатель был 6/7 баллов). Вместе с тем, в 64% течение родов осложнилось несвоевременным излитием околоплодных вод, а в 4 наблюдениях роды были быстрыми или затяжными. У 32% новорожденных при рождении было отмечено состояние средней тяжести, максимальная потеря веса колебалась от 3 до 9% и в среднем составила 6,2%. Средняя продолжительность пребывания в родильном доме равнялась 9,8 дням, тогда как при нормальной

протекавшей беременности — 7,6 дням, а при осложненном ОРИ течении беременности соответственно 9,3 дням. Катамнестическое наблюдение за 7 детьми выявило у 3 детей частые инфекционные заболевания. У 2 детей выявлены врожденные пороки развития.

Таким образом, заключая разбор данной группы, можно отметить, что частое развитие гестозов после ОРИ позволяет предполагать их причинную взаимосвязь. Следует отметить, что в таких случаях имеется более тяжелое течение инфекции в послее, однако процесс оказывается компенсированным и плод развивается в благоприятных условиях. Вместе с тем, инфекционное поражение послее приводит к осложнениям течения родов и в ряде случаев ухудшает состояние плода в раннем неонатальном периоде. Кроме того, катамнестическое изучение данных о заболеваниях ребенка позволяет предполагать либо о его инфицировании, либо развитии нарушений иммунного статуса. Анализ клинических данных позволил отметить, что низкие баллы пренатального риска отмечены у 24% женщин, средние у 64% и высокие у 12% женщин.

7.2.3. АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ ПРИ НЕТЯЖЕЛОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

В условиях физиологического родильного дома было проведено комплексное клиничко-лабораторно-морфологическое исследование рожениц, последов и новорожденных детей, направленное на выявление герпеса, микоплазмоза, хламидиоза и цитомегалии с помощью современных иммуноферментных, серологических, иммунофлюоресцентных, цитологических и гистологических методов (Богданова Н. М., 1996). В дальнейшем на протяжении 18 мес. был прослежен катамнез детей. Показано, что у 75,7% обследованных рожениц после абортов в анамнезе возникали воспалительные заболевания гениталий, способствовавшие патологическому течению беременности.

Установлено, что у беременных наблюдается высокая частота соматической (60,4%), гинекологической (59,4%), урологической (61,3%) патологии и анемии (63,9%). Течение беременности чаще всего нарушают патологическая прибавка массы тела (62,3%) и угроза выкидыша (52,2%). Взаимосвязь патологического течения родов и беременности с инфицированностью получила статистическое подтверждение. Показано, что эрозия шейки матки, эндометрит, дисфункция яичников, мертворождение, самопроизвольный выкидыш, патологическое течение родов (в анамнезе), лейкоцитурия, пиелонефрит, угроза прерывания беременности, слабость ро-

довой деятельности, развитие преэклампсии в родах чаще возникает у женщин, инфицированных *M. hominis* и/или *S. trachomatis*.

При любой форме, локализации и этиологии инфекционного процесса в организме беременной развивается плацентит (99,1%), сопровождающийся нарушением барьерной функции, в виде субкомпенсированной (42,3%) и декомпенсированной (10,8%) плацентарной недостаточности. В 70,3% наблюдений этиология плацентитов была смешанной.

Показано, что при поражении всех оболочек последа в 46,8% случаев происходит внутриутробное инфицирование плода. Самым контагиозным возбудителем, поражающим плод в 84,2% наблюдений, являются хламидии.

При анализе медицинской документации установлено, что predisposing фактором антенатального инфицирования является осложненный медицинский аборт ($p < 0,01$). Осложненное течение интранатального периода чаще отмечалось в группе серопозитивных детей при выраженной степени плацентарной недостаточности. Установлено, что слабость родовой деятельности чаще развивается у женщин при рождении антенатально инфицированного плода ($p < 0,01$). Патологическое течение раннего неонатального периода чаще отмечалось в группе серопозитивных детей и проявлялось гнойным конъюнктивитом, диспептическими и бронхолегочными нарушениями, поражением печени ($p < 0,05—0,01$).

Неврологическая симптоматика отмечена у 92,3% серопозитивных и у 83,0% серонегативных детей, рожденных при нарушении компенсаторных функций плаценты, особенно при остро развившейся декомпенсации. Гипоксически-ишемические поражения коры головного мозга приводят к нарушению дифференцировки и синтеза, что проявляется снижением тонкой моторики, диффузной мышечной гипотонией, единичных элементах пирамидной недостаточности, задержкой речи. При динамическом наблюдении за детьми установлено, что к году, благодаря высокой нейропластичности, удается купировать выраженную неврологическую симптоматику, возникшую в результате поражения центров таламопаллидарной системы. В группе серонегативных процесс восстановления происходит быстрее.

Частота острых респираторных заболеваний в группе серопозитивных в первые полтора года была выше, чем в группе серонегативных. Пик простудных заболеваний приходится на период 6—9 мес в обеих группах. Число госпитализаций в группе серопозитивных в возрасте от 3 мес и от 7—11 мес было в 2,5—3 раза выше, чем в группе серонегативных. Течение ОРИ у серопозитивных детей носило затяжной характер с развитием осложнений в виде бронхита, пневмонии, отита. Было установлено, что ОРИ

на первом году жизни чаще развивались у детей, перенесших острую или хроническую гипоксию, связанную с плацентарной недостаточностью.

Частота гармоничного физического развития в группе серопозитивных детей была также ниже, чем в группе серонегативных.

Таким образом, на данном материале удалось доказать, что внутриутробное инфицирование весьма часто происходит даже при сравнительно благоприятных клинико-лабораторных показателях. Очень важно представлять себе, что с одной стороны внутриутробное инфицирование может существенным образом влиять на различные органы и системы ребенка, в том числе (особенно в случае поражения ЦНС) с поздней манифестацией. С другой стороны важно помнить, что ВУИ отнюдь не являются фатальными заболеваниями и при благоприятном стечении обстоятельств возможно полное излечение. Существенное влияние на прогноз при ВУИ оказывает и состояние последа, связанное с компенсаторно-адаптивными возможностями ребенка.

Глава 8

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАЖНЕЙШИХ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

8.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Большая частота плацентитов создает предпосылки для поражения зародыша, изучение их взаимоотношений привлекает внимание многих исследователей. Однако в отношении того, как часто возникают внутриутробные инфекции (ВУИ), нет единого мнения. Это обусловлено в первую очередь различиями в глубине обследования, в том числе посмертного.

На валовом секционном материале детских стационаров Петербурга, где на протяжении многих лет проводится целенаправленная диагностика внутриутробных инфекций частота их выявления колеблется в пределах 20—30%. Те же прозекторы, которые ставят диагноз ВУИ по данным лишь макроскопического и светооптического гистологического исследования, определяют значительно меньшую частоту данной патологии, обнаруживая, в основном, лишь токсоплазмоз, цитомегалию, листериоз и, реже, некоторые другие. Так, например, Т. Е. Ивановская и Л. Я. Покровская (1987) лишь в 2% диагностировали ВУИ (лиστεриоз, внутриутробный гепатит В, энцефаломиокардит, гнойный менингит) и пупочный сепсис.

Поражения зародыша могут быть вызваны различными микроорганизмами: вирусами, микоплазмами, хламидиями, бактериями, грибами и простейшими. Заражение ими происходит от больной матери. Это делает весьма важным анализ патологоанатомом анамнеза матери (отдаленного и при данной беременности). Большое значение для понимания особенностей течения и причины летального исхода в перинатальном периоде, а также для предотвращения неблагоприятного течения последующей беременности имеет обследование матери: микробиологическое родовых путей, серологическое крови и т. д. В последнее время указывается на большую

точность и информативность диагностики базирующейся на современных молекулярно-биологических методах, прежде всего ПЦР.

Говоря о клинических проявлениях внутриутробных инфекций необходимо отметить, что они довольно полиморфны, что зависит не столько от этиологии процесса, сколько от топографии поражений и степени их тяжести. В последнее время особое внимание многих клиницистов привлекают перинатальные инфекционные поражения головного мозга различной этиологии, которые нередко определяют как гибель ребенка, так и его инвалидизацию (Скоромец А. П., 2001).

Случаи, при которых проявления заболеваний матери не вызывают сомнения, могут быть условно разделены на две группы. Первую из них составляют заболевания передаваемые половым путем (ЗППП); к ним относят в первую очередь сифилис, а также генитальный герпес, хламидиоз, цитомегалию и микоплазмоз. Вторую группу составляют заболевания, при которых имеются отчетливые очаги поражения вне половых путей матери, например в легких при ОРВИ или респираторном микоплазмозе. Кроме того, существуют заболевания, например токсоплазмоз, при которых у матери обычно нет сколько-нибудь отчетливых проявлений болезни.

Макроскопически при ВУИ относительно часто наблюдаются желтуха, сплено- и гепатомегалия, мелкие кровоизлияния в коже и во внутренних органах. Закономерно возникает, особенно при длительно текущих заболеваниях, акцидентальная инволюция вилочковой железы.

Оценивая структурные изменения при ВУИ, необходимо иметь в виду, что они нередко выражены весьма умеренно. В большей степени сказанное относится к вирусным и микоплазменным поражениям. Это требует использования для диагностики ВУИ разносторонних морфологических и лабораторных методов исследования. Они должны проводиться во всех случаях, где имеются основания предполагать наличие ВУИ. К таким наблюдениям следует относить, наряду со случаями, где этот процесс был диагностирован или заподозрен клинически или макроскопически на вскрытии, но и всех недоношенных детей, родившихся преждевременно при отсутствии явной причины для этого (тяжелой неинфекционной патологии матери, криминального аборта и т.д.). Так же следует обследовать все случаи смерти, где клинически предполагались дистресс-синдром или пневмопатия.

При макроскопическом исследовании наибольшее внимание обращается на те органы, в которых особенно часто наблюдается поражение при ВУИ, — печень, легкие, головной мозг, а также почки, кишечник. Следует подчеркнуть особую клиническую значимость поражений головного мозга, которые могут кроме тяжелых

манифестных форм приводить и к хроническим процессам, проявляющимся в виде различной степени тяжести задержкам психомоторного развития, энцефалопатиям, детскому церебральному параличу. Важно, конечно, исследование тимуса, надпочечников и других органов, особенно при дифференциальной диагностике первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.

Для гистологического исследования обязательно берутся кусочки из разных органов. При этом легкие исследуются как в макроскопически наиболее измененных, так и в неизмененных участках, что особенно важно для выявления вирусных поражений. При исследовании ЦНС берутся кусочки из основных ее отделов (кора больших полушарий с оболочками, узлы основания с эпендимой, ствол, хориодальные сплетения). При гистологическом исследовании прежде всего используются методики световой микроскопии, направленные как на выявление в тканях возможных возбудителей, так и на определение особенностей тканевой и клеточной реакции на них. Для этой же цели служит цитологическое исследование.

Очень важным является проведение лабораторного обследования, направленного в первую очередь на выявление вирусов, особенно простого герпеса, микоплазм и хламидий, т. е. возбудителей инфекций с хроническим течением, в том числе существенное значение имеет проведение серологического исследования, кровь для которого берется из сердца. У ребенка, погибшего в перинатальном периоде, его результаты приобретают еще большее значение в том случае, если имеется возможность сопоставить их с аналогичным исследованием крови матери. По данным А. В. Цинзерлинга и С. П. Выдумкиной (1982), у подавляющего большинства умерших детей в возрасте до 2 сут, где даже не подозревалось наличие внутриутробной инфекции, удалось выявить достоверно более высокий титр антител к одному или нескольким респираторным вирусам и микоплазмам, по отношению к которым проводилось это исследование. То обстоятельство, что титр антител у ребенка оказывается выше, чем у его матери, не ко всем, а лишь к части антигенов, позволяет исключить пассивную передачу антител матери плоду. Образование антител самим плодом было подтверждено при исследовании характера глобулинов при внутриутробном гриппе А. Они оказались крупномолекулярными IgM, образовавшимися сравнительно недавно и не способными проходить через плацентарный барьер. Принципиально аналогичные данные были получены при изучении и других инфекций.

При необходимости можно исследовать кровь трупа биохимическими методами для определения HBs-антигена, билирубина, содержания кальция, калия, фосфатаз и других ингредиентов, если они нужны для подтверждения диагноза.

Характер структурных изменений, выявляемых у ребенка (плода) при разных инфекциях, принципиально не отличается от тех, которые возникают в более старшем возрасте (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). Так, например, инфицирование плода гноеродными бактериями приводит к резко выраженной лейкоцитарной реакции, в то время как при вирусных инфекциях такой реакции практически нет. Редкость внутриутробных бактериальных инфекций привела к ошибочному представлению о том, что у плода не бывает гнойного воспаления. На нашем материале мы наблюдали пневмонию с гнойным экссудатом у плода на 20 нед гестации.

Можно отметить некоторые отличия по частоте локализации наиболее тяжелых изменений. Это заключается прежде всего в закономерном поражении головного мозга, легких и более значительной, преимущественно гематогенной генерализации. Имеются существенные отличия по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми и по соотношению разных инфекций. В частности, у плодов по сравнению с бактериальными инфекциями резко преобладают вирусные, микоплазмоз и хламидиоз.

Среди вирусных ВУИ часто, особенно в 70-80 годы, (по нашим данным не менее, чем в 8%) выявляются поражения, вызванные различными респираторными вирусами (вирусом гриппа А, В, парагриппа, РС- и аденовирусами). Такие изменения легче всего определялись в респираторных отделах легких и в дыхательных путях. То обстоятельство, что грипп А оказывает существенное влияние на развитие плода—новорожденного, подтверждается клинико-эпидемиологическими исследованиями (Кантарович Р. А., Володина Н. И., 1982) и в эксперименте (Зуев В. А., 1988).

Значительно чаще, чем у лиц более старшего возраста, встречается инфекция, вызванная ВПГ, причем не только 2 типа, но и 1. Относительно часто диагностируемая другая ДНК-вирусная инфекция—цитомегалия — протекает несколько иначе: отчетливые структурные изменения при этом хронически протекающем заболевании крайне редко выявляются в перинатальном периоде и даже у новорожденных.

Особенностью внутриутробного гепатита, в том числе вызванного вирусом гепатита В, является образование в печени гигантских многоядерных клеток. Есть основания полагать, что в результате перинатального инфицирования гепатотропными вирусами нередко в течение многих лет происходит формирование первично хронического вирусного гепатита.

Другие внутриутробные вирусные инфекции (краснуха, ветряная оспа, энтеровирусные) встречаются, по крайней мере на секционном материале Петербурга, редко. Они характеризуются выраженной генерализацией.

Внутриутробный микоплазмоз является одной из самых частых ВУИ (Цинзерлинг А. В., 1982, 1988; Шабалов Н. П. и др., 1982). В отличие от респираторного микоплазмоза, максимальные изменения выявляются в печени, наряду с этим отмечаются выраженные явления преимущественно гематогенной генерализации. Все же наиболее четкие структурные изменения, имеющие наибольшее значение для морфологической диагностики, возникают в респираторных отделах легких.

Отличия внутриутробного хламидиоза от респираторного примерно те же, что и при микоплазмозе.

Бактериальные внутриутробные инфекции встречаются, по крайней мере по многолетним данным Санкт-Петербурга, несравненно реже только что перечисленных. Это обусловлено, надо полагать, тем, что плацента более трудно проходима для их возбудителей. Наибольшее значение среди возникающих антенатально бактериальных заболеваний имеет листериоз. Возможно также, хотя по нашим данным и весьма редко, развитие внутриутробных сифилиса и туберкулеза, обозначаемых обычно термином «врожденные».

Поражение плода другими бактериями в антенатальном периоде возникает крайне редко, и если это все же происходит, то, видимо, после предшествующего поражения последа вирусами, нарушающего плацентарный барьер.

В отличие от этого интранатальное инфицирование бактериями в результате аспирации содержимого родовых путей (в частности, при наличии у матери кольпита) относительно часто. При этом возможно возникновение поражений плода, вызванных различными бактериями: эшерихиями, стрептококками группы В, стафилококками, псевдомонас, а также клебсиеллами и др. В этих случаях всегда имеется связь очагов воспаления с бронхами. Это обстоятельство может помочь при определении времени инфицирования плода, поскольку при трансплацентарном заражении преобладает поражение респираторных отделов легких по типу метастатического абсцесса.

Микотические внутриутробные инфекции в условиях Петербурга, за исключением кандидоза, не встречаются. Инфицирование чаще осуществляется интранатально в результате аспирации содержимого родовых путей, что связано с относительно высокой частотой кандидозных кольпитов. Внутриутробный кандидоз на секционном материале Петербурга встречается редко. Отличием его от приобретенного в постнатальном периоде является наличие выраженной генерализации с развитием небольших очагов поражения в печени и других органах, в том числе нередко в головном мозге. Они представляют собой участки альтеративного воспаления, в которых

содержатся легко определяемые клетки и нити псевдомицелия гриба. Реже наблюдается умеренно выраженная гранулематозная реакция.

Из протозойных инфекций в качестве ВУИ некоторое значение имеет токсоплазмоз (в Петербурге на секционном материале детских стационаров он выявляется в 2—3%). На ранних стадиях развития заболевание протекает с выраженной генерализацией. На более поздних стадиях болезни резко преобладает поражение головного мозга.

По мере расширения применяемых методов обследования секционных материалов все более возрастает частота диагностирования сочетанных внутриутробных инфекций. На секционном материале выявляются самые разнообразные сочетания ВУИ, среди них чаще всего наблюдаются поражения, вызванные микоплазмами и вирусами (респираторными и герпеса). Можно отметить, что в литературе имеются описания одновременного поражения не только одного органа, но даже одной и той же клетки разными агентами, например цитомегаловирусом и токсоплазмой.

Приведенные материалы свидетельствуют о значительно большей, чем это принято считать, частоте ВУИ.

Соотношение отдельных этиологических форм ВУИ может существенно отличаться в зависимости от многих обстоятельств. Так, например, относительная редкость выявления листериоза и токсоплазмоза на исследованном материале может быть обусловлена тем, что в Петербурге нет таких условий, как в некоторых других местах, для инфицирования женщин возбудителями этих антропозоонозных болезней. Есть основания полагать, что вариабельная частота многих инфекций обусловлена циклическими колебаниями в частоте выявления и экспрессии патогенных свойств возбудителей, что характерно для инфекционных процессов в любом возрасте, локализации и этиологии.

8.2. ЧАСТОТА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

В Ленинграде/ Санкт-Петербурге на протяжении более 20 лет проводится детальный анализ результатов патологоанатомических вскрытий в детских и перинатальных прозектурах со специальным анализом инфекционной патологии у разных контингентов плодов и детей. В качестве примера приводятся некоторые данные из отчета за 2000 год, в сравнении с цифрами предшествующих лет.

Анализ секционных материалов за 2000 г. основывается на результатах разработки 1253 карт патологоанатомических вскрытий, произведенных в Санкт-Петербурге. В их число вошли: 1) 406 ис-

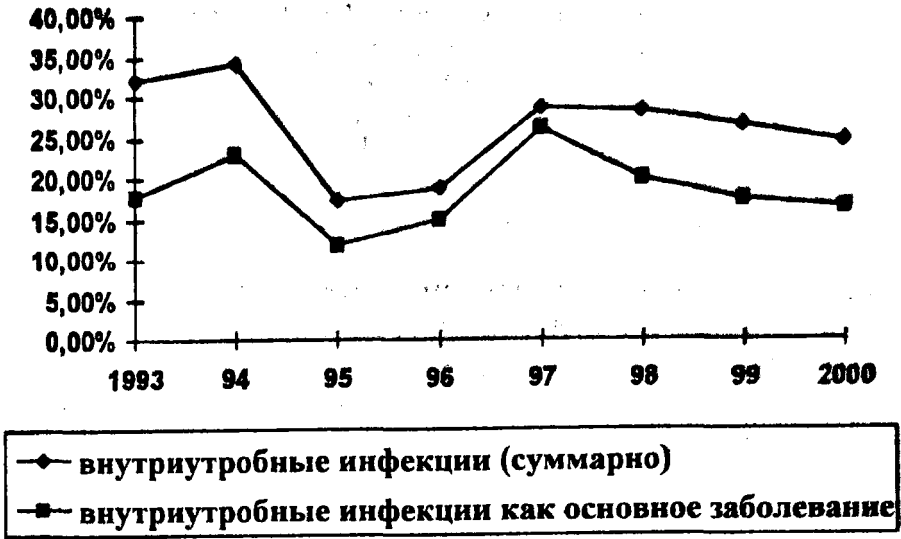


Рис 67. Частота внутриутробных инфекций на детском аутопсийном материале Санкт-Петербурга за 1993—2000 г.

кусственных выкидышей, 2) 540 мертворожденных, включая спонтанные выкидыши, 3) 35 живорожденных, погибших в роддомах, 4) 83 ребенка младше 28 суток, погибших в стационарах, 5) 189 ребенка старше 28 суток, умерших в стационарах, 6) 24 чел., умерших в психоневрологических диспансерах и домах ребенка, 7) 44 чел., умерших дома под наблюдением врачей поликлиник.

Среди выявленных заболеваний наибольший интерес в свете настоящего исследования представляет группа внутриутробных инфекций (ВУИ). Они были диагностированы в 432 сл. (28,4%). ВУИ обнаруживались прежде всего у плодов — 246 сл., мертворожденных — 86 сл., новорожденных до 7 сут — 34 сл., новорожденных до 28 сут — 34 сл., и у 32 детей ст. 28 сут и были различной этиологии. Среди них диагностировались: а) группа микоплазмоза и хламидиоза (13%), б) ДНК-вирусные инфекции—герпес (6,1%), в) бактериальные пневмонии, частью без уточнения характера возбудителей (7,4%). Большую группу составили сочетанные инфекции, при которых в разных соотношениях выявлялись те же вирусные, микоплазменные, хламидийные, бактериальные и микотические процессы. В части наблюдений этиология ВУИ осталась нерасшифрованной. Дети при ВУИ закономерно, чаще чем при другой патологии, были недоношенными — маловесными. В наибольшей степени это относилось к группе ВУИ сочетанной этиологии. Следует отметить, что практически во всех наблюдениях, где было

проведено параллельное исследование последов имелись проявления плацентита той же, а иногда и более сложной этиологии.

Динамика частоты выявления внутриутробных инфекций на аутопсийном материале Санкт-Петербурга приведена на рис. 67.

8.3. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ГЕРПЕС

Герпес безусловно принадлежит к числу наиболее частых внутриутробных инфекций. Диагностика его должна основываться не только на выявлении характерных кожных высыпаний в момент рождения (которые определяются весьма редко), но, прежде всего, в результатах квалифицированного вирусологического и морфологического исследований. Уместно отметить, что выявление в мазках или парафиновых срезах характерных внутриядерных включений (телец Cawdry 1 типа) считается международно признанным абсолютным доказательством герпетической этиологии процесса любой локализации, достаточным для назначения специфической противовирусной терапии.

В зависимости от полноценности компенсаторных процессов в последе возможны разные варианты дальнейшего течения болезни у плода (ребенка) — от тяжелого антенатального герпеса до рождения здорового ребенка. Инфицирование может произойти и интранатально, особенно при наличии генитального герпеса у матери. Отмечается учащение на фоне герпеса у матери спонтанных аборт и преждевременных родов. Наиболее вероятным путем инфицирования с развитием тяжелых форм заболевания с поражением кожи, конъюнктивы глаза, а также слизистых оболочек половых органов является контактный при прохождении ребенком инфицированных родовых путей матери. Вместе с тем нужно отметить, что у 70% матерей, дети которых родились с диссеминированным внутриутробным герпесом, в период родов не было признаков генитального поражения (Allen W., Rapp F., 1982), а у 52% он не отмечался даже анамнестически (Whithley R. et al., 1980; Goldkrand J., 1982). Наряду с этим возможно и постнатальное инфицирование новорожденного.

Фактически частота неонатального герпеса остается неясной, приводимые цифры существенно колеблются даже в тех странах, где проводится лабораторное обследование для поисков этого заболевания (от 1 на 1500 родов в США до 1 на 33000 родов в Великобритании) (Неизвестная эпидемия: герпес, 1997). Частота неонатального герпеса колеблется в интервале 1:5000-1:7500 рождений. Очень высоки показатели летальности детей в этом возрастном периоде: без лечения от 18% (локальная форма с пораже-

нием кожи и слизистых) до 90% (диссеминированная форма); при лечении ацикловиром летальность от диссеминированной формы снижается до 57 (Неизвестная эпидемия: герпес, 1997).

Нельзя не отметить, что при, казалось бы, равных условиях поражения органов новорожденного могут резко отличаться. А. Florman (1973) приводит результаты обследования тройни. У первого ребенка через 5 ч после рождения развился тяжелый кожный герпес, а затем менингоэнцефалит. У второго ребенка имелся острый хориоретинит. У третьего ребенка клинических проявлений герпеса не было, однако в возрасте 3,5 мес он внезапно скончался при наличии респираторной инфекции.

Особенно тяжелое течение с наибольшей степенью генерализации отмечается клиницистами во второй половине 1-й недели жизни. Среди клинических проявлений заболевания указывают на лихорадку или гипотермию, желтуху, сонливость, рвоту, тошноту, цианоз, быстро развивающуюся острую недостаточность кровообращения. Селезенка и печень, как правило, увеличены. В гортани может скапливаться плотная желтоватая слизь. Повышенную кровоточивость связывают с тромбоцитопенией, печеночной недостаточностью и ДВС. В финале заболевания описывают шок и полиорганную недостаточность. Заболевание протекает крайне неблагоприятно и обычно заканчивается летально на 2—3-й неделе. В это время может выявляться геморрагический синдром.

Особенно большое значение в настоящее время в клинике принято придавать поражениям ЦНС (Скоромец А. П., 2001). С помощью нейросонографии установлено, что клинические варианты герпетических поражений могут включать панэнцефалиты с исходом в мультикистозную энцефаломалацию; перивентрикулярные энцефалиты с формированием кистозных форм перивентрикулярной лейкомаляции; а также внутрижелудочковых и перивентрикулярных кровоизлияний. Следует отметить, что в летально закончившихся наблюдениях отмечена хорошая корреляция результатов прижизненных и посмертных исследований. В качестве неврологических последствий таких поражений описаны вегетативное состояние, тяжелые формы ДЦП, олигофрения, атрофия зрительных нервов, нейросенсорная тугоухость, нарушения психического развития, гидроцефалия. Вместе с тем отмечается, что очаговые корково-подкорковые энцефалиты, менингиты, вентрикулиты и хориоидиты герпетической этиологии, диагностируемые и леченные в неонатальный период в настоящее время являются управляемой патологией с относительно благоприятными неврологическими исходами (Скоромец А. П., 2000).

Несмотря на десятки описаний внутриутробного герпеса с летальным исходом, в них не приводятся сколько-нибудь подробные

сведения о патологической анатомии этого заболевания. Чаще всего описываются лишь некротические очаги в разных органах с наличием вокруг них увеличенных в размерах клеток с крупными ядрами, содержащими внутриядерные включения (Митрофанова Г. П. и др., 1981). Наиболее часто приводят сведения о внутричерепных кальцификатах, микроцефалии, микрофтальмии, дисплазии сетчатки, распространенных некрозах ткани мозга, приводящих к гидроцефалии и некрозы печени. Кроме того, имеются сведения о возможных кожных поражениях, коротких пальцах и персистенции артериального (боталлова) протока. Иногда встречаются не только одноядерные, но и многоядерные клетки (Seogreascu L. et al., 1981). Среди поражаемых органов описывают изменения в печени, надпочечниках, легких, головном мозге, пищеводе, языке, толстом кишечнике, а также селезенке, лимфатических узлах, желудке, костном мозге, конъюнктиве, глотке и сердце.

Наиболее полные сведения о результатах ЭМ исследования легких новорожденных, умерших от герпетической инфекции приводятся Н. Р. Шабуниной-Басок с соавт. (1999). Как и при других инфекциях, наибольшим деструктивным изменениям были подвержены альвеолоциты 2 типа, где интенсивно шла репродукция вирусов. В расширенных цистернах эндоплазматической сети авторы обнаруживали большое количество нуклеокапсидов вируса простого герпеса, вокруг которых локализовывались многочисленные лизосомы. В этих клетках цитоплазматическая мембрана была нечеткой, местами отмечались ее разрывы и выход органелл в просвет альвеол. Митохондрии выглядели набухшими, гипертрофированными, с разрывами крист и нарушением двуконтурности мембран. Отмечалось расширение канальцев и цистерн эндоплазматической сети. Цитоплазма в местах репродукции вирусов приобретала осмиофильный вид. Количество вирусных частиц, выявляемых в различных клетках альвеолярного эпителия, было разным. Так, в некоторых клетках встречались единичные вирионы с суперкапсидной оболочкой. В других — нуклеокапсиды располагались группами от 2 до 8 и более, окруженные мембраной. Изменения возникали также и в ядрах клеток. Хроматин в них располагался неравномерно: или по краю ядерной мембраны или в виде глыбчатых скоплений в нуклеоплазме. Изменения капилляров выражались в набухании эндотелиальных клеток, их просветлении, истончении базальной мембраны.

В том случае, если обследование секционного материала проводится с применением разных методик (световая микроскопия, ИФ-исследование мазков-соскобов из пораженных органов, серологическое исследование крови умершего, иногда в сочетании с такими же исследованиями крови его родителей), частота выявления

герпеса у умерших детей оказывается весьма значительной. На нашем материале заболевание было вызвано ВПГ-1 и ВПГ-2 с преобладанием последнего. Выявленные при этом структурные изменения в органах при герпесе, вызванном ВПГ-1 и ВПГ-2, практически не отличались друг от друга.

В остром периоде болезни во многих органах обнаруживаются однотипные изменения клеток преимущественно эпителиального происхождения. Они характеризуются увеличением в размерах пораженных клеток и их ядер, фрагментацией хроматина, краевым расположением его глыбок в ядре, просветлением центральной части ядра с наличием крупного базофильного или эозинофильного включения, а также мелкоглыбчатым распадом клеток. При наиболее выраженных альтеративных изменениях отмечается гибель отдельных клеток или их групп с формированием очагов некроза. Клеточная воспалительная реакция вокруг участков альтерации, как правило, отсутствует. Помимо этого, выявляются расстройства кровообращения и некоторые другие неспецифические изменения. При большей давности заболевания наблюдаются явления регенерации и организации экссудата.

