

УДК 616.523:[618.2-008.851.852+618.344-018

## ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА МОРФОЛОГИЮ ХОРИАЛЬНОЙ ТКАНИ И СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ

С. В. АСКАРОВА, проф. С. Н. СУЛТАНОВ

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Республика Узбекистан*

**Исследовано влияние герпетической инфекции на морфологию хориальной ткани и состояние тромбоцитов у беременных. Выявлена прямая зависимость угрозы прерывания беременности от содержания продуктов деградации фибрина в крови женщин с вирусом простого герпеса, неразвивающейся беременности — от снижения количества тромбоцитов в крови. Показано, что беременных с герпетической инфекцией следует отнести к группе высокого риска; им необходимо проведение лечебно-профилактических мероприятий с начала гестационного периода.**

*Ключевые слова: герпетическая инфекция, беременные, морфология, хориальная ткань, тромбоциты, группа риска.*

В настоящее время у акушеров-гинекологов и неонатологов не вызывает сомнения приоритетность и значимость проблем, связанных с вирусной инфекцией. Среди них особое место принадлежит герпетической инфекции, которая наиболее часто встречается с тенденцией к быстрому росту заболеваемости [1]. По данным различных авторов, среди беременных герпес встречается от 7 до 25% случаев [2, 3]. Возбудителю этой инфекции отводится определенная роль в этиологии спонтанных аборт и преждевременных родов, а также в нарушении эмбриогенеза и врожденной патологии новорожденных [4, 5].

Можно подвергать сомнению этиологическую роль представителей семейства герпесвирусов в возникновении различных заболеваний, однако несомненным есть факт влияния латентной вирусