

Оригинальная статья

@ Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Асташкина М.В., Смольникова Л.А., 2021

УДК: 618.36.002:618.146

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, М.В. Асташкина, Л.А. Смольникова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Высокая частота воспалительных изменений в плаценте при ИЦН может быть связана в первую очередь с восходящим инфицированием в результате нарушения барьерной функции шейки матки, однако преждевременное ремоделирование шейки матки может иметь и вторичный характер вследствие уже существующего воспалительного процесса. Изучение особенностей распространения инфекционного процесса и характера воспалительной реакции в различных структурах плаценты и плодных оболочках может способствовать пониманию патогенетических механизмов преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности. **Цель работы** — оценить частоту и структуру воспалительных изменений в плаценте у женщин при истмико-цервикальной недостаточности. **Материал и методы исследования.** Проведено проспективное когортное исследование, в котором методом сплошной выборки были включены 154 беременные женщины. Все пациентки были разделены на две группы: группу 1 составили 100 беременных с ИЦН, группу 2 — беременные без ИЦН. Всем женщинам после родов было проведено патоморфологическое исследование последов. **Результаты и обсуждение.** У женщин с ИЦН воспалительные изменения в плаценте были выявлены в 71 случае (71%), что достоверно чаще по сравнению со 2 группой — 21 случай (38,9%). Мембранит достоверно чаще наблюдался при ИЦН, составляя 16% (16) против 3,7% (2) в группе сравнения (OR=4.32, 95% ДИ=1.03-18.09, p=0,023). Хориоамнионит встречался в шесть раз чаще в последах у женщин группы 1, составляя 12% (12) против 1,9% (1) в группе 2 (OR=6.48, 95% ДИ=0.87-48.51, p=0,031). Вовлечение в воспалительный процесс пуповины имело место только у беременных с ИЦН: фуникулит сочетался с мембранитом в 4 случаях (4%) (p=0,137), сочетание фуникулита с хориоамнионитом выявлено у 7 женщин (7%) (p=0,047). **Выводы.** Частота выявления воспалительных изменений в плаценте при ИЦН составила 71% (71). В структуре воспалительных изменений последа у пациенток с ИЦН превалирует поражение плодных оболочек, что может свидетельствовать о преимущественно восходящем пути инфицирования при данной патологии. Поражение пуповины при ИЦН может происходить как при тотальном воспалении всех структур плаценты, так и непосредственно через плодные оболочки, без вовлечения в процесс хориона.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, воспаление, плацента, гистологический хориоамнионит, внутриматочная инфекция.

Цитирование: Воспалительные изменения в плаценте при истмико-цервикальной недостаточности / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, М. В. Асташкина, Л. А. Смольникова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 33-37. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37.

Cite as: Inflammatory changes in the placenta in ischemic-cervical insufficiency / V. F. Dolgushina, E. S. Alikhanova, M. V. Astashkina, L. A. Smolnikova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 33-37. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37.

