

УДК (618.36:618.344:616.9)616-076]616-053.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПО МОРФОМЕТРИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ

О.В.Островская¹, С.В.Супрун¹, О.В.Кожарская², Д.С.Мусатов², Н.М.Ивахнишина¹, Е.Б.Наговицына¹,
М.А.Власова¹

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

РЕЗЮМЕ. Цель. Определить прогностическое значение использования микроморфометрии терминальных ворсин плаценты для ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных. **Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое и микроморфометрическое исследование 34 плацент, полученных от женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами на сроке 30-36 недель и 46 плацент пациенток, родивших доношенных детей. В пробах плацентарной ткани методом полимеразной цепной реакции выявляли геном следующих возбудителей внутриутробных инфекций: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum*+*Ureaplasma parvum*), *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpes virus 4 type*, *Human herpes virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Морфометрию осуществляли с помощью системы анализа изображения на микроскопе Carl Zeiss с использованием программы Axio Imager. Проводили подсчет среднего количества капилляров в терминальных ворсинах и расстояние от капилляров до синцитиотрофобласта. **Результаты.** Геном возбудителей внутриутробных инфекций выявлен в 55,9% плацент от преждевременных родов, в том числе ДНК *Ureaplasma species* – 29,4%, *Mycoplasma hominis* – 23,5%, *Mycoplasma genitalium* – 5,9%, *Streptococcus agalactiae* – 11,7%, *Cytomegalovirus* – 5,9%, *Human herpes virus 4 type* – 14,8% в составе моно- и сочетанных инфекций. При доношенной беременности инфицированность плацент в 3,4 раза меньше – 16,3% ($p < 0,0002$). Обнаружены ДНК *Ureaplasma species* – 4,6%, *Mycoplasma hominis* – 6,9%, *Streptococcus agalactiae* – 2,3%, *Human herpes virus 4 type* – 2,3%, как моноинфекции. Среднее количество сосудов (абс.) в терминальных ворсинах инфицированных плацент как при доношенной ($5,35 \pm 1,07$), так и при недоношенной ($3,97 \pm 0,19$) беременности достоверно меньше, чем в неинфицированных плацентах ($5,74 \pm 0,05$ и $4,63 \pm 0,28$, соответственно). Средняя величина (мкм) расстояния от капилляров терминальных ворсин до синцитиотрофобласта в инфицированных плацентах как при доношенной ($1,62 \pm 0,15$), так и при недоношенной беременности ($2,20 \pm 0,2$) достоверно больше, чем в неинфицированных плацентах ($1,02 \pm 0,03$ и $1,72 \pm 0,14$, соответственно). **Заключение.** Сравнение морфометрических параметров терминальных ворсин в исследуемой плаценте со средним показателем инфицированных и неинфицированных плацент доношенных и недоношенных беременностей позволяет прогнозировать риск развития внутриутробной инфекции у новорожденного.

Ключевые слова: микроморфометрия, терминальные ворсины, плацента, внутриутробная инфекция, полимеразная цепная реакция, новорожденные.

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom41@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading staff scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom41@mail.ru

Для цитирования:

Островская О.В., Супрун С.В., Кожарская О.В., Мусатов Д.С., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б., Власова М.А. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции у новорожденных по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 86–94. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94

For citation:

Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Kozharskaya O.V., Musatov D.S., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A. Predicting intrauterine infection risk in newborns based on morphometric parameters of placental terminal villi. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):86–94 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94

PREDICTING INTRAUTERINE INFECTION RISK IN NEWBORNS BASED ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PLACENTAL TERMINAL VILLI

O.V.Ostrovskaya¹, S.V.Suprun¹, O.V.Kozharskaya², D.V.Musatov², N.M.Ivakhnishina¹, E.B.Nagovitsyna¹, M.A.Vlasova¹

