

УДК 576.31(611.13/.14+618.444):618.36-007.281:578.825.11/.12]:616-073.75

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-86-95

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА И ВОРСИН ХОРИОНА ПРИ ЧАСТИЧНОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Н.Гориков¹, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одиреев¹, А.А.Григоренко³, С.Н.Рошин³, А.Г.Судаков²,
О.В.Гайдарова², А.В.Билько², А.И.Машченко², И.Ю.Бугаев³

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у женщин с обострением герпесвирусной (ВПГ 1 типа) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Проводилось рентгенофлюбографическое и гистологическое исследование 87 плацент при неосложненном течении беременности и частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, развившейся после реактивации ВПГ 1 типа и ЦМВИ у пациенток во втором триместре гестации. В первую группу вошли 32 плаценты от женщин с ЦМВ-серонегативной неосложненной беременностью, во вторую – 21 плацента от пациенток с обострением ВПГ 1 типа, в третью – 18 плацент от женщин с реактивацией ЦМВИ, в четвертую – 16 плацент от пациенток с сочетанным обострением ВПГ 1 типа и ЦМВИ. Во всех случаях осуществлялось дозированное нагнетание свинцового сурика на олифе (1:3) через вену пуповины в плацентарные кровеносные сосуды. В одних и тех же участках интактной плаценты и при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты анализировалось морфологическое строение биоптатов до и после введения контраста в сосудистое русло. При выделении ДНК в тканях органа использовалась ПЦР. **Результаты.** Во второй группе, в отличие от первой, гипоплазия плаценты диагностировалась в 14,3% (0%), гематомы на её плодной части в 19% (3,1%, $p>0,05$), кровоизлияния в материнской части в 38% (6,2%, $p<0,01$), очаги склероза в 9,5% (9,3%, $p>0,05$), извитость вен I порядка в 14,3% (6,2%, $p>0,05$), феномен «ампутации» вен в 19% (9,3%, $p>0,05$). Котиледоны со слабо контрастированными сосудами встречались в 4 случаях (в первой группе 3, $p>0,05$), а с невизуализированным кровеносным руслом – в 3 случаях (в первой группе 2, $p>0,05$). Четкообразное строение вен II порядка встречалось в 3 случаях и экстравазаты в тканях органа – в 2 наблюдениях. В 14,3% биоптатов выделялась ДНК ЦМВ. Во второй группе, в отличие от первой, терминальные ворсины с частичной десквамацией синцитиотрофобласта визуализировались в 23,8% (9,3%, $p>0,05$), с некрозом и кальцификацией синцитиальных почеч в 23,8% (6,25%, $p>0,05$), с тромбами в венах в 9,5% (6,25%, $p>0,05$), с умеренным полнокровием в 76,1% (65,6%, $p>0,05$) и с резко выраженным полнокровием в 28,5% (12,5%, $p>0,05$). Чаще обнаруживались ворсины с отеком, увеличением коллагеновых волокон, фибриноида и воспалением сосудов,

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г., Одиреев А.Н., Григоренко А.А., Рошин С.Н., Судаков А.Г., Гайдарова О.В., Билько А.В., Машченко А.И., Бугаев И.Ю. Морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у женщин с обострением герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.86–95. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-86-95

For citation:

Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Odireev A.N., Grigorenko A.A., Roshchin S.N., Sudakov A.G., Gaidarova O.V., Bil'ko A.V., Mashchenko A.I., Bugaev I.Yu. Morphological changes in the bloodstream and chorionic villi in partial premature detachment of normally located placenta in women with exacerbation of herpesvirus and cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):86–95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-86-95

а также бессосудистые терминальные ворсины. Третья группа, в отличие от первой, характеризовалась увеличением числа гематом на плодной до 27,8% ($p<0,05$) и на материнской частях плаценты до 55,6% ($p<0,001$), а также слепо заканчивающихся сосудов до 38,9% ($p<0,05$). В 5,6% случаях определялась ДНК ЦМВ, а также выраженные склеротические изменения (50%, $p<0,05$), воспаление стенки кровеносных сосудов и стромы ворсин. В четвертой группе ДНК ВПГ идентифицировалась в 31,3%, а ДНК ЦМВ – в 37,5% случаях ($p<0,05$), в сопоставлении с третьей группой частой морфологической находкой являлась частичная десквамация синцитиотрофобласта (75%, $p<0,05$), некроз и кальцификация синцитиальных узелков (87,5%, $p<0,05$), отложение кальция в тромбах вен стволовых ворсин I и II порядка (56,2%, $p<0,05$) и резко выраженное полнокровие капилляров терминальных ворсин (81,2%, $p<0,01$) на фоне падения числа ворсин с умеренным кровенаполнением (18,7%, $p<0,01$), которые способствовали ишемизации, преждевременной стимуляции активности эндотелия и сокращения гладкомышечных элементов кровеносных сосудов плаценты и матки. **Заключение.** При частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, обусловленной реактивацией сочетанной ВПГ I типа и ЦМВИ по сравнению с таковой, инициированной моно- ВПГ I типа или моно- ЦМВИ, в котиледонах возрастает частота морфологических маркеров повреждения венозного русла, в результате цито-и ангиодеструктивного влияния возбудителей инфекции.

Ключевые слова: частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, беременность, рентгенофлебография, кровеносные сосуды, ворсинчатый хорион.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BLOODSTREAM AND CHORIONIC VILLI IN PARTIAL PREMATURE DETACHMENT OF NORMALLY LOCATED PLACENTA IN WOMEN WITH EXACERBATION OF HERPESVIRUS AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.N.Gorikov¹, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, A.A.Grigorenko³, S.N.Roshchin³, A.G.Sudakov²,
O.V.Gaidarova², A.V.Bil'ko², A.I.Mashchenko², I.Yu.Bugaev³

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

³Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the morphological changes in the bloodstream and chorionic villi with partial premature detachment of a normally located placenta in women with exacerbation of herpesvirus (HSV type 1) and cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** An X-ray phlebographic and histological examination of 87 placentas was carried out in uncomplicated pregnancy and partial premature detachment of a normally located placenta, developed after reactivation of HSV type 1 and CMVI in patients in the second trimester of gestation. The first group included 32 placentas from women with CMV-seronegative uncomplicated pregnancy, the second group included 21 placentas from patients with exacerbation of HSV type 1, the third – 18 placentas from women with CMVI reactivation, in the fourth – 16 placentas from patients with combined exacerbation of HSV type 1 and CMVI. In all cases, a dosed injection of red lead on drying oil (1:3) was carried out through the umbilical cord vein into the placental blood vessels. In the same areas of the intact placenta and with partial premature detachment of the normally located placenta, the morphological structure of the biopsy specimens was analyzed before and after the introduction of contrast into the bloodstream. When isolating DNA in the tissues of the organ, PCR was used. **Results.** In the second group, in comparison with the first one, placental hypoplasia was diagnosed in 14.3% (0%), hematomas on its fetal part in 19% (3.1%, $p>0.05$), hemorrhages in the maternal part in 38% (6.2%, $p<0.01$), foci of sclerosis in 9.5% (9.3%, $p>0.05$), tortuosity of the veins of the first order in 14.3% (6.2%, $p>0.05$), the phenomenon of “amputation” of veins in 19% (9.3%, $p>0.05$). Cotyledons with weakly contrasted vessels occurred in 4 cases (in the first group 3, $p>0.05$), and with non-visualized bloodstream – in 3 cases (in the first group 2, $p>0.05$). A clear-cut structure of veins of the 2nd order was found in 3 cases, and extravasation in the tissues of the organ – in 2 cases. CMV DNA was isolated in 14.3% of biopsies. In the second group, unlike the first one, terminal villi with partial desquamation of syncytiotrophoblast were visualized in 23.8% (9.3%, $p>0.05$), with necrosis and calcification of syncytial kidneys in 23.8% (6.25%, $p>0.05$), with clots in the veins in 9.5% (6.25%, $p>0.05$), with moderate plethora in 76.1% (65.6%, $p>0.05$) and with pronounced plethora in 28.5% (12.5%, $p>0.05$). More often, villi with edema, an increase in collagen fibers, fibrinoid and vascular inflammation, as well as avascular terminal villi were found. The third group, unlike the first one, was characterized by an increase in the number of hematomas on the fetal to 27.8% ($p<0.05$) and on the maternal parts of the placenta up to 55.6% ($p<0.001$), as well as blind-ended vessels up to 38.9% ($p<0.05$). In 5.6% of cases, CMV DNA was determined, as well as pronounced sclerotic changes (50%, $p<0.05$), inflammation of the walls of blood vessels and stroma of the villi. In the fourth group, HSV DNA was identified in 31.3%, and CMV DNA – in 37.5% of cases ($p<0.05$), in comparison with the third group, partial desquamation of syncytiotrophoblast was a frequent morphological finding (75%, $p<0.05$), necrosis and calcification of syncytial nodules (87.5%, $p<0.05$), calcium deposit in

clots of the veins of the stem villi of the I and II order (56.2%, $p < 0.05$) and a pronounced plethora of capillaries of the terminal villi (81.2%, $p < 0.01$) against the background of a decrease in the number of villi with moderate blood filling (18.7%, $p < 0.01$), which contributed to ischemia, premature stimulation of endothelial activity and contraction of the smooth muscle elements of the blood vessels of the placenta and uterus. **Conclusion.** With partial premature detachment of a normally located placenta caused by reactivation of combined HSV type 1 and CMVI, compared with that initiated by mono-HSV type 1 or mono-CMVI, the frequency of morphological markers of damage to the venous bed increases in cotyledons, as a result of the cyto- and angi-destructive influence of pathogens infections.