Поражения при внутриутробном герпесе локализуются в тех же органах, что и при других внутриутробных инфекциях. Чаще всего они выявляются в печени, где возникает острый гепатит с гигантоклеточным метаморфозом как гепатоцитов, так и купферовских клеток.

Макроскопически печень несколько увеличена, дрябловата, на разрезе пестрого вида, с наличием мелких, иногда сливающихся серовато-желтых очагов. Под капсулой нередко выявляются точечные кровоизлияния. Возможность развития некротического очагового или диффузного гепатита описана многими авторами. При микроскопическом исследовании наиболее типичными оказываются внутриядерные включения в находящихся в состоянии гидропической дистрофии гепатоцитах преимущественно по краям некротических очагов (рис. 68). Эти включения могут довольно значительно варьировать как по размерам, так и интенсивности окраски. Нам представляется, что первоначально они имеют отчетливый матовый оттенок, связанный с активной репликацией вируса. Позднее включение становится более темным, интенсивно окрашивается гематоксилином, резко отграничивается от других частей ядра. В цитоплазме инфицированных клеток также могут определяться небольшие оксифильные включения. На поздних стадиях определяется кариорексис (рис. 69). Экссудативная реакция может быть практически не выражена. Закономерно определяется усиление экстремедуллярного кроветворения.

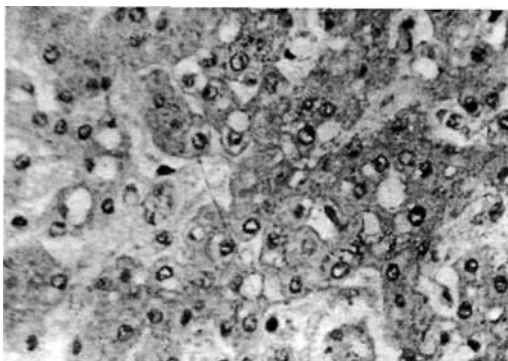


Рис. 68. Внутриядерные включения и гидропическая дистрофия гепатоцитов при внутриутробном герпесе. Окраска г.-э. Ув. 300

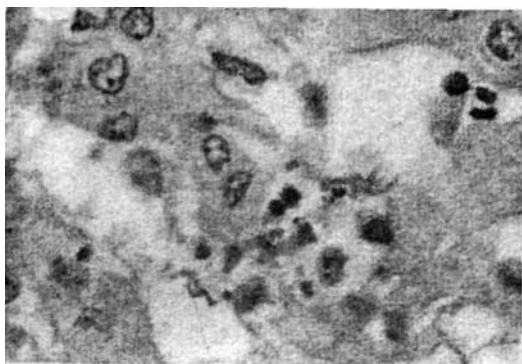


Рис. 69. Кариорексис гепатоцитов при внутриутробном герпесе. Окраска г.-э. Ув. 600

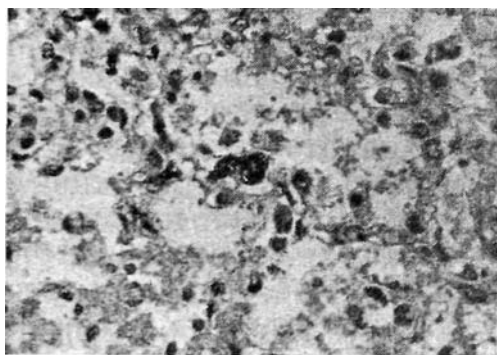


Рис. 70. Серозно-десквамативная пневмония, гиперхроматоз спущенных альвеолоцитов при внутриутробном герпесе. Окраска г.-э. Ув. 300

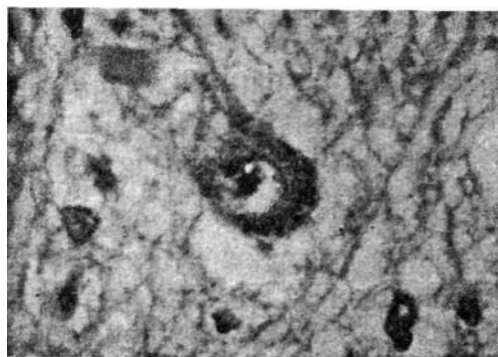


Рис. 71. Крупное базофильное внутриядерное включение в нейроне при внутриутробном герпесе. Окраска г.-э. Ув. 900

Нами так же часто наблюдалось поражение легких — очаговая пневмония. На ранних стадиях развития болезни в просвете альвеол содержится серозная жидкость, небольшие скопления мононуклеаров и слущенных, увеличенных в размерах альвеолоцитов с характерным для герпеса метаморфозом (рис. 70). Возможна примесь к экссудату эритроцитов, отмечаются участки спадения альвеол. При наибольшей тяжести поражения возникают выраженные альтеративные изменения с образованием полей коагуляционного некроза легочной ткани.

Часто поражается головной мозг (Индикова М. Г. и др., 1986). При морфологическом исследовании на ранних стадиях поражения головного мозга на фоне генерализованного герпеса выявляется набухание отдельных нейронов и глиальных клеток, в ядрах которых

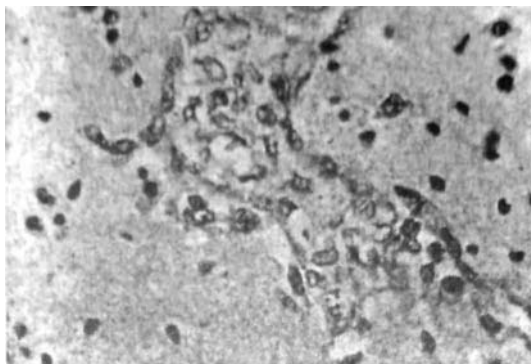


Рис. 72. Проплиферация эндотелия артериолы в головном мозге при внутриутробном герпесе. Окраска г.-э. Ув. 300

определяются крупные базофильные включения (рис. 71). Нередко виден гиперхроматоз ядер с фрагментацией и краевым расположением ядерного вещества. Кроме того, обнаруживаются признаки субэпендимарного глиоза различной степени выраженности. Макроскопически такой мозг умеренно дрябловат.

При большей длительности процесса при его прогрессировании возникает некротический менингоэнцефалит с распространенными очагами некроза

преимущественно в субэпендимарных зонах и в лобных долях. Вокруг происходят изменения клеток, идентичные вышеописанным. Определяются также очаги глиоза, располагающиеся преимущественно субэпендимарно, чаще в области зрительных бугров. Они представлены диффузными или периваскулярными скоплениями малодифференцированных глиальных клеток. Стенки мелких кровеносных сосудов в веществе мозга нередко утолщены за счет пролиферации эндотелия, часть клеток которого подвергается гигантоклеточному превращению (рис. 72). Аналогичные изменения сосудов выявляются и в других органах. Другими авторами, имевшими единичные наблюдения, описывались ареактивные некрозы, некрозы с перифокальной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, очаги глиоза, чаще перивентрикулярного, набухание цитоплазмы нейронов, дегенеративные изменения в них с эозинофильными внутриядерными включениями.

Сходные изменения выявляются в надпочечниках. В их коре видны очаги ареактивного некроза с наличием в сохранившейся ткани органа крупных клеток с гиперхромным ядром, краевым расположением хроматина в нем и наличием эозинофильных и базофильных включений. Макроскопически они представляют собой мелкие желтовато-серые очажки, часто окруженные зоной кровоизлияний.

Нередко наблюдаются и изменения почек. Клетки нефротелия подвергаются характерному для герпеса превращению. При наибольшей тяжести процесса отмечаются некротические изменения эпителия, а также расстройства кровообращения.

В слизистой оболочке пищеварительного тракта, особенно пищевода, встречаются изменения с характерным для этой болезни

метаморфозом части клеток эпителия и мелкоглыбчатым распадом ядер этих клеток. Иногда возникают язвы и (или) эрозии с перифокальным отеком, но без отчетливой клеточной воспалительной реакции. Сходные изменения отмечены также Г. П. Митрофановой и соавт. (1981) и Г. В. Шастиной (1988).

Сведения о поражениях кожи в большинстве работ отсутствуют. L. Georgescu и соавт. (1981) описали внутриэпителиальные пузыри с акантолизисом, слущиванием поверхностных слоев эпидермиса и наличием характерных внутриядерных включений в эпителиальных клетках. Имеются также отдельные работы с описанием поражения глаз (Силяева Н. Ф., 1987).

В сердечно-сосудистой системе возможны гигантоклеточный миокардит, некротический васкулит легочной и панкреатической артерий с наличием характерных включений при световой, и электронной микроскопии.

Состояние органов иммуногенеза изучено мало. По нашим данным, масса тимуса обычно уменьшена, выявляется 3—5-я фаза акцидентальной трансформации, реже отмечается преждевременный жировой метаморфоз или акцидентальная трансформация незрелого типа. В селезенке определяются мелкие фолликулы без светлых центров, возможно появление в селезенке очагов некроза с наличием внутриядерных включений.

Изучение патогенеза герпетической инфекции также проводилось в экспериментальных исследованиях на мышах при интравагинальном заражении, на кроликах с использованием разных способов инфицирования: внесение вируса на скарифицированную роговицу, внутривенно и внутрибрюшинно. Наибольшая частота внутриутробного инфицирования отмечена авторами при внутривенном заражении. Высокие результаты воспроизведения внутриутробного герпеса на белых мышах получил К. Munk (1968) при внутрибрюшинном введении возбудителя. Автор считает эту модель наиболее удобной вследствие анатомо-гистологического сходства плаценты мыши и человека. Е. А. Hoover и R. A. Griesemer (1971) получили экспериментальную внутриутробную инфекцию также при внутривенном заражении на кошках. Авторы наблюдали выкидыши, гибель или внутриутробную инфекцию плодов. В плацентах отмечались множественные инфаркты плацентарных лабиринтов, тромбоз материнских сосудов в эндометрии и плаценте, множественные очаги некроза гигантоклеточного трофобласта, а также эпителия эндометрия и наличие в плаценте клеток с эозинофильными включениями.

В эксперименте с интраконтрактивальным (Цинзерлинг В. А. и др., 1993) или интраперитонеальным (Zinserling V. A. et al., 1996) заражением новорожденных кроликов нам удалось воспроизвести

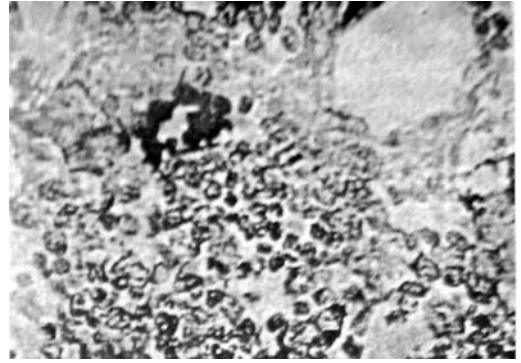
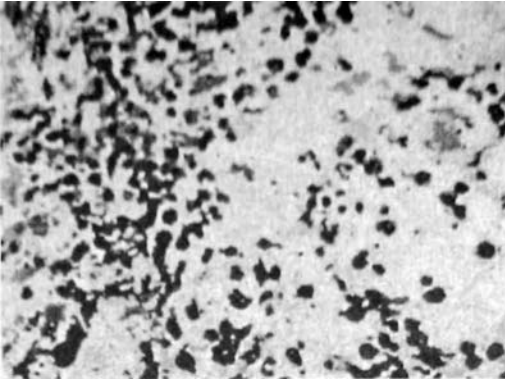


Рис. 73. Гиперхромные клетки в костном мозге новорожденных кроликов при генерализованной экспериментальной герпетической инфекции. Окраска г.-э. Ув. 600

Рис. 74. ДНК ВПГ-1 в костном мозге того же животного. Реакция гибридизация *in situ*. Ув. 600

генерализованную инфекцию с развитием типичных поражений головного мозга, печени, селезенки. Весьма существенной представляется впервые доказанная с использованием метода гибридизации *in situ* возможность непосредственного поражения вирусом герпеса костного мозга, селезенки и тимуса (рис. 73, 74). В параллельно проведенных иммунологических исследованиях также была показана иммуносупрессорная активность вируса прежде всего в отношении Т-лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов.

8.4. ВНУТРИУТРОБНАЯ ЦИТОМЕГАЛИЯ

Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция относится к числу наиболее частых и хорошо изученных. В США ежегодно рождается от 3 до 4 тыс. детей с клинически выраженным заболеванием, большое число детей страдают ее поздними проявлениями, в том числе потерей слуха, слепотой и задержкой психомоторного развития. Внутриутробная цитомегалия встречается от 0,25% до 2,4% серопозитивных матерей (Stagno S. et al., 1982), как правило это лица с недавней сероконверсией. Установлено, что наличие антител у матери, особенно класса IgG, существенно не сказывается на зародыше. У инфицированной матери чаще всего рождается здоровый ребенок. P. D. Griffiths et al. (1980) провели наблюдение за беременными с острой цитомегалической инфекцией, диагностируемой по антителам класса IgM. Они отмечали у них угрозу прерывания беременности и при повторном исследовании крови в третьем триместре беременности в 1,4% выявили сероконверсию. У троих в плаценте был обнаружен возбудитель. У двоих из них

была выявлена внутриутробная патология: микроцефалия и снижение слуха. По данным S. Stagno et al. (1982) проникновение ЦМВ к плоду при острой цитомегалической инфекции несравненно выше и составляет 45%, в том числе у 2-4% детей развивается тяжелая генерализованная цитомегалия. Для внутриутробной цитомегалии характерно поражение ЦНС, в связи с чем наиболее серьезным осложнением данного заболевания является умственная отсталость. В исследовании А. П. Скоромец (2001) показано, что внутриутробная цитомегалия может приводить как к формированию ВПР, так и разнообразным воспалительным изменениям, сходным с описанными при внутриутробном герпесе.

Многие авторы отмечают, что у детей, больных ЦМВ инфекцией наблюдается угнетение клеточного иммунитета. Это может рассматриваться как состояние толерантности в ответ на раннее проникновение антигена, когда иммунитет еще не установился. При любом пути инфицирования размножение вируса происходит в клетках эпителиального происхождения.

Частота выявления ЦМВ инфекции на секционном материале крупнейшей детской больницы Санкт-Петербурга в разные годы составляет от 2% до 7% среди всех детей умерших в возрасте до 15 лет (Попов С. Д., 1993).

Макроскопические изменения при цитомегалии малохарактерны. Как по собственным, так и по литературным данным, при цитомегалии выявляются, и то непостоянно, лишь малоспецифические изменения в виде мелких кровоизлияний, уменьшения массы тела новорожденных по отношению к контрольной группе, устойчивое увеличение массы селезенки при уменьшении массы вилочковой железы и некоторые другие.

Наиболее характерные и диагностически значимые изменения выявляются при световой микроскопии. Наиболее характерно, что в ядре появляются включения с диаметром, близким 10 мкм. Они вначале оксифильны, позднее становятся базофильными. Вокруг этих включений имеется зона просветления вещества ядра. Наряду с этим возникают более мелкие цитоплазматические включения диаметром до 3 мкм, они обычно светлбазофильные. Подробно результаты гистохимического исследования таких клеток по собственным и литературным данным приводятся П. А. Самохиным (1987). Необходимо подчеркнуть, что этот, характерный для цитомегалии, гигантоклеточный метаморфоз, обозначаемый термином «совиный глаз», определяется не сразу, а через значительный срок (до 2 мес и более) после начала заболевания. Диаметр цитомегалической клетки колеблется от 28 до 70 мкм (Чарный А. М., 1972). Иногда описываются и многоядерные гигантские клетки, что, возможно, обусловлено слиянием нескольких клеток (Самохин П. А.,

1987). В дальнейшем цитомегалические клетки подвергаются альтеративным изменениям и отторгаются.

Наряду с гигантоклеточным метаморфозом достаточно закономерно выявляются интерстициальные изменения. Они заключаются в появлении очаговых лимфогистиоцитарных или лимфоплазмочитарных инфильтратов с примесью эритро- и миелобластов. Скорее всего, их следует рассматривать в качестве местного проявления иммунных процессов, происходящих у больного. Об этом свидетельствуют и данные П. А. Самохина (1987), показавшего, что в пораженном органе имеется обратно пропорциональная зависимость между числом цитомегалических клеток и степенью инфильтрации, к тому же последняя коррелирует со структурными изменениями в органах иммунной системы. Можно отметить, что иногда инфильтраты, в частности в слюнной железе, могут приобретать узелковый характер. Впоследствии на месте инфильтратов определяется очаговый фиброз.

У детей цитомегалия распознается преимущественно в возрасте 1-6 мес, несмотря на преобладание внутриутробного инфицирования.

Характерные цитомегалические изменения могут выявляться как во многих органах, что обозначается термином «генерализованная цитомегалия», так и в отдельных из них — «локализованная цитомегалия». Последнее относится к слюнным железам (цитомегалическому сиаладениту). Есть основания полагать, что цитомегалия всегда или почти всегда развивается как генерализованная инфекция с хроническим течением. По мере затихания воспалительных изменений в большей части органов вначале формируются и затем исчезают цитомегалические клетки, хотя очаговые интерстициальные лимфогистиоцитарные инфильтраты еще сохраняются. Позднее в этих участках выявляются лишь очаговые склеротические изменения. Дольше всего сохраняются и даже прогрессируют изменения в слюнных железах. Весьма высокая частота данной локализации поражения явилась причиной того, что ранее цитомегаловирус называли вирусом слюнных желез. Именно в этом органе выявляется выраженный в наибольшей степени характерный гигантоклеточный метаморфоз клеток, прежде всего эпителия выводных протоков (рис. 75). Он сочетается с лимфогистиоцитарной инфильтрацией межклеточной ткани. Степень выраженности и соотношение гигантоклеточного метаморфоза и инфильтратов может существенно отличаться у разных больных. В зависимости от этого П. А. Самохин (1987) предлагает выделять: острый узелковый (фолликулоподобный), диффузный гигантоклеточный со скудной инфильтрацией стромы, эритромиелоидный с очаговым кроветворением в строме, хронический персистирующий, активный и с обострением (по типу

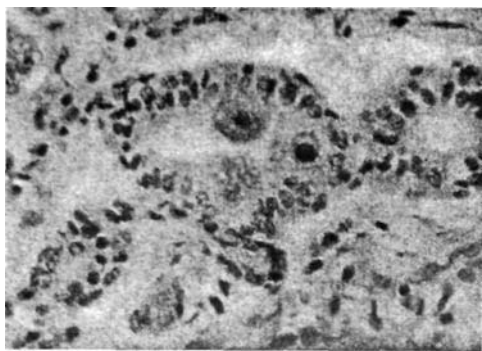


Рис. 75 Гигантоклеточный метаморфоз (по типу «совиного глаза») эпителия выводных протоков слюнных желез при цитомегалии. Окраска г.-э. Ув. 600

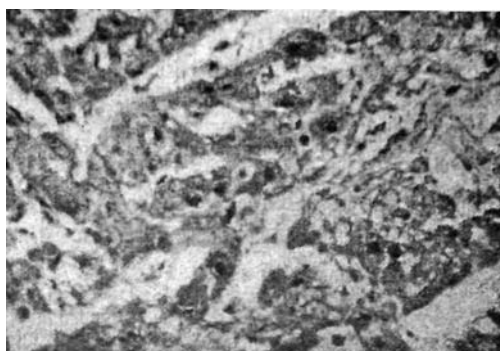


Рис. 76. Гигантоклеточный метаморфоз кардиомиоцитов при цитомегалии. Окраска г.-э. Ув. 300

узелкового), а также саркоидный и неклассифицируемый. Следует иметь в виду, что при исследовании разных участков слюнных желез одного больного можно одновременно выявить разные варианты из числа перечисленных. На наиболее поздних стадиях болезни в слюнных железах сохраняется лишь очаговый фиброз.

По частоте поражения на первом месте после слюнных желез стоят органы дыхания. П. А. Самохин (1987) выявил их в 59,6% всех случаев генерализованной цитомегалии. Правда, сведений о поражении носоглотки, видимо, нет, типичные же изменения в гортани и трахее выявляются лишь изредка. Характерному метаморфозу подвергаются как альвеолоциты, так и клетки мерцательного эпителия бронхов, бронхиол, бронхиальных и трахеальных желез и кардиомиоцитов (рис. 76). Пораженные клетки в дальнейшем слущиваются. Наряду с этим в интерстициальной ткани легко выявляется лимфогистиоцитарная инфильтрация с разной степенью выраженности и умеренный фиброз. В тех же участках нередко обнаруживаются хронические воспалительные изменения с аденоматозной перестройкой легочной ткани, спадением альвеол и образованием в этих участках выстилки из кубического эпителия. Нередко возникают васкулиты, иногда с цитомегалическим превращением клеток стенки, в основном эндотелия. Имеющиеся в нашем распоряжении материалы позволяют предположить, что ЦМВ-поражения легких могут явиться существенным фактором для развития у ребенка иммунопатологических процессов, в том числе бронхиальной астмы.

Относительно часто цитомегалическое поражение локализуется в пищеварительном тракте. П. А. Самохин (1987) отмечает следующую последовательность частоты поражения разных его отделов: наиболее часто поражается кишка, реже — пищевод и желудок.

Цитомегалическому метаморфозу подвергаются как энтероциты, так и клетки эндотелия сосудов и стромы слизистой оболочки (рис. 77). В отдельных случаях описывают аналогичные изменения со стороны миоцитов, интрамуральных ганглиев и серозной оболочки. Закономерно определяется лимфогистиоцитарная инфильтрация. Поражение печени отмечается, по данным П. А. Самохина (1987), в 24%. Можно отметить, что у детей всех возрастных групп с гепатитом, гепатомегалией и желтухой неясной этиологии наблюдается более высокая зараженность цитомегалией, чем в контрольной группе. В печени наблюдается цитомегалический метаморфоз купферовских клеток, гепатоцитов, эпителия желчных протоков и эндотелия, в том числе разветвлений воротной вены (Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А., 1999). Логично расценивать такую локализацию как проявление гематогенной генерализации инфекции. При ЭМ цитомегаловирус может быть выявлен в цитоплазме клеток и в желчи (Balazs M., 1984). Иногда указывается на образование гигантских многоядерных клеток. Однако вероятнее всего, что эти изменения наблюдаются при гепатите со сложной этиологией. Возможен холестаза с существенным расширением желчных капилляров и даже протоков. Наблюдаются также умеренные портальные инфильтрация и фиброз. Достоверного цитомегалического цирроза печени, видимо, не описано.

У детей первого полугодия жизни относительно часто выявляется поражение поджелудочной железы. Цитомегалические клетки локализуются в эпителии ацинусов, реже — в клетках островков и в эпителии вставочных отделов. Эти изменения сочетаются с инфильтрацией межклеточной ткани, выраженной в разной степени. Необходимо отметить, что такое поражение может сочетаться с муковисцидозом (Potter E., 1997). Возможны разные взаимоотношения между этими процессами. Нельзя исключить и то, что здесь наблюдается не истинный муковисцидоз, а связанный с цитомегалией фиброз этого органа с кистевидным расширением протоков.

Относительно часто поражаются также органы мочеполовой системы (Нежинцева А. В., 1968). Наиболее характерной локализацией цитомегалических клеток является эпителий проксимальных канальцев, реже сходные изменения возникают в эпителии собирательных канальцев, эндотелии капилляров почечных телец и эпителии капсул (рис. 78). Изредка такому же метаморфозу подвергаются клетки эпителия мочевыводящих путей. Степень лимфогистиоцитарной инфильтрации колеблется в больших пределах, все же обычно она бывает незначительной.

Принципиально сходные изменения могут выявляться и в других органах, в том числе в различных эндокринных железах, ЦНС, мышцах и других тканях. Следует еще раз подчеркнуть, что такие

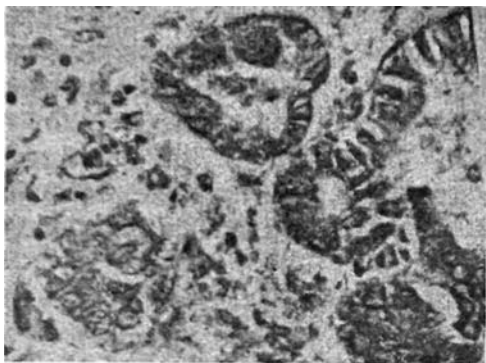


Рис. 77. Гигантоклеточный метаморфоз эпителия кишечника при цитомегалии.
Окраска г.-э. Ув. 600

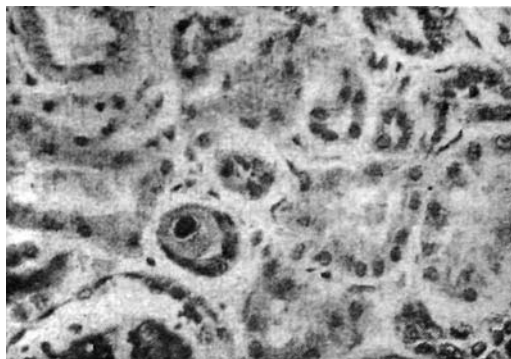


Рис. 78. Гигантоклеточный метаморфоз эпителиоцита почечного канальца при цитомегалии.
Окраска г.-э. Ув. 300

изменения возникают при наибольшей степени выраженности подавления иммунной системы. При этом лимфогистиоцитарной межклеточной инфильтрации может не быть.

В исследованиях, выполненных на нашей кафедре С. Д. Поповым (1993), при параллельном использовании ПЦР и гистологического исследования было показано, что цитомегалия у детей может протекать как в типичной, так и в атипичной, маломанифестной форме. В последнем случае типичные цитомегалы не выявляются, отмечается лишь ядерный гиперхроматоз, в отдельных наблюдениях весьма умеренно выраженный. Результаты секвенирования показали существование ряда точковых мутаций в анализируемых амплификатах, полученных от разных детей. Морфологические проявления ЦМВ инфекции в этих случаях также несколько отличались по характеру и выраженности инфекционного процесса.

8.5. ВНУТРИУТРОБНЫЕ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Респираторные вирусы (гриппа, парагриппа, РС и аденовирусы) принадлежат к числу возбудителей наиболее распространенных заболеваний человека. Наиболее полно вопросы патологической анатомии и патогенеза заболеваний этой группы при аэрозольном заражении описаны в руководстве А. В. Цинзерлинга, В. А. Цинзерлинга (2002). Принципиальная возможность поражения плода РВ при трансплацентарном инфицировании признавалась рядом авторов, однако, до настоящего времени этот вопрос углубленно морфологически не изучался.

Особенности течения ОРВИ у плодов и недоношенных обусловлены их морфофункциональной незрелостью. К признакам морфофункциональной незрелости легких недоношенного ребенка принято относить недостаточную дифференцированность бронхиол и альвеол, слабое развитие мышечного и эластического каркаса, недоразвитие структурных элементов сосудистых стенок, недостаточную нервнорефлекторную регуляцию дыхания, недоразвитие реберно-мышечного аппарата.

На ЭМ уровне отличия в строении аэрогематического барьера у недоношенных детей и детей, родившихся в срок, заключаются в дефиците зрелых барьерных структур. В зрелых легких аэрогематический барьер формируют в основном альвеолоциты 1 типа, обнаруживающиеся в расправленных воздушных полостях. В нерасправленных и плохо расправленных альвеолах незрелых легких преобладают альвеолоциты 2 типа с единичными мелкими пластинчатыми тельцами, которые являются продуцентами сурфактанта.

У недоношенных детей часто отмечаются патологические процессы, связанные с нарушениями в системе сурфактанта.

Макроскопический вид легких инфицированных детей на вскрытии не имеет характерных особенностей. Легкие, как, правило пониженной воздушности, темно-красного цвета, тестоватой консистенции, в ряде случаев со значительным числом мелких кровоизлияний под висцеральной плеврой. Легочная ткань полнокровна.

При светооптическом микроскопическом исследовании в качестве наиболее характерных для всей группы внутриутробных инфекций, вызванных РВ, можно рассматривать распространенные и не поддающиеся коррекции дистелектазы легких, гиалиновые мембраны, отечно-геморрагический синдром. Указанные изменения локализуются преимущественно в респираторных отделах легких.

Особого внимания при внутриутробных инфекциях любой этиологии заслуживают поражения головного мозга. Их морфологическая диагностика сопряжена с рядом трудностей, связанных с анатомо-физиологическими особенностями его строения у плодов и новорожденных. Поражения инфекционной природы чаще всего возникают и бывают наиболее выражены в сосудистых сплетениях, эпендиме и субэпендимарной зоне желудочков и оболочках спинного мозга (Цинзерлинг В. А., 1988, Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). Ряд вирусов имеет склонность к локализации и репродукции в околожелудочковом зародышевом матриксе полушарий головного мозга или во внешнем зернистом клеточном слое мозжечка (Mims С. А. et al., 1996). При этом возможно как разрушение околожелудочковой области, так и недоразвитие ее структур.

Вирусное воспаление эпендимы боковых желудочков головного мозга с последующей атрезией силвиева водопровода может спо-

способствовать развитию гидроцефалии, наблюдаемой при многих вирусных инфекциях. Другим процессом, опосредующим вирусное поражение головного мозга развивающегося плода, являются васкулиты с последующим развитием микроинфарктов. Поражения головного мозга при внутриутробных инфекциях, в том числе вызванных респираторными вирусами, могут приводить к формированию вялотекущих хронических воспалительных поражений, клинически протекающих как вариант перинатальной энцефалопатии и детского церебрального паралича (Антонов П. В., Цинзерлинг В. А., 2001).

Выявление вирусных повреждений головного мозга возможно лишь при тщательном гистологическом исследовании в сопоставлении с вирусологическими и серологическими данными. По нашим данным поражения головного мозга недоношенных новорожденных респираторными вирусами были выявлены в большинстве внутриутробных инфекций этой этиологии.