¹*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

²*Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russian Federation*

SUMMARY. Aim. To evaluate the prognostic value of micromorphometry of placental terminal villi for early diagnosis of intrauterine infections in newborns. **Materials and methods.** A molecular genetic and micromorphometric study of 34 placentas obtained from women whose pregnancy ended in preterm labor at 30–36 weeks and 46 placentas of persons who gave birth to full-term babies was performed. In samples of placental tissue, the polymerase chain reaction was used to identify the genome of the following pathogens of intrauterine infections: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum*+*Ureaplasma parvum*), *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpes virus 4 type*, *Human herpes virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Morphometry was performed using an image analysis system on a Carl Zeiss microscope and Axio Imager software. An average number of capillaries in the terminal villi and the distance from the capillaries to the syncytiotrophoblast were calculated. **Results.** The genome of intrauterine infection pathogens was detected in 55.9% of placentas from preterm birth, including DNA of *Ureaplasma species* – 29.4%, *Mycoplasma hominis* – 23.5%, *Mycoplasma genitalium* – 5.9%, *Streptococcus agalactiae* – 11.7%, *Cytomegalovirus* – 5.9%, *Human herpes virus 4 type* – 14.8% as a part of mono- and co-infections. In full-term pregnancy, the infection of the placentas was found to be 3.4 times less – 16.3% ($p < 0.0002$). In mono-infections, DNA of *Ureaplasma species* – 4.6%, *Mycoplasma hominis* – 6.9%, *Streptococcus agalactiae* – 2.3%, *Human herpes virus 4 type* – 2.3% were detected. An average number of capillaries (abs. value) in the terminal villi of infected placentas, both at full-term (5.35 ± 1.07) and premature (3.97 ± 0.19) pregnancies, proved to be significantly less than in uninfected placentas (5.74 ± 0.05 and 4.63 ± 0.28), respectively. An average distance from the capillaries (μm) of the terminal villi to the syncytiotrophoblast in infected placentas both at full-term (1.62 ± 0.15) and premature pregnancies (2.20 ± 0.2) proved to be significantly greater than in uninfected placentas (1.02 ± 0.03 and 1.72 ± 0.14 , respectively). **Conclusion.** Comparison of the morphometric parameters of terminal villi in the examined placenta with an average rate of infected and uninfected placentas of full-term and premature pregnancies makes it possible to predict the risk of intrauterine infection in a newborn.

Key words: micromorphometry, terminal villi, placenta, intrauterine infection, polymerase chain reaction, newborns.

Внутриутробные инфекции остаются одной из ведущих проблем акушерства и перинатологии. Они влияют на течение беременности и ее исходы, вызывают невынашивание, рождение детей с малым весом [1], являются одной из причин мертворождений [2–5], интранатальной гибели плода [6], влияют на показатели неонатальной и постнатальной заболеваемости и смертности [7–9]. Внутриутробные инфекции могут быть истинной причиной таких широко распространенных состояний, как «внутриутробная гипоксия», «асфиксия», «родовая травма» [10–12].

Частота внутриутробных инфекций колеблется от 2% до 65,5%. Такие разноречивые показатели объясняются трудностями этиологической верификации данной патологии, различиями в методах исследования аутопсийного материала.

При врожденной инфекции морфологически определяются генерализованные альтеративные изменения, экссудативное или пролиферативное воспаление в легких, головном мозге, печени и других органах и обязательно воспалительные изменения в последе – оболочках и ворсинчатом хорионе [13]. Наиболее

значимым фактором патогенеза внутриутробной инфекции является нарушение строения терминальных ворсин плаценты.

Основной структурно-функциональной единицей плаценты является котиледон, представленный стволочной ворсиной и ее разветвлениями. От стволочных ворсин отходят промежуточные, заканчивающиеся терминальными ворсинами. Основная их функция – диффузия газов и питательных веществ от матери к плоду. В состав стромы терминальных ворсин входит 5–6 капилляров, они покрыты синцитиотрофобластом. Количественная и качественная оценка терминальных ворсин является одним из диагностических критериев полноценности функции плаценты, нарушение строения терминальных ворсин может быть причиной различных осложнений беременности и состояния новорожденного [14].

Аналізу морфометрических параметров терминальных ворсин при внутриутробной инфекции посвящена работа М.Т.Луценко и И.А.Андриевской [15]. Авторы обнаружили, что при активизации герпес-инфекций во время беременности наблюдаются выражен-

ные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинах плаценты, отмечается недостаточность обеспечения ворсинок кровеносными сосудами, которые далеко отстают от синцитиотрофобласта. Количество сосудов на поперечном сечении ворсинок снижается до 3-5, в контроле – 6-7 сосудов. Увеличивается расстояние между кровеносным сосудом и внутренней поверхностью синцитиотрофобласта до 2,4 мкм по сравнению с контролем (1,0±0,003 мкм). Это приводит к недостаточности газообмена, гипоксии и подтверждается изменением концентрации кислорода в крови во время родов.