Рукопись поступила: 29.04.2021. Принята в печать: 28.06.2021

INFLAMMATORY CHANGES IN THE PLACENTA IN ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, M.V. Astashkina, L.A. Smolnikova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The high frequency of inflammatory changes in the placenta in isthmic-cervical insufficiency may be primarily associated with an ascending infection as a result of a violation of the barrier function of the cervix, however, premature remodeling of the cervix may also be secondary due to an already existing inflammatory process. The study of the features of the spread of the infectious process and the nature of the inflammatory reaction in various structures of the placenta and fetal membranes can contribute to the understanding of the pathogenetic mechanisms of preterm birth in isthmic-cervical insufficiency. **Aim of the study** — to evaluate the frequency and structure of inflammatory changes in the placenta in women with isthmic-cervical insufficiency. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted, which included 154 pregnant women taken by the continuous sampling method. All patients were divided into two groups: group 1 consisted of 100 pregnant women with isthmic-cervical insufficiency, group 2 — pregnant women without isthmic-cervical insufficiency. All women after childbirth underwent a pathomorphological examination of the afterbirth. **Results and discussion.** In women with isthmic-cervical insufficiency, inflammatory changes in the placenta were detected in 71% (71) of cases, which was significantly more frequent compared to group 2 — 38.9% (21). Membranitis was significantly more frequent in isthmic-cervical insufficiency, amounting to 16% (16) versus 3.7% (2) in the comparison group (OR=4.32, 95% CI=1.03-18.09, p=0.023). Chorioamnionitis was 6 times more common in the afterbirth in women of group 1, accounting for 12% (12), versus 1.9% (1) in group 2 (OR=6.48, 95% CI=0.87-48.51, p=0.031). Involvement of the umbilical cord in the inflammatory process occurred only in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency: funiculitis was combined with membranitis in 4% (4) of cases (p=0.137), the combination of funiculitis with chorioamnionitis was detected in 7% (7) of women (p=0.047). **Conclusion.** The frequency of detection of inflammatory changes in the placenta in ICN was 71% (71). In the structure of inflammatory changes of the afterbirth in patients with ICN, the defeat of the fetal membranes prevails, which may indicate a predominantly ascending path of infection in this pathology. Damage to the umbilical cord in ICN can occur both with total inflammation of all structures of the placenta, and directly through the fetal membranes, without involving the chorion in the process.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, inflammation, placenta, histological chorioamnionitis, intrauterine infection.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире неонатальная смертность, ассоциированная с преждевременными родами, составляет приблизительно 4 миллиона случаев в год, а недоношенность является основной причиной детской заболеваемости [1, 2]. Одной из ведущих причин преждевременных родов является интраамниальное воспаление, которое наблюдается в 84% случаев при родах в сроках до 34 недель [2, 3]. Частота гистологического хориоамнионита при очень ранних преждевременных родах достигает 94% [4, 5, 6]. Большинство современных исследований указывают на то, что восходящий путь инфицирования при интраамниальной инфекции является приоритетным [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Известно, что наличие ИЦН значительно увеличивает риск восходящего инфицирования и досрочного прерывания беременности. Инфекционная заболеваемость новорожденных напрямую зависит от стадии поражения плаценты [4, 14, 17]. Согласно классификации Амстердамского консенсуса патологоанатомов выделяют стадии и степени воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках [15]. Понятие «стадия» отражает распространенность и локализацию воспаления, а «степень» — активность воспалительного процесса. Первая стадия включает в себя париетальный децидуит, базальный децидуит, субхорионит и интервиллузит. Вторая стадия характеризуется вовлеченностью хориона — хориодецидуит, виллузит и/или всех структур плодных оболочек —

мембранит. Третья стадия диагностируется в случае повреждения амнионитического эпителия, приводящего к инфицированию амниотической жидкости с развитием хориоамнионита [15, 16]. Перинатально значимыми воспалительными изменениями в плаценте принято считать поражение 2 и 3 стадии, в то время как 1 стадия — менее специфичный маркер риска ВУИ новорожденного [4, 17]. В литературе распространенность воспалительного процесса 2 и 3 стадии часто отождествляют с термином «гистологический хориоамнионит» [15].

При ИЦН воспалительные изменения в плаценте наблюдаются в 97% случаев [18]. С одной стороны, это связано с тем, что несостоятельность шейки матки приводит к увеличению риска восходящего инфицирования с последующим развитием спонтанной родовой деятельности, инициированной синтезом простагландинов на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов. С другой стороны, преждевременное ремоделирование шейки матки может иметь вторичный характер вследствие уже существующего воспалительного процесса.

Изучение особенностей распространения инфекционного процесса и характера воспалительной реакции в различных структурах плаценты и плодных оболочках может способствовать пониманию патогенетических механизмов преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности.

Цель работы — оценить частоту и структуру воспалительных изменений в плаценте у женщин при истмико-цервикальной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, в которое методом сплошной выборки были включены 154 беременные женщины.