В сосудистых сплетениях желудочков определяются воспалительные инфильтраты, разрастание волокон соединительной ткани в окружности мелких сосудов, обызвествление просветов сосудов, мелкоглыбчатые и пылевидные отложения извести. Эпендимоциты, как правило, подвергаются характерной для отдельных возбудителей трансформации. Аналогичные изменения могут также определяться со стороны менингоцитов мягких мозговых оболочек.

Проблема внутриутробных поражений головного мозга имеет еще один важнейший аспект. У недоношенных нередко отмечаются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Наиболее часто их причинами называют анатомо-морфологические особенности сосудистого русла перивентрикулярной области головного мозга, а также нарушения ауторегуляции церебрального кровотока при изменении сосудистого давления. В патогенезе развития ВЖК наиболее существенными считаются влияния гипоксии и ишемии перивентрикулярной зоны различного генеза. Мы полагаем, что во многих исследованиях недостаточное значение придается инфекционным факторам, принимая во внимание, что при целенаправленном поиске инфекционные осложнения и факторы, способствующие инфицированию в течение беременности и родов, наблюдаются у подавляющего большинства недоношенных новорожденных детей, умерших от ВЖК. Кроме того, есть серьезные основания считать, что часть ВЖК может быть связана с дефектами реанимационного пособия.

Анализ повреждений ЦНС плодов и новорожденных при ВУИ, вызванной различными вирусами, показал в целом однотипные изменения, которые отличались между собой интенсивностью и распространенностью патологического процесса, хотя и имеющие некоторые особенности, связанные со свойствами возбудителей.

8.5.1. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ГРИПП

При микроскопическом исследовании легких недоношенных детей, погибших в первые 1,5—2 суток жизни, несмотря на проведение ИВЛ во всех случаях обнаруживаются явления дистелектаза. В морфологической картине преобладают выраженные признаки повышенной проницаемости стенок сосудов. Капилляры межальвеолярных перегородок значительно расширены, в части из них наблюдаются стазы. Определяются множественные периваскулярные кровоизлияния, а в ряде случаев обширные внутриальвеолярные и внутрибронхиальные. В некоторых наблюдениях отмечается типичная трансформация клеток альвеолярного эпителия, сходная с наблюдаемой в более старшем возрасте (Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А., 2002). Альвеолоциты набухали, увеличивались в размерах, их ядра становились просветленными, цитоплазма слегка базофильна, часть клетки теряла связь со стенкой альвеол. Среди десквамированных альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов в просветах альвеол определялось также небольшое количество палочко- и сегментоядерных лейкоцитов. Описанные изменения расценивались как вирусная пневмония. Со стороны бронхиального эпителия изменения были менее значительными. В ряде случаев отмечалось просветление его клеток, очаговая пролиферация и метаплазия.

При ЭМ легких детей с внутриутробным гриппом А Н. Р. Шабунина-Басок с соавт. (1999) описывают наиболее выраженные деструктивные изменения в альвеолоцитах 2 типа. Цитоплазматическая мембрана альвеолоцитов выглядела прерывистой, местами нечеткой, размытого вида. На поверхности клеток прослеживались отростки и инвагинации. В цитоплазме, плазмолемме и нуклеолемме альвеолоцитов встречалось большое количество везикул разнообразной формы и величины. В ядрах — неравномерное распределение хроматина. Ядрышки — плотные, расположены эксцентрично. В альвеолоцитах 2 типа за счет исчезновения свободных рибосом, полисом и гранулярной эндоплазматической сети наблюдалось резкое просветление цитоплазмы. Отмечалось расширение сохранившихся цистерн и канальцев гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети. Митохондрии — гипертрофированные, набухшие. Их матрикс резко просветлен, нарушены двуконтурность мембраны и крист. В цитоплазме альвеолоцитов 2 типа встречались пластинчатые образования различной формы и величины. Местами они имели размытые контуры и сливались между собой, образуя тела гигантских размеров. В цитоплазматическом матриксе эндоплазматической сети альвеолоцитов 2 типа были обнаружены осмиофильные образования сферической формы с плотным нуклеоти-

дом, размером около 100 нм с равномерно расположенными на поверхности выростами. По форме, размерам и характеру локализации вышеописанные образования соответствовали вирусу гриппа А. Ультраструктурные изменения были выявлены также в стенках капилляров. Эндотелиальные клетки выглядели набухшими. При наличии большого количества пиноцитозных пузырьков и везикул отмечалось просветление цитоплазмы вследствие нарушения структур органелл клетки. Базальная мембрана капилляров местами выглядела разрыхленной, неравномерной толщины.

В случаях с гриппом В картина поражения была сходной.

Нами также специально изучались поражения головного мозга, которые, как правило, локализовались в перивентрикулярных областях передних рогов боковых желудочков головного мозга и характеризовались расстройствами кровообращения и различной по степени интенсивности клеточной пролиферацией.

Расстройства кровообращения выявлялись в виде гиперемии, стаза, кровоизлияний. В ряде случаев в просвете сосудов наблюдались эритроцитарные «сладжи» и гиалиновые тромбы. При этом расстройства кровообращения были распространены в белом веществе мозга шире, чем клеточные пролифераты и занимали большую площадь. Они сопровождались некробиозом и некрозом стенок сосудов и капилляров. Отмечался пикноз и лизис эндотелия капилляров, распад базальных мембран. Кроме того, отмечался диффузный и периваскулярный отек.

Достаточно характерными были пролифераты, состоявшие из клеток нейроглии и элементов сосудистых стенок. Они носили в основном периваскулярный характер и локализовались в перивентрикулярной области в зоне субэпендимарного матрикса. У части детей такие пролифераты распространялись вглубь белого вещества в сторону коры головного мозга.

Описанные выше изменения, как правило, не выходили за пределы белого вещества головного мозга вокруг боковых желудочков. Однако в некоторых случаях при смешанной вирусно-бактериальной инфекции патологические изменения распространялись на кору головного мозга, где наблюдалось выпадение нервных клеток с очаговой узелковой пролиферацией глии.

В ряде случаев расстройства кровообращения и мелкоочаговые пролифераты распространялись на мозжечок и спинной мозг. В сосудистых сплетениях мозга обнаруживалась гиперемия, кровоизлияния, отек. Со стороны эпителиа хориоидальных сплетений, эндотелиоцитов и эпендимоцитов наблюдались дистрофические и некробиотические изменения с нарушением целостности выстилки на отдельных участках. Кроме того, отмечалась пролиферация эпен-

димной глии желудочков головного мозга, вследствие чего она становилась многослойной.

В мягких мозговых оболочках нередко диагностировался менингит с явлениями отека, гиперемии, кровоизлияний и инфильтрации лимфоидными, моноцитарными и макрофагальными клетками, в том числе с трансформированной типичным для гриппа образом цитоплазмой. В ряде случаев констатировалось формирование лептоменингеальных гематом с повреждением подлежащих структур мозга.

При ЭМ исследовании различных отделов головного мозга (ствол, перивентрикулярные зоны боковых желудочков, кора полушарий), выполненном Н. Р. Шабуниной-Басок с соавт. (1999) описываются скопление вирусов в перивентрикулярных зонах. Вирионы вирусов гриппа А и В имели характерное строение и по своей морфологии не отличались от вирионов аналогичных вирусов в легких детей. Они располагались свободно в отечных межклеточных пространствах и на мембранах клеток с признаками дистрофических изменений.

8.5.2. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПАРАГРИПП

При аэрозольном заражении парагриппом наиболее характерными наряду с дистрофическими изменениями в дыхательных путях являются очаговые разрастания эпителия, образующего подушкообразные выросты из нескольких слоев клеток. Для парагриппозной инфекции характерны также изменения ядер эпителия, которые могут иметь глыбчатое или пузырьковидное строение за счет перераспределения хроматина и оттеснения его к периферии. Цитоплазма этих клеток может быть вакуолизированной.

Данных о клинико-морфологических проявлениях внутриутробного парагриппа в литературе практически нет.

На нашем материале при исследовании легких погибших недоношенных и плодов отмечались дистелектазы и проявления отечно-геморрагического синдрома, выраженные слабее чем при гриппозной инфекции. Гиалиновые мембраны носили распространенный характер. Нередко встречались признаки аспирации неинфицированными околоплодными водами. В альвеолярном эпителии отмечалось набухание цитоплазмы, ее просветление, появление мелкой зернистости, увеличение в размерах ядра. В просветах альвеол отмечался гомогенный экссудат с примесью десквамированных альвеолоцитов и небольшого количества макрофагальных и лимфоидных клеток.

При ЭМ легких Н. Р. Шабунина-Басок с соавт. (1999) описывают выраженные изменения в альвеолоцитах 2 типа. Они резко выбухают в просвет альвеол, возможно за счет расширения цистерн и канальцев эндоплазматической сети. На отдельных участках цитоплазмы появлялись рибонуклеопротеиды в виде гранул, которые напоминали хлопьевидные скопления, червеобразные структуры, а также тяжи и нити. Эти структуры соответствуют этапам формирования вирионов парагриппа. Одновременно с этим в цитоплазме исчезают рибосомы и полисомы. Резкая вакуолизация цитоплазмы не позволяет дифференцировать органеллы. Митохондрии резко расширены, отмечается нарушение двуконтурности мембран. Видны обрывки крист и нежный хлопьевидный материал. В вакуолизированной цитоплазме большое количество липидов. Пластинчатые тела довольно плотного вида, располагаются в вакуолях. Ядра гиперхромные, пикнотичные. Наружная ядерная мембрана образует полости. Встречаются участки с полной деструкцией альвеолоцитов. На месте погибших клеток в просвете альвеол — обрывки мембран, хлопьевидный материал. Эндотелий капилляров набухший, в цитоплазме масса пиноцитозных пузырьков. Базальная мембрана неравномерной толщины, разрыхлена.

Изменения головного мозга при внутриутробном парагриппе обычно носят локализованный характер. Они формируются вокруг боковых желудочков мозга в виде очаговой клеточной пролиферации и расстройств кровообращения. В единичных случаях отмечаются нечеткие сосочковидные пролифераты со стороны эпендимоцитов и эпителия хориоидальных сплетений.

8.5.3. ВНУТРИУТРОБНАЯ РС-ИНФЕКЦИЯ

Основными морфологическими проявлениями данной инфекции считаются специфические пролиферативные изменения бронхиального и альвеолярного эпителия.

Данных о клинико-морфологических проявлениях внутриутробной РС-инфекции в литературе практически нет.

На нашем материале при гистологическом исследовании легких недоношенных новорожденных постоянно встречались дистелектазы, проявления отечно-геморрагического синдрома. Степень выраженности этих изменений была умеренной. Гиалиновые мембраны появлялись в первые часы жизни ребенка. Проллиферативные изменения со стороны альвеолярного эпителия были непостоянными, в единичных наблюдениях они имели структуры симпластов. В просвете альвеол немного сдушенных альвеолоцитов и мононуклеаров.

При присоединении бактериальной инфекции в экссудате появлялись сегментоядерные нейтрофилы.

При ЭМ легких Н. Р. Шабуниной-Басок с соавт. (1999) отмечалась деструкция альвеолоцитов 2 типа. Цитоплазматическая мембрана прерывистая, местами размытого вида. Канальцы и цистерны расширены с хлопьевидным материалом внутри. Цитоплазма резко просветлена за счет исчезновения свободных рибосом и полисом и гранулярной эндоплазматической сети. Отмечалась деструкция митохондрий с нарушением двуконтурности мембран и деформацией крист. Пластинчатые тела довольно плотные, гомогенного вида. Присутствовали нарушения наружной ядерной мембраны с образованием в ней полостей. В ядре хроматин распределен неравномерно.

В цитоплазме альвеолоцитов 2 типа встречались вирусные частицы различного вида. По форме и размерам (120—150 нм) они соответствовали РС-вирусу. Одни частицы как бы отпочковывались от цитоплазматической мембраны с хлопьевидным содержимым внутри; другие были расположены на мембранах эндоплазматической сети или лежали свободно. Вирионы имели оболочку и плотный центр. Вокруг него просматривалась светлая зона. Встречались частицы и без плотного центра. Можно предположить, что данные вирусные частицы находились на разных стадиях формирования. Эндотелиальные клетки выглядели набухшими, со множеством пиноцитозных пузырьков. Базальная мембрана разрыхлена. В альвеолоцитах 1 типа были выявлены незначительные деструктивные изменения, не сопровождающиеся репродукцией вируса.

Изменения головного мозга обычно носят локализованный характер. Они располагаются вокруг боковых желудочков мозга в виде очаговой клеточной пролиферации и расстройств кровообращения. В единичных случаях отмечались нечеткие сосочковые пролифераты со стороны эпендимцитов и эпителия хориальных сплентений.

8.5.4. ВНУТРИУТРОБНАЯ АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В условиях эксперимента В.В. Ритовой (1969) и О. Т. Оганесян и соавт. (1971) удалось показать альтеративное действие аденовирусов на ткани зародыша в ранние сроки развития. В поздние сроки развития отмечают преимущественное поражение легочной ткани, а также зубочелюстные аномалии (Ритова В. В. и соавт., 1973). Рядом исследователей было показано, что ВУИ могут вызываться так называемыми «латентными» аденовирусами, обуславливающих у новорожденных, как правило, пневмонии, а также более

агрессивными штаммами, приводящими к генерализованной инфекции с прониканием через гематоэнцефалический барьер и развитием менингоэнцефалита (Попов Л. А., 1971; Лебедев Д. Д., 1970). Однако, по сравнению с гриппом, данная инфекция протекает более благоприятно для плода и новорожденного. В то же время в эксперименте на хомячках было показано, что внутриутробное инфицирование приводит к развитию у новорожденных животных состояния иммунологической толерантности.

При гистологических исследованиях легких отмечаются распространенные дистелектазы на фоне проявлений геморрагического синдрома. В просветах альвеол определяется хлопьевидный экссудат. У детей вторых суток жизни отек чаще сочетается с выраженными гиалиновыми мембранами. В единичных наблюдениях были выявлены альвеолоциты с типичной вирусной трансформацией. Наибольшие изменения возникают в их ядрах, которые увеличиваются в размерах, становятся гиперхромными, резко базофильными. Базофильные включения округлой или неправильной формы располагались в их центре. Нередко такие клетки определяются в просвете альвеол. Проллиферативные изменения в межальвеолярных перегородках довольно постоянны.

При ЭМ изучении легких плодов и недоношенных новорожденных, инфицированных аденовирусами, Н. Р. Шабунина-Басок с соавт. (1999) отмечают выраженную вакуолизацию цитоплазмы альвеолоцитов 2 типа. Было выявлено расширение канальцев и цистерн эндоплазматической сети с сохранением рибосом. Для начального этапа вирусной альтерации характерна резкая деструкция митохондрий, сопровождающаяся нарушением всех слоев мембраны. В ядрах таких клеток отмечается неравномерное распределение хроматина и начальные признаки формирования АД-вируса. Встречаются также клетки с нарушением цитоплазматической мембраны, с вакуолями довольно крупных размеров. Пластинчатые тела теряют свою структуру и выглядят плотными осмиофильными образованиями. В цитоплазме некоторых клеток появляются участки скопления рибонуклеопротеидов, а также участки зернистого вида, которые в дальнейшем служат для формирования зрелого вируса. Ядра альвеолоцитов 2 типа лопастные, самой разнообразной формы, с неравномерным распределением хроматина. В них можно проследить все этапы формирования аденовируса вплоть до кристаллоподобных структур, характерных для зрелых форм. В таких клетках отмечается полная деструкция органелл, отек и дисконкомплексация окружающей ткани.

Изменения головного мозга обычно носят локализованный характер. Они формируются вокруг боковых желудочков мозга в виде очаговой клеточной пролиферации и расстройств кровообращения. В единичных клетках отмечаются внутриядерные базофильные включения.

8.6. ВНУТРИУТРОБНАЯ КРАСНУХА

Возбудителем этого заболевания является вирус рода Rubivirus. Наряду с воздушно-капельным инфицированием возможно и трансплацентарное заражение. На важную роль краснухи как внутриутробной инфекции указывается во всех многочисленных руководствах, посвященных перинатальным инфекциям.

При исследовании абортированных плодов в первой трети беременности вирус краснухи был выделен К. Thompson, J. Tobin (1970) у 29 из 32 (91%) женщин, больных краснухой. Однако, по данным отечественных патологоанатомов эта инфекция встречается редко.

При внутриутробной краснухе Т. Ф. Когой (1979) наблюдала продуктивно-некротический энцефалит, продуктивный лептоменингит, некрозы с формированием кист и кальцификатами, продуктивный васкулит и мелкие очаги пролиферации глии преимущественно в белом веществе. Наряду с этим имелся продуктивно-некротический эндофтальмит с отслойкой сетчатки, очагами некроза, продуктивный увеит, гомогенизация волокон хрусталика с образованием в нем кист, десквамацией и пролиферацией эпителия. В коже выявлялся продуктивный дерматит с периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами, гиперкератозом и геморрагиями в дерме. В легких имелась интерстициальная продуктивная пневмония с гигантоклеточным метаморфозом альвеолоцитов. В некоторых органах выявлялись также очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также очаговое кроветворение. Нередко описывается пролиферация эндотелия сосудов (Menser M., Reye R., 1974).

Значительное число работ посвящено тератогенному действию вируса краснухи. За время, прошедшее после выхода первых подобных работ (Gregg N., 1942), проведены многочисленные исследования, в которых показано, что сравнительно «невинный» вирус краснухи обладает выраженным тератогенным действием и способен вызывать у зародыша тяжелые множественные пороки развития. М. Greenberg и соавт. (1957), Н. Flamm (1962) пишут, что, если заболевание краснухой наступает в I триместре беременности, то пороки выявляются в 12%, мертворождение — в 7,2%; во II триместре — соответственно в 3,8—3,9% и 4,6-5,6%, в III триместре — 0% и 1,7%. Особенно большая частота ВПР (83,2%) наблюдается при заболевании на 1-м месяце беременности. Среди пороков развития наиболее типична триада Грегга: поражение глазных яблок (врожденная катаракта, микрофтальмия и т. д.), органа слуха и сердца. Это может сочетаться с поражением зубных зачатков, головного мозга (микроцефалия). Возможна дисплазия ряда внутренних органов.

На аутопсийном материале Санкт-Петербурга последних лет внутриутробную краснуху мы не наблюдали.

8.7. ВНУТРИУТРОБНЫЕ ГЕПАТИТЫ

В настоящее время наиболее изучены морфологические проявления внутриутробного гепатита, вызванного *вирусом гепатита В*. На нашем материале возможно выделение четырех основных вариантов изменений печени:

1) наиболее часто встречаются минимальные или умеренные изменения, характеризующиеся усилением экстрамедуллярного кровотока, дистрофическими изменениями цитоплазмы гепатоцитов с умеренно выраженным ядерным полиморфизмом, изредка отдельными включениями, незначительно выраженными воспалительными изменениями стенок печеночных вен;

2) гигантоклеточный гепатит, характеризующийся появлением многоядерных клеток, по размеру в несколько раз превышающих обычный гепатоцит, в виде отростчатых симпластических структур, иногда с двухрядной цепочкой ядер (рис. 79). Может наблюдаться очаговый ядерный полиморфизм с нечетко выраженными мелкими светлыми включениями. В их цитоплазме, как и в других менее измененных гепатоцитах, содержатся многочисленные включения, гликоген и мелкие зерна желчных пигментов. Кроме того, наблюдается дисконплексаия печеночных балок, флебиты печеночных вен, холестаза, пролиферация холангиол с лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг них. Отмечается и выраженная в различной степени коллагенизация стромы. Такого рода изменения, часто обозначаемые термином «гигантоклеточный гепатит новорожденных», могут наблюдаться и у детей более старшего возраста. Единичные наблюдения такого рода позволяют считать, что механизм формирования гигантских клеток в этих наблюдениях связан с иммунным дефектом (в наблюдении А. В. Цинзерлинга с соавт. (1984) — синдромом Брутона);

3) гепатит, напоминающий острый вирусный гепатит взрослых. По литературным сведениям, собранным в фундаментальной монографии Е. Н. Тер-Григоровой и В.С. Тер-Григорова (1967) в 7% наблюдений внутриутробного гепатита он может протекать в острой форме с массивным или субмассивным некрозом печени. По материалам Ленинграда/ С.-Петербурга такие наблюдения встречаются крайне редко, часто в виде секционной находки (рис. 80, 81);

4) гепатит, напоминающий хронический вирусный гепатит взрослых, с дисконплексаией печеночных балок и выраженным фиброзом вокруг центральных вен и в области портальных трактов, подобным гепатиту взрослых. Эта форма гепатита у новорожденных в последние годы наблюдается редко (рис. 82).

Анализ течения внутриутробного вирусного гепатита (Тимофеева Г, А, Антипова Л. А., 1985) свидетельствует о значительном

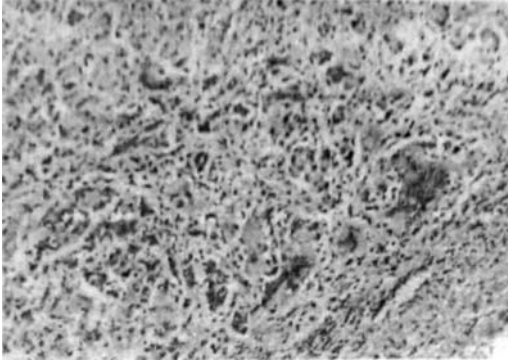


Рис. 79. Внутриутробный гигантоклеточный гепатит у новорожденного ребенка. Окраска г.-э. Ув. 450

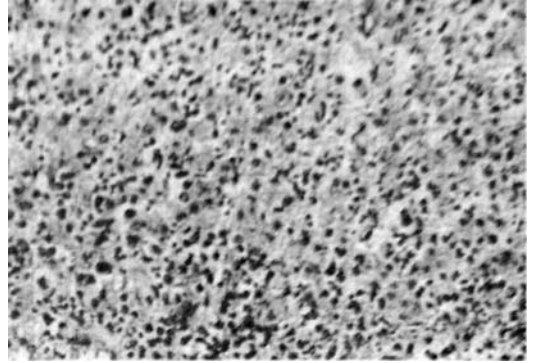


Рис. 80. Внутриутробный острый вирусный гепатит, диффузная лимфоцитарная инфильтрация на фоне усиленного экстрамедуллярного кроветворения и полиморфизма ядер. Окраска г.-э. Ув. 200

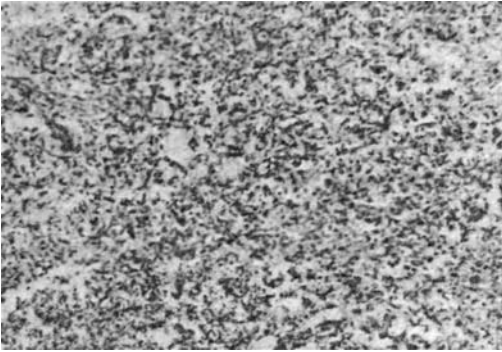


Рис. 81. Внутриутробный вирусный гепатит с массивными некрозами.

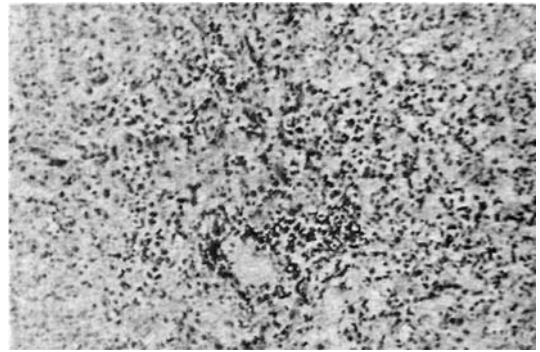


Рис. 82. Внутриутробный вирусный гепатит с массивным фиброзом. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 200

многообразии его клинических проявлений. Весьма характерными были желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром. Типичными были сочетания с другими как анте-, так и постнатально развившимися инфекционными процессами. По морфологическим данным А. В. Жуковец (И. В. Шарлай с соавт., 1971) весьма характерным для течения внутриутробного гепатита является выраженный холестаза, нередко приводящий в дальнейшем к развитию билиарного цирроза. Особо тщательно необходимо проводить дифференциальную диагностику с застойной желтухой, вызываемой различными невоспалительными факторами.

Выявление в печени у новорожденного ребенка морфологической картины цирроза заставляет, учитывая литературные данные, проводить дифференциальную диагностику с рядом редких наследственных ферментопатий: болезнью Вильсона-Коновалова, галакто-

земией, недостаточностью α -антитрипсина и т. д., при которых считается характерным (хотя и необязательным) развитие внутриутробного цирроза с перестройкой ткани печени. Не имея собственного опыта изучения биохимически и генетически подтвержденных заболеваний этой группы, мы можем отметить лишь необходимость тщательного исключения при соответствующих диагнозах внутриутробного вирусного гепатита по всем как гистологическим, так и лабораторным критериям.

8.8. ВНУТРИУТРОБНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

В настоящее время в мире насчитывается 1,5 млн ВИЧ-инфицированных детей. Ежегодно женщины с ВИЧ-инфекцией рожают около 600 тыс. инфицированных новорожденных. У детей СПИД как причина смерти — одна из 6 наиболее важных причин, а в Африке — первая. Имеются данные, что 80—90% детей были заражены вертикальным путем (Fowler M. G. et al., 1997; Сергеев П. А., 1999). В настоящее время рассматривают следующие пути антенатального инфицирования плода: гематогенный, контактный (через инфицирование амниотических вод или в момент родов). Исключительно важное значение имеет показанная многими авторами возможность инфицирования плода при низкой вирусной нагрузке у матери (Thea D. M. et al., 1997; Fang E. et al., 1995; Koup R. et al., 1996).

У ВИЧ-инфицированных женщин в 3 раза учащаются спонтанные аборт (Langsbon C. et al., 1995) и в 2 раза — преждевременные роды (Temmerman M. et al., 1990). Этими же авторами показано математически достоверное учащение случаев мертворождений у ВИЧ-инфицированных матерей. Вирус по данным ПЦР обнаруживается в тканях эмбриона уже в 1 триместре беременности, вирусспецифичный антиген p24 начинает обнаруживаться в тканях при ИГХ, начиная со 2 триместра. При исследовании материалов самопроизвольных абортов W. T. Sneaker et al. (1997) обнаружили признаки инфицирования плода (прежде всего тимуса) более чем в половине случаев.

Среди детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, в 3 раза больше младенцев с низким весом. Есть сведения о большей частоте синдрома внезапной смерти детей грудного возраста от ВИЧ-инфицированных матерей.

В настоящее время в литературе описано несколько форм исходов ВИЧ-инфицирования: раннее (на 1 году жизни) и позднее (в 5—6 лет) заболевания и транзитное ВИЧ-инфицирование.

Предполагается, что скорость прогрессии инфекции у младенцев зависит от подкласса полученного от матери вируса. При этом

заражение штаммом вируса с высокой степенью репликации и образования синцития сопряжены с высокой степенью вероятности быстрого развития СПИДа (Scarlati G., 19%). Однако, наряду со штаммами вируса приводящими к быстрой деструкции клеток, существуют и характеризующиеся длительной «фазой молчания», во время которой они могут быть обнаружены только с помощью ПЦР (Еремин В.Ф., 1998). Хроническое инфицирование наиболее характерно для клеток моноцитарно-макрофагального ряда и нейронов.

Частота транзитного ВИЧ-инфицирования по данным различных авторов колеблется в пределах от 2,7 до 50 (Scarlati G., 1996; Mosenson L. M., 1997). Точных объяснений этого феномена в литературе не приводят, но высказываются предположения о возможности персистенции вируса в тканях, в частности ЦНС. У 50-80 ВИЧ-инфицированных детей описывается прогрессирующая неврологическая симптоматика. Известно, что ВИЧ может находиться как в астроцитах, так и нейронах, причем в абсолютном большинстве случаев в латентном состоянии (Fauci et al., 1993).

Окончательно о ВИЧ-инфицировании ребенка принято судить через 15-18 мес после рождения по результатам повторных ПЦР крови. Важно отметить, что число инфицированных клеток в периферической крови может быть очень небольшим.

Развертывание клинической картины ВИЧ-инфекции у детей сопровождается присоединением тех же инфекций, что характерны для больных в стадии СПИД взрослых — пневмоцистоза, токсоплазмоза, криптококкоза, туберкулеза и т. д. У детей чаще чем у взрослых описываются тяжелые бактериальные инфекции.

На нашем материале проведено изучение 18 плодов, полученных в результате поздних аборт. При гистологическом исследовании основное внимание привлекли изменения головного мозга, в котором отмечались признаки нарушения созревания ткани, очаговые скопления глиальных клеток с крупными светлыми ядрами, васкулиты (Рис. 83). При ИГХ антиген р24 определялся в клетках лимфатических узлов, тимуса, селезенки (рис. 84).

При исследовании 2 наблюдений детей в возрасте 6 мес с внутриутробной ВИЧ-инфекцией существенных морфологических отличий от умерших взрослых не выявлено.

8.9. ВНУТРИУТРОБНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ

Способность микоплазм вызывать внутриутробную инфекцию была показана зарубежными исследователями в описаниях единичных наблюдений в конце 60-х, начале 70-х годов XX века. Наиболее

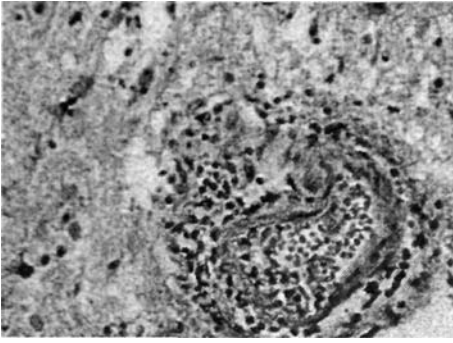


Рис. 83. Васкулит сосудов головного мозга при ВИЧ-инфекции. Окраска г.-э. Ув. 600

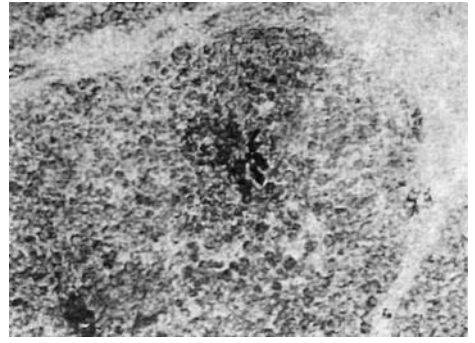


Рис. 84. Антиген ВИЧ в ткани селезенки при внутриутробной инфекции. ИГХ. Ув. 600

полные сведения о внутриутробном микоплазмозе были получены в нашей стране в 70-е годы различными коллективами в Ленинграде (А. В. Цинзерлинг и сотр.), Москве (Б. С. Гусман и сотр.), Кишиневе (И. Г. Шройт, А. С. Козлюк) в результате изучения разнообразных аутопсийных и экспериментальных материалов.