Key words: partial premature detachment of a normally located placenta, herpesvirus infection, cytomegalovirus infection, pregnancy, X-ray phlebography, blood vessels, villous chorion.

Развитие частичной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ЧПОНРП) часто обусловлено нарушением кровотока в матке и морфологического строения кровеносных сосудов плаценты у беременных с инфекционной патологией, ассоциированной с угрозой невынашивания [1, 2]. Герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции отводится триггерная роль в повреждении эндотелия [3–5] и синцитиотрофобласта [6]. Это инициирует расстройства гемодинамики, которые приводят к повышению сократительной активности гладкомышечных клеточных элементов провизорного органа и стенки матки [1].

Несмотря на важную роль активации персистирующих ДНК-вирусных инфекций в развитии маточно-плацентарной дисфункции, до настоящего времени не раскрыты основные патогенетические механизмы этой грозной акушерской патологии.

Цель работы – оценить морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при ЧПОНРП у женщин с обострением герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследовалось морфологическое строение кровеносных сосудов и ворсин хориона котиледонов 87 плацент у женщин с беременностью, неосложненной и осложненной ЧПОНРП, развившейся после реактивации герпесвирусной (ВПГ 1 типа) и цитомегаловирусной инфекций (ЦМВИ) во втором триместре гестации. Первую группу составили 32 плаценты, в которых преобладали котиледоны с хорошо визуализированными кровеносными сосудами, от женщин с неосложненной беременностью. Вторая группа была представлена 21 плацентой, имеющей котиледоны со слабо контрастированными и неконтрастированными кровеносными сосудами, у пациенток с ЧПОНРП, ассоциированной с обострением с ВПГ 1 типа. В третью группу вошли 18 плацент, в которых часто встречались котиледоны со слабо выраженной сосудистой сетью и с отсутствием контуров сосудистого русла, от женщин с ЧПОНРП, развившейся после реактивации моно-ЦМВИ. Четвертая группа была сформирована 16 плацентами с котиледонами, имеющими слабо контрастированные и неконтрастированные котиледоны от пациенток с ЧПОНРП, обусловленной обострением нескольких вирусных инфекций (ВПГ 1 типа и ЦМВИ) во втором триместре беременности.

Изменения архитектоники вен плодной части органа и строения кровеносного русла котиледонов диагностировались после дозированного нагнетания свинцового сурика на олифе 1:3 шприцем через вену пупочного канатика [7]. Для получения рентгенофлебограмм использовали аппарат РУМ-20 М с УРИ Сапфир (Россия). Забор кусочков плаценты и их морфологическое исследование проводились из неизмененных участков котиледонов и в зоне ЧПОНРП до и после введения контрастной массы. Органометрическая и гистологическая характеристика органа включала выявление следующих особенностей его строения: 1) гипоплазии; 2) гематом и участков склероза; 3) извитости вен I порядка; 4) слепо заканчивающихся вен; 5) тромбов в просвете кровеносных сосудов; 6) избыточной коллагенизации, фибриноидных и воспалительных изменений в стенке артерий и вен; 7) частичной десквамации синцитиотрофобласта; 8) некроза и кальцификации синцитиальных почек; 9) выпадения солей кальция в тромботических массах в просвете вен стволовых ворсин I и II порядка; 10) умеренного и резко выраженного полнокрровия сосудов терминальных ворсин.

Для верификации обострения ВПГ 1 типа и ЦМВИ, а также сочетанной инфекции (ВПГ 1 типа и ЦМВИ) у женщин на 21–24 неделях гестации использовались молекулярно-генетические и иммуноферментные методы с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Работа получила одобрение комитета по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

В тканях, полученных их участков ЧПОНРП, с помощью полимеразной цепной реакции идентифицировалась ДНК ВПГ и ЦМВ. В работе исключалось цитодеструктивное и ангиодеструктивное влияние на строение эпителиальных структур и эндотелия сосудов хориальных ворсин вирусов респираторной группы посредством проведения молекулярно-генетического и серологического анализа (реакция торможения гемоглютинации и реакция связывания комплемента, тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа» (г. Санкт-

Петербург).