Причинно-следственную связь между состоянием хориальных ворсин и воспалительно-инфекционными процессами в плаценте, приводящими к преждевременным родам, задержке внутриутробного развития, внутриутробной гибели плода продемонстрировали C.J.Kim et al. [16], G.E.Bae et al. [17], L.Pereira et al. [18].

Изучение механизмов повреждений плаценты, индуцированных бактериями и вирусами, необходимо для разработки стратегий клинического ведения беременных, поддержки развития плаценты, улучшения течения и исходов беременности [18].

Для большинства инфекций нет специфических маркеров, которые можно выявить на световом уровне при рутинных методах окраски. Для этой цели используются другие методы: бактериологический, вирусологический, иммунофлюоресценция, молекулярно-генетический. Но в практическом здравоохранении эти методы применяют редко из-за высокой стоимости и больших трудозатрат. Учет структурных изменений в последе, объективизация изменений с помощью морфометрических показателей могут быть использованы для ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных.

Цель работы – определить прогностическое значение использования микроморфометрии терминальных ворсин плаценты для ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Работу провели на базах Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид и патологоанатомического отделения КГБУЗ «Перинатальный центр». Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Исследовали 34 плаценты, полученные от женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами на сроке 30-36 недель и 46 плацент пациенток, родивших доношенных детей. Осуществлено макроскопическое, гистологическое и морфометрическое исследование. После макроскопического изучения

последов, из плодовой зоны плаценты вырезали фрагменты ткани, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование выполняли на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике.

Морфометрию осуществляли при помощи системы анализа изображения на микроскопе Carl Zeiss с программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). На фотографии микропрепарата плаценты просматривали 5 полей зрения с терминальными и, частично промежуточными ворсинами, в каждом поле зрения – от 5 до 12 ворсинок, в каждой ворсинке – от 1 до 7 капилляров. С помощью программного обеспечения подсчитывали количество сосудов и измеряли расстояние от них до синцитиотрофобласта.

В образцах нефиксированного последа в первые часы после рождения ребенка брали пробы плацентарной ткани с хориальной пластины и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли в них геном следующих возбудителей внутриутробных инфекций: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum+Ureaplasma parvum)*, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Herpes simplex virus*, *Human herpes virus 4 type (HHV4)*, *Human herpes virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Исследование провели с помощью наборов реагентов, разработанных ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и ООО «Лаборатория Изоген»(г. Москва), с использованием анализаторов CFXTouch Bio-Rad (США) и Джин ООО «НПО ДНК-технология» (Москва).

Ретроспективный анализ анамнестических данных, течения беременности и родов, состояния плаценты и новорожденного осуществили по протоколам патологоанатомического описания и историям развития новорожденного. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Результаты работы оценивали с вычислением средних величин и ошибки средней ($M \pm m$), использовали критерий достоверности (t) Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Геном возбудителей перинатально-значимых инфекций выявлен в пробах плацент женщин с недоношенной беременностью в 19 из 34 случаев (55,9%). Определены преимущественно урогенитальные микоплазмы, в том числе условно-патогенные (*Ureaplasma* spp. – 29,4% и *M. hominis* – 23,5%), безусловный патоген – *M. genitalium*-5,9%, а также *S. agalactiae* – 11,7% – в составе моно- и смешанных инфекций (табл. 1). Известно, что эти возбудители являются частью микробиоты женщины, попадают в плаценту восходящим путем и определяются в генитальных мазках женщин

репродуктивного возраста, по оценкам разных авторов, соответственно, в 40-70, 15-20, 2-4 и 13-25% случаев. ДНК *CMV* и *HHV-4* обнаружили, соответственно, в 5,9 и 14,8% случаев в плацентах от недоношенных беременностей. Это убиквитарные герпесвирусы, попадающие в плаценту преимущественно гематогенным

путем. По данным исследований, проведенных НИИ Омид, в Хабаровске 98-100% женщин репродуктивного возраста имеют защитные специфические антитела (IgG) к этим вирусам. Другие инфекционные агенты не были выявлены.

Таблица 1

Возбудители перинатально-значимых инфекций, выявленные в плаценте (абс.)