К сожалению, в дальнейшем в силу ряда объективных и субъективных причин отечественные исследователи стали уделять этой патологии меньшее внимание. Незначительное число аналогичных публикаций зарубежом побудили ряд специалистов, ориентирующихся на англоязычную литературу, высказывать сомнения в практической значимости этой проблемы. Вместе с тем наши данные позволяют, несмотря на резко ухудшившиеся лабораторные возможности в диагностике генитального микоплазмоза, говорить о сохранении этой инфекцией важной роли в этиологии внутриутробных инфекций и в настоящее время.

В качестве дискуссионного в настоящее время выдвигается вопрос о месте локализации микоплазм. Многие авторы, ориентируясь на американские публикации, особенно прежних лет, рассматривают микоплазмы, как внеклеточный возбудитель, находящийся на поверхности клеточных мембран. В многочисленных отечественных исследованиях, в том числе выполненных с помощью ЭМ, была многократно доказана способность микоплазм как к внутриклеточному (при наиболее тяжелом течении заболевания), так и внеклеточному расположению (при легких формах). В последние годы появились многочисленные работы и американских исследователей документирующие внутриклеточную локализацию микоплазм при СПИДе.

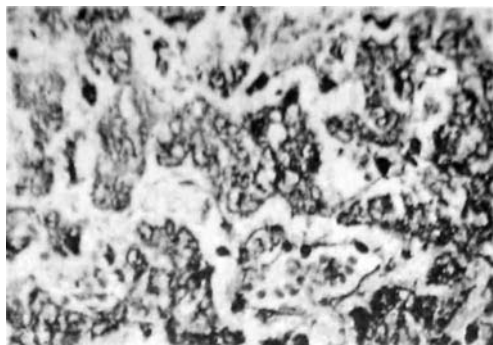


Рис. 85. Белковые массы в просвете альвеол и спущенные вакуолизованные альвеолоциты при внутриутробном микоплазмозе. ПАС-реакция по Шабдашу. Ув. 600

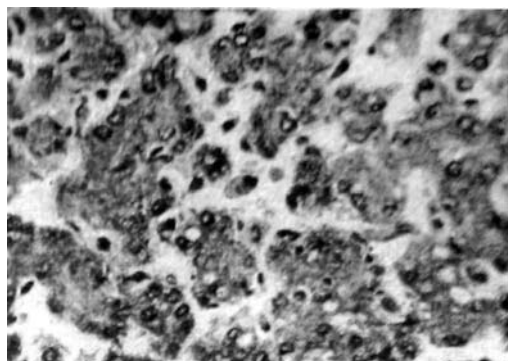


Рис. 86. Умеренная дисконкомплексация печеночных балок, гиперплазия купферовских клеток при внутриутробном микоплазмозе. Окраска г.-э. Ув. 600

Наиболее характерной чертой внутриутробного микоплазмоза по нашим данным является размножение микоплазм в клетках эпителия (Цинзерлинг А. В., Буду Г. А., 1986). В органах дыхания особенно типичными являются изменения альвеолоцитов, наряду с этим в просветах альвеол и мелких бронхов обнаруживаются белковые массы, эритроциты и иногда небольшое число зернистых лейкоцитов (рис. 85). Отмечаются также расстройства кровообращения в виде усиленного кровенаполнения сосудов всех калибров, кровоизлияний в альвеолы и иногда тромбоза кровеносных сосудов. Нередко выявляется умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, а также фиброз перибронхиальной и, в меньшей мере, периваскулярной и межальвеолярной межклеточной ткани. Макроскопические изменения выражены умеренно и являются неспецифическими.

Выраженные изменения обнаруживаются в печени. При ИФ- и световой микроскопии в цитоплазме некоторых гепатоцитов и купферовских клеток удается выявить микоплазмы. Эти клетки подвергаются дистрофическим изменениям, в гепатоцитах закономерно появляются вакуоли, не содержащие ни жира, ни гликогена. Наряду с этим выявляется гиперплазия купферовских клеток, дисконкомплексация печеночных балок, застойное полнокровие и расширение вокруг синусоидных пространств (рис. 86). Закономерно происходит расширение желчных капилляров с накоплением в них желчи, несмотря на то, что желчные протоки не расширены и проходимость их сохранена. Вокруг желчных протоков отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация. Большой интерес представляют изменения почек. Впервые о возможности развития поражения почечных телец при этом заболевании упомянул W. Pachas (1970). А. В. Цинзерлинг (1972), он же и соавт. (1974) описали другие своеобразные изменения почек новорожденных. В этих работах основное внимание было

обращено на характер поражения эпителия преимущественно дистальных отделов нефрона, где прежде всего наблюдается размножение микоплазм. В результате этого здесь возникает постепенно нарастающая вакуольная дистрофия нефротелия (рис. 87). В дальнейшем происходят и некротические изменения с последующим отторжением погибших клеток. В просветах канальцев накапливаются белковые массы, появляются отдельные нейтрофильные лейкоциты и иногда

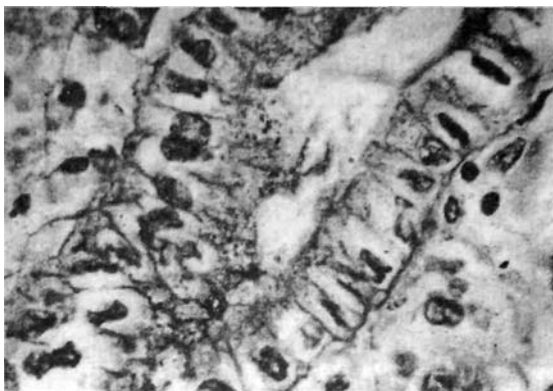


Рис. 87. Вакуольная дистрофия и внутриклеточные ШИК-позитивные включения в эпителии почечных канальцев при внутриутробном микоплазмозе. ПАС-реакция по Шабдашу. Ув. 900

многочисленные эритроциты, кое-где встречаются гиалиновые и зернистые цилиндры. При значительной длительности болезни выявляется регенерация эпителия канальцев. Возникает также некоторая перестройка органа. Почечные тельца нередко увеличены в размерах, их петли набухшие, неравномерно полнокровны. Мезангиальный остов расширен за счет накопления в нем ШИК-позитивного материала и очаговой пролиферации клеток. В капсулах почечных телец накапливаются белковая жидкость, отдельные десквамированные клетки эпителия капсулы и иногда единичные эритроциты. Межуточная ткань почек, особенно в мозговом слое, отечна, богата кислыми мукополисахаридами. Кровеносные сосуды расширены, их эндотелий нередко набухший и частично десквамирован.

В кишке также может наблюдаться поражение, вызванное микоплазмами (Шастина Г. В., 1988). Оно заключается прежде всего в поражении эпителия, сходном с вышеописанным в легких. Аналогичные изменения могут претерпевать эндотелиоциты и ганглиозные клетки интрамуральных узлов вегетативной нервной системы. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечаются полнокровие, отек, мелкие кровоизлияния и довольно густые лимфо-плазмоцитарные инфильтраты с примесью отдельных нейтрофильных лейкоцитов.

В головном мозге, наиболее подробно изученном В. А. Цинзерлингом (1980), при гистологическом исследовании отмечаются полнокровие мягких мозговых оболочек, увеличение в них числа клеток макрофагального ряда. В вакуолизированной цитоплазме многих из них содержатся микоплазмы. В коре больших полушарий отсутствует четкая стратификация, причем среди их клеток преобладают



Рис. 88. Вакуолярная дистрофия и мелкие включения в цитоплазме нервных клеток при внутриутробном микоплазмозе. Окраска тионином по Нисслию. Ув. 600

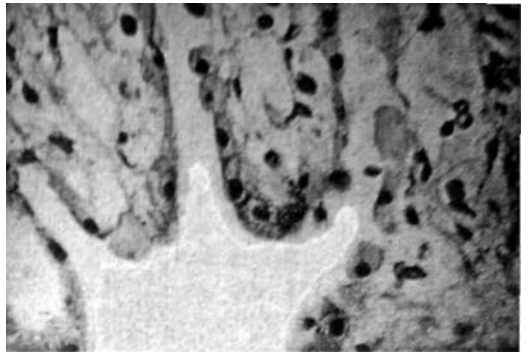


Рис. 89. Мелкая вакуолизация цитоплазмы эпителиальных клеток хориоидального сплетения при внутриутробном микоплазмозе. Окраска тионином по Нисслию. Ув. 300

малодифференцированные элементы. Многие нейроны коры, а также узлов основания, окрашиваются бледно и подвергаются характерному для микоплазмоза метаморфозу (рис. 88). Определяются также нервные клетки с «ишемическими» изменениями. Однако сколько-нибудь выраженной глиальной реакции нет. Эпендимоциты нередко неправильно ориентированы, в цитоплазме отдельных из них имеются микоплазмы. Аналогичные изменения закономерно определяются в клетках выстилки хориоидальных сплетений (рис. 89). Вокруг желудочковой системы могут отмечаться скопления малодифференцированных глиальных элементов.

Макроскопически выявляются отечность и полнокровие мягких мозговых оболочек, дрябловатость вещества головного мозга, могут отмечаться также небольшие кровоизлияния преимущественно при заболевании, вызванном *M. pneumoniae*.

Принципиально аналогичный метаморфоз, помимо неспецифических изменений, может быть выявлен со стороны части клеток более глубоко расположенных участков дефинитивной коры и в фетальной коре надпочечников (Медведев Н. Ю., 1983).

При внутриутробном и респираторном микоплазмозе наблюдаются также поражения других органов и тканей, в том числе сердечно-сосудистой системы (Варясин В. В., Шастина Г. В., 1983; Головина А. К., 1990). Описаны характерные для микоплазмоза изменения с наличием микоплазм в кардиомиоцитах, эндотелии эндокарда и внутрисердечных сосудов, а также возникновением метаморфоза пораженных клеток. Наряду с этим имеются и неспецифические процессы в виде нарушения микроциркуляции и альтеративных изменений кардиомиоцитов. При длительном течении болезни или при ее сочетании с другими инфекционными заболе-

ваниями может развиваться дезорганизация соединительной ткани эндокарда и миокарда в виде мукоидного и фибриноидного набухания, возникают периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты и продуктивный васкулит.

При исследовании лимфоидной системы Е. Д. Поповой (1985) как при респираторном, так и внутриутробном микоплазмозе у детей была выявлена гиперплазия ретикулоэпителиоцитов вилочковой железы, ретикулярных клеток селезенки и ЛУ, эндотелиоцитов синусов ЛУ, а также эндотелиоцитов кровеносных сосудов тех же органов. В пораженных клетках выявлялись микоплазмы, в области расположения которых отмечалась вакуолизация цитоплазмы. Эндотелиоциты синусов ЛУ частично десквамировались. Наряду с этим выявлялись и неспецифические изменения — акцидентальная инволюция вилочковой железы разной степени выраженности. В мозговых тяжах паракортикальной зоны ЛУ и красной пульпе селезенки появлялись лимфобласты, обычно в небольшом количестве, а также макрофаги и иногда единичные кроветворные клетки. Отмечались также признаки преждевременного созревания лимфоидной системы. Необходимо отметить, что локализация этих изменений была различной в разных наблюдениях и зависела от путей диссеминации микоплазм, среди которых преобладал гематогенный, однако отмечалось и лимфогенное распространение инфекции. Особенно отчетливо это выявлялось при локализации процесса в легких, при которой достаточно закономерно происходит поражение бронхопультмональных ЛУ.

Необходимо специально отметить, что эти изменения могут развиваться еще антенатально, поскольку они выявляются и у мертворожденных. В исследовании Е. П. Федотовой (1997), выполненном на нашей кафедре, показано принципиальное сходство поражений, вызываемых *M. pneumoniae*, *M. hominis* и *U. urealiticum*

у поздних выкидышей (с массой 300—900 г) с вышеописанными.

Большой интерес представляют данные П. М. Митрофанова (1983, 1997), которому удалось дать подробную морфологическую характеристику внутриутробного микоплазмоза у телят, как при спонтанных абортах, так и экспериментальном заражении коров. Выявленные им изменения были весьма сходными с описанными нами у умерших детей и плодов.

ЭМ исследования легких при микоплазменной инфекции, выполненные Н. Р. Шабуниной-Басок с соавт. (1999) обнаружили выраженные изменения в альвеолоцитах 2 типа и структурах аэрогематического барьера. Наблюдалась резкая вакуолизация цитоплазмы альвеолоцитов. Вакуоли были самой разнообразной величины, от мелких до крупных — сливных. Встречались клетки, где цитоплазма напоминала «соты». Чаще такая вакуолизация наблю-

далась по периферии клетки. При этом в матриксе были сохранены рибосомы. Цистерны и каналцы эндоплазматической сети были расширены. Митохондрии набухшие, с нарушением крист. Пластинчатые тела деформированы, разволокнены, уплотнены. Цитоплазматическая мембрана нечеткая, прерывистая. Ядра лопастные, отмечалась маргинация хроматина. Часто встречался пикноз ядер. Наблюдались альвеолоциты с пустой цитоплазмой, т. е. прозрачные, без органелл (лизис клеток). Эндотелий капилляров выглядел светлым, базальный слой утолщен.

8.10. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Значительная частота и большая клиническая значимость внутриутробного хламидиоза признается в настоящее время всеми многочисленными исследователями, обсуждающими вопрос перинатальных инфекций. Имеются данные, что не менее 6-7% детей уже при рождении могут оказаться инфицированными хламидиями. В клинике внутриутробного хламидиоза принято различать локальные (конъюнктивит, гастроэнтероколит, атипичная пневмония) и генерализованные формы инфекции. Среди важнейших проявлений генерализованной хламидийной инфекции принято рассматривать менингоэнцефалит, кардиомиопатию, пневмонию, гастроэнтерит, гепатит, лимфаденит, нередко осложняющиеся развитием ДВС-синдрома. У значительной части инфицированных (до 22%) клинические проявления заболевания в раннем неонатальном периоде отсутствует, обострение процесса может возникать в течение всего первого года жизни и даже позднее, когда связь с внутриутробным инфицированием может уже не прослеживаться (Евсюкова И. И. и соавт., 2000).

Важно отметить, что в настоящее время урогенитальный и внутриутробный хламидиоз представляют очень важную проблему в животноводстве, особенно у крупного рогатого скота (Митрофанов П. М. и соавт., 2001). У быков при генитальном хламидиозе в 100% наблюдений отмечаются поражения яичек (в виде мелкоочагового некротического или хронического склерозирующего орхита), в 96% — серозно-фибринозный или слипчивый периорхит, в 86% — катаральный уретрит, реже хронический постит, простатит, везикулит, куперит. У телят при внутриутробном хламидиозе в качестве наиболее типичных рассматриваются гастроэнтериты, пневмонии, гепатит, нефрит, менингоэнцефалит, полиартриты и бурситы. При многих локализациях показано внутриклеточное расположение возбудителя.

Морфологические изменения в тканях плода/ребенка в литературе либо вовсе не обсуждаются, либо расцениваются как неспе-

цифичные и описываются суммарно без учета вероятных смешанных инфекционных поражений. Сказанное послужило основанием для проведения анализа собственных материалов. Диагноз хламидиоза ставился на основании сопоставления клинико-анамнестических данных (во многих наблюдениях выявление хламидиоза у матери), результатов морфологического исследования и ИФ выявления вне- и внутриклеточных форм хламидий в мазках из разных органов (использованы коммерческие диагностические сыворотки к *S. trachomatis* различных отечественных и зарубежных производителей). Приводятся результаты анализа по одному из перинатальных отделений Санкт-Петербурга за год.

В результате проведенного анализа 104 вскрытий плодов и новорожденных внутриутробный хламидиоз был обнаружен у 43 (41,3%), в том числе в качестве основного заболевания явившегося непосредственной причиной смерти в 12 наблюдениях (табл. 4).

При этом хламидийный плацентит сопровождался хронической недостаточностью плаценты, проявлявшейся наличием большого количества фибриноида, тромбозом интервиллезного пространства, псевдоинфарктами, массивным кальцинозом, склерозом и т.д. Внутриутробный хламидиоз был генерализованным с поражением ряда внутренних органов и ЦНС, что свидетельствует о трансплацентарном заражении. При острой недостаточности плаценты или при хронической компенсированной недостаточности плаценты с острой декомпенсацией, сопровождающейся расстройствами маточно-плацентарного кровообращения, приведшими к интранатальной гипоксии плода, проявления хламидиоза были минимальными, в основном с поражением органов дыхания, что свидетельствует о восходящем пути заражения. При этом непосредственной причиной смерти плода была асфиксия или связанные с нею осложнения. Сопоставление результатов гистологического и иммунофлюоресцентного исследований при диагностике хламидиоза у плодов (табл. 5) и при изучении последов (табл. 6) показало совпадение результатов, полученных с помощью этих методов.

Морфологические проявления хламидиоза заключались в своеобразной трансформации клеток различного происхождения, определявшихся в различных пораженных органах (рис. 90-93). Цитоплазма довольно значительно увеличивалась в размерах, становясь мелко вакуолизированной. При этом в ней определялась мелкая зернистость, лучше фиксируемая при окрасках азуром-эозином и реактивом Шиффа.

В настоящее время внимание ряда отечественных исследователей из уральского региона (Самохин П.А. и соавт., 1997; Зворыкин С. А., 1999) при внутриутробном хламидиозе привлекает поражение головного мозга, в особенности мягких мозговых оболочек. Авторы описывают появление в них своеобразных гранулем, опре-

Таблица 4.
Внутриутробный хламидиоз на аутопсийном материале 2 перинатального отделения ГПАБ в 1998 г.

Срок гестации	Число набл.	Масса плода	Длина плода	Пол м/ж	Мертв/живор	Внутриутробные инфекции *							
						Хл	Хл+ Мк	Хл+ РНК	Хл+ ДНК	Хл+ РНК+ Днк	Хл+ Мк+ РНК	Хл+ Мк+ ДНК	Хл+ лист
22-23	5	460-550	27-30	2/3	4/1	3	-	-	1	1	-	-	-
24-25	11	570-800	25-33	5/6	9/2	5	1	2	1	-	2	-	-
26-27	5	780-990	34-38	1/4	3/2	3	2	-	-	-	-	-	-
27-28	2	1070, 1100	35,40	1/1	2/-	1	-	-	1	-	-	-	-
29-31	6	1200-1950	36-44	3/3	5/1	2	2	1	1	-	-	-	-
32-36	9	1300-2270	31-48	5/4	9/-	1	1	1	4	-	-	1	1
39-42	5	1980-4130	46-54	4/1	2/3	3	1	1	-	-	-	-	-
Всего	43					18	7	5	8	1	2	1	1

* При обозначении этиологии внутриутробных инфекций используются следующие сокращения: Хл — хламидии, Мк — микоплазмы, РНК — РНК-содержащие вирусы респираторной группы, ДНК — ДНК-содержащие вирусы группы герпеса, листерии.

Таблица 5.
Сопоставление результатов гистологических (Г) и иммунофлуоресцентных (ИФ) исследований при диагностике хламидиоза у плодов

Всего исследовано ИФ+Г	Число положит. результатов Г	Число положит. результатов ИФ	Число положит результатов ИФ+Г	Число ИФ полож	Число Г отриц	Число ИФ отриц
46	28 (60,8%)	39 (84,7%)	27 (58,6%)	12 (26,1%)	1 (2,2%)	7 (15,2%)

Таблица 6
Сопоставление результатов гистологического и иммунофлуоресцентного исследований ори изучения последов

Всего исследовано гистологически	Число случаев выявленного хламидиоза гистологически	Всего исследовано последов иммунофлуоресцентно	Число случаев «выпиленного ИФ хламидиоза»



Рис. 90. Увеличенные альвеолоциты с вакуолизированной цитоплазмой, содержащей возбудителя в мазке-соскобе из легкого при внутриутробном хламидиозе. Окраска метиленовым синим — основным фуксином по Селлеру. Ув. 1350

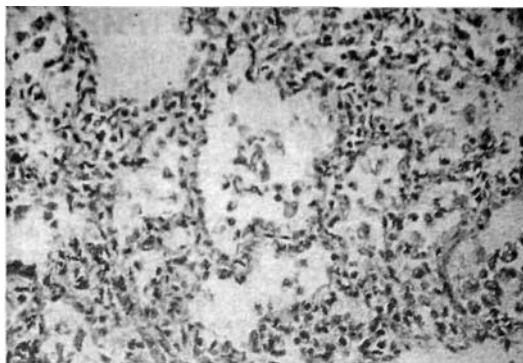


Рис. 91. Десквамативная пневмония при внутриутробном хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 135

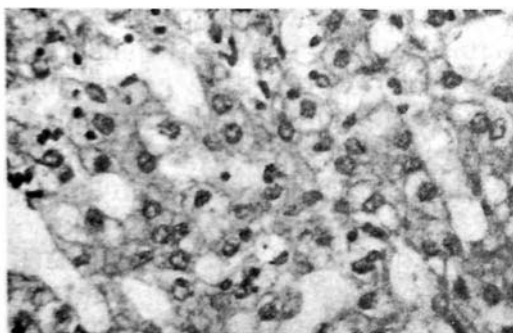


Рис. 92. Гипертрофия и вакуольная дистрофия гепатоцитов при внутриутробном хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 600

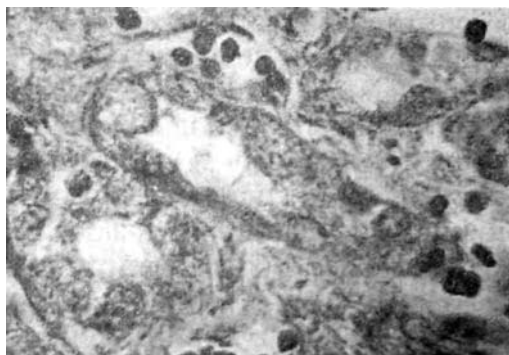


Рис. 93. Гипертрофия и альтеративные изменения нефротелия при внутриутробном хламидиозе. Окраска г.-э. Ув. 1350

деляемых уже макроскопически на конвекситальной поверхности головного мозга в виде «ватоподобных» образований. С помощью ЭМ внутри клеток этих гранул определяли хламидий. На нашем материале столь выраженные изменения ММО закономерно не определяются. При целенаправленном их изучении в наблюдениях с верифицированным генерализованным внутриутробном хламидиозе нами во всех наблюдениях отмечалось небольшое увеличение количества фибробластов, примерно в половине случаев с формированием вокруг сосудов гранулемоподобных структур. Можно предполагать, что указанные различия в поражениях ММО могут быть связаны с различиями в свойствах циркулирующих в различных регионах штаммов.

8.11. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ЛИСТЕРИОЗ

Возбудителем листериоза является *Listeria monocytogenes* — мелкая, чаще грамположительная кокковидная палочка, которая может образовывать цепочки. Заражение женщины может произойти как от больного человека, так и от животных, многие из которых болеют листериозом. Заражение может происходить почти всеми путями (воздушно-капельным, алиментарным, контактным).

Частота возникновения листериоза резко отличается по данным разных авторов. На секционном материале детских стационаров Петербурга в настоящее время он встречается редко, составляя лишь доли процента.

Летальный исход наблюдается чаще всего в первые дни после родов, которые бывают обычно преждевременными.

По имеющимся многочисленным описаниям наиболее типичными для листериоза являются мелкие очажки воспаления, в центре которых среди распадающихся лейкоцитов выявляется большое число частью фагоцитированных листерий. В дальнейшем число лейкоцитов увеличивается, а в периферических участках такого очажка выявляется примесь фибрина. На более поздних стадиях процесса на периферии очага возникают небольшие разрастания грануляционной ткани, состоящей, в основном, из гистиоцитов (рис. 94—96). В дальнейшем эта ткань может полностью заместить участок некроза. В грануляционной ткани листерий практически не выявляются.

По данным экспериментальных исследований, такие гранулемы, носящие название листериом, возникают через 2—3 дня после попадания агента в ткань. Нередко эти очажки связаны с мелкими кровеносными сосудами, где возникают явления ангиита и периагиита с клеточной инфильтрацией стенки сосуда и иногда даже с образованием гранулем в их интимае.

Макроскопически листериомы имеют характер мелких (милиарных) желтоватых или сероватых очажков, иногда, особенно в печени, сливающихся между собой. Довольно часто они имеют красную каемку. Листериомы легче всего выявляются в печени. Очаги сходного строения могут возникать во многих других органах, тогда процесс принято называть гранулематозным сепсисом. Наряду с гранулематозным процессом иногда описывается гнойное воспаление. Возможно, в этом случае принимает участие вторичная гноеродная микрофлора.

Реже наблюдается заражение плода инфицированными околоплодными водами. При их аспирации или проглатывании возникает поражение легких или пищеварительного тракта. Развивается воспаление с выраженным альтеративным компонентом и очаговыми гранулематозными изменениями. Иногда определяется также поражение кожи с развитием сыпи — папулезной с красным ободком или розеолезной.

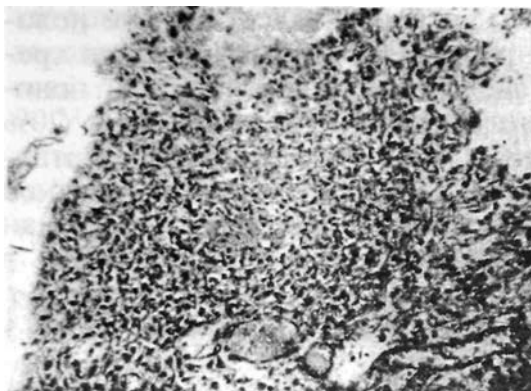


Рис. 94. Некротическая гранулема надпочечника при генерализованном внутриутробном листериозе. Окраска г.-э. Ув. 600

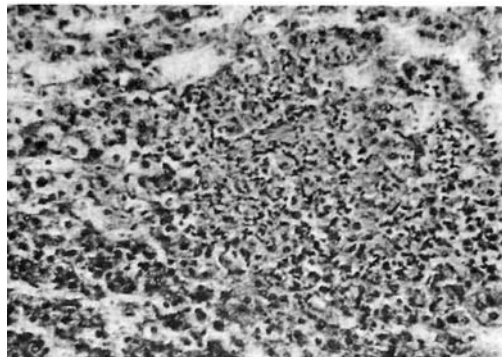


Рис. 95. Очаговое поражение печени при генерализованном внутриутробном листериозе. Окраска г.-э. Ув. 600



Рис. 96. Гранулематозный язвенный энтерит (листериома) при генерализованном внутриутробном листериозе. Окраска г.-э. Ув. 300

8.12. ВНУТРИУТРОБНЫЙ (ВРОЖДЕННЫЙ) СИФИЛИС

В последние годы проблема врожденного сифилиса вновь стала весьма актуальной для России. Так, в 1992 году в стране был зарегистрирован только 31 случай врожденного сифилиса, в 1995 — 221, в 1997 - 714 (Борисенко К. К. и соавт., 1998). В Санкт-Петербурге в 1998 году было зарегистрировано 20 случаев врожденного сифилиса.

До 89 плодов и новорожденных от матерей с нелеченным или неадекватно леченным сифилисом погибают в перинатальном периоде — чаще антенатально (Зверькова Ф. А., Миршанова Л. Н., 1977). При наличии у матери нелеченного сифилиса с давностью 2 года и более в 50% случаев на свет появляются живорожденные без признаков инфекции. В случае если у беременной женщины нелеченный первичный или вторичный сифилис, это может в 50;

привести к мертворождению либо гибели ребенка в периоде новорожденности. В то же время при ранней стадии нелеченного третичного сифилиса в 20-40% на свет появляются здоровые новорожденные, 40% детей имеют врожденный сифилис, 20% появляются на свет преждевременно, 16% приходится на мертворождения и гибель детей в первые 4 недели жизни. При поздней стадии третичного сифилиса только 10% приходится на случаи врожденного сифилиса, 10% на мертворождения и 1% на гибель в период новорожденности.

По данным Т.М. Шуваловой и соавт. (1999) в исходе родов у женщин, больных сифилисом и не получивших лечения, мертворождения составили 21,8%, рождение детей с врожденным сифилисом — 33,3%, здоровых детей 44,9%. У пролеченных женщин мертворождения составили 6,4%, рождение детей с врожденным сифилисом — 3,6%, здоровых детей — 90%. Даже адекватное лечение в случае тяжелого поражения плода не исключает возможность выкидыша и мертворождения. Так, по данным М. В. Шапаренко и соавт. (1990) 5 детям (6%) из 31, рожденным матерями, получавшим противосифилитическое лечение во время беременности, был поставлен диагноз врожденного сифилиса. Согласно исследованию В. L. McFarlin et al. (1994) врожденный сифилис на фоне лечения развился у 45 новорожденных.

Многими авторами указывается, что развитие врожденного сифилиса после окончания курса лечения матери может быть связано с ее реинфекцией, диагностика которой, однако, затруднена. Серологические IgM-тесты часто дают неудовлетворительные результаты для идентификации реинфекции, так как IgM-специфические антитела могут оставаться позитивными в течение 2 лет после лечения, а реинфекция может даже сочетаться со снижением IgM-ответа. В то же время нормальный уровень IgM-антител у новорожденного также не исключает наличие врожденной инфекции.

Частота рождения недоношенных детей с ранним врожденным сифилисом по многочисленным данным разных авторов находится в диапазоне от 6 до 60%. Примерно у 1/3 больных, рожденных от матерей не получавших и 15—20% получавших противосифилитическое лечение в период беременности отмечается их гипотрофия.