Критерии включения в исследование: диспансерное наблюдение беременной в женской консультации; наличие результатов ультразвуковой цервикометрии; наличие информированного добровольного медицинского согласия пациентки на обследование, одобренное локальным этическим комитетом.

Критерии исключения: многоплодная беременность; индуцированная беременность; пороки развития у плода; инфекционные заболевания матери (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез); аутоиммунные заболевания; соматическая патология в стадии декомпенсации. Все пациентки были разделены на две группы: группу 1 (основную) составили 100 беременных с ИЦН, группу 2 (группу сравнения) — 54 женщины без ИЦН. Всем женщинам после родов было проведено патоморфологическое исследование последов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 25.0. При анализе распределения данных для значительного количества переменных были обнаружены отклонения от нормального распределения (использованы критерии Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова), в связи с чем при дальнейшей обработке материала были использованы непараметрические методы математической статистики. Полученные результаты в тексте и таблицах представлены в виде процентов и абсолютных значений, для оценки значимости различий между двумя группами для качественных признаков применялись критерии χ^2 и точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$. Относительный риск (ОР) при наличии какого-либо клинико-лабораторного признака рассчитывали методом Katz по формуле:

$$OR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

где *a* — количество больных, имеющих данный признак;

b — количество больных, не имеющих данного признака;

c — количество здоровых индивидуумов с данным признаком;

d — количество здоровых индивидуумов, не имеющих данного признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин с ИЦН (группа 1) воспалительные изменения в плаценте были выявлены в 71 случае (71%), что было почти в два раза чаще (ОР=1.83, 95% ДИ=1.28-2.61, $p < 0,001$) по сравнению с группой 2 — 38,9% (21) (табл. 1).

Изолированное поражение структур хориона в обеих группах встречалось практически одинаково часто: базальный децидуит в основной группе составил 4% (4) в группе сравнения — 3,7% (2), субхорионит — 5% (5) и 3,7% (2) в группах 1 и 2 соответственно.

Париетальный децидуит в группе 1 составил 12% (12), в группе 2 — 18,5% (10) и не имел достоверных отличий. Хориодецидуит встречался только в основной группе у четырех женщин (4%) без достоверной разницы. Мембранит достоверно чаще наблюдался при ИЦН, составляя 16% (16) против 3,7% (2) в группе сравнения (ОР=4.32, 95% ДИ=1.03-18.09, $p = 0,023$).

Сочетанное поражение базальной и париетальной децидуи выявлено в семи случаях (7%) у женщин с ИЦН и в четырех случаях (7,4%) — без ИЦН. Гистологический хориоамнионит встречался в шесть раз чаще в последах у женщин основной группы, составляя 12% (12) против 1,9% (1) в группе сравнения (ОР=6.48, 95% ДИ=0.87-48.51, $p = 0,031$). Вовлечение в воспалительный процесс пуповины имело место только у беременных с ИЦН: фуникулит сочетался с мембранитом в четырех случаях (4%) ($p = 0,137$), сочетание фуникулита с хориоамнионитом выявлено у семи женщин (7%) ($p = 0,047$).

Таблица 1

Распределение обследованных женщин по воспалительным изменениям в плаценте

Гистологическое заключение	Количество пациенток				p
	группа 1 (n=100)		группа 2 (n=54)		
	абс.	%	абс.	%	
Воспалительные изменения	71	71	21	38,9	<0,001
Поражение плаценты (хориона)					
Базальный децидуит	4	4	2	3,7	0,928
Субхорионит (субхорионический интервиллузит), виллузит	5	5	2	3,7	0,713
Поражение плодных оболочек					
Париетальный децидуит	12	12	10	18,5	0,270
Хориодецидуит	4	4	0	0	0,137
Мембранит	16	16	2	3,7	0,023
Сочетанное поражение плаценты и плодных оболочек					
Базальный и париетальный децидуит	7	7	4	7,4	0,925
Хориоамнионит	12	12	1	1,9	0,031
Сочетанное поражение плаценты, плодных оболочек и пуповины					
Мембранит и фуникулит	4	4	0	0	0,137
Хориоамнионит и фуникулит (плацентит)	7	7	0	0	0,047

Примечание: n — число обследованных женщин, имеющих данный признак; % — процент встречаемости в данной группе; p — достоверность отличий между группами ($p < 0,05$).