Возбудители	Недоношенная беременность (n=34)	Доношенная беременность (n=43)
Моноинфекция	11	7
<i>Ureaplasma</i> spp.	6	2
<i>M. hominis</i>	2	3
<i>M. genitalium</i>	1	-
<i>S. agalactiae</i>	1	1
<i>HHV4</i>	1	1
Смешанная инфекция	8	-
<i>Ureaplasma</i> spp. + <i>M. hominis</i>	1	-
<i>Ureaplasma</i> spp. + <i>M. hominis</i> + <i>CMV</i> + <i>HHV4</i>	2	-
<i>Ureaplasma</i> spp. + <i>M. hominis</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>M. hominis</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>M. hominis</i> + <i>HHV4</i>	1	-
<i>M. genitalium</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>S. agalactiae</i> + <i>HHV4</i>	1	-

В плацентах женщин с доношенной беременностью возбудители внутриутробной инфекции установлены в 7 случаях из 43 (16,3%), что в 3,4 раза реже, чем в плацентах при недоношенной беременности ($p < 0,0002$). Выявлены *Ureaplasma* spp. – 4,6%, *M. hominis* – 6,9%, *S. agalactiae* – 2,3%, *HHV4* – 2,3%, как моноинфекции.

В инфицированных и неинфицированных плацентах от доношенных и недоношенных беременностей определили число сосудов на поперечном сечении терминальных ворсин и расстояние от капилляров до внутренней поверхности синцитиотрофобласта, установили средние величины этих параметров (табл. 2)

Таблица 2

Средние величины морфометрических показателей терминальных ворсин в плацентах (M±m)

Морфометрические параметры	Плаценты от доношенных беременностей, неинфицированные (1 группа, n=35)	Плаценты от доношенных беременностей, инфицированные (2 группа, n=11)	Плаценты от недоношенных беременностей, неинфицированные (3 группа, n=13)	Плаценты от недоношенных беременностей, инфицированные (4 группа, n=21)
Количество сосудов, абс.	5,74±0,05 (от 5,69 до 5,79)	5,35±0,07* (от 5,28 до 5,42)	4,63±0,28 (от 4,35 до 4,91)	3,97±0,19* (от 3,78 до 4,16)
Расстояние от сосудов до синцитиотрофобласта, мкм	1,02±0,03 (от 0,99 до 1,05)	1,62±0,15** (от 1,47 до 1,77)	1,72±0,14 (от 1,58 до 1,86)	2,20±0,20 (от 2,0 до 2,4)

Примечание: статистически значимые различия между группами инфицированных и неинфицированных плацент (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$).

Среднее число сосудов на поперечном сечении ворсинок в инфицированных плацентах достоверно ниже, а расстояние от капилляров до внутренней поверхности синцитиотрофобласта достоверно больше по сравнению с неинфицированными плацентами, как при доношенной, так и при недоношенной беременно-

сти. Это указывает на снижение васкуляризации, газообмена, развивающуюся гипоксию плода в инфицированных плацентах.

Включение микроморфометрии терминальных ворсин в патоморфологическое исследование плацент от доношенных и недоношенных беременностей, сопо-

ставление параметров терминальных ворсин в изучаемой плаценте с данными таблицы дает возможность оценить наличие инфекционно-воспалительного процесса в плаценте, прогнозировать вероятность развития перинатальной инфекции у новорожденного на доклиническом этапе, рекомендовать клиницистам длительное наблюдение за новорожденным и родильницей. Учет структурных изменений в терминальных ворсинах объективизирует результаты исследований, это особенно важно, когда клинические и гистологические признаки сомнительны. Это положение иллюстрируется следующими примерами.

Пример №1. Настоящая первая беременность протекала с угрозой невынашивания. Роды преждевременные на сроке 30 недель гестации, раннее излитие околоплодных вод, приращение плаценты, хроническая плацентарная недостаточность с развитием острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения и острой плацентарной недостаточности. Масса плаценты 237 г, масса тела новорожденного 825 г. Микроморфометрические показатели: среднее количество капилляров в терминальных ворсинах изучаемой плаценты = 3,3 – это еще меньше, чем среднее число капилляров в группе риска по внутриутробной инфекции (3,78-4,16), расстояние сосудов от синцитиотрофобласта = 2,1 мкм, что характерно для группы риска (2,0-2,4). Полученные данные указывают на снижение васкуляризации, выраженную гипоксию, на вероятность воспалительных изменений в плаценте с поражением терминальных ворсин. Можно сделать заключение о риске внутриутробного развития врожденной инфекции у ребенка, необходимости тщательного мониторинга в условиях стационара (для своевременной диагностики инфекционно-воспалительного процесса). Предположение подтвердилось, состояние ребенка было тяжелым с оценкой по шкале Апгар 5 баллов, в позднем неонатальном периоде диагностирована пневмония. Прогноз по предложенному способу подтвердился.