Морфологические проявления врожденного сифилиса имеют сходство с описанным при сифилисе взрослых людей. Поскольку заражение плода происходит гематогенным путем, врожденный сифилис имеет сходство с вторичным сифилисом. Это касается раннего врожденного сифилиса грудных и годовалых детей, у которых на первый план выступают поражения слизистых оболочек и кожи: диффузные сифилиды на голове, ягодицах, а чаще всего на ладонях и подошвах, где кожа утолщается и начинает шелушиться, как при псориазе. Очень характерны трещины в углах рта, после заживления

которых остаются белесоватые рубцы. В качестве одного из наиболее характерных симптомов принято также рассматривать неиммунный отек плода, впервые описанный E. Potter в 1943 году.

У мертворожденных кожа мацерирована или же содержит пузыри, заполненные серозной или серозно-гнойной, иногда геморрагической жидкостью (сифилитическая пузырьчатка — пемфигоид). На месте лопнувших пузырей образуются эрозии и корки.

В клинике в настоящее время отмечают значительное учащение сифилитического ринита, который характеризуется гиперплазией слизистой оболочки с диффузной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией, глубокими изъязвлениями с последующими повреждениями хряща и костей носа.

К числу важнейших в диагностическом плане проявлений врожденного сифилиса относят остеохондрит Вегнера, чаще с поражением трубчатых костей, который выявляется у 2/3 больных в первые 3 мес жизни. Принято выделять три стадии процесса: 1) неровная извилистая полоска серо-желтого цвета шириной 1-2 мм; 2) аналогичная полоска шириной 2—5 мм; 3) псевдопаралич Парро (отделение диафиза от эпифиза).

Кроме того, начиная с исследований конца 19 века при раннем врожденном сифилисе описывают синовит, бурсит, деструктивный артрит.

Характерны также изменения печени, где развивается цирроз (кремневая печень). На фоне цирротических изменений в печени, особенно под капсулой, заметны многочисленные милиарные гуммы, а также флебиты и перифлебиты печеночных вен и перихолангиты. Соотношение разных изменений в отдельных случаях может существенно варьировать.

Селезенка, как правило, плотная, масса ее увеличивается в 10 раз и более. Часто отмечается сифилитический фибринозный периспленит, иногда с последующим гиалинозом капсулы. Интрафолликулярные артерии и другие сосуды утолщены за счет продуктивного эндартериита вплоть до облитерации просвета.

В тимусе отмечается разрастание междольковой соединительной ткани, инфильтрированной лимфо-, гистио- и плазмочитами. Дольки мелкие за счет сниженного количества лимфоцитов в обоих слоях. Слоистые тельца Гассалья располагаются как в корковом, так и мозговом слоях.

В легких наблюдаются изменения двух типов: это так называемая «белая пневмония*» (очаговая катарально-десквамативная пневмония), либо «белая карнификация» (интерстициальная лимфоплазмочитарная инфильтрация со слущиванием альвеолоцитов и скоплением в просвете альвеол нейтрофильных грамулоцитов). В очагах воспаления обнаруживается большое количество трепонем.

В почках констатируют задержку развития и очаговый или диффузный интерстициальный нефрит с лимфоцитарной инфильтрацией в коре, реже в мозговом веществе по ходу сосудов.

В пищеварительном тракте возможно формирование множественных стенозов вследствие фиброза подслизистой основы на фоне сифилитического артериита с периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами в области подслизистого и слизистого слоев, местами с изъязвлениями. Чаще всего вовлекается желудок, тонкая и ободочная кишка.

В сердце описывают миокардит с периваскулярной лимфо-плазмотической инфильтрацией и мелкоочаговыми некрозами.

Для поражения поджелудочной железы характерен интерстициальный фиброз. Рисунок железы может быть полностью стерт, а консистенция достигать хрящевой плотности.

В ЦНС выявляются хронические продуктивные лептоменингиты, менингоэнцефалиты и эпендиматиты. Возможно развитие гумм и прогрессирующей гидроцефалии. Довольно характерны поражения глаз в виде хориоретинитов («соль и перец» по периферии глазного дна), увеиты, глаукома и атрофия глазного нерва.

При позднем врожденном сифилисе, к которому относят проявления заболевания у детей старше 5 лет, выявляют поражения кожи, имеющие характер шелушащихся и мокнущих папул. Кроме того, обнаруживаются поражения костей в виде остеоperiостита и остеомиелита. Особенно характерны саблевидная деформация костей голени и периостальные разрастания в лобно-теменной области. Возможны поражения головного мозга и его оболочек (хронический лептоменингит и водянка головного мозга), симпатических ганглиев с дистрофическими изменениями нейронов, глаз (хронический хориоретинит, кератит) и лабиринта кортиева органа с развитием глухоты.

Внутриутробный сифилис может привести к возникновению врожденных пороков развития, в частности легких, поджелудочной железы, печени, почек, надпочечников, тимуса и зубов. Деформация последних, наряду с поражением органов зрения и слуха (паренхиматозный кератит, глухота), составляют триаду Гетчинсона. Дисплазия тимуса выражается в формировании так называемого абсцесса Дюбуа — одной или нескольких полостей в толще железы, заполненных гноевидной жидкостью с большим количеством трепонем.

Необходимо отметить, что в настоящее время врожденный сифилис на аутопсийном материале Санкт-Петербурга встречается в единичных случаях. Чаще это сифилис плода и ранний врожденный сифилис. При патологоанатомическом исследовании закономерно диагностируются внутриутробные инфекции смешанной этиологии. Вышеописанные структурные изменения, характерные для сифилиса, оказываются выраженными умеренно и не в полном объеме.

8.13. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Внутриутробный туберкулез может возникнуть в том случае, если беременная женщина больна прогрессирующим туберкулезом. При этом возникает специфический плацентит с последующим поражением зародыша. Для данного заболевания наиболее характерны очаги творожистого некроза, содержащего громадное количество микобактерий. Специфическая грануляционная ткань у умерших в перинатальном периоде, как правило, отсутствует.

Выделяют несколько форм внутриутробного туберкулеза в зависимости от путей инфицирования зародыша. При гематогенном заражении возможна первичная генерализация. В этом случае очаги возникают в печени, селезенке, почках, надпочечниках, костном мозге, мозговых оболочках и других органах.

Размеры и число очагов в разных органах варьируют в большой степени. При энтеральном заражении в результате заглатывания инфицированных околоплодных вод возникают очаги творожистого некроза в слизистой оболочке пищеварительного тракта с последующим развитием регионарного туберкулезного лимфаденита. При аспирационной форме обнаруживаются многочисленные мелкие туберкулезные очаги в легких со вторичным поражением регионарных лимфатических узлов.

Внутриутробный туберкулез возникает редко. На секционном материале Петербурга он в настоящее время практически не встречается.

8.14. ВНУТРИУТРОБНЫЙ (ВРОЖДЕННЫЙ) ТОКСОПЛАЗМОЗ

Это заболевание изучено наиболее полно (Ивановская Т. Е., Сорокин А. Ф., 1974; Rose I., 1975). Проявления токсоплазмоза на ранних стадиях развития являются генерализованными. В это время во всех пораженных органах в местах нахождения токсоплазм возникают мелкие участки некроза. Здесь же в межуточной ткани видны более распространенные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, а также плазмочитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов.

Чаще всего описывается поражение печени. Оно представляет собой интерстициальный гепатит с мелкими участками некроза и выраженной перипортальной инфильтрацией, сменяющейся позднее фиброзом. Наряду с этим выявляется экстрamedулярное кровотоечение. Селезенка гиперплазирована, возможна умеренная инфильтрация ее эозинофильными лейкоцитами. В миокарде, органах дыхания, надпочечниках и, реже, в других внутренних органах

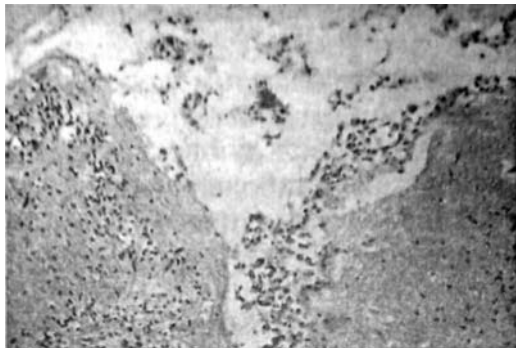


Рис. 97. Киста в головном мозге с преимущественно макрофагальным экссудатом при внутриутробном токсоплазмозе. Окраска г.-э. Ув. 135

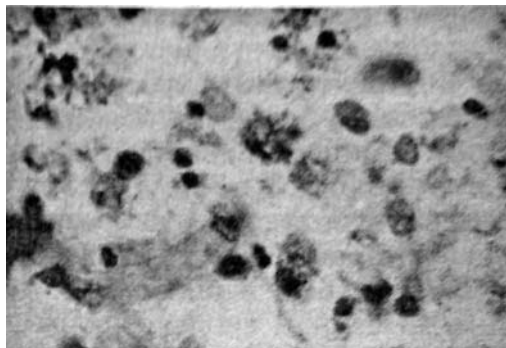


Рис. 98. Макрофаги, содержащие в своей цитоплазме токсоплазмы. ПАС-реакция по Шабдашу. Ув. 1350



Рис. 99. Деструкция ткани мозга с образованием многочисленных кист при внутриутробном токсоплазмозе. Окраска г.-э. Ув. 2

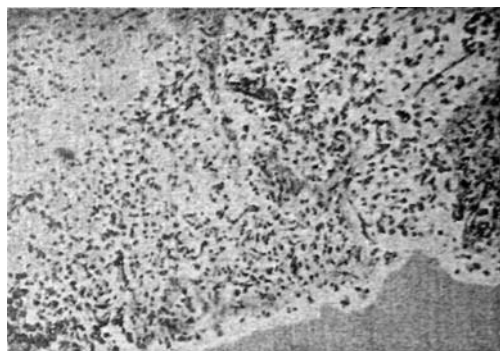


Рис. 100. Склероз мягких мозговых оболочек при внутриутробном токсоплазмозе. Окраска г.-э. Ув. 300

отмечаются мелкие участки некроза и инфильтрация межмозочной ткани. Сходные очаговые изменения возникают в головном мозге и глазах, однако в этот период токсоплазмоза они не играют ведущей роли. Типична экзантема, имеющая характер розеолезной или макулезно-папулезной сыпи.

На более поздних стадиях внутриутробного токсоплазмоза — через несколько месяцев или лет после рождения — резко преобладает поражение головного мозга. В его веществе как в нервных клетках, так и внеклеточно обнаруживаются токсоплазмы. Возникают дистрофические, а затем некротические изменения. Экссудативная реакция, особенно лейкоцитарная, выражена очень слабо. Вместо нее наблюдается макрофагальная реакция. Макрофаги, в основном глиального происхождения, фагоцитируют возбудителей и продукты распада некротизированной ткани головного мозга

(рис. 97). В кровеносных сосудах отмечаются стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз. В результате поражения сосудов возникает вторичный очаговый асептический колликвационный некроз ткани головного мозга (рис. 98).

Очаги некроза располагаются асимметрично, в основном в коре больших полушарий и в субэпендимарной зоне боковых желудочков как в сером, так и в белом веществе. Они могут резко варьировать по своим размерам и числу. При наибольшей тяжести процесса эти очаги сливаются вместе в сплошные желтоватые полосы, идущие вдоль извилин мозговой коры. На стенках желудочков могут выявляться дефекты эпендимы. Сосудистые сплетения и мозговые оболочки нередко утолщены, белесоватого или желтоватого цвета.

В дальнейшем некротизированная ткань рассасывается с образованием кист. Особенно часто они располагаются на границе между серым и белым веществом больших полушарий (рис. 99). В полостях находится ликвор, а на их стенках обнаруживаются макрофаги, содержащие в цитоплазме продукты распада мозговой ткани. Участки некроза ограничены разрастаниями глии, вследствие чего вещество головного мозга, окружающее кисты, оказывается лишенным обычной структуры и резко уплотненным. Склерозу подвергаются также сосудистые сплетения и мягкие мозговые оболочки (рис. 100). В связи с нарушением ликворооттока развивается внутренняя водянка головного мозга. Параллельно с этим происходит обызвествление с пылевидным или зернистым, а иногда и массивным отложением извести. Обызвествление не является специфичным для токсоплазмоза, поэтому его нельзя диагностировать на основании одного очагового обызвествления.

На этой же стадии токсоплазмоза могут выявляться и изменения глаз — хориоретинит, проявляющийся в очаговой инфильтрации оболочек глаз и развитии мелких участков некроза. Это приводит к утолщению ретины и сосудистой оболочки. Реже поражаются другие участки глаза. Позднее здесь развивается грануляционная ткань и образуются синехии.

Иногда возможны поражения кожи. На туловище выявляются поверхностные и глубокие периваскулярные инфильтраты, состоящие, в основном, из лимфоцитов и гистиоцитов, а также макрофагов, плазмоцитов и эозинофилов. Кроме того, отмечаются кровоизлияния и иногда аллергические васкулиты. Возможна также кальцификация, иногда диффузная поверхностных слоев кожи. Макроскопически очаги имеют характер папуло-геморрагических, папуло-нодулярных и инфильтративно-некротических элементов.

Внутриутробный токсоплазмоз часто сопровождается нарушением развития головного мозга, выраженным в разной степени. Может наблюдаться недоразвитие одной доли и даже больших полушарий головного мозга целиком. Имеются описания связи с токсоплазмозом других ВПР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриутробные инфекции являются в настоящее время ведущей патологией детского возраста. Они не только приводят к высокому проценту летальности, особенно в перинатальном периоде, но и являются в ряде случаев причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями.

О важной роли внутриутробных инфекций свидетельствуют многочисленные исследования, однако работ посвященных их морфологической диагностике и частоте на аутопсийном материале, практически нет.

Возрастание частоты инфицирования беременной женщины в современных условиях делают эту проблему актуальной. Характер иммунной перестройки ее организма придает своеобразие течению инфекционного процесса в период беременности. Вполне вероятно, что в результате этого создаются предпосылки для более выраженной чем обычно, генерализации инфекции и попадания возбудителей в послед.

Поражение последа может вызываться всеми известными классами микроорганизмов. Однако вирусные, микоплазменные и хламидийные плацентиты в настоящее время почти не изучены в связи со сложностью их диагностики. Между тем, исследование последа необходимо для определения характера инфекционного процесса в системе мать — плацента — плод. В случае же антенатальной гибели плода послед становится основным достоверным источником информации для постановки диагноза и определения причины смерти. Дискуссионными остаются границы использования термина «плацентит» и принципы его разграничения с морфологическими проявлениями защитных реакций последа. В 78,2% изученных последов, поражения сопровождались образованием антител в крови ребенка, ретроплацентарной крови и амниотической жидкости с 4-х кратным и более превышением по сравнению с их титрами в материнской крови. В этих последах, наряду с характерными структурными изменениями, обнаруживались антигены возбудителей (вирусов и микоплазм), а также клеточные воспалительные реакции. Все это позволило рассматривать подобные поражения как плацентиты.

Следует отметить также, что не всякое поражение последа сопровождается развитием внутриутробной инфекции. Большинство детей рождается в срок, жизнеспособными и даже здоровыми. Поэтому весьма важным является изучение и его компенсаторных реакций, защитных функций в том числе и специфических иммун-

ных. Необходимо отметить, что данных по этому вопросу имеется недостаточно, а морфологические работы практически полностью отсутствуют. Наконец, определение характера поражений последа позволяет в ряде случаев выявить хроническую инфекцию матери, а также прогнозировать склонность к инфекционным и некоторым другим заболеваниям, вызываемым РВ, ВПГ, микоплазмами и хламидиями.

Нами проводится комплексное изучение инфекционных поражений, по принципам разработанным А. В. Цинзерлингом, с использованием морфологических, вирусологических методов в сочетании с выявлением возбудителей и их антигенов в пораженных тканях и определении антител к данным возбудителям. Следует отметить, что анализ значительных материалов с использованием разнообразных методов (световая, электронная, ИФ-микроскопия, ИГХ, гистохимия, выделение вирусов, серологические исследования, компьютерный анализ) ранее никем в мире не проводился.

В настоящее время в литературе высказываются разные точки зрения о достоверности этиологической верификации процесса. Довольно часто говорится об обязательности использования современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, гибридизация *in situ*). Наш опыт позволяет с полной уверенностью утверждать, что получение совпадающих результатов с помощью хотя бы двух традиционных методов (гистология, ИФ-микроскопия, серология) дает достоверные результаты. Гистологические и цитологические методы (естественно при проведении квалифицированными специалистами) дают, особенно при скрининговых исследованиях, вполне надежные результаты. Вместе с тем, изолированное использование лишь одного молекулярно-биологического метода (например качественной ПЦР для диагностики цитомегалии) может привести к гипердиагностике. Проблема взаимодействия микро- и макроорганизма на молекулярном уровне имеет исключительно большое теоретическое значение, однако, выявление минимальных количеств возбудителя в тканях и жидкостях новорожденного не может служить достоверным основанием ни для постановки диагноза соответствующей инфекции, ни тем более для назначения этиотропного лечения, особенно современными цитотоксичными противовирусными препаратами.

Исключительно важное значение для подтверждения полученных нами результатов имеет практическая идентичность данных по Санкт-Петербургу и Екатеринбург (Шабунина-Басок Н. Р. и соавт., 1999), в том числе полученных при широком использовании ЭМИ.

В данном руководстве собраны и систематизированы результаты многолетних исследований, проводимых на кафедре патологической анатомии СПб Педиатрической медицинской академии, позволив-

шие впервые в мировой литературе дать полную морфологическую характеристику поражений последа и плода многими возбудителями. К сожалению, мы не имели возможности систематически выявлять все возможные этиологические факторы перинатальных инфекций. В начальный период исследований это относится к хламидиозу и гепатиту. На нашем материале практически не диагностировались поражения, вызванные энтеро- и парвовирусами. Можно лишь предполагать их роль в части наблюдений, особенно при смешанных инфекциях.

При гриппе в последе описаны характерные изменения, обусловленные внутриклеточным размножением вируса. Они выявлялись во всех структурах материнской и зародышевой частей плаценты и экстраплацентарных оболочках. Структурные изменения имели очаговый диссеминированный характер, но наиболее яркими они были в базальной пластинке. Эти изменения заключались в появлении характерных для гриппа крупных клеток со светлым ядром и слабоацидофильной цитоплазмой. В них обнаруживались антигены вирусов гриппа и ФВ. Помимо этого, преимущественно в материнской части плаценты, а также оболочках и ворсинчатом хорионе, выявлялись небольшие инфильтраты, состоящие из лимфоцитов с примесью макрофагов или плазматических клеток. Наряду с такими изменениями, которые присущи гриппу и в других органах, были обнаружены изменения, которые характерны для поражений последа. Они заключались в том, что в базальной пластинке, амнионе и в экстраплацентарных оболочках отмечались обширные очаги ацидофильного некроза. В трофобласте ворсин альтеративные изменения хотя и были выражены в меньшей степени, однако в части ворсин эпителий был полностью некротизирован. В участках некроза на поверхности ворсин происходило отложение фибрина. Последнее, вопреки существующему до сих пор мнению, что отложение фибрина является только признаков старения плаценты, можно рассматривать как компенсаторный механизм, препятствующий массивному прониканию антигена вируса в строму хориальных ворсин.

Другой особенностью поражения последа при гриппе являются дистрофические изменения, вплоть до фибриноидного некроза, стромы хориальной, базальной пластинок и ворсин и стенок сосудов. Поражение сосудов может повышать их проницаемость и тем самым способствовать распространению возбудителя, а также вызывать нарушения кровообращения.

К ранее неизвестным особенностям гриппозного плацентита следует отнести возможность длительного хронического течения инфекции. Оно обусловлено наличием в органе долго живущих структур, к которым следует отнести СТ. В нем создается возможность

для размножения вируса без образования полных частиц. Это приводит к формированию персистентной инфекции. В этих условиях происходит стимуляция иммунитета зародыша без повреждения его тканей. Доказательством длительной инфекции плаценты вирусами гриппа служит выделение вирусов гриппа А и В из плацент женщин, которые болели эпидемическим гриппом задолго до родов (12—14 нед). Следует добавить, что в плацентах этих женщин был выявлен интерферон со свойствами α -вирусного.

Характерной особенностью для поражения последа вирусами гриппа является также выраженная пролиферация и гипертрофия клеток стромы ворсин, ядра которых становились светлыми и значительно увеличивались в размерах. С помощью кариометрии было выявлено статистически достоверное увеличение их размеров по сравнению с контрольными группами. Вполне вероятно, что это обусловлено размножением в них вирусов гриппа. Тем более, что такая возможность доказывается способностью к репликации вирусов гриппа в фибробластах легких эмбриона человека с образованием неполных вирусных частиц.

При поражении последа вирусами парагриппа 1, 2, 3 типов, выявлялись как специфические, вызванные размножением вирусов в клетках органа, так и вторичные неспецифические изменения. Специфические изменения заключались прежде всего в появлении в материнской, зародышевой частях плаценты и экстраплацентарных оболочках клеток крупных размеров со светлыми крупными ядрами и слабоацидофильной цитоплазмой, часть этих клеток имела два или более ядер. В таких клетках выявлялись антигены вирусов парагриппа и цитоплазматические ФВ. Для парагриппа в отличие от гриппа более характерно преобладание пролиферативных процессов над деструктивными. Это приводило к появлению очаговых многоядных образований в эпителии эндометриальных желез, эндотелии сосудов, трофобласте ворсин и эпителии амниона. Однако, в части последов при парагриппе, как и при гриппе, обнаруживались очаги некроза, локализующиеся преимущественно в базальной пластинке.

Плацентиты, вызываемые вирусами гриппа и парагриппа, наряду с некоторыми морфологическими отличиями, имеют целый ряд общих черт, обусловленных свойствами возбудителей. Оба вируса обладают некоторыми общими характеристиками, среди которых весьма существенным является наличие нейраминидазы и гемагглютинина. Как известно, поверхность трофобласта не является гладкой, а покрыта микроворсинками, вырабатывающими сиало-муцины. Они маскируют зародышевые антигены от киллерной активности лимфоцитов матери, попадающих в межворсинчатое пространство. Нейраминидаза вирусов гриппа или парагриппа

разрушает сиаломуцины, что позволяет возбудителям проникать в СТ. Этот факт может объяснить более частое поражение последа именно этими вирусами по сравнению с другими РВ. На нашем материале поражение последа вирусами гриппа и парагриппа наблюдалось значительно чаще, чем вирусами РС и аденовирусами.

При поражении последа вирусами парагриппа, так же как и при гриппе отмечалась тенденция к длительному течению инфекции и склонность к персистированию. В базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках при этом в инфильтратах обнаруживались плазмоциты и участки склероза, а также выявлялись склерозированные ворсины. В плацентах при инфекции матери, перенесенной задолго до родов был обнаружен α -вирусный интерферон. Этот факт является дополнительным доказательством возможности длительного течения инфекции в последе.

При парагриппе, выявлено увеличение числа бессосудистых ворсин, которое было даже более значительным (до 20,1%). Однако и развитие компенсаторных реакций в таких случаях также было более выраженным. В последах плодов, родившихся живыми, был высоким процент ворсин с избыточной васкуляризацией, а также ворсин содержащих синцитиокапиллярные мембраны и синцитиальные узлы. Таким образом, поражение последа вирусами парагриппа оказалось несколько менее опасным для плода, хотя значительно выраженное поражение сосудистого русла последа довольно часто приводило к острым нарушениям плацентарного кровообращения. Гистологическое исследование не выявило структурных различий при инфицировании последа разными штаммами вируса парагриппа, однако при совместной инфекции 2 или 3 штаммами отмечалось более значительное поражение органа, сопровождавшееся деструктивными изменениями и нарушениями кровообращения. Кроме того, при поражении последа несколькими штаммами вируса парагриппа отмечались более высокие титры антител в околоплодных водах, по сравнению с поражением, вызванным одним штаммом вируса.

Поражение последа РС-вирусом на нашем материале в виде моноинфекции встретилось в небольшом числе случаев, что объясняется слабыми вирулентными свойствами данного возбудителя. В частности, он не имеет гемагглютинина и не всеми исследователями констатируется присутствие нейраминидазы. При поражении последа РС-вирусом также были отмечены изменения, которые аналогичны описанным при этой инфекции в других органах. Они связаны с внутриклеточным размножением возбудителя и характеризуются появлением крупных клеток с несколькими светлыми ядрами, которые напоминают симпласт. Эти клетки обнаруживаются как в материнской части плаценты, так и в экстраплацентарных

оболочках. В эндометриальных железах, трофобласте ворсин, эпителии амниона, а иногда и эндотелии сосудов отмечаются очаговые рыхлые образования, напоминающие сосочки. В таких структурах выявляются антигены вируса и фуксинофильные цитоплазматические включения. В отличие от гриппа и парагриппа при РС-вирусном поражении последа альтеративные изменения были менее выраженными, особенно в ворсинчатом хорионе и амнионе. В то же время наблюдались значительные отложения фибрина в интервиллезном пространстве. Это приводило к склеиванию ворсин с образованием конгломератов и последующими их некробиотическими изменениями. Данный факт может быть объяснен особыми свойствами вируса, такими как отсутствие нейраминидазы, что затрудняет проникновение вируса через хориальный эпителий. В связи с этим инфекционный процесс в большей степени развивается на поверхности ворсин и в интервиллезном пространстве. При этом нарушаются реологические свойства крови, возникает отложение фибрина между ворсинами и вторичные изменения.

При РС-инфекции последа, в отличие от гриппа и парагриппа не наблюдались сколько-нибудь выраженные дистрофические изменения стромы органа и стенок сосудов. Воспалительные инфильтраты, состоявшие из лимфоидных клеток, выявлялись преимущественно в базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках, а в строме ворсин сколько-нибудь значительной лимфоцитарной инфильтрации не было выявлено. В строме ворсин отмечалась умеренная фибробластическая реакция. Ядра клеток хотя и были светлыми, как и при других РНК-вирусных инфекциях, однако не достигали столь крупных размеров, как при гриппе или парагриппе. Менее значительным оказалось при плацентитах РС-вирусной этиологии поражение сосудистого русла терминальных ворсин. Число бессосудистых ворсин достигало 13%, а избыточное содержание капилляров было обнаружено в 31,8% ворсин. Высоким был также процент ворсин, содержащих синцитиокапиллярные мембраны (67,3%). Вместе с тем, несмотря на значительную васкуляризацию ворсинчатого хориона, остается высоким содержание ворсин с синцитиальными узлами (55,4%), а число клеток Лангханса приближается к верхней границе нормы (17,8%). Это позволяет расценить функциональное состояние таких плацент как субкомпенсированное. Подтверждением сказанного может служить выявленная в двух из четырех наблюдениях гипотрофия плода.

Поражение последа аденовирусами встретились на нашем материале в виде моноинфекции в небольшом числе случаев. Это может быть объяснено по крайней мере двумя причинами: среди взрослого населения аденовирусная инфекция не имеет характера больших вспышек или эпидемий, а также для этого возбудителя не является

характерной длительная вирусемия. Кроме того, по вирусологическим и патологоанатомическим данным частота аденовирусной инфекции в разные годы очень существенно варьирует. Морфологическая характеристика поражения последа аденовирусами сходна с изменениями в других органах. Она характеризуется появлением в материнской, зародышевой частях плаценты и экстраплацентарных оболочках, крупных клеток с большими бесструктурными гиперхромными ядрами. В таких клетках выявляются антигены аденовирусов и включения (чаще фуксинофильные, реже базофильные). Они располагаются в цитоплазме и ядре. Ядра таких клеток подвергаются рексису, а на месте погибших клеток определяются очаги ацидофильного некроза. Наиболее распространенные изменения определяются в базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках. В ворсинчатом хорионе и амнионе альтеративные изменения выражены менее значительно. В трофобласте ворсин типичная гигантоклеточная трансформация клеток наблюдалась в мелких ворсинах. В дальнейшем пораженные клетки некротизируются и в таких местах на поверхности ворсин происходит отложение фибрина. Аналогичным изменениям подвергаются клетки стромы ворсин, однако увеличение размеров ядер не было столь значительным, как это отмечалось при гриппе.

Для аденовирусных плацентитов характерными являются также выраженные дистрофические изменения в строме органа и стенках сосудов вплоть до фибриноидного некроза, которые могут способствовать проникновению возбудителя в органы плода, а также приводить к нарушениям кровообращения в плаценте. Последние характеризовались появлением очагов кровоизлияний разной локализации, тромбозом сосудов и межворсинчатого пространства. Помимо этого выявлялись небольшие инфильтраты в материнской части плаценты и экстраплацентарных оболочках. В строме ворсин они наблюдались в меньшей степени. Инфильтраты состояли преимущественно из лимфоцитов с небольшой примесью макрофагов.

Морфометрическое исследование обнаружило достаточно выраженную компенсаторную васкуляризацию ворсин (26%), однако число клеток Лангханса продолжало оставаться высоким (30%). Последнее может быть объяснено значительными деструктивными процессами в синцитиотрофобласте ворсин.

Моноинфекция последа, вызванная ВПГ-1 и 2 типа, на наших материалах наблюдалась наиболее часто (43 наблюдения). Вместе с тем нельзя исключить, что дифференцировка между ВПГ-1 и 2, а также ЦМВ с помощью использованных нами методов была абсолютной. Мы можем предположить, что за ДНК-вирусными плацентитами на валовом материале могут скрываться ЦМВ-поражения, диагностика которых при отсутствии типичного метаморфоза

клеток крайне затруднительна. Следует отметить, что не было выявлено различий в характере структурных изменений в зависимости от типа возбудителя. В материнской, зародышевой частях плаценты и экстраплацентарных оболочках обнаруживались крупные клетки, ядра которых были увеличены в размерах, имели неровные контуры, маргинальное расположение хроматина и гомогенное бледно-фиолетовое или резко базофильное окрашивание. В таких клетках выявлялись антигены ВПГ-1 или 2 типов, а также включения в ядре или цитоплазме, чаще фуксинофильные, реже базофильные. В дальнейшем пораженные клетки подвергаются ацидофильному некрозу с рексисом ядер.