Распространенность воспалительного процесса до второй стадии в основной группе встречалась чаще, достигая 20% (20) случаев, против 3,7% (3) в группе сравнения ($p=0,006$). Третья стадия также достоверно чаще имела место при ИЦН, составляя 23% (23) у женщин основной группы и 1,9% (1) — в группе без ИЦН (табл. 2).

Таблица 2
Распределение обследованных женщин по стадиям воспалительного процесса в плаценте

Стадии воспалительного процесса	Количество пациенток				p
	группа 1 (n=100)		группа 2 (n=54)		
	абс.	%	абс.	%	
Стадия 1	28	28	18	33,3	0,490
Стадия 2	20	20	2	3,7	0,006
Стадия 3	23	23	1	1,9	0,001
Стадия 2 + Стадия 3	43	43	3	5,6	<0,001

Гистологический хориоамнионит (стадия 2 + стадия 3) в группе 1 диагностирован у 43 женщин (43%), в семь раз превышая частоту в группе пациенток без ИЦН, где данный встретился в трех случаях (5,6%) ($OR=7.74$, $95\% DI=2.52-23.79$, $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота воспалительных изменений в плаценте у женщин с ИЦН составила 71%, что не противоречит данным других авторов [18]. Современные исследования показали связь неблагоприятных перинатальных исходов с наличием микроорганизмов в околоплодных водах, интраамниальной инфекцией, которая диагностируется при ИЦН в 8-52% случаев, а распространенность внутриамниотической инфекции прямо коррелирует с частотой гистологического хориоамнионита 2 и 3 стадии [4, 17, 20, 21]. Частота воспалительного процесса 2 и 3 стадии по результатам проведенного исследования составила 43%, что сопоставимо

с предыдущими данными и может отражать истинную частоту интраамниальной инфекции.

Преобладание воспалительных изменений в плодных оболочках у женщин с ИЦН свидетельствуют о преимущественно восходящем пути инфицирования при данной патологии. Нарушение барьерной функции цервикального канала приводит к колонизации области внутреннего зева шейки матки на границе с decidua parietalis микроорганизмами из нижних отделов генитального тракта и последующему их размножению и инвазии через хориоамниотические мембраны.

Наличие мембранита в сочетании с фуникулитом у пациенток с ИЦН подтверждает исследование зарубежных авторов, где применение FISH метода определения рибосомальной ДНК 16s показало, что интраамниальная инфекция может обнаруживаться без непосредственного участия хориона [19]. Следовательно, предполагается инфицирование околоплодных вод напрямую через decidua parietalis и decidua capsularis. В таких случаях регистрируется плодный воспалительный ответ, проявляющийся в виде инфильтрации нейтрофилами плода в первую очередь в хорионических сосудах и пупочной вене (флебит), прогрессируя с вовлечением пупочных артерий (артериит) и распространяясь на строуму пуповины (фуникулит).