Пример №2. Беременность третья, предшествовали два медицинских аборта, во время беременности в женской консультации пациентка не наблюдалась. Роды начались на 35 неделе гестации с ранним излитием околоплодных вод, с явлениями острой плацентарной недостаточности. Масса плаценты 440 г, при гистологическом исследовании выявлены признаки нарушения созревания ворсин, нарушения ветвления. Масса тела ребенка при рождении 1310 г. Показатели микроморфометрии плаценты: среднее число капилляров = 4,9, расстояние сосудов до синцитиотрофобласта = 1,69 мкм. Полученные показатели не соответствуют группе риска по внутриутробной инфекции, а наоборот, укладываются в диапазон неинфицированных плацент (3 группа), что свидетельствует о низкой вероятности инфицирования и низком риске развития внутриутробной инфекции у новорожденного. В дальнейшем признаки

инфекции у новорожденного не были выявлены. Прогноз по предложенному способу подтвердился.

Пример №3. Беременность первая, развивалась с угрозой невынашивания. Роды преждевременные на 30-ой неделе гестации, с ранним излитием околоплодных вод, острым нарушением маточно-плацентарного кровообращения. Масса плаценты 254 г. В плаценте выявлены нарушения созревания ворсин, псевдоинфаркты, признаки острой и хронической плацентарной недостаточности. Определены воспалительные изменения в оболочках – хориоамнионит, децидуит. Масса тела ребенка 1200 г, состояние средней тяжести с оценкой по шкале Апгар 7 баллов, недоношенность, задержка внутриутробного развития плода. Показатели морфометрии плаценты: среднее число сосудов в терминальных ворсинах = 3,4, расстояние от капилляров до синцитиотрофобласта = 2,1 мкм. Результаты свидетельствуют о риске инфекционного процесса, как в плаценте, так и у новорожденного (среднее число капилляров в 4 группе 3,78-4,16, у пациентки данный показатель еще ниже, расстояние сосудов от синцитиотрофобласта в 4 группе 2,0 -2,4 мкм, в данном случае результат находится в пределах риска). По изучаемым параметрам новорожденный относится к группе риска по внутриутробной инфекции, пневмонии, сепсису. Исследование образцов плаценты методом ПЦР подтвердило заключение об ее инфицированности. В плаценте была обнаружена смешанная инфекция *Mycoplasma hominis*+*Human herpes virus 4 type*. У новорожденного в неонатальном периоде установлена пневмония. Прогноз по предложенному способу подтвердился.

Известные способы определения риска внутриутробного инфицирования новорожденного включают различные методы исследования беременной женщины и ребенка: анамнестические, клинические, морфологические, лабораторные, эхографические, молекулярно-генетические, серологические (Клинические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, 2019; <http://www.raspm.ru/index.php/metodicheskie-rekomendatsii>). Морфологическое исследование плацент с целью определения риска внутриутробного инфицирования включает полное макроскопическое и гистологическое изучение состояния плаценты с субъективной оценкой выявленных изменений по 4-х крестовой системе [19]. Диагностика инфицирования плаценты происходит преимущественно ретроспективно путем микроскопического изучения препаратов плаценты, плодных оболочек и пуповины. Залогом точной диагностики служит тщательное макроскопическое исследование последа, полноценное и правильное взятие его образцов и последующее гистологическое, а в ряде случаев – иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование препаратов [3]. Предлагаемый нами способ является более простым, скрининговым. Тем не менее, комплексный подход, со-

четание описательного традиционного гистологического метода и количественного способа – микроморфометрии терминальных ворсин плаценты – дает возможность быстро получить более точные сведения. Способ отличается объективизацией полученных данных за счет количественной оценки. Описанный способ предложен для скрининга инфекционно-воспалительного процесса в плаценте, выявления внутриутробной инфекции у новорожденного на доклиническом этапе по морфометрическим параметрам терминальных ворсин [20].

Выводы

1. Геном перинатально-значимых инфекций выявлен в 55,9% плацент от преждевременных родов, в том числе ДНК *Ureaplasma* spp. – 29,4%, *M. hominis* – 23,5%, *M. genitalium* – 5,9%, *S. agalactiae* – 11,7%, *Cytomegalovirus* – 5,9%, *Human herpes virus 4 type* – 14,8% в составе моно- и сочетанных инфекций.