Наиболее значительные деструктивные изменения при герпетической инфекции наблюдаются в базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках. В ворсинчатом хорионе происходит распространенное диссеминированное поражение ворсин разного калибра. Характерная трансформация трофобласта ворсин, в том числе и синцитиальных узлов в дальнейшем приводит к их некрозу. На поверхности некротизированных ворсин откладывается фибрин. Эти изменения более значительны, чем при инфекциях последа респираторными вирусами. Появляются множественные, достаточно крупные конгломераты ворсин. Они подвергаются некробиотическим изменениям в результате нарушения кровообращения. В строме ворсин и стенках сосудов выявлялись значительные дистрофические изменения вплоть до фибриноидного некроза. Поражения сосудов способствовали распространению возбудителя. Они вызывали также образование тромбов в сосудах разного калибра. Характерным было наличие васкулитов и тромбоваскулитов в ворсинах разного калибра с фибриноидными изменениями стенок, вокруг которых определялись довольно густые лимфоидные инфильтраты. Воспалительная инфильтрация отмечалась в строме ворсин, базальной пластинке и экстраплацентарных оболочек. Кроме лимфоцитов в составе инфильтратов обнаруживались плазматические клетки и гистиоциты. Их соотношение зависело от длительности процесса, при этом в плаценте определялись также участки склероза как в базальной пластинке, так и в оболочках и ворсинчатом хорионе. Особенностью герпетического плацентита явилось нарушение транспорта кальция, которое проявлялось в инкрустации базальных мембран и стромы ворсин нерастворимыми соединениями.

Сопоставление изменений последа при инфицировании разными типами вируса выявило более тяжелые поражения при ВПГ-2, по сравнению с ВПГ-1. Было отмечено также, что второй тип имеет преимущественно восходящий путь инфицирования, при чем оболочки последа поражаются в первую очередь и в большей степени. Инфекция, вызванная ВПГ-1, так называемым респираторным ви-

русом, имеет меньшие морфологические проявления и гематогенный характер распространения. В тех же случаях, когда инфицирование происходит обоими типами вирусов, отмечается интерференция, то есть меньшая выраженность морфологических проявлений, чем при отдельно взятой инфекции. Более высокими в этих случаях были и титры интерферона. В случаях длительного течения герпетического плацентита исчезают различия между этими двумя формами, и в обоих случаях характерными морфологическими проявлениями становятся подострые воспалительные реакции и участки склероза.

Значительные изменения отмечены в микроциркуляторном русле ворсин, причем были выявлены некоторые различия в зависимости от типа вируса. Так, при плацентитах, вызванных 1 типом вируса простого герпеса, отмечались достаточные компенсаторные реакции ворсинчатого хориона. Высоким было содержание ворсин с избыточной васкуляризацией (33,5%) и наличием СКМ (66,1%). Число ворсин, содержащих синцитиальные узлы составляло 50,9%. О достаточной компенсации свидетельствует небольшое содержание в ворсинах клеток Лангханса (11,9%). При поражении 2 типом ВПГ в плацентах было значительно больше бессосудистых ворсин (23,4%) и соответственно меньше ворсин, содержащих избыточное число капилляров (13%). Такие же изменения микроциркуляторного русла были отмечены и при инфицировании последа обоими типами вируса. В этих случаях бессосудистыми были 28,3% ворсин, а избыточно васкуляризированных было меньше, чем при инфекции 1 или 2 типа (11,5%). Сниженным оказалось также число синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узлов. Таким образом, процесс при инфицировании обоими типами вирусов становился более длительным и в большей степени поражал сосудистое русло. Этим по всей вероятности и можно объяснить более неблагоприятный прогноз для плода.

Плацентиты, вызванные микоплазмами (*pneumoniae* и *hominis*), встретились на наших материалах в 16 наблюдениях. Учитывая, что в настоящее время открыт новый вид микоплазм — *M. genitalium*, имеющий ряд антигенов общих с *M. pneumoniae*, мы не можем исключить, что в нашем исследовании поражения, вызванные этими двумя возбудителями неразличимы. В материнской и зародышевой частях плаценты, а также и экстраплацентарных оболочках обнаруживались клетки, имеющие крупные размеры и светлую вакуолизированную цитоплазму. В вакуолях выявлялись возбудители — микоплазмы, которые при окрашивании по Шабдашу имели вид шик-позитивных зерен. В таких клетках при ИФ-исследовании определялись антигены микоплазм. Пораженные клетки подвергались баллонной дистрофии и в дальнейшем некротизировались.

Крупные очаги некроза (местами имевшего вид колликвационного) выявлялись в базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках. Поражения ворсинчатого хориона (в виде мелких очагов) носили диссеминированный характер. При этом отмечалось утолщение трофобласта ворсин, увеличение размеров и числа клеток стромы ворсин. Характерным был вид цитоплазмы — она становилась светлой, пенистой. Такие же изменения выявлялись и в амниотических оболочках. В дальнейшем пораженные клетки подвергались некрозу. Необходимо отметить, что описанные изменения полностью соответствовали описаниям поражений при микоплазмозе в других органах (Цинзерлинг А. В., 1972; Цинзерлинг А. В., Буду Г. А., 1986).

Гистологическое исследование не выявило различий в морфологических проявлениях плацентитов, вызванных разными типами микоплазм. В обоих вариантах происходило поражение сосудов разного калибра. Оно заключалось в дистрофических изменениях стенок, значительном их утолщении, сужении и облитерации просветов. В эндотелии наблюдались изменения, аналогичные другим структурам органа. Он подвергался дистрофии, местами слущивался. В таких сосудах возникали тромбы. Поражение сосудов свидетельствует о важности гематогенного распространения возбудителя по плаценте. В пользу этого говорит и способность микоплазм сорбироваться на поверхности эритроцитов. В базальной пластинке и экстраплацентарных оболочках при микоплазменных плацентитах обнаруживаются небольшие, реже значительные лимфоидные инфильтраты, в которых в небольшом числе определяются также и лейкоциты. Скопления клеток того же состава видны и в межворсинчатом пространстве. Лимфоцитарная инфильтрация в строме ворсин была нерезко выраженной и локализовалась в основном в якорных ворсинах.

При длительном течении микоплазменного плацентита в составе инфильтратов выявлялись плазмоциты. Кроме того, в плаценте обнаруживались участки склероза, видны были также группы ворсин с фиброзированной стромой и редуцированными сосудами. Следует отметить и разницу в преимущественной локализации очагов поражения при микоплазмозе разных типов. Так, при генитальном микоплазмозе в основном вызываемом микоплазмами типа *hominis*, чаще наблюдается восходящий путь инфицирования, при котором в первую очередь и наиболее значительно поражаются экстраплацентарные оболочки. В то же время респираторный тип микоплазмоза, обусловленный микоплазмами типа *pneumoniae*, имеет гематогенный путь инфицирования и связан с диссеминацией возбудителей из очага вне матки. Он характеризуется в первую очередь поражением в большей степени материнской части пла-

центры и постепенным распространением процесса на зародышевую часть органа и экстраплацентарные оболочки.

Изучение микроциркуляторного русла выявило значительные компенсаторные реакции при микоплазмозе обоих типов. В то же время микоплазменная инфекция, вызываемая возбудителями типа *hominis*, имеет более неблагоприятный прогноз для плода.

В последние годы нашим коллективом были детально изучены морфологические проявления плацентитов, вызванных хламидиями, вирусами гепатита и ВИЧ. Впервые в мировой литературе на основании широких клинико-лабораторно-морфологических сопоставлений показаны особенности структурных изменений в последе при этих инфекциях, позволяющие при достаточном опыте ориентировочно определить этиологию процесса. Необходимо отметить, что точность получаемых данных неоднократно проверялась нами как с помощью экспертных пересмотров лабораторно подтвержденных наблюдений, так и при использовании ИГХ. Вместе с тем следует отметить, что целый ряд деталей, касающихся особенностей взаимоотношений возбудителей и клеточных систем последа требует дальнейшего изучения.

Хламидиоз, как по литературным, так и по собственным данным — довольно частая инфекция как у детей, так и у взрослых. Несмотря на значительное количество работ, посвященных некоторым аспектам этой проблемы в последнее время, многие актуальные вопросы остаются почти не изученными. Наши данные свидетельствуют о надежности хорошо известных из литературы принципов его цитологической и гистологической диагностики, основанной на довольно специфичных микроскопических изменениях. Мы не разделяем мнения ряда авторов о низкой чувствительности морфологического метода. Результаты сопоставления морфологических и лабораторных данных подтверждают достаточную достоверность представляемых материалов. Реализация широко распространенного инфицирования хламидиями во всех исследованных материалах может варьировать в весьма широком диапазоне, который, безусловно, зависит от состояния иммунитета и местной реактивности слизистых оболочек, а весьма вероятно и от индивидуальных свойств возбудителя.

Плацентиты, вызванные другими возбудителями: вирусами краснухи, кори, ветряной оспы, микобактериями туберкулеза, бледными трепонемами, листериями изучались нами на сравнительно ограниченном материале. Характер выявляемых структурных изменений в целом соответствовал литературным данным.

Приведенные материалы подтверждают положение о весьма значительной роли в современной патологии смешанных инфекций.

Установлено, что в значительной части случаев плацентиты вызываются несколькими возбудителями (вирусами и микоплазмами). Такие сочетанные поражения были выявлены в 43,6% от общего числа серологически подтвержденных плацентитов. По две инфекции были выявлены в 55,4% последов, по три в 35,1%, по четыре в 8,1% наблюдений. Среди возбудителей, которые чаще встречаются в микст-инфекциях последа следует отметить вирусы гриппа, простого герпеса и микоплазмы. Это связано с наибольшим распространением данных инфекций среди населения либо в манифестной форме, как грипп, либо в инapparантной, как герпес или микоплазмоз.

Две респираторные инфекции в последе выявлялись в небольшом числе случаев. Однако можно отметить некоторые особенности таких сочетаний. К ним следует отнести усиление деструктивных процессов при сочетании гриппа и парагриппа, большую распространенность инфекционного процесса на зародышевую часть при поражениях, вызываемыми любыми сочетаниями РНК-вирусов, а также отчетливую хронизацию воспалительного процесса. Эти проявления могут рассматриваться как синергическое взаимодействие двух возбудителей. Вместе с тем при сочетаниях с аденовирусной инфекцией в последе отмечаются изменения менее выраженные, чем при моноинфекции.

Сочетанные поражения последа, вызванные вирусами простого герпеса и респираторными вирусами в варианте двух инфекций, встретились на нашем материале 27 раз. Гистологическое исследование выявило в таких последах структурные изменения, характерные для каждого из возбудителей. Причем доминировали структурные проявления, характерные для вируса простого герпеса, в частности 2 типа, который наиболее часто встречался в микст-инфекциях. Следует отметить более значительные поражения последов при сочетании двух инфекций, а также некоторые изменения характера и локализации процесса. Они заключались в значительном усилении воспаления с признаками хронизации процесса, а также большей распространенностью на крупные и средние ворсины, их сосуды и межворсинчатое пространство. Это приводило к более выраженным неспецифическим изменениям в виде кровоизлияний, инфарктов и очагов некроза ворсин. Следствием этих процессов было выключение из кровообращения участков ворсинчатого хориона.

К особенностям двойных микст-инфекций этой этиологии следует отнести также увеличение числа бессосудистых ворсин, особенно при парагриппозно-герпетической и РС — герпетической (28,8% и 32,6% соответственно) и снижение синцитиокапиллярных мембран (42,3% и 32,6%), Таким образом, и в этом варианте

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

сочетания мы видим усиление патологического процесса, которое ухудшает прогноз для плода.

Сочетанные поражения последа, где в состав двойной инфекции входила микоплазменная, были немногочисленными (12). В 8 наблюдениях микоплазмоз сочетался с поражениями респираторными вирусами и в 4 — с вирусами простого герпеса. Здесь также были выявлены морфологические изменения в последе, присущие каждому отдельному возбудителю, однако были отмечены и различные варианты их взаимодействия. Так, сочетание микоплазменного поражения с изменениями, обусловленными респираторными вирусами, давало преобладание микоплазменных изменений. Вместе с тем в них наиболее выраженными были сосудистые нарушения, сочетавшиеся с высокой васкуляризацией ворсин. В отличие от этого при микоплазменно-герпетическом плацентите происходило увеличение числа бессосудистых ворсин и снижение уровня СКМ. Таким образом, в этом варианте микст-инфекции усиление поражений происходило в основном за счет редукции сосудов.

Сочетанные поражения последа тремя возбудителями были выявлены в 28 наблюдениях. В том числе микоплазменно-вирусные плацентиты встретились 8 раз, респираторно-вирусные с простым герпесом также 8 раз и микоплазменно-герпетические с респираторно-вирусными — 12 раз. Показано, что при сочетанных инфекциях последа, вызванных тремя возбудителями также обнаруживаются структурные изменения, характерные для каждого из возбудителей. Эти изменения в ряде сочетаний, например, таких, как три инфекции, вызванные респираторными вирусами, были более выражены, чем в случаях моноинфекций той же этиологии. При сочетанной вирусно-микоплазменной инфекции несколько меньшими были деструктивные изменения. Во всех вариантах сочетаний отмечено дальнейшее распространение инфекционного процесса в последе на крупные ворсины и оболочки. Выявлено также, что сочетанное поражение приводит к затяжному течению инфекционного процесса, что доказывается появлением в инфильтратах плазматических клеток и развитием очагов склероза в ткани последа. Вместе с тем более значительными становятся неспецифические изменения, обусловленные поражением сосудистого русла ворсин и нарушением кровообращения в интервиллезном пространстве. Отмечены также изменения в иммунном ответе, которые в части сочетаний характеризуются угнетением антителообразования.

При поражении последа четырьмя возбудителями было выявлено прогрессирующее течение острого инфекционного процесса. Однако по сравнению с тремя инфекциями степень выраженности изменений не была большей. Следует также отметить, что во всех

наблюдениях одна из инфекций развилась незадолго до родов. Об этом свидетельствует наличие в ткани плацент α -вирусного интерферона, альтеративных изменений и воспалительных инфильтратов, состоящих из лимфоцитов и макрофагов. Установлено также значительное развитие компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте, степень выраженности которых была большей, чем при двух или трех инфекциях. Вместе с тем неспецифические изменения такие, как некроз ворсин и расстройство плацентарного или маточно-плацентарного кровообращения могут приводить к декомпенсации плаценты и заканчиваться мертворождением.

При анализе материалов последних лет отмечается также значительная частота в составе смешанных плацентитов хламидийных поражений.

При наличии инфекции в системе мать — плацента — плод послед является центральным звеном, а по отношению к плоду барьером на пути экзогенного инфицирования зародыша. В литературе широко известны факты внутриутробной инфекции плода, однако, ее механизм изучен недостаточно. Утверждение о трансплацентарной передаче инфекции зачастую не подкрепляется данными морфологического исследования последа. В связи с этим распространено мнение о возможности проникновения в плод возбудителя через неизмененную плаценту. Этот факт объясняется и тем, что неспецифические изменения в последе, возникают вторично, чаще всего в результате нарушения кровообращения и обменных процессов. Они являются значительно более выраженным, чем те поражения, которые возникают при инфицировании возбудителями, размножающимися внутриклеточно.

Известны также факты о наличии у плода антител к возбудителям, причем их уровень может значительно превышать уровень антител в крови матери (Ритова В. В., 1976; Цинзерлинг А. В., Выдумкина С. П., 1982). Однако место выработки антител является до настоящего времени предметом дискуссии. Существуют две поллярные точки зрения: по мнению ряда исследователей, эти антитела передаются через плаценту от матери, по мнению других, антитела вырабатываются самим плодом. По данным И. Милер (1983), существует вероятность выработки антител плацентой. К сожалению это высказывание не было подтверждено автором фактическими материалами.

Для выяснения некоторых вопросов патогенеза плацентитов были выбраны наблюдения, где серологическое исследование дало отрицательные результаты. Оказалось, что эта группа не является физиологическим контролем, поскольку в анамнезе у 66% женщин имелись ОРИ и в материнской части последов в ряде этих наблюдений были выявлены ФВ и антигены возбудителей. Структурные

изменения свидетельствовали о наличии острого процесса. Между тем, степень выраженности этих изменений была невелика. Такие серонегативные случаи могут оказаться острыми инфекциями, когда антитела еще не успели образоваться. В части случаев, где в последе выявлялись участки склероза, отсутствие антител у плода может свидетельствовать о дефектности иммунитета. Возможно, что такие изменения носили неинфекционный характер.

В отдельной группе наблюдений были определены антитела в ретроплацентарной крови, вытекающей из межворсинчатого пространства в момент отделения последа. Оказалось, что если при этом отсутствуют антитела в пуповинной крови плода, то в последе отмечаются тяжелые изменения, сочетающиеся с выраженным поражением сосудистого русла ворсин. По-видимому, СКМ имеют отношение к переходу антител через плацентарный барьер, облегчая попадание антител к плоду. В тех наблюдениях, где антитела имелись не только в ретроплацентарной крови, но и у плода прогноз в целом был более благоприятным. В таких последах при наличии инфекционных изменений, вместе с тем, достаточно развиты были и компенсаторно-приспособительные реакции.

На основе полученных результатов можно высказать предположение о том, что антитела могут вырабатываться самой плацентой. В пользу такого положения свидетельствует наличие в ряде наблюдений более высоких титров антител в ретроплацентарной крови по сравнению с их уровнями у матери и у плода.

С током материнской крови возбудитель оказывается в интервиллезном пространстве и проникает в синцитиотрофобласт, где осуществляется его репликация. Благодаря тому, что синцитиотрофобласт является многоядерным долгоживущим образованием, пополняющимся за счет цитотрофобласта в местах повреждения, возбудитель (вирус, микоплазма) может накапливаться в значительных количествах. Об этом свидетельствует, в частности, неоднократное выделение вируса гриппа А и В при заболевании матери за 12—14 нед от родов.

Таким образом, проводя сопоставление между структурными изменениями в последе, наличием в нем лимфоцитарных инфильтратов и вертикальной сероконверсии, а также антигенов возбудителей и фукусинофильных включений, можно считать плацентитом только те наблюдения, где имеется сочетание всех этих признаков. Вместе с тем отсутствие ряда компонентов, в частности антител и иммунных клеточных реакций, не позволяет считать такие случаи плацентитами, а следует ввести термин «инфицирование последа». Следует отметить, что, по нашим данным, инфицирование последа является весьма частым. Из всех обследованных нами случаев по вышеуказанным параметрам нами установлено, что только 12,3%

женщин не инфицируются во время беременности, или инфекция у них останавливается на уровне первичного очага, не диссеминируя в послед. В то же время при попадании возбудителя в послед плацентит развивается в 71,4% случаев и лишь в 5,7% процесс останавливается на фазе инфицирования, без развития выраженного воспаления. Вместе с тем в 10,4% наблюдений инфекция плода развивается без заметных структурных изменений в последе. При наличии плацентита внутриутробная инфекция развивается у 29,2% плодов, что было подтверждено морфологическими находками в органах плодов, наличием сероконверсий, а также выявлением антигенов вирусов и микоплазм в органах плодов.

Дополнительной характеристикой вирусных поражений плаценты может служить интерферогенез в этом органе. В плаценте выявлено несколько типов интерферонов. Для острого поражения плаценты характерен α -вирусный интерферон. При подостром и хроническом течении обнаруживаются высокая концентрация γ -иммунного и «плацентарного» интерферона. Доказано, что интерферон в плаценте приводит к ограничению распространенности инфекции в пределах материнской части, без вовлечения ее зародышевого компонента. Наиболее вероятно предположение, что α -интерферон вырабатывается материнскими лимфоцитами, находящимися либо в базальной пластинке, либо лимфоцитами циркулирующими в интервиллезном пространстве. В связи с этим можно полагать, что именно здесь локализуются изменения, определяющие инфекционный характер поражения.

В то же время γ -иммунный интерферон, появляющийся, как правило, при повторном столкновении с возбудителями, вероятнее всего образуется в зародышевой части последа, поскольку при сочетанных инфекциях мы видим дальнейшее распространение инфекционного поражения на ворсинчатый хорион и амнион. Титры γ -иммунного интерферона по сравнению с α -вирусным обычно более высокие. Проникновение его к плоду через плацентарный барьер затруднено, поскольку он имеет больший молекулярный вес. В то же время для защиты необходимы большие количества интерферона этого типа, так как при сочетанных инфекциях, особенно вызванных более, чем двумя возбудителями, титры антител снижаются из-за блокады иммунитета.

Нами (В. Ф. Мельникова, О. А. Аксенов) впервые выявлен в плаценте новый тип интерферона, названный по месту его образования «плацентарным». Плацентарный интерферон чаще обнаруживается при подостром и хроническом течении плацентитов, а титры его при последних наиболее высоки. Представляется, что этот интерферон характерен для хронического вирусного процесса в плаценте, или случаев, когда процесс в плаценте морфологически

обнаруживается, а серологически инфекция не подтверждается. На наш взгляд, интересен генез образования этого типа интерферона. В нативном виде в плаценте этот интерферон может не выявляться или обнаруживаться в минимальных концентрациях (не более 1—2 ед/мл). В то же время в условиях его тестирования прогреванием гомогенатов плацент активность этого интерферона резко увеличивается и титр его повышается до концентраций 40-80 ед/мл. Аналогичный эффект обнаруживается при кислотной обработке таких проб.

Можно высказать следующие предположения о значении плацентарного интерферона в организме. Данный интерферон образуется в плаценте и переходит, что показано нами в отдельных случаях, к плоду. Хотя он, также как α -вирусный и γ -иммунный интерферон, задерживает диссеминацию вируса по слоям плаценты, т. е. является защитным фактором, в то же время при нормальном функционировании плаценты, он практически неактивен. Видимо, плацентарный интерферон проявляет свое действие при лихорадочных, остро воспалительных и других процессах, когда происходит его активация. Зачем необходим такой интерферон при беременности? Очевидно, синтезируясь в плаценте, в синцитиальных узлах и синцитиотрофобласте, данный тип интерферона попадает к плоду неактивным и не проявляет своего отрицательного действия (антипролиферативного, антиростового и др.), но начинает функционировать при развитии инфекционного процесса у плода. Экранирование биологической функции интерферонного белка за счет каких-то структур или увеличения его молекулярного веса, естественно, удлиняет время циркуляции такого интерферона в организме ребенка. Мы обнаружили, что дополнительной характеристикой такого интерферона явилась его способность стимулировать синтез антител у плода, или, возможно, более интенсивное их проникание к плоду.

Необходимо остановиться еще на одном вопросе, важном для представлений о патогенезе инфекционного процесса в системе мать — плацента — плод. В наших наблюдениях в составе инфильтратов мы обнаруживали, наряду с малыми бласттрансформированными лимфоцитами и достаточное число плазмоцитов, содержание которых возрастало по мере отдаления от родов перенесенной респираторной инфекции. При наличии у беременной женщины ОРИ в третьем триместре отмечалось 4,3% плазмоцитов, во втором — 5%, а в 1 — 9,6%. С помощью антилимфоцитарной сыворотки в материнской и зародышевой частях плаценты были обнаружены Т-лимфоциты, осуществляющие киллерную функцию в отношении трофобласта ворсин. Кроме того, на поверхности клеток разных частей плаценты и лимфоцитов были выявлены Ig A, M и

Г. Все эти факты, включая образование в плаценте интерферонов и антител с переходом их через плацентарный барьер к плоду, позволяют нам считать плаценту органом внешней иммунной защиты плода. Это подтверждает правильность высказывания И. Милера (1983) о возможности выработки плацентой антител.

Наряду со структурными изменениями в последе, обусловленными непосредственным воздействием вирусов и микоплазм, были обнаружены значительные неспецифические изменения, которые, прежде всего, характеризовались поражением сосудистого русла ворсин. С ними было связано нарушение плацентарного или маточно-плацентарного кровообращения. При этом в плаценте развиваются сложные динамические процессы, одни из которых можно рассматривать как проявление недостаточности, а другие — компенсаторно-приспособительные.

Несмотря на то, что понятие о морфофункциональной недостаточности плаценты изучено при неинфекционной патологии (Калашникова Е. П., 1980-1986), подробные систематизированные данные в отношении инфекционных плацентитов (особенно вирусных) практически отсутствуют. К проявлениям недостаточности плаценты относится наличие бессосудистых ворсин, а к признакам компенсации относят васкуляризацию их, наличие в ворсинах синцитиокапиллярных мембран, образование синцитиальных узлов и клеток Лангханса.

В группе с антенатальной смертью плодов, сопровождавшейся их гипотрофией, процент бессосудистых ворсин составлял 49,8% у недоношенных и 57,8% — у доношенных. Компенсаторные же механизмы были развиты слабо — васкуляризованные ворсины составляли от 5,6% до 9,0%, а синцитиокапиллярные мембраны выявлялись лишь в 13,7%—16,1% этих ворсин. Морфологическое исследование обнаружило, что высокое число бессосудистых ворсин обусловлено не столько наличием незрелых ворсин, сколько вторичной редукцией сосудистого русла в результате инфекционного процесса. Низкое содержание синцитиальных узлов свидетельствует о блокаде компенсаторных возможностей, а высокое содержание клеток Лангханса (до 30%) говорит о значительной степени нарушения обмена, адекватного для плода. Таким образом, в плацентах плодов, погибших антенатально отмечались признаки хронической недостаточности, причем она усугублялась по мере удлинения сроков беременности.

В плацентах группы плодов, погибших интранатально, также было выявлено достаточно высокое, хотя и достоверно отличающееся от плацент антенатально погибших плодов, содержание бессосудистых ворсин (31,5%-11,7%). Вместе с тем в этой группе преобладали компенсаторно-приспособительные реакции (избыточ-

ная васкуляризация ворсин и образование СКМ). Компенсированная хроническая недостаточность в плацентах этой группы также была довольно продолжительной и не всегда полезной для плода, о чем свидетельствует высокий процент плодов с гипотрофией. К тому же смерть детей в этих случаях происходила от острой декомпенсации плаценты, вследствие патологии родового акта и острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Сопоставляя проявления недостаточности и компенсации можно отметить, что в условиях инфекционной патологии проявление недостаточности были более выраженными в центральных участках плаценты.

В группе детей, погибших в раннем неонатальном периоде компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте были развиты в целом достаточно, хотя и различались по степени выраженности в центральных и периферических участках плацентарного диска. Более значительное развитие синцитиальных узлов в центральных участках плаценты по сравнению с периферическими и большее содержание клеток Лангханса свидетельствует о гипоксии в наиболее активных участках плаценты и наличии субкомпенсированной формы плацентарной недостаточности. Смерть детей в этих случаях происходила от внутриутробной инфекции.

Анализ групп плацент плодов, родившихся живыми, позволил выявить более тонкие колебания в морфофункциональном состоянии последа в зависимости от срока рождения и развития плода. Морфометрическое исследование плацент детей, родившихся недоношенными с пренатальной гипотрофией, выявило тесную связь между числом бессосудистых ворсин и ворсин с избыточной васкуляризацией и соотношением между массой и объемом плаценты. Последы с большим удельным весом имелись у детей с максимальным дефицитом массы. У недоношенных детей с нормальной массой, соответствующей сроку беременности в плацентах отмечались выраженные компенсаторные и приспособительные реакции, причем значительное развитие синцитиокапиллярных мембран обнаруживалось в центральных, а синцитиальных узлов — в периферических участках плацентарного диска.

В качестве групп сравнения были отобраны плаценты жизнеспособных плодов, родившихся в срок и имевших хорошие весоростовые и функциональные показатели. Морфометрическое исследование этих плацент обнаружило в них довольно высокое содержание бессосудистых ворсин (17,0%), которое было одинаково выраженным в центральных и периферических участках плацентарного диска. Оно было обусловлено инфекционным поражением органа. Вместе с тем в этих плацентах были выявлены хорошо развитые компенсаторно-приспособительные реакции на всей пло-

щади органа. В то же время, если дети рождались с избыточным весом (более 4-х кг), то показатели компенсаторных реакций оказывались сниженными. В связи с этим можно высказать предположение, что увеличение массы плодов этой группы обусловлено более низким поступлением кислорода в ткани плода и недостаточные уровнем у него окислительных процессов.

Изучив морфофункциональные особенности плаценты при вирусных и микоплазменных плацентитах, мы смогли оценить влияние инфекции в системе мать — плацента — плод на развитие плода и ребенка. Для того, чтобы исключить возможное влияние на полученные нами результаты акушерской патологии и других неучтенных факторов (повторных беременностей, родов и т. д.), была выбрана группа первобеременных женщин. У женщин с нормальным течением беременности и родов родившиеся дети имели хорошие морфофункциональные показатели. Неонатальный период протекал у них гладко, а катамнестическое наблюдение за ними в течение первых двух лет жизни показало, что они редко болели и имели хорошее психомоторное развитие. Однако у двух из них были выявлены легкая форма плацентита и инфицирование последа. Морфофункциональное состояние последа свидетельствовало о хорошем развитии компенсаторных механизмов.

Для сравнения были изучены последа женщин, перенесших во время беременности ОРИ. Несмотря на то, что во всех последах были выявлены вирусные или микоплазменные поражения, состояние плацент было расценено как компенсированное. Следует отметить, что роды в большинстве наблюдений осложнились несвоевременным излитием околоплодных вод или первичной слабостью родовой деятельности. Состояние родившихся детей и весо-ростовые показатели были удовлетворительными.

Группой сравнения явились также первородящие, у которых во время беременности отмечались разнообразные неинфекционные осложнения. Однако комплексное морфологическое исследование последа в сочетании с поисками антигенов, фукусинофильных включений и определением антител и интерферона позволило в основной части этих наблюдений диагностировать плацентит, как правило герпетической и микоплазменной этиологии, имеющий хроническое течение. Этим можно объяснить осложнения родового акта и тяжелое состояние у части детей в раннем неонатальном периоде.