ВЫВОДЫ

Частота гистологического хориоамнионита (поражение плаценты 2 и 3 стадии) при ИЦН составляет 43%. В структуре воспалительных изменений последа у пациенток с ИЦН превалирует поражение плодных оболочек, что может свидетельствовать о преимущественно восходящем пути инфицирования при данной патологии. Поражение пуповины при ИЦН может происходить как при тотальном воспалении всех структур плаценты, так и непосредственно через плодные оболочки, без вовлечения в процесс хориона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod Health*. – 2013. – Vol. 10 (1). – P. S2.
2. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345:760-5.
3. Group B streptococcus circumvents neutrophils and neutrophil extracellular traps during amniotic cavity invasion and preterm labor / E. Boldenow, C. Gendrin, L. Ngo [et al.] // *Sci Immunol*. – 2016. – Vol. 1. – P. eaah4576. – Doi:10.1126/sciimmunol.aah4576.
4. Курносенко, И. В. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, А. Е. Пастернак // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3. – С. 172.
5. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 213 (4). – P. S29-52. – Doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040.
6. Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes / S. M. Lee., J. W. Park, B. J. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e79941.
7. Долгушина, В. Ф. Внутриматочная инфекция у беременных с различными формами инфекционной патологии влагалища и шейки матки / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко // *Практическая медицина*. – 2016. – Т. 1, № 93. – С. 68-71.
8. Сравнительная характеристика преждевременных родов / М. П. Курочка, Е. И. Волокитина, М. Л. Бабаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 76-82. – Doi: 10.18565/aig.2019.12.76-82.
9. Пустотина, О. А. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности / О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 26-33. – Doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33.
10. Солт, И. Микробиом человека и синдромы, представляющие собой тяжелые осложнения в акушерстве: новый рубеж перинатологии // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2016. – Т. 1, № 11. – С. 10-19.
11. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / З. С. Ходжаева, Г. Э. Гусейнова, В. В. Муравьева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 66-74.
12. Funisitis is more common in cervical insufficiency than in preterm labor and preterm premature rupture of membranes / J. Choi, J. W. Park, B. J. Kim, [et al.] // *J Perinat Med*. – 2016. – Vol. 44 (5). – P. 523-529. – Doi:10.1515/jpm-2015-0123.
13. Efficacy of midtrimester short cervix interventions is conditional on intraamniotic inflammation / D. G. Kiefer, M. R. Peltier, S. M. Keeler [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 214. – P. 276 e1-276 e6.

14. Which is more important for the intensity of intra-amniotic inflammation between total grade or involved anatomical region in preterm gestations with acute histologic chorioamnionitis? / C. W. Park, B. H. Yoon, S. M. Kim [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2013. – Vol. 56. – P. 227-233.
15. Redline, R. W. Classification of placental lesions // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – Vol. 213 (4). – P. S21-8. – Doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
16. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2016. – Vol. 140 (7). – P. 698–713. – Doi:10.5858/arpa.2015-0225-CC.
17. Histologic chorioamnionitis: different histologic features at different gestational ages / M. Torricelli, C. Voltolini, P. Toti [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27. – P. 910-913.
18. Захаренкова, Т. Н. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2019. – № 4 (62). – С. 27–32.
19. Widespread microbial invasion of the chorioamniotic membranes is a consequence and not a cause of intra-amniotic infection / M. J. Kim, R. Romero, M. T. Gervasi [et al.] // *Lab Invest.* – 2009. – Vol. 89. – P. 924-936.
20. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intra-amniotic inflammation/infection is ruled out / V. J. Diago Almela, A. Martinez-Varea, A. Perales-Puchalt [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1563-1568.
21. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm) / E. Y. Jung, K. H. Park, S. Y. Lee [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2015. – Vol. 292 (3). – P. 579-587. – Doi: 10.1007/s00404-015-3684-3.

Сведения об авторах

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 ORCID: 0000-0002-3929-7708
 Email: dolgushinavf@yandex.ru

Алиханова Евгения Сергеевна
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 ORCID: 0000-0002-8814-1478
 Email: alikhanova_evgeniia@mai.ru

Асташкина Марина Владимировна
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 ORCID: 0000-0003-4756-4500
 Email: astashkina-marina83@mai.ru

Смольникова Лидия Александровна, к.м.н., доцент
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 Email: lidiyasmolnikova@mail.ru

Information about the authors

Valentina F. Dolgushina, PhD, Professor
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 ORCID: 0000-0002-3929-7708

Evgeniia S. Alikhanova
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 ORCID: 0000-0002-8814-1478
 Email: alikhanova_evgeniia@mai.ru

Marina V. Astashkina
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 ORCID: 0000-0003-4756-4500
 Email: astashkina-marina83@mai.ru

Lidiia A. Smolnikova, MD, Associated Professor
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 Email: lidiyasmolnikova@mail.ru