2. При доношенной беременности инфицированность плацент в 3,4 раза меньше (16,3%; $p < 0,0002$). Обнаружены ДНК *Ureaplasma* spp. – 4,6%, *M. hominis* – 6,9%, *S. agalactiae* – 2,3%, *Human herpes virus 4 type* – 2,3%, как моноинфекции.

3. Среднее количество сосудов в терминальных ворсинах в инфицированных плацентах как при доношенной (5,35±0,07), так и при недоношенной (3,97±0,19)

беременности достоверно меньше, чем в неинфицированных плацентах – 5,74±0,05 и 4,63±0,28, соответственно.

4. Средняя величина расстояния от капилляров терминальных ворсин до синцитиотрофобласта в инфицированных плацентах как при доношенной (1,62±0,15 мкм), так и при недоношенной беременности (2,20±0,2 мкм) достоверно больше, чем в неинфицированных плацентах – 1,02±0,03 и 1,72±0,14 мкм, соответственно.

5. Сравнение морфометрических параметров терминальных ворсин в исследуемой плаценте со средним показателем инфицированных и неинфицированных плацент доношенных и недоношенных беременностей позволяет прогнозировать риск развития внутриутробной инфекции у новорожденного.

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. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т.13, №6. С.35–39. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>
2. Боронина И.В., Шапошникова И.В., Степанов Д.С., Ошанова Л.С., Неретина А.Ф. Ретроспективный анализ антенатальной смертности при массе тела плода менее 1000 г. в Воронежской области // Архив патологии. 2016. Т.78, №3. С.32–35. doi10/1711|pato1201678332-36
3. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. №3-1. С.77–81.
4. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2012-2016 годах) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №8. С.49–59.
5. Blencome H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Matherts C., Hogan D., Shiekh S., Qureshi Z.U., You D., Lawn J.E. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis // Lancet Glob. Health. 2016. Vol.4, №2. P.98–108. doi:10/1016/s2214-109x(15)00275-2
6. Ремнева О.В., Чернова А.Е., Нестеров Ю.Н., Буркова Т.В. Интранатальная гибель плода в срочных родах: клиничко-патоморфологические сопоставления // Бюллетень медицинской науки. 2017. №3(7). С.47–52.
7. Пастернак А.Е., Пастернак И.А. Причины ранней неонатальной смертности на современном этапе по данным патологоанатомических аутопсий // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т.16, №3(83). С.159–161.
8. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т.14, №3. С.54–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>
9. Cools P., Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality // Res. Microbiol. 2017. Vol.168, №9-10. P.793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>
10. Кондриков Н.И., Барина И.В. Проблема исследования «необъяснимой» антенатальной гибели плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №1. С.6–11.
11. Маньков М.В., Куюмчян С.Х. Значение инфекционной патологии в этиологии перинатальной смертности / Материалы IV съезда Российского общества детских патологов // Архив патологии. 2010. Т.72 (Приложение). С.40–42.

12. Надеев А.П., Травин А.Н., Дробинская А.Н., Карпов М.А., Телятникова Н.В., Жукова В.А., Романов Е.Е. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности // Медицина и образование в Сибири. 2015. №3. С.83.
13. Насыров Р.А., Мельникова В.Ф., Красногорская О.Л., Попова Е.Д., Наркевич Т.А., Сидорова Н.А., Панеях М.Б., Федотова Е.П. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти // Педиатр. 2018. Т.9, №:3. С.85–105. doi:10.1786/PED9385-105
14. Дятлова Л.И., Герасимов В.Н. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18, №2. С.181–188.
15. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2010. Т.30, №3. С.137–140.
16. Kim C.J., Romero R., Chaemsaihong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis and clinical significance // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol.213, №4. P.53–69. doi: 10.1016 / j.ajog.2015.08.041
17. Bae G.E., Yoon N., Choi M., Hwang S., Hwang H, Kim J.S. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report // Pediatr. Dev. Pathol. 2016. Vol.19, №2. P.165–168. doi: 10.2350/15-06-1656-CR.1
18. Pereira L., Tabata T., Pettitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // Placenta. 2017. Vol.59, №1 (Suppl.). P.8–16 doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.
19. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.
20. Способ прогнозирования риска развития внутриутробной инфекции новорожденного по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты: пат. 2731800 RU / авторы и заявители О.В.Островская, С.В.Супрун, О.В.Кожарская, Д.В.Мусатов, Н.М.Ивахнишина; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания"; заявл. 12.03.2019; опубл.08.09.2020.