Полученные данные позволили оценить взаимное влияние инфекционной и неинфекционной патологии, развившейся во время беременности. Почти в половине наблюдений (44%) гестозу предшествовала ОРИ. Однако этот процент в действительности может оказаться еще большим, поскольку у остальных беременных в части наблюдений время развития ОРИ или гестоза не было известно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В плацентах этих женщин (11 наблюдений) были выявлены инфекционные плацентиты с длительным характером течения и более выраженным поражением сосудистого русла, чем в группах сравнения. В то же время, если гестоз 2-й половины беременности развивался раньше, чем ОРИ (4 наблюдения), то в плаценте оказывались более развитыми компенсаторные реакции. Вместе с тем следует отметить в 64% наблюдений осложненное течение родов у таких первородящих и тяжелое состояние у 32% новорожденных. В этой же группе были выявлены при катанестическом наблюдении дети, часто болеющие инфекционными заболеваниями. Таким образом, представленные данные по первородящим позволяют полагать причинную взаимосвязь между вирусными и микоплазменными инфекциями в системе мать — плацента — плод и развитием гестозов.

О значительном влиянии инфекционных поражений последа на развитие плода говорит и тот факт, что из 202 жизнеспособных плодов 30 (13,1%) родились недоношенными, причем часть их имело массу ниже гестационной нормы, а у родившихся в срок детей 29 (16,0%) имели внутриутробную гипотрофию. 63 плода (ребенка) погибли в перинатальном периоде (23,7%), в органах этих погибших были выявлены поражения соответствующей этиологии. Более того, была выявлена взаимосвязь между степенью васкуляризации ворсинчатого хориона при инфекционных плацентитах и развитием капилляров в межальвеолярных перегородках легких погибших плодов.

Следует также выделить в описанных нами наблюдениях и высокую частоту пороков среди погибших плодов и детей. Если учесть тот факт, что в анамнезе у матерей этих детей острые респираторные инфекции часто отмечались в первом триместре, т. е. приходились на время органогенеза, возможен их инфекционный генез.

Заражение детей, скорее всего, происходит внутриутробно, чаще инфицированными околоплодными водами контактным и восходящим путями и реже трансплацентарно. Во многих наблюдениях можно предполагать и смешанный путь инфицирования. В последующем может развиваться заболевание, которое протекает хронически и дает обострение при снижении иммунитета в любых стрессовых ситуациях (ОРЗ, беременность, профессиональные вредности, неблагоприятные экологические условия, у женщин изменения pH влагалища и т. д.). Необходимо отметить, что наши материалы впервые доказывают существование не только тяжелых и крайне тяжелых форм внутриутробных инфекций, но и значительно более частых среднетяжелых и легких, которые в структуре диагноза могут быть в рубрике сопутствующих заболеваний. В настоящее время имеются многообразные неопровержимые доказательства сущест-

венного влияния внутриутробного инфицирования на развитие ребенка, в том числе формирование «органических поражений ЦНС» и хронической патологии органов дыхания. Вместе с тем очень многие аспекты этой сложнейшей проблемы требуют своего дальнейшего изучения.

Инфицирование хламидиями, микоплазмами, вирусами генитального герпеса и другими возбудителями у взрослых во многих случаях, безусловно, связано с заражением половым путем, но нельзя исключить и активацию длительно существующей хронической перинатальной инфекции.

Опыт компьютерно-экспертного прогнозирования состояния новорожденных по результатам исследования последов, разработанный группой детских патологоанатомов г. Новгорода под руководством к.м.н. М. Л. Офенгейма и внедренный в практику работы ряда территорий, показал достаточную точность получаемых прогнозов, их влияние на тактику педиатров и привел к существенному улучшению показателя младенческой смертности.

Заключая руководство, необходимо отметить, что инфекционные поражения последа в современных условиях являются частой формой патологии, имеющей характерные морфологические проявления, которые существенно влияют на течение беременности, родов, внутриутробное развитие плода и постнатальные заболевания ребенка. Морфологическое исследование плацент должно быть включено в комплекс диагностики внутриутробных инфекций с целью ретроспективной оценки инфицирования беременной и определения прогноза для ребенка.

Бланк направления
на исследование последа
и алгоритм макро- и микроскопического описания

НАПРАВЛЕНИЕ НА ИССЛЕДОВАНИЕ ПОСЛЕДА

Перинатальное отделение №, исследование №

Ф.И.О. роженицы _____ Возраст _____ лет

Родильный дом (больница) _____

История родов № _____

Профессия матери _____

Болезни матери _____

Характеристика роженицы.

Беременность по счету _____ Роды _____

Срок _____

Исходы предыдущих беременностей: роды — преждевременные ____, срочные ____, мертворождение ____; аборт — искусственный ____, самопроизвольные ____, внематочная ____, пузырный занос ____, замершая беременность _____

Осложнения настоящей беременности: отеки, нефропатия, преэклампсия, эклампсия, анемия, угроза выкидыша (срок) _____, пиелонефрит, кольпит, урогенитальные инфекции: какие, метод диагностики (если известен), срок _____, ОРЗ, кровотечение.

Данные УЗИ _____

Лабораторные данные (группа крови, резус-фактор, серология, проч.) _____

Характеристика родового акта

Продолжительность родов _____, в т. ч. 1 период _____, 2 период _____

Осложнения родов: раннее излитие вод, безводный период _____, кровотечение, слабость родовой деятельности, неправильное положение плода _____ (если _____ есть, какое) выпадение _____ пуповины, _____ приращение плаценты.

Характер вод _____

Оперативные вмешательства в родах _____

Состояние ребенка: Живорожденный, мертворожденный, пол (М, Ж), длина(см) _____ масса(гр) _____, Апгар _____

Пороки развития ребенка _____

Дата родов _____

Фамилия акушера (разборчиво)

Макроскопическая характеристика последа

Масса плаценты _____ г, плац./плод.индекс _____, размеры _____ см.

пуповина: длина _____ см, прикрепление (центральное, парацентральное, краевое, оболочечное). При многоплодной беременности (монокориальная, бихориальная, биамниотическая). Плацента: дольчатость(мелкая, крупная, неравномерная, сглажена), кальцификаты (+ ++ +++), свертки крови (+ ++ +++); на разрезе (серо-красная, серо-розовая, синюшно-серая, синюшно-красная, темно-красная, пестрая); псевдоинфаркты (+ ++ +++), кисты (+), гиперемия (+ ++ +++), кровоизлияния (+ ++ +++). Консистенция: мягкая, очаговые уплотнения, диффузное уплотнение (+ ++ +++). Оболочки (тонкие, утолщены, отечные), цвет (серые, розовые, желтые, зеленые), вид (блестящие, тусклые). Прочие изменения: _____

Гистологическое исследование последа

I. Общая характеристика:

I. Соответствие плаценты гестационному сроку (нет, да). Нарушение созревания ворсин: задержка (+ ++ +++), ускорение (+ ++ +++). Нарушение ветвления (+ ++ +++). Диссоциированное созревание

Неспецифические изменения:

а. Инволютивно-дистрофические изменения: отек (+ ++ +++), фибриноид (+ ++ +++), фибрин (+ ++ +++), псевдоинфаркты (+ ++ +++), кальцификаты (+ ++ +++), тромбоз межворсинчатого пространства (+ ++ +++), дистрофические изменения в строме ворсин, стенках сосудов (+ ++ +++), фибробластическая реакция (+ ++ +++), склероз ворсин (+ ++ +++),

наличие инфильтратов в оболочках (+ ++ +++), в плаценте (+ ++ +++), в стенке сосудов: из лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, лейкоцитов.

б. Компенсаторные реакции: васкуляризация (+ ++ +++), гиперемия (+ ++ +++), синцитиокапиллярные мембраны (+ ++ +++); синцитиальные узлы (+ ++ +++), клетки Лангханса (+ ++ +++).

в. Расстройства кровообращения: кровоизлияния (+ ++ +++), парез сосудов (+ ++ +++)

II. Неинфекционные поражения:

А. При гемолитической болезни новорожденных (+ ++ +++).
Б. При сахарном диабете (+ ++ +++). В. При токсикозе беременных (+ ++ +++). Г. При сердечно-сосудистой патологии (+ ++ +++). Д. При других видах патологии (указать каких) _____ (+ ++ +++),

III. Инфекционные поражения:

1. Вызванные бактериями и грибами.

Восходящая инфекция: нейтрофильная инфильтрация экстраплацентарных оболочек (+ ++ +++), хориальной пластинки (+ ++ +++), краевой части базальной пластинки (+ ++ +++), субхориального интервиллезного пространства (+ ++ +++), пуповинных сосудов (+ ++ +++), вартонова студня.

Гематогенная инфекция: наличие нейтрофилов в базальной пластинке (+ ++ +++), интервиллезном пространстве — базальном, центральном (+ + +++), мелких ворсинах (+ + +++), сосудах (+ ++ +++).

2. Вызванные возбудителями с внутриклеточным размножением: поражение плаценты (+ ++ +++), экстраплацентарных оболочек (+ ++ +++):

А. При микоплазмозе (+ ++ +++): крупная вакуолизация с опустошением цитоплазмы.

Б. При хламидиозе (+ ++• +++): мелкая вакуолизация цитоплазмы, тельца Гальбершtedтера.

В. При ДНК-вирусном поражении (+ ++ +++): гиперхроматоз ядер, внутриядерные включения, мелкоглыбчатый распад, очаги некроза с базофилией в децидуальной оболочке.

Г. При РНК-вирусных инфекциях (+ ++ +++): гигантоклеточный метаморфоз, симпласты, очаговые разрастания эпителия в виде сосочков.

3. Вызванные др. возбудителями (указать этиологию) (+ ++ +++).

IV. Морфо-функциональное состояние последа.

1. Компенсированное состояние.

2. Острая недостаточность (+ ++ +++).

3. Хроническая компенсированная недостаточность.

4. Хроническая субкомпенсированная недостаточность (+ ++ +++).

5. Хроническая декомпенсированная недостаточность (+ ++ +++).

6. Хроническая недостаточность с острой декомпенсацией (+

V. Диагноз:

VI. Риск для матери: по эндометриту (+ ++ +++), по урогенитальным инфекциям (+ ++ +++).

Риск для ребенка: по гипоксии (+ ++ +++), нарушению адаптации (+ ++ +++), ВУИ (+ ++ +++), интранатальному инфицированию (+ ++ +++), пневмонии (+ ++ +++), энтероколиту (+ ++ +++), сепсису (+ ++ +++), ГБН (+ ++ +++).

Дата исследования:

Фамилия врача

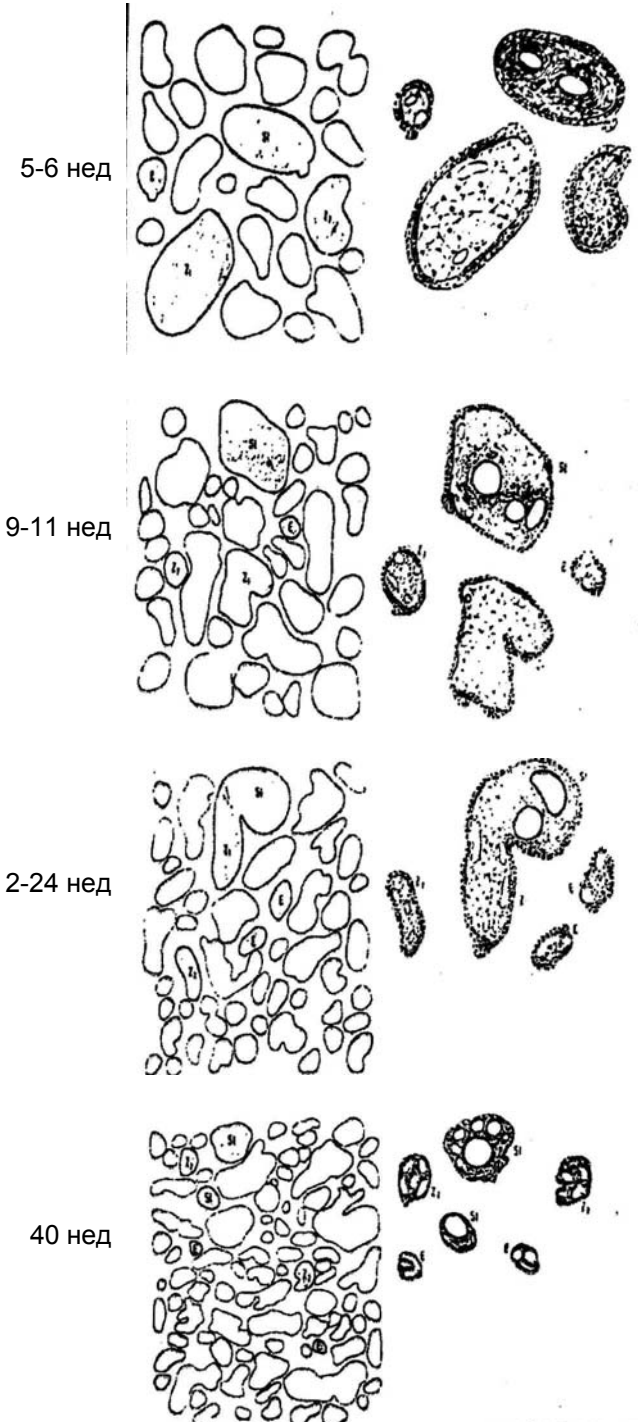
РЕКОМЕНДУЕМАЯ МЕТОДИКА
БЫСТРОЙ ЗАЛИВКИ КУСОЧКОВ ПОСЛЕДА
В ПАРАФИН

Вырезанные кусочки последа поместить в термостат при температуре 56° в 15% растворе формалина на 30 мин, после чего подрезать кусочки до необходимых размеров и вновь поместить в 15% растворе формалина в термостат на 1 час. Промыть в проточной воде в течение 5 минут. Проводка осуществляется в 2% карболовом спирте (1 л 96° этанола с 20 мл фенола) с использованием АТ4М или сходного аппарата: 1 спирт 70° - 120 мин, 2-й спирт 96° — 3-5 час, 3-й спирт 96° — до утра следующего дня. На следующий день кусочки помещают на 1 час в хлороформ, затем на 1 час при температуре 37° в смесь хлороформа и парафина (1:1) и по 30 мин дважды в парафин при температуре 56° . Залить кусочки в парафин (его можно остудить в холодной воде или холодильнике).

МАССА ПОСЛЕДА,
ПЛОДНО-ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ИНДЕКС
И СРЕДНЯЯ ДЛИНА ПУПОВИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СРОКА БЕРЕМЕННОСТИ

Недели беременности	Масса последа (в г)	Плодно-плацентарный индекс	Длина пуповины
24-26	220-252	0,30-0,39	40-42
27-29	270-306	0,25-0,31	43-45
30-32	325-360	0,20-0,23	48-49
33-35	380-415	0,23-0,20	50-53
36-38	433-467	0,19-0,20	56-57
39-41	480-500	0,13-0,19	57-60

СХЕМАТИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПОСЛЕДА
НА РАЗНЫХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ



ОБРАЗЕЦ*
КОМПЬЮТЕРНО-ЭКСПЕРТНОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ
ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕДА,
НАПРАВЛЯЕМОГО В Г.НОВГОРОДЕ В АДРЕС МАТЕРИ
И ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

Ф. И. О. МАТЕРИ Сергеева М. Г.

ВОЗРАСТ (ЛЕТ) 21

ПОЛИС 42897

ДАТА РОДОВ 14.02.2000

АДРЕС Мира, 16-85

Компьютерно-экспертный прогноз риска внутриутробного инфицирования новорожденного по данным исследования плаценты с возможностью реализации в первый месяц жизни.

На основании исследования плаценты, сведений о состоянии здоровья матери, течения беременности и родов с последующей компьютерной обработкой полученных данных установлено следующее:

Новорожденный имеет высокую степень риска внутриутробного инфицирования:

- по данным компьютерного анализа — $37,14 \pm 2,31\%$;
- по гистологическим данным возможный путь инфицирования — смешанный.

РИСК ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

Рекомендации врачу:

— показан перевод ребёнка из роддома в отделение «Патологии новорожденных» при появлении симптомов внутриутробного инфицирования;

перед вакцинацией ребёнка желательна консультация иммунолога;

— желательно дополнительное обследование и наблюдение в условиях стационара;

Приложения

— контроль за первоначальной потерей массы тела и своевременным ее восстановлением;

— соответствующее лечение при проявлении признаков фактора риска «внутриутробное инфицирование»;

— обратить внимание на время возникновения, интенсивность и длительность желтухи новорожденного;

— контроль за временем отпадения пуповины и заживлением пупочной ранки;

— при длительном незаживлении пупочной ранки применить комплексную обработку пупочной ранки: физиотерапию и другие виды местного лечения, при необходимости провести антибактериальную терапию;

— контроль за температурой тела 3 раза в день;

— контроль за функцией желудочно-кишечного тракта, динамикой прибавки в весе, чистотой кожных покровов;

— при появлении единичных элементов пиодермии, подозрении на конъюнктивит и других признаков инфицирования начинать антибактериальную терапию;

— обратить внимание на состояние матери в послеродовом периоде (температура тела, катаральные явления, мастит, выделения из влагалища, эндометрит и др.);

— обследовать мать (мазки из шейки матки и уретры) на инфекции мочеполовой сферы;

— следует обследовать мать для выявления соматических заболеваний.

Рекомендации матери:

— ребенок нуждается в наблюдении в условиях стационара;

— внимательное наблюдение за состоянием ребенка;

— охранительный режим: покой, оптимальная температура 22—24°C;

— ограничение контактов ребенка, изоляция от больных;

— грудное вскармливание, при отсутствии грудного молока — вскармливание адаптированными молочными смесями, контроль прибавки веса;

— профилактика поражений кожи и слизистых оболочек (гигиенические ванны, частое пеленание, обработка пупочной ранки 3-процентным раствором перекиси водорода и 1-процентным раствором бриллиантового зеленого);

— ежедневный тщательный осмотр кожных покровов, при подозрении на сыпь или гнойнички вызвать врача;

— при длительном незаживлении пупочной ранки обратиться к участковому врачу;

— контроль за температурой тела 3 раза в день;

— при повышении температуры, при появлении гнойничковых поражений кожи, сыпи, частых срыгиваниях, жидком стуле, отказе от груди, отсутствии прибавки в весе, беспокойстве ребёнка и т. д. сразу обращаться к участковому врачу.

* Заключение распечатывается на цветном принтере.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Айламазян Э. К.* Современное состояние проблемы перинатальных инфекций // Вестн. Рос. асс. акуш. гинекол. — 1995. — № 2, с. 3-11
2. *Аксенов О. А., Мельникова В. Ф.* Интерфероногенез в плаценте при инфекционном поражении // Матер. III Всесоюзн. конф. дет. патологоанатомов. — Харьков, — 1985. — С. 156-158.
3. *Акунц К., Акунц Н., Багдасарян А., Сулян А., Овсетян М.* Акушерские аспекты острых респираторных вирусных инфекций // Акуш. и гин. -1979. - № 3. - С. 44-46.
4. *Акунц К. Б., Погосян Г. К., Саакян М. С.* Микоплазменная инфекция при бесплодии в браке // Акуш. и гинекол. — 1990. — № 6. - С. 35-37.
5. *Анисимова Ю. Н.* Патоморфологические изменения последа при гриппе и острых респираторных заболеваниях и их влияние на плод/ Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Львов. — 1967. — 16 с.
6. *Анкирская А. С.* Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции // Акуш. гинекол. — 1999. — 3. — С. 8-10.
7. *Арнаудова В. и др.* Отражение на гриппата инфекция върху бременности и новорожденото. София // Акуш. и гин. — 1982. — Т. XXI. - № 4. - С. 284-291.
8. Атлас вирусной цитопатологии / Под ред. акад. В. Жданова. — М: Медицина, 1975. — 260 с.
9. *Баграмян Э. Р.* Особенности гормональных изменений в системе мать—плацента—плод / Автореф. дисс... докт. мед. наук. — М. - 1980. - 30 с.
10. *Барышек О. Л.* Диагностическое и прогностическое значение исследования сурфактанта околоплодных вод и легких в перинатальном и неонатальном периодах/ Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Л., 1985. - 21 с.
11. *Башмакова М. А.* Микоплазма-инфекция матери и плода в генезе невынашивания беременности / Автореф. дисс... докт. мед. наук. - Л. - 1972. - 35 с.
12. *Беккер С.* Внутриутробная инфекция. — Л.: Медицина, 1963. - 248 с.
13. *Богданова Н. М.* Развитие детей раннего возраста с внутриутробным заражением (инфицированием) / Автореф. дисс... канд. мед. наук, СПб, 1996. — 20 с.

14. *Васильева Г. Г., Цинзерлинг В. А., Индикова М. Г., Попов С. Д.* О взаимодействии цитомегаловирусной инфекции и иммунодефицитов // *Арх. патол.* - 1990. - № 7. - С. 16-20.
15. *Вельтищев Ю. Е.* Проблемы охраны здоровья детей России // *Рос. вестн. перинатол. педиатр.* — 2000. — № 1. — С. 5-9.
16. Внутритробная инфекция, вызванная *Musc. hominis* / *Цинзерлинг А. В., Автушенко С. С., Выдумкина С. П. и др.* // *Вопр. охр. мат. и дет.* — 1982. — № 7. — С. 32-34.
17. *Гармашова Н. Л., Константинова Н. Н.* Патологические основы охраны внутриутробного развития человека. Л.: Медицина. - 1985. - 100 с.
18. *Говорка Э.* Плацента человека. Варшава. — 1970. —471 с.
19. *Грищенко В. И., Яковцова А. Ф.* Антенатальная гибель плода. - М.: Медицина, 1978. - 280 с.
20. *Демидова С. А., Семенова Е. И., Жданов В. М., Гаврилов В. И.* Цитомегаловирусная инфекция человека (клинико-вирусологические наблюдения). — М. — 1976.
21. Диагностика и профилактика неблагоприятного влияния герпетической инфекции на течение беременности, плод и новорожденного // *Метод. рекоменд.* — Минск, 1992.
22. *Дорошенко Е. М.* Влияние гриппозной инфекции матери на развитие плода и здоровье новорожденного ребенка / *Автореф. дисс... канд. мед. наук.* — Л., 1986. — 23 с.
23. *Дрейзин Р.* Респираторно-синцитиальные вирусные инфекции. — Л.: Медицина. — 1968. — 255 с.
24. *Дрейзин Р. С.* Семейство *Adenoviridae* // *Общая и частная вирусология* / Под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамович. — М.: Медицина. - 1982. - Т. 2. - С. 413-462.
25. *Евсюкова И. И., Королева Л. И., Савичева А. М., Фоменко Б. А.* Особенности клинического состояния и персистенция *Chlamydia trachomatis* у детей перенесших внутриутробную хламидийную инфекцию // *Рос. вестн. перинатол. педиатр.* — 2000. — № 1. — С. 14-17.
26. *Ерман Б. А., Тулакина Л. Г., Устьянцев В. И. и др.* Ультрарекструктурная патология инфекционных болезней. -Новосибирск.-Наука, Сиб. отд.- 1982.—92с.
27. *Ерман Б. А., Шабунина Н. Р., Тулакина Л. Г. и др.* Поражение центральной нервной системы плодов и новорожденных при внутриутробной инфекции, вызванной респираторными вирусами // *Арх. патологии.* — 1998. — № 2. — С. 27-31.
28. *Ершов Ф. И., Тазулахова Э. Б.* Индукторы интерферонов // *Система интерферона в норме и при патологии.* — М.: Медицина. — 1996. - С. 222.
29. *Зайдиева З. С., Сметник В. П.* Хламидийная инфекция в гинекологии// *Акуш. и гинекол.* — 1990. — № 6. — С. 7-10.

30. *Зайдиева З. С., Тютюнник В. Л., Орджоникидзе Н. В.* Перинатальные аспекты герпетической инфекции // Акуш. гинекол. — 1999. - № 1.-С. 4-7

31. *Зворынин С. А.* Патоморфология патогенез поражений мягких мозговых оболочек и головного мозга у плодов и детей при внутриутробном хламидиозе / Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Челябинск. — 1999.

32. Здоровье детей России: Состояние и проблемы / Под ред. А. А. Баранова. - М. - 1999. - 273 с.

33. *Зелинская Д. И., Кобринский Б. А.* Система учета и анализа детской инвалидности // Рос. мед. ж. — 2000. — № 1. — С. 7—9.

34. *Зубжыцкая Л. Б.* Иммунные комплексы в плаценте и сыворотке крови как биологические индикаторы экологических и других неблагоприятных воздействий на беременную женщину / Автореф. дис... докт. биол. наук., М. — 1996

35. *Иванова В. В., Аксенов О. А. и др.* Влияние вирусных инфекций на течение беременности и состояние здоровья детей // Педиатрия. - 1988. - № 10. - С. 68-73.

36. *Иванова Л. А., Кетиладзе Е. С. и др.* О возможности вертикальной передачи аденовирусной инфекции при хроническом и латентном течении ее у матери // Вопр. охр. мат. и дет. — 1986. — № 5. - С. 14-140.

37. Иммунологическая диагностика вирусных инфекций / Под ред. д.м.н. Т. В. Перадзе (СССР) и проф. П. Халонена (Финляндия). — М.: Медицина. — 1985.

38. *Казанцев А. П., Попова Н. И.* Внутриутробные инфекционные заболевания у детей и их профилактика. Л.: Медицина. — 1980. — 232 с.

39. *Калашиникова Е. П.* Морфология плаценты при ее недостаточности / Труды Ленингр. научн. общ-ва патологоанатомов. — 1980. - Вып. 21.-С. 247-251.

40. *Капранова Е. И., Белоусова Н. А., Мельникова Е. В., Газовская А. А. и др.* Клиническое течение и диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных // Эпидемиол. и инфекцион. болезни. - 1997. - № 1.-С. 27-32.

41. *Когой Т. Ф.* Внутрижелудочковые кровоизлияния — нозологическая форма перинатального периода // Арх. патол. — 1982. — № 7. - С. 47-52.

42. *Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А., Куликова Н. А.* Плацентиты, вызванные вирусами гепатита // Арх. патол. - 1993. — № 1. — С. 26-28

43. *Корсантия Б., Бахутаивили В.* Перинатальные вирусные инфекции и интерферон. — Тбилиси: Мецниереба, 1983. — 151 с.

44. *Корсунский А. А.* Младенческая смертность в Российской Федерации: Пути снижения (изложение доклада на коллегии МЗ РФ 09.01.2001 г.). - Педиатрия. - 2001. - № 2. - С. 4-8.

45. *Красовский Е. Б., Козлова В. И.* Патоморфологические и ультраструктурные изменения при вирусных воспалениях в плаценте // *Вопр. охр. мат. и дет.* - 1978. — № 11. - С. 79-80.

46. *Кулаженко В. П.* Патологическая анатомия вирусного гриппа у новорожденных и морфологические изменения последа при острых респираторных заболеваниях матерей / Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Одесса, 1966. — 24 с.

47. *Ледина А. В.* Тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне персистирующей энтеровирусной инфекции / Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М. - 1996.

48. *Лозовская Л. С.* Защитные патологические реакции у ребенка в связи с вирусной инфекцией. — М.: Медицина — 1973. — 243 с.

49. *Лозовская Л. С., Ермакова М. К. и др.* Хроническая врожденная Коксаки-вирусная инфекция и ее участие в этиологии аллергических болезней выявляемых у детей // *Вопр. вирусол.* — 1999. - № 6. - С. 268-272.

50. *Лозовская Л. С., Коноплева Т. Н. и др.* Патология матери, плода и ребенка, связанная с вирулентными энтеровирусами, передающимися вертикально // *Педиатрия.* — 1998. — № 4. — С. 11-16.

51. *Лозовская Л. С.* Хронические вирусные инфекции у беременных женщин, их значение в патологии матери, плода и ребенка // *Матер. Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство».* — М. — 1998. - Вып. 2. - С. 115-125.

52. *Малиновская В. В.* Особенности системы интерферона в онтогенезе // *Система интерферона в норме и при патологии.* — М.: Медицина. - 1996. - С. 117-134.

53. *Максимович Н. А., Анисимова Ю. Н., Васина А. Г.* Патоморфологические особенности респираторных заболеваний у детей // *Арх. патол.* - 1970. - № 3. - С. 23-29.

54. *Мельникова В. Ф., Цинзерлинг В. А., Аксенов О. А., Цинзерлинг А. В.* О хроническом течении гриппа с внелегочными поражениями // *Арх. патол.* — 1994. — № 1. — С. 33-38.

55. *Мельникова В. Ф., Цинзерлинг А. В., Михайлова Л. Е., Попова Р. Д., Фрадкина Е. П.* Плацента при герпесе // *Арх. патол.* — 1984. - № 10. - С. 51-57.

56. *Мельникова В. Ф., Цинзерлинг А. В., Аксенов О. А.* О поражении последа при гриппе // *Арх. патол.* — 1987. — № 9. — С. 19-25.

57. *Милер И.* Иммуитет человеческого плода и новорожденно-го. — Прага: Авицениум. — 1983. — 228 с.