После фиксации кусочков плаценты в 10% нейтральном формалине, обезживания в спиртах и заливки в парафин на микротоме изготавливались гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином и по ван Гизону. Оценка строения синцитиотрофобласта и кровеносных сосудов ворсин осуществлялась с помощью микроскопа Micros (Австрия).

Статистические исследования осуществлялись с использованием программы Statistica 10.0. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ (точный метод Фишера).

Результаты и исследования и их обсуждение

В первой группе не обнаруживалась гипоплазия плаценты. Гематомы на её плодной части встречались в 3,1%, участки склероза – в 9,3%, гематомы на материнской части органа размером 1,0×1,5 см или 1,0×2 см – в 6,2%, избыточная извитость вен I порядка – в 6,2% и слепо заканчивающиеся вены III порядка – в 9,3% (табл. 1). На рентгенофлебограммах преобладали

котиледоны с заполненными свинцовым суриком кровеносными сосудами (рис. 1). Котиледоны со слабой визуализацией сосудистого русла определялись в трех, а анатомические формы с неконтрастированными кровеносными сосудами – в двух случаях, в которых не отмечалось истечение контрастной массы в окружающие ткани из поврежденных венозных сосудов (табл. 2). Частичное сращивание элементов синцития имели 9,3% ворсин хориона, 6,2% – некротические изменения и выпадение солей кальция в синцитиальных почках, 6,2% – кальцификацию тромбов в вене стволовых ворсин I и II порядка, 65,6% – умеренное кровенаполнение, а 12,5% – резко выраженное полнокровие капилляров конечных ворсин (табл. 3). С помощью полимеразной цепной реакции в плаценте не определялись маркеры ВПГ и ЦМВ. Редко встречались стволовые и промежуточные ворсины, в которых имелось значительное количество коллагеновых волокон и фибринода в стромах и в стенке кровеносных сосудов. В большинстве терминальных ворсин обнаруживались хорошо развитые капилляры и нежная строма, а также 3-4 синцитиальные почки. Выявлялись единичные бессосудистые и коллагенизированные конечные ворсины.

Таблица 1

Показатели плаценты у женщин в исследуемых группах (абс.)

Показатели плаценты	Исследуемых группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Гипоплазия плаценты	-	3	6 $p_1 > 0,05$	12 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
Гематомы на плодной части плаценты	1	4 $p > 0,05$	5 $p < 0,05; p_1 > 0,05$	7 $p < 0,01; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Участки склероза на плодовой поверхности плаценты	3	2 $p > 0,05$	3 $p > 0,05; p_1 > 0,05$	10 $p < 0,001; p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Гематомы на материнской части плаценты	2	8 $p < 0,01$	10 $p < 0,001; p_1 > 0,05$	15 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Избыточная извитость вен I порядка плодной части плаценты	2	3 $p > 0,05$	4 $p > 0,05; p_1 > 0,05$	5 $p < 0,05; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Феномен «ампутации» вен III порядка плодной части плаценты	3	4 $p > 0,05$	7 $p < 0,05; p_1 > 0,05$	12 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечание: здесь и далее: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – уровень значимости различий с показателями второй группы; p_2 – уровень значимости различий с показателями третьей группы.

Среди плацент второй группы гипоплазия отмечалась в 14,3% случаев. Во второй группе в отличие от первой гематомы на плодной части органа выявлялись в 19,0% ($p > 0,05$), склероз – в 9,5% ($p > 0,05$), гематомы

на материнской поверхности – в 38% ($p < 0,05$), повышение извитости вен I порядка – в 14,3% ($p > 0,05$) и феномен «ампутации» вен – в 19% случаев ($p > 0,05$) (табл. 1). Анатомические формы со слабо контрастирован-

ными сосудами регистрировались в 4 ($p>0,05$) плацентах, с отсутствием контраста в венозных сосудах – в 3 ($p>0,05$), вены I порядка с четкообразными контурами – в 3 ($p>0,05$), а экстравазаты – в 2 случаях (табл. 2). При молекулярно-генетическом анализе ДНК ВПГ выделялась в 14,3% наблюдениях. В 23,8% плацент терминальные ворсины были с частичным сращиванием синцития ($p>0,05$), в 23,8% – с некротическими изменениями и выпадением солей кальция в синцитиальных почках ($p>0,05$), в 9,5% – с кальцификацией тромбов в вене стволовых ворсин I и II порядка ($p>0,05$), в 76,1% – с умеренным кровенаполнением ($p>0,05$), а в 28,5% – с резко выраженным полнокровием капилляров конечных ворсин ($p>0,05$) (табл. 3). Среди стволовых и промежуточных ворсин чаще