REFERENCES

1. Lebedeva O.V., Chikina T.A., Risk factors for early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics* 2014; 13(6):35–39 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>
2. Boronina I.V., Shaposhnikova I.V., Stepanov D.S., Oshanova L.S., Neretina A.F. Retrospective analysis of antenatal death of fetuses with a birth weight of less 1000 g in the Voronezh Region. *Arkhiv Patologii* 2016; 78(3):32–36 (in Russian). doi:10/1711|pato1201678332-36
3. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Placental lesions the cause of stillbirth (review). *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2017; 3(Pt 1):77–81 (in Russian).
4. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Chorioamnionitis and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012-2016). *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2018; (8):49–59 (in Russian).
5. Blencome H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Matherts C., Hogan D., Shiekh S., Qureshi Z.U., You D., Lawn J.E. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 2016; 4(2):e98–e108. doi:10/1016/s2214-109x(15)00275-2
6. Remneva O.V., Chernova A.E., Nesterov Yu.N., Burkova T.V. Intrapartum fetal death in term labor: clinical and pathomorphological comparisons. *Bulletin of Medical Science* 2017; 3 (7): 47–52 (in Russian).
7. Pasternak A.E., Pasternak I.A. Causes of early neonatal mortality at the present stage according to pathological autopsies data. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2015; 16(3):159–161 (in Russian).
8. Perepelitsa S.A. Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review). *General Reanimatology* 2018; 14(3):54–67 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>
9. Cools P., Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>
10. Kondrikov N.I., Barinova I.V. The problem of study unexplainable antenatal fetal death. *Arkh. Patol.* 2010; 72(1):6–11 (in Russian).
11. Mankov M.V., Kuyumchyan S.Kh. The importance of infectious pathology in the etiology of perinatal mortality. *Arkh. Patol.* 2010; 72(Suppl.):40–42(in Russian).
12. Nadeev A.P., Travin M.A., Drobinskaya A.N., Karpov M.A., Telyatnikova N.V., Zhukova V.A., Romanov E.E. Features of placenta infection with cytomegalovirus and virus of herpes simplex of the second type at the full-term pregnancy. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015; (3):83 (in Russian).
13. Nasyrov R.A., Melnikova V.F., Krasnogorskaia O.L., Popova E.D., Narkevich T.A., Sidorova N.A., Paneiakh M.B., Fedotova E.H. Principles autopsy in cases of perinatal death. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2018; 9(3):85–105. doi:

10.1786/PED9385-105 (in Russian).

14. Dyatlova L.I., Gerasimov V.N. Specifics ultrastructure of utero-placental area in pregnancy complication by chorioamnionitis. *Health and Education Millennium* 2016; 18(2):181–188 (in Russian).

15. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Morphometric rescarches 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).

16. Kim C.J., Romero R., Chaemsaihong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis and clinical significance. *Am. J. Obset. Gynecol.* 2015; 213(4):53–69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.04115

17. Bae G.E., Yoon N., Choi M., Hwang S., Hwang H, Kim J.S. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2016; 19(2):165–168. doi: 10.2350/15-06-1656-CR.1

18. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16 doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020

19. Tsinkerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infections. Pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-morphological comparisons: practical manual. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002 (in Russian).

20. Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Kozharskaya O.V, Musatov D.V, Ivakhnishina N.M. Patent 2731800 RU. Method to Predict the Risk of Intrauterine Infection in Newborn Based on Morphometric Parameters of Placental Terminal Villi; published.08.09.2020 (in Russian).

Информация об авторах:

Author information:

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: olrom41@mail.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Валерьевна Кожарская, врач патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отделением, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Ol'ga V. Kozharskaya, MD, Head of Pathology Anatomy Department, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Денис Викторович Мусатов, врач патологоанатом Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: 52stalker52@rambler.ru

Denis V. Musatov, MD, Pathologist, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; e-mail: 52stalker52@rambler.ru

Наталья Михайловна Ивахнишина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Natalia M. Ivakhnishina, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 132456-9mail.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 132456-9mail.ru

*Поступила 05.02.2021
Принята к печати 15.02.2021*

*Received February 05, 2021
Accepted February 15, 2021*