58. *Митрофанов П. М.* Патоморфология и патогенез микоплазмозов крупного рогатого скота / Автореф. дисс... докт. ветер, наук, Казань, 1983.
59. *Митрофанов П. М.* Патологоанатомическая диагностика малоизвестных инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. — Саранск. — Изд. Мордовского университета. — 1997. — 107 с.
60. *Митрофанов П. М., Семенов В. А., Хамадеев Р. Х.* Хламидиоз крупного рогатого скота и меры борьбы с ним. — Чебоксары. — 2001. - 54 с.
61. *Неженцева А. В.* О цитомегалии у детей раннего возраста // Педиатрия. - 1968. - № 3. - С. 53-57.
62. *Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л. Н. и др.* Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смертности // Педиатрия. — 1999. — № 1. - С. 4-10.
63. *Новикова Е. Ч., Полякова Г. П.* Инфекционная патология плода и новорожденного. — М.: Медицина. — 1979. — 224 с.
64. Патологическая анатомия инфекционных поражений последа // Метод, рекоменд. ЛПМИ. — Л. — 1987.
65. *Лолуяхтова М. В.* Роль нарушения сурфактантной системы легких в патогенезе синдрома дыхательной недостаточности у недоношенных детей // Вопр. охр. мат, и дет. — 1980. — № 6. — С. 22-26.
66. *Попов С. Д.* Патологическая анатомия и молекулярно-биологическая диагностика цитомегаловирусной инфекции/ Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб. — 1993.
67. *Попова И. А., Рахманова А. Г., Цинзерлинг В. А. и др.* Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей: предварительные результаты // Педиатрия. — 2000. — № 3. - С. 26-32.
68. *Пустотина О. А., Бубнова Н. И.* Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты последа и амниотической жидкости) // Акуш. гинекол. — 1999. — № 4. — С. 3-5.
69. *Пьяное Р. П.* Цитомегалия плода и плаценты // Арх. патол.- 1974. - № 8. - С. 79-83.
70. *Радзинский В. Е., Смалько П. Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. — Киев.: Наукова Думка. — 1987. — 120 с.
71. *Ритова В. В.* Роль вирусов в перинатальной и постнатальной патологии человека. — М.: Медицина. — 1976. — 256 с.
72. *Савельева Г. М., Федорова М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Г.* Плацентарная недостаточность. М. — 1991.
73. *Самохин П. А.* Цитомегаловирусная инфекция у детей: Клинико-мофологические аспекты. — М.: Медицина. — 1987. — 224 с,

74. Самохин П. А., Ерман Б. А., Тулакина Л. Г. и др. Морфологическая диагностика внутриутробного хламидиоза и его клинико-анатомическая характеристика // Арх. патол. — 1997. — № 5. — С. 27-31.

75. Скоромец (Шумилина) А. П. Варианты герпетического поражения нервной системы у новорожденных // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. - 2000. - № 3. - С. 7-94.

76. Скоромец (Шумилина) А. П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных / Автореф. дисс... докт. мед. наук. - СПб. - 2001.

77. Степанов С. А., Исакова М. И., Миронова В. А. и др. Введение в клиническую морфологию плаценты человека, — Саратов.: Изд-во Саратов. унив-та. — 1991. — 168 с.

78. Сидорова И. С, Алешкин В. А., Афанасьев С. С, Матвиенк Н. А. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию // Рос. вестн. перинат. педиатр. — 1999. — 6. — С. 10-16.

79. Скуинь Л. М., Кашкин К. П. Клинико-иммунологические критерии вторичных иммунодефицитных состояний // Лаборатория. — 1998. - № 10. - С. 3-5.

80. Теплякова С. А. Лабораторная диагностика и клинико-морфологическая характеристика внутриутробной хламидийной инфекции / Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Челябинск. — 1999.— 21 с.

81. Федорова М. В., Калашиникова Е. П. Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина. — 1986. — 247 с.

82. Федотова Е. П. Внутриутробный микоплазмоз у поздних выкидышей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб. — 1997.

83. Филлин В. А., Рудинцева Н. В., Ситкина Л. Н. Инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis* у детей: частота выявления, диагностика и лечение // Педиатрия. — 1999. — 1. — С. 20—22.

84. Цинзерлинг А. В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций. — Л.: Медицина. — 1977. — 160 с.

85. Цинзерлинг А. В., Выдумкина С. П. О частоте внутриутробных инфекций, вызываемых респираторными вирусами, *Mycoplasma hominis*, и роли серологических исследований в их диагностике // Арх. пат. - 1982. - № 1. - С. 24-29.

86. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции: Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — СПб.: Сотис, 1993.

87. Цинзерлинг А. В., Мельникова В. Ф. Сочетанные вирусно-микоплазменные плацентиты // Арх. патологии. — 1993. — № 5. — С. 22-28.

88. Цинзерлинг А. В., Глуховец Н. Г. Состояние и перспективы развития детской патологоанатомической службы Санкт-Петербурга

и Ленинградской области // *Арх. патологии.* — 1993. — № 5. — С. 75-77.

89. *Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А.* Современные инфекции: Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — 2 изд. исправл. и дополн. — СПб.: Сотис. — 2002.

90. *Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Ваишуква С. С., Цинзерлинг В. Ф.* Проведение патологических вскрытий умерших от инфекционных болезней при подозрении на них // *Метод. рекоменд. / Под ред. проф. Г. Б. Ковальского.* — СПб. — 1997.

91. *Цинзерлинг В. А., Офенгейм М. Л., Мельникова В. Ф. и др.* Роль массовых морфологических исследований последа для прогнозирования состояния новорожденного // *Арх. патол.* — 1997. — № 5. - С. 58-61.

92. *Цинзерлинг В. А., Попов С. Д., Виноградская Г. Р. и др.* Изучение цитомегаловирусной инфекции на секционном материале с привлечением молекулярно-биологических методов // *Арх. патол.* - 1993. - № 4. - С. 69-72.

93. *Цинзерлинг В. А., Попова Е. Д., Байков В. В. и др.* Экспериментальная модель генерализованной герпетической инфекции новорожденных // *Арх. патологии.* — 1993. — № 5. — С. 28-32.

94. *Цинзерлинг В. А., Шастина Г. В., Мельникова В. Ф. и др.* Методические рекомендации по проведению массовых морфологических исследований последов // *Метод. рекоменд. / Под ред. проф. В. А. Цинзерлинга.* - СПб. - 1998.

95. *Цирельников Н. И.* Гистофизиология плаценты человека. Новосибирск.: Наука. — 1980. — 184 с.

96. *Чарный А. М.* Инклюзивная цитомегалия. — М. — 1972.

97. *Черданцева Г. А.* Клинико-лабораторные показатели реабилитации недоношенных детей, больных инфекционно-воспалительными заболеваниями. — Свердловск, 1988.

98. *Черданцева Г. А.* Клиническое и прогностическое значение спонтанного синтеза ДНК в лимфоцитах периферической крови при сепсисе у новорожденных недоношенных детей // *Перинат. охр. плода и новор. при невынаш. берем.* — Екатеринбург. — 1991.

99. *Чистякова М. Б.* Морфологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций в перинатальном периоде / *Дисс... канд. мед. наук.* — Киев. — 1980. — 212 с.

100. *Шабалов Н. П.* Проблемы классификации внутриутробных инфекций // *Педиатрия.* — 2000. — № 1. — С. 87-91.

101. *Шабунина Н. Р., Тулакина Л. Г., Полуяхшова М. В., Головки В. Д.* Ультроструктурная патология плаценты при респираторно-синцитиальной инфекции и микоплазмозе // *Арх. пат.* — 1993. — № 6. -С. 54-57.

102. *Шабунина-Басок Н. Р., Черданцева Г. А., Тулакина Л. Г.* Морфофункциональные изменения системы «мать—плацента—плод» при внутриутробных вирусных инфекциях. — Екатеринбург. — 1999.
103. *Шатилова И. Г.* Роль плацентарных макрофагов (клетки Кащенко-Гофбауэра) в развитии ворсин и патогенезе неразвивающейся беременности / Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М. — 1999.
104. *Ярославский В. К., Цинзерлинг В. А., Выдумкина С. П., Саид Басам* Диагностика и течение маломанифестной и бессимптомной герпетической инфекции у беременных женщин и детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1994. — № 3. — С. 8-12.
105. *Altshuler G* Toxoplasmosis as a cause of hydranencephaly // *Am. J. Dis. Child.* - 1973. - Vol. 127. - P. 251-252.
106. *Altshuler G.* Placental infection and inflammation // *Pathology of the Placenta* / E.V.D.K. Perrin ed. — Churchill Livingstone. — N.Y. — 1984. - P. 141-163.
107. *Altshuler G., Russel P.* The human villides: a review of chronic intrauterine infection // *Curr. Top. Pathol.* — 1975. — Vol. 60. — P. 63-112
108. *Balazc M.* Electron microscopic examination of congenital cytomegalovirus hepatitis // *Virch. Arch.* — 1984. — Bd.A405. — S. 119—129/
109. *Banatuala J. E., Potter J. B. and Best J. M.* Interferon response to Sendai and rubelia viruses in human foetus cultures // *J. Gen. Virol.* - 1972. № 13. - P. 193-201.
110. *Barney G. S., Perkins M.* Primary respiratory syncytial virus infection in mice // *J. Med. Virol.* — 1988. — Vol. 26. — № 2. — P. 153-162.
111. *Batcup G., Holt P., Hambling M. H. et al.* Placental and fetal pathology in Coxackie virus A9 infection: a case report // *Histopathology.* - 1985. - Vol. 9. - P. 1227-1235.
112. *Benirschke K., Driscoll S. G.* The Pathology of the Human Placenta. — New York. — Springer-Verlag. — 1967.
113. *Benirschke K., Raphael S. I.* Candida albicans infection of the amniotic sac// *Am. J. Obstet. Gynecol.*-1958. - Vol. 75. - P. 200-202
114. *Benirschke K., Kaufman P.* Pathology of the Human Placenta. 3 ed. Springer Verlag N. Y. - Berlin-Heudelberg et al. - 1995. - 871 p.
115. *Bettimi K., Cocchi C, Curattoli M. T.* L'emorragi nell,- immutura considerazioni su reperti di autopsia // *Minerva Pediatr.* — 1979. — Vol. 31. - № 18. - P. 1331-1335.
116. *Blander S. J., Amortegui A. J.* Interferon-gamma and interleukin-5 production by mice in response to genital infection by the mouse

- pneumonitis agent of *Chlamydia trachomatis* // *Sex. Transm. Dis.* — 1997. - Vol. 24. - № 1. - P. 38-44.
117. *Bogges K. A., Greig P. C., Murtha A. P., Jimmerson C. E., Herbert W. N.* Maternal serum granulocyte-colony stimulating factor in preterm birth with subclinical chorioamnionitis // *J. Reprod. Immunol.* - 1997. - Vol. 33. - № 1. - P. 45-52.
118. *Brady K., Martin A., Page D.* Localization of human immunodeficiency virus in placental tissue // *Mod. pathol.* — 1989. — Vol. 2. — P. 11A.
119. *Caluser J. T., Butnariu J.* Cytomegalovirus encephalitis in children // *Rev. roum. morphol. embriol. et physiol.* — Ser. morphol. et embriol. - 1982. - Vol. 28. - № 1. - P. 21-23.
120. *Cappel D. F., McFarlane M. N.* Inclusion bodies (protozoan like cells) in the organs of infants // *J. Path. Bact.* — 1947. — Vol. 59. — № 3. - P. 385-398.
121. *Catalano L. W., Sever J. L.* The role of viruses as causes of congenital defects // *A. Rev. Microbiol.* — 1971. — № 25. — P. 25-262.
122. *Chang P. W., Hsuing C D.* Experimental infection of parainfluenza-vis type 5 in mice, hamsters and monkey // *J. Immunol.* — 1965. — Vol. 95. - № 4. - P. 591-601.
123. *Coates D., Haseini R.* The role of cellular susceptibility in the declining severity of respiratory influences of ferrets with age // *Brit. J. Exp. Pathol.* - 1984. - Vol. 65. - № 1. - P. 29-39/
124. *Cziesel A.* Influenza and infant mortality // *J. Brit. Med.* — 1972. - № IV, - P. 430.
125. *Daven J. R, Milstein J. M., Guthrie R. D.* Cerebral vascular resistance in premature infants // *Amer. J. Dis. Child.* — 1983. — Vol. 137. - № 4. - P. 328-331.
126. *Doll R., Hill A. B., Sakula J.* Asian influenza in pregnancy and congenital defects // *Brit. J. Prev. Soc. Med.* — 1960. — № 14. — p. 167-172.
127. *Driscoll S. G.* Histopathology of gestational rubella // *Am. J. Dis. Child.* - 1969. - Vol. 118. - P. 49-53.
128. *Elliot W. G.* Placental toxoplasmosis: report of a case // *Am. J. Clin. Pathol.* - 1970. - Vol. 53. - P. 413-417.
129. *Emerson J. L. and Delez A. L.* Cerebral hypoplasia, hypomyelinogenesis and congenital tremors of pigs associated with prenatal vaccination of sows // *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* — 1965. — № 147. — p. 47.
130. *Engeland I. V., Waldeland H, Ropstad E. et ah* Effect of experimental infection with *Listeria monocytogenes* on the development of pregnancy and on concentrations of progesterone, oestrone sulphate and 15-ketodihydro-PGF2 alpha in the goat// *Anim.Reproduct. Sci.*- 1997. - Vol. 45. — № 4. — P. 311-327.

131. *Fox H.* Pathology of the placenta London: Saunders, 1978. — 491 p.
132. *Freund E., Eller M.* Evidence that adenovirus type 2 can infect human placenta in vitro // *M. Placenta.* — 1981. — Vol. 2. — № 3. — P. 265-270.
133. *Garcia A. G. P.* Fetal infection in chickenpox and alastrim with histopathologic study of placenta // *Pediatrics.* — 1963. — Vol. 32. — P. 895-901.
134. *Greig P. G., Murtha A. P., Jimmerson C. J. et al* Maternal serum interleukin 6 during pregnancy and during term and preterm labor// *Obstet. Gynecol.* - 1997. - Vol. 90. - № 3. -P. 465-469.
135. *Grose C, Irani O.* Pathogenesis of congenital infection with three diverse viruses: varicella zoster virus, human parvovirus and human immunodeficiency virus // *Semin. Perinatol.* — 1989. — Vol. 13. — P. 278-293.
136. *Hardy J. B., Azarowicz E. N., Mannini A., Medraris D. N. Jr., Cooke R. E.* The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy // *Am. J. Publ. Health.* - 1961. - № 51. - P. 1182-1188.
137. *Hardy J. B.* Viral infection in pregnancy: A review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1965. - Vol. 93. - № 7. - P. 1052-1065.
138. *Hartwick N. G., Vermeij-Keers C, Van Elsacker-Niele A. M. W., Fleuren G. J.* Embryonic malformations in a case of in utero parvovirus B19 infection // *Teratology.* - 1989. - Vol. 39. - P. 295-302.
139. *Horn L. C, Buttner W., Horn E.* Rotelnbedingte Plazentaveränderungen // *Perinat. Med.* — 1993. - Bd. 5. - S. 5-10.
140. *Janerich D. T.* Relationship between the influenza pandemic and the epidemic of neurological malformations // *Lancet* 1. — 1972. — P. 1165-1169.
141. *Khudr G., Benirschke K.* Placental lesion in viral hepatitis // *AmJ. Obstet. Gynecol.* - 1972. - Vol. 40. - P. 381-384
142. *Kutz S. I* In: *Infections of the Fetus and the newborn infants.* Ed. S. Kruman, A. Gershon. New York. - 1975. - P. 55-61.
143. *Khakpous M., Saidi A., Nafley K.* Proved viraemia in Asian influenza (Hong Kong variant) during incubation period // *Brit. Med. J.* -1969. - № IV. - P. 208.
144. *Kenney J., Garcia-Prats J., Hiliard J., Corbet A., Rudolph A.* Гиперкапния при рождении: возможная роль в патогенезе внутрижелудочкового кровоизлияния. Ежегодник по педиатрии, 1980 / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1982. — С. 7-8.
145. *Kurent J. E., Sever J. L.* Pathogenesis of intrauterine infections of the brain // *Biology of Brain Dysfunction,* New York, Pleneim Publishing Corp. - 1975. - Vol. 3. - P. 307-341.
146. *Laham N., Brennecke S. P., Rice G E.* Interleukin-8 release from human gestational tissue explants: the effects of lipopolisaccharide

and cytokines // *Biol. Reprod.* 1997. - Vol. 57. - № 3. — P. 616-620.

147. *Larsen J. N. Jr.* Influenza and pregnancy. *Clinical Obstetrics and gynecology.* - 1982. - Vol. 25. - № 3. - P. 599-603.

148. *Lenmann N, Gust I.* Viraemia in influenza. A report of two cases // *Med. J. Aust.* - 1971. - № 2. - P. 1166.

149. *Levene M., Wigglesworth I., Dubowitz V.* Cerebral structure and intraventricular haemorrhage in the neonate a real time ultrasound study // *Arch. Dis. Child.* - 1981. - Vol. 56. - № 6. - P. 416-424.

150. *hide T. N.* Congenital tularemia // *Arch, pathol.* — 1947. — Vol. 43. - P. 165-169.

151. *Lipman B., Greenlaum L., Alexander J.* Use of ultrasound in dianosis and management of periventricular-intraventricular hemorrhage in the preterm infants // *J. Florida Med. Association.* — 1983. — Vol. 70. - № 9. - P. 826-830.

152. *MacKenzie J. S., Houghton M.* Influenza infections during pregnancy: Association with congenital malformations and subsequent neoplasms in children and potential hazards of live virus vaccines // *Bact. Rev.* - 1974. - № 38. - P. 356-364.

153. *Mack L., Wright K., Hirsch I. H.* Intracranial hemorrhage in premature infants; accuracy of sonographic evaluation // *Am. J. Roetgenol.* - 1981. - Vol. 137. - № 2. - P. 245-250. '

154. *Manz Herbert J.* Pathology and pathogenesis of viral infections of the central nervous system // *Human Pathology.* — January, 1977. — Vol. 8. - № 1. - P. 37-49.

155. *Mims C A.* Pathogenesis on viral infections of the fetus // *Progr. Med. Virol.* - 1968. - № 10. - P. 194-210.

156. *Mitchell M. D., Hunter C, Dudley D. J., Varner M. W.* Elevated concentraions of prorenin and renin in amniotic fluid of women with chorioamnionitis // *J. Perinatol.* — 1997. — Vol. 17. — № 2. — P. 116-118.

157. *Monif G. R. G, Sever J. L., Schiff G. M, Traub R. G.* Isolation of rubella virus from products of conception // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1965. - Vol. 91. - P. 1143-1146.

158. *Moroi K., Saito S., Kurata T. et al.* Fetal death associated with measles virus infection of the placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. - Vol. 164. - P. 1107-1108.

159. *Muhleman K., Miller R. K, Metlay L, Menegus M. A.* *Cytomegalovirus infection of the human placenta: an immunocytochemical study // Hum. Pathol.* - 1992. - Vol. 23. - P. 1234-1237.

160. *Negishi H., Yamada H, Mikuni M. et al.* Correlations between cytokyne levels of amniotic fluid and histological chorioamnionitis in preterm delivery // *J. Perinatal. Med.* — 1996. — Vol. 24. — № 6. — P. 633-639.

161. *Ornoy A., Segal S., Nishmi M. et al* Fetal and placental pathology in gestational rubella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1973. — Vol. 116. — P. 949-956.
162. *Paradowska E., Blach-Olszewska Z., Sender J., Jarosz W.* Antiviral nonspecific immunity of human placenta at term: possible role of endogenous tumor necrosis factors and interferons // *J. Interferon Cytokine Res.* - 1996. - Vol. 16. - № 11. — P. 941-948.
163. *Pillay D., Patou G, Hurt S. et al.* Parvovirus B19 outbreak in a children's ward// *Lancet.*- 1992. N 339.- P. 102-109
164. *Prespighy de L. C. H, Hugh P. Robinson.* The anatomical basis for the ultrasound diagnosis of cerebroventricular hemorrhage and sequelae / In: *Ultrasound in Med. Biol.* - 1982. — Vol. 8. - № 6. - P. 593-603.
165. *Raghupathy R.* Maternal antiplacental cell-mediated reactivity and spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1997. — Vol. 37. - № 6. - P. 478-484.
166. *Ribbert H.* Ueber compensatorische Hypertrophie der Nieren // *Virch. Arch. Path. Anat.* - 1882. - Bd. 88. - H. 1. - S. 11-27.
167. *Rushton D. I., Collie M. H, Sweet C, Husseni R. H. and Smith H.* The effects of maternal influenzal viraemia in late gestation on the conceptus of the pregnancy ferret // *J. Pathology.* — 1983. — Vol. 140. - P. 181-191.
168. *Saito F., Yutani C, Imakita M. et al* Giant cell pneumonia caused by varicella zoster virus in an neonate // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 1989. - Vol. 113. - P. 201-203.
169. *Schmorl G.* Kockel Die Tuberkulose der menschlichen Placenta und ihre Beziehung zur congenitalen Infection mit Tuberkulose // *Bitr. Pathol. Anat. Pathol.* - 1894. - Bd. 59.- S. 313-339.
170. *Schust D. J. Hill A. B., Ploegh H. L.* Herpes simplex virus blocks intracellular transport of HLA-G in placental derived human cells // *J. Immunol.* - 1996. - Vol. 157. - № 8. - P. 3375-3380.
171. *Schwarz D. A., Caldwell E.* Heipes simplex virus infection of the placenta // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 1991. - Vol. 115. - P. 1141-1144.
172. *South M. A., Alford C A.* Immunologic Disorders in Infants and Children, / Eds E. R. Steihm, V. A. Fulginiti, W. B. Saunders Co. Philadelphia. - 1973.
173. *South J.* Maternal influenza and perinatal mortality // *Brit. Med. i.* - 1972. - № 2. - P. 464-472.
174. *Stagno S., Pass R. F, Dworski M. L. et al.* Maternal Cytomegalovirus Infection and Perinatal Transmission // *Clin. Obstet. a. Gynecol.* - 1982. - Vol. 2. -P. 563-575.
175. *Stanley E. D., Jackson G.* Viraemia in Asian influenza // *Trans. Ass. Am. Physns.* - 1966. - № 79. - P. 376-379.

176. *Stein S. Y., Greenspoon J. S.* Rubella during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* - 1991. - Vol. 78. - P. 925-929.
177. *Steinborn A., Gunes H., Halberstadt E.* Signal for termparturition is of trophoblast and therefore of fetal origine // *Prostaglandins.* — 1995. — Vol. 50. - № 5-6. - P. 237-252.
178. *Svinarich D. M., Wolf N. A., Gomez R. et al.* Detection of human defensin-5 in reproductive tissues // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. - Vol. - 176. - № 2. - P. 470-475.
179. *Torres J. V., Bonilla-Musoies F.* Liquide Amniotico y surfactante pulmonar. Su relation con la madures fetal // *Rev. Esp. Obstet. Gynec.* — 1974. — Vol. 33.- № 196. - P. 249-324.
180. *Van Meir C A., Mattheews S. G., Keirse M.J . et al.* 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase: implications in preterm labor with and without ascending infection // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1997. — Vol. - 82. - № 3. - P. 969-976.
181. *Vanstapel M.-J., Desmet V.* Cytomegalovirus hepatitis: A histological and immunohistochemichal study // *Appl. Path.* — 1983. — Vol. 1. - P. 41-49.
182. *Warthin A. S.* Tuberculosis of the placenta: a histological study with special reference to the nature of the earliest lesions produced by the tubercle bacillus // *J. infect. Dis.* - 1907. - Vol. 4. - P. 347-398.
183. *Wilkin P.* Pathologie du plaxenta. Paris, Masson, 1965. — 397 p.
184. *Witzleben C. L., DriscollS. G.* Possible transplacental transmission of herpes simplex infection // *Pediatrics.* — 1965. — Vol. 36. —P. 192—199.
185. *Yawn D. H., Pyeatte J. C, Joseph J. M. et al.* Transplacental transfer of influenza virus // *JAMA.* — 1971. — Vol. 216. — P. 1022-1023.
186. *Yow M. D.* Congenital Cytomegalovirus disease: a NOW problem / *J. Infect. Dis.* - 1989. - Vol. 159. - P. 163-167.
187. *Zdravkovic M., Knudsen H J., Liu X. et al.* High interferon alpha levels in placenta, maternal and cord blood suggest a protective effect against intrauterine herpes simplex virus infection // *J. Med. Virol.* - 1997. - Vol. 51. - № 3. - P. 210-213.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	9
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ И ФУНКЦИИ ПОСЛЕДА	10
1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ПОСЛЕДА	10
1.2. ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД	24
1.3. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА В СИСТЕМЕ МАТЬ - ПЛАЦЕНТА - ПЛОД.....	25
Глава 2 ИНФЕКЦИОННЫЕ ПЛАЦЕНТИТЫ.....	39
2.1. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ БАКТЕРИЯМИ, ГРИБАМИ И ПРОСТЕЙШИМИ.....	41
2.2. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ МИКОПЛАЗМАМИ.....	50
2.3. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА ПРИ ХЛАМИДИОЗЕ	67
2.4. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ.....	74
2.4.1. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ КРАСНУХИ.....	74
2.4.2. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ЭНТЕРОВИРУСАМИ	76
2.4.3. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА	77
2.4.4. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ ВИЧ	80
2.4.5. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ПАРВОВИРУСАМИ	83
2.4.6. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ	84
2.4.8. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА	87
2.4.9. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ЦМВ	102
2.4.10. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ГРИППА.....	104
2.4.11. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ПАРАГРИППА ..	116
2.4.12. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ РС-ВИРУСОМ	124
2.4.13. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ КОРИ.....	129
2.4.14. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ АДЕНОВИРУСАМИ.....	130
2.5. ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	135
2.5.1. СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ДВУМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.....	137
2.5.1.1. Поражения последа двумя респираторными вирусами	137
2.5.1.2. Сочетание поражения последа, вызванные вирусами гриппа и простого герпеса (две инфекции).....	143
2.5.1.3. Поражения вирусами герпеса и негриппозными РВ.....	148
2.5.1.4. Поражения микоплазмами и РВ.....	152
2.5.1.5. Поражения вирусами простого герпеса и микоплазмами	153
2.5.2. СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ТРЕМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.....	154
2.5.2.1. Поражения микоплазмами и двумя РВ	154
2.5.2.2. Поражения вирусом герпеса и двумя РВ	157
2.5.2.3. Поражения вирусами герпеса, микоплазмами и РВ.....	160
2.5.3. СОЧЕТАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА, ВЫЗВАННЫЕ ЧЕТЫРЬМЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.....	164

Глава 3	МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ.....	170
3.1.	ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕДА.....	170
3.2.	ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ	178
3.2.1.	ГРУППА С АНТЕНАТАЛЬНОЙ СМЕРТЬЮ ПЛОДОВ.....	178
3.2.2.	ГРУППА С ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДОВ.....	182
3.2.3.	ГРУППА ДЕТЕЙ, ПОГИБШИХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	185
3.2.4.	ПОСЛЕДЫ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ.....	186
3.2.5.	АНАЛИЗ ГРУПП ПЛАЦЕНТ С РАЗНЫМ СОСТОЯНИЕМ СОСУДИСТОГО РУСЛА	188
3.2.6.	АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕДОВ ОТ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ПЛОДОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ	190
3.3.	ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПОСЛЕДЕ И НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ ПАТОГЕНЕЗА ЕГО ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ.....	195
3.3.1.	ГРУППА НАБЛЮДЕНИЙ БЕЗ СЕРОКОНВЕРСИИ	196
3.3.2.	ГРУППА С СЕРОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ РЕТРОПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ	198
3.3.3.	ГРУППА С МОНОИНФЕКЦИЯМИ И БОЛЕЕ ВЫСОКИМ ТИТРОМ АНТИТЕЛ У ПЛОДА И В РЕТРОПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ.....	200
3.3.4.	ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	201
3.3.5.	ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНА.....	204
Глава 4	ОСНОВНЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА И ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЛЯ ИХ РАЗВИТИЯ.....	209
Глава 5	ОРГАНИЗАЦИЯ МАССОВЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	216
5.1.	ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВЫХ СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОСЛЕДОВ.....	216
5.2.	КОМПЬЮТЕРНО-ЭКСПЕРТНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ	222
Глава 6	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПУТЯХ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ И МЕХАНИЗМАХ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПЛОДА.....	229
Глава 7	РАЗЛИЧНЫЕ ИСХОДЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ	238
7.1.	КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ.....	238
7.2.	ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА НА ПРОГНОЗ ПЛОДА, НОВОРОЖДЕННОГО И РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА (Анализ собственных материалов)	242
7.2.1.	АНАЛИЗ НАБЛЮДЕНИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ.....	242
7.2.2.	АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕДОВ У ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ ПЛОДОВ.....	247
7.2.3.	АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ ПРИ НЕТЯЖЕЛОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ	252
Глава 8	КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАЖНЕЙШИХ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	255
8.1.	ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	255
8.2.	ЧАСТОТА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.....	260

8.3. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ГЕРПЕС	262
8.4. ВНУТРИУТРОБНАЯ ЦИТОМЕГАЛИЯ	269
8.5. ВНУТРИУТРОБНЫЕ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ	274
8.5.1. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ГРИПП	277
8.5.2. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПАРАГРИПП	279
8.5.3. ВНУТРИУТРОБНАЯ РС-ИНФЕКЦИЯ	280
8.5.4. ВНУТРИУТРОБНАЯ АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	281
8.6. ВНУТРИУТРОБНАЯ КРАСНУХА	283
8.7. ВНУТРИУТРОБНЫЕ ГЕПАТИТЫ	284
8.8. ВНУТРИУТРОБНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ	286
8.9. ВНУТРИУТРОБНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ	287
8.10. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ХЛАМИДИОЗ	293
8.11. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ЛИСТЕРИОЗ	297
8.12. ВНУТРИУТРОБНЫЙ (ВРОЖДЕННЫЙ) СИФИЛИС	298
8.13. ВНУТРИУТРОБНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ	302
8.14. ВНУТРИУТРОБНЫЙ (ВРОЖДЕННЫЙ) ТОКСОПЛАЗМОЗ	302
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	305
Приложение 1	327
Приложение 2	331
Приложение 3	332
Приложение 4	333
Приложение 5	334
СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	337
ОГЛАВЛЕНИЕ	350

В. Л. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова

Перинатальные инфекции

(Вопросы патогенеза, морфологической диагностики
и клинико-морфологических сопоставлений)

Подписано в печать 25.04.02.

Формат 60x90¹/₁₆. Печать офсетная.

Объем 22 п. л. Тираж 3000 экз. Заказ № 377.

Издательство ООО «ЭЛБИ-СПб»

ИД № 01520 от 14.04.00.

СПб., Лабораторный пр., 23.

(812) 245-48-29; 322-92-57.

E-mail: an@elbi.spb.su

Отпечатано с диапозитивов в ФГУП «Печатный двор»

Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания

и средств массовых коммуникаций.

197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.