встречались гистологические структуры с отеком, коллагенизацией, фибриноидной деградацией и воспалением сосудистой стенки. Возрастало количество аваскулярных терминальных ворсин. В третьей группе по сравнению с первой чаще выявлялись гематомы на плодной (27,8%, $p<0,05$) и материнской частях плаценты (55,6%, $p<0,001$), а также феномен ампутации венозных корней III порядка (38,9%, $p<0,05$) (табл. 1). Однако в сопоставлении с первой и второй группами не регистрировались рентгенофлебографические изменения (табл. 2). ДНК ЦМВ в биоптатах в зоне ЧПОНРП обнаруживалась в 11,1% на фоне более выраженного склероза стромы ворсин (93,5%, $p<0,05$), а также васкулита и виллита (табл. 3).

Таблица 2

Частота обнаружения котиледонов с анатомическими изменениями кровеносного русла в плаценте у женщин в исследуемых группах (абс.)

Показатели	Исследуемых группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Котиледоны со слабым контрастированием кровеносных сосудов	3	4 $p>0,05$	5 $p>0,05$; $p_1>0,05$	6 $p<0,05$; $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Котиледоны с неконтрастированными кровеносными сосудами	2	3 $p>0,05$	4 $p>0,05$; $p_1>0,05$	10 $p<0,001$; $p_1<0,01$ $p_2<0,05$
Четкообразные вены II порядка в плодной части плаценты	-	3 $p>0,05$	4 $p_1>0,05$	11 $p_1>0,05$; $p_2<0,01$
Экстравазаты в плодной части плаценты	-	2 -	3 $p>0,05$	9 $p_1<0,01$; $p_2<0,05$

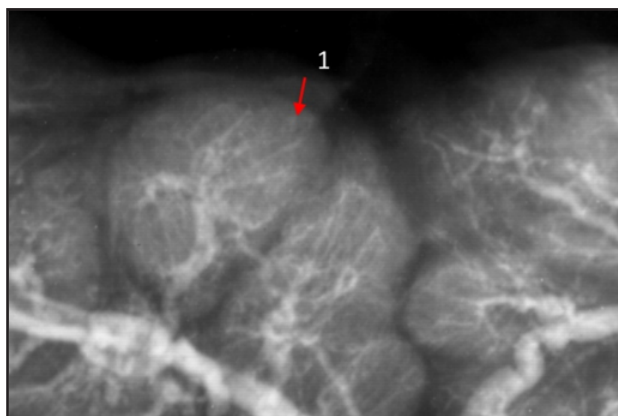


Рис. 1. Женщина с физиологической беременностью. Фрагмент рентгенофлебограммы краевой части плаценты. Четко визуализируются мелкие кровеносные сосуды в центральной, парацентральной и краевой зонах котиледонов (1). Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

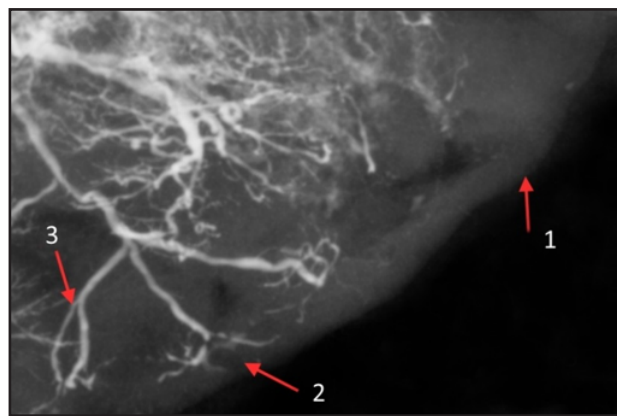


Рис. 2. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Фрагмент рентгенофлебограммы краевой части плаценты. Котиледоны с неконтрастированными кровеносными сосудами (1, 2). Слепо заканчивающиеся вены III порядка (2). Формирование дугообразных структур (3). Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

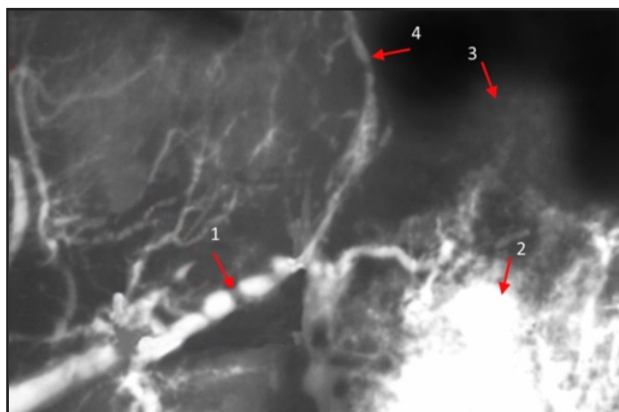


Рис. 3. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Фрагмент рентгенофлебограммы парацентральной части плаценты. Котиледон с неконтрастированным сосудистым руслом (3). Четкообразное строение вены II порядка (1). Маргинально расположенная вена III порядка (4). Вена III порядка контактирует с участком экстравазата (излиятия контраста) (2). Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

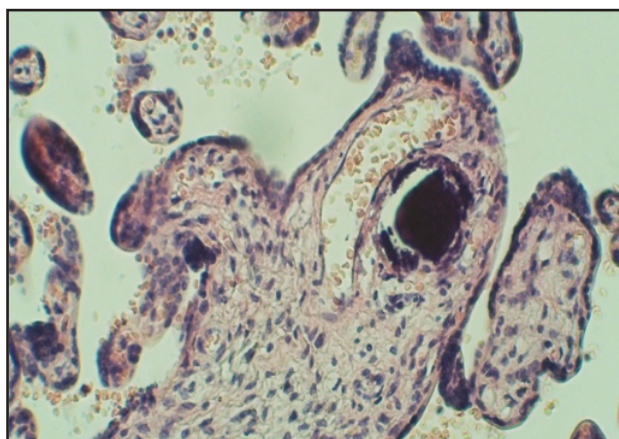


Рис. 4. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Котиледон краевой части плаценты с неконтрастированным сосудистым руслом. Стволовая ворсина с кальцификацией тромба и неравномерным отложением кальция в стенке вены. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 20.

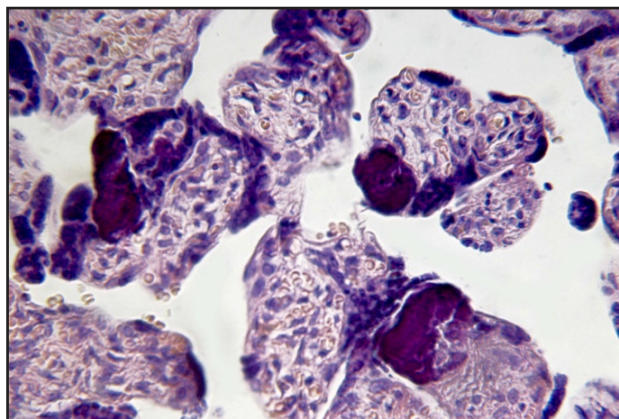


Рис. 5. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Котиледон краевой части плаценты с неконтрастированным сосудистым руслом. В терминальных ворсинах определяются единичные капилляры, десквамация синцитиотрофобласта, некроз и кальцификация синцитиальных узелков. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилином и эозином. Ок. 15. Об. 20.

В четвертой группе гипоплазия выявлялась в 75% случаев. В отличие от первой, в четвертой группе возрастала частота кровоизлияний на плодной (43,7%, $p<0,01$) и материнской частях органа (93,7%, $p<0,001$), очагов склеротических изменений (62,5%, $p<0,001$), чрезмерной извитости сосудов (31,2%, $p<0,05$) и слепо заканчивающихся вен III порядка (75%, $p<0,001$) (табл. 1). На рентгенофлебограммах возрастала частота визуализации котиледонов со слабо контрастированными сосудами до 6 ($p<0,05$) и с отсутствием контраста в венозных сосудах – до 10 ($p<0,001$). Наблюдалось увеличение случаев частичной десквамации синцитиотрофобласта до 75% ($p<0,001$), деструкции синцитиальных почек до 87,5% ($p<0,001$), кальцифи-

кации тромбов – до 56,2% ($p<0,01$), избыточного коллагенообразования – до 93,7% ($p<0,001$) и значительного кровенаполнения капиллярного русла – до 81,2%, ($p<0,001$) (табл. 2).

В плацентах четвертой группы по сравнению с третьей преобладали гипоплазия ($p<0,05$), участки склероза ($p<0,05$), гематомы на материнской части органа ($p<0,05$) и «ампутация» вен 3 порядка ($p<0,05$) (табл. 1), облитерация просветов которых нарушала транспорт кровью кислорода и метаболитов. Чаше встречались котиледоны с отсутствием контраста в кровеносных сосудах ($p<0,05$), четкообразные вены II порядка ($p<0,01$), которые формировались на фоне вазоспазма (рис. 2). Увеличивалось число плацент с экс-

травазатами ($p < 0,05$) в зоне повреждения и воспаления стенки магистральных сосудов (рис. 3, табл. 2), а также накопления нейтрофилов и макрофагов, где с помощью ПЦР-анализа выделялась ДНК ВПГ в 31,3% ($p > 0,05$) и ЦМВ – в 37,5% ($p < 0,05$). При гистологическом исследовании обнаруживалось усиление коллагенизации стромы ворсин ($p < 0,05$), частичного сращивания элементов синцития ($p < 0,05$), некроза и кальцификации синцитиальных почек ($p < 0,05$) (рис. 5), отложения кальция в тромбах вен стволовых ворсин I и II порядка ($p < 0,05$) (рис. 4), а также резко выраженного полнокровия ($p < 0,05$) на фоне уменьшения количества конечных ворсин с умеренным кровенаполнением капилляров

(18,7%, $p < 0,05$) (табл. 3). В настоящее время доказана роль эндотелиальной патологии в развитии ЧПОНРП [1]. Воздействие нескольких ДНК-вирусов проявляется более выраженным эпителио- и эндотелиодеструктивным эффектом, запускающим процесс тромбообразования [5–10]. Это способствует интенсификации вирусного прессинга и проникновению материнских антигенов через поврежденную стенку кровеносных сосудов в фетальный кровоток, формированию локусов воспалительных и некротических изменений, а также аваскулярных котиледонов на периферии провизорного органа.

Таблица 3

Изменение морфологических показателей хориальных ворсин и их кровеносных сосудов в участках частичной отслойки нормально расположенной плаценты у женщин в исследуемых группах (абс.)

Показатели хориальных ворсин	Исследуемых группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Частичная десквамация синцитиотрофобласта	3	5 $p > 0,05$	7 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	12 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Некроз и кальцификация синцитиальных почек	2	5 $p > 0,05$	8 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	14 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Кальцификация тромбов в вене стволовых ворсин I и II порядка	2	2 $p > 0,05$	3 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	9 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Коллагенизация стромы стволовых ворсин I и II порядка	4	7 $p > 0,05$	9 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	15 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Умеренное полнокровие капилляров терминальных ворсин	21	16 $p > 0,05$	13 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	3 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Резко выраженное полнокровие капилляров терминальных ворсин	4	6 $p > 0,05$	6 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	13 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Таким образом, в патогенезе ЧПОНРП, обусловленной обострением микст-ЦМВИ во втором триместре беременности, важная роль отводится угнетению роста, структурно-функциональной несостоятельности кровеносных сосудов, тромбообразованию, повышению сосудисто-тканевой проницаемости и менее выраженным компенсаторно-приспособительным процессам в плаценте.

Выводы

1. При ЧПОНРП у больных, перенесших во втором триместре гестации реактивацию сочетанной герпесвирусной и ЦМВИ, в отличие от пациенток с неосложненным течением беременности, с обострением моно-ВПГ 1 типа или моно-ЦМВИ, чаще диагностируется гипоплазия плаценты, участки склероза на её

плодной части, а также котиледоны с неконтрастированным сосудистым руслом преимущественно на периферии органа. Это снижает связь провизорного органа с маткой, стимулирует вазоспазм, а также ишемию эпителиальных и соединительнотканых элементов ворсин хориона.

2. У пациенток с ЧПОНРП, развившейся после обострения микст-ЦМВИ во втором триместре беременности, по сравнению с физиологической беременностью, моно-ВПГ 1 типа и моно-ЦМВИ, в котиледонах с неконтрастированным сосудистым руслом возрастает частота визуализации участков сегментарного сужения вен I и II порядка и экстравазатов. Их обнаружение иллюстрирует вазоконстрикторное влияние инфекта, который посредством увеличения концентрации провоспалительных цитокинов усиливает деструк-

тивные изменения в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

3. Морфологические изменения при ЧПОНРП у женщин с сочетанием реактивации ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности, в сопоставлении с плацентой от женщин с неосложненным течением гестационного периода и моно-ДНК-вирусными инфекциями, характеризуются более выраженным случиванием синцития, некротическими процессами и кальцификацией синцитиальных почек, отложением солей кальция в тромбах вен стволовых ворсин I и II порядка, воспалением сосудистой стенки и стромы ворсин, стазом и агрегацией форменных элементов крови в капиллярном русле. Вышеуказанные процессы повышают проницаемость гематоплацентарного барьера, а также стенки вен и артерий для возбудителей ин-

фекции и антигенов, являющихся триггерами, что инициирует сократительную активность гладкомышечных элементов плацентарных кровеносных сосудов и матки.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Основные звенья механизма патогенеза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т. 14, №6. С.46–53. EDN: VLFSAT.
2. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Детская медицина Северо-Запада. 2011. Т.2, №3. С.63–75. EDN: OZKNKT.
3. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. EDN: XCKKMZ. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
4. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. М.: Триад-Х, 2004. 139 с. ISBN: 5824900728.
5. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132, №1. С.58–61. EDN: UCNEJV.
6. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т.30, №3. С.137–140. EDN: MSSFYH.
7. Беков Д.Б., Нехворский А.И., Садовников Г.П., Сиротенко Г.З. Устройство для инъекции сосудов анатомических препаратов. Авторское свидетельство СССР на изобретение №253300/30.09.1969. Бюл.34. URL: <https://patents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekciei-sosudov-anatomicheskikhpreparatov.html>
8. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Изд-во Н-Л., 2012. 176 с. ISBN: 978-5-94869-150-3
9. Kelkar A.H., Jacob K.S., Yousif E.B., Farrell J.J. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). 2017. Vol.96, Iss.51. Article number: e9336. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009336>
10. Kelkar A.H., Loc B.L., Tarantino M.D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease // Cureus. 2020. Vol.12, Iss.12. Article number: e12161. <https://doi.org/10.7759/cureus.12161>

REFERENCES

1. Pakhomova Zh.E., Komilova M.S. [The basic mechanism of the pathogenesis of premature placental abruption of a normally positioned placenta]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2015;14(6):46–53 (in Russian).
2. Savitskiy A.G., Savitskiy G.A. [The role of myometrium and hemodynamic factors in the pathogenesis of premature placental abruption]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada* 2011; 2(3): 63–75 (in Russian).
3. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian).

<https://doi.org/10.17116/patol20198104143>

4. Dolgushina N.V., Makatsariya A.D. [Viral infections in pregnant women]. Moscow: Triada-X, 2004 (in Russian). ISBN: 5824900728.

5. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection]. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61. (in Russian).

6. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. [Morphometric researches fetoplacental of the barrier of villus of the placenta at herpes and cytomegalovirus infections]. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2010; 30(3):137–140 (in Russian).

7. Bekov D.B., Nekhvorskiy A.I., Sadovnikov G.P., Sirotenko G.Z. [Device for injection into the vessels of anatomical preparations]. USSR author's certificate for the invention No.253300/09/30/1969. Bull.34 (in Russian). Available at: <https://patents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekcii-sosudov-anatomicheskikh-preparatov.html>

8. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. [Functional morphology of the human placenta in health and disease (neuroimmunoendocrine aspects)]. St. Petersburg: NL; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-94869-150-3.

9. Kelkar A.H., Jacob K.S., Yousif E.B., Farrell J.J. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(51):e9336. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009336>

10. Kelkar A.H., Loc B.L., Tarantino M.D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease. *Cureus* 2020; 12(12):e12161. <https://doi.org/10.7759/cureus.12161>

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Леонид Гиршевич Нахамчен, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Андрей Николаевич Одиреев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: gvg069@mail.ru

Сергей Николаевич Рошин, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

Анатолий Георгиевич Судаков, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской и гинекологической помощи, руководитель Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Ольга Владимировна Гайдарова, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским наблюдением отделением Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Leonid G. Nakhamchen, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@mail.ru

Sergey N. Roshchin, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

Anatoliy G. Sudakov, MD, PhD (Med.), Head of Perinatal Center, Deputy Chief of Obstetrics and Gynecologic Care of Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Olga V. Gaidarova, MD, Obstetrician Gynecologist of Perinatal Center of the Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Александр Васильевич Билько, врач акушер-гинеколог, зав. родильным отделением Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Aleksandr V. Bil'ko, MD, Obstetrician Gynecologist of Perinatal Center of the Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Александр Иванович Машенко, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским отделением патологии беременности Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Aleksandr I. Mashchenko, MD, Obstetrician Gynecologist of Perinatal Center of the Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Игорь Юрьевич Бугаев, врач хирург-онколог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: aood@amurzdav.ru

Igor Yu. Bugaev, MD, Surgeon-oncologist, Amur Regional Oncology Dispensary; e-mail: aood@amurzdav.ru

*Поступила 06.04.2023
Принята к печати 24.04.2023*

*Received April 06, 2023
Accepted April 24, 2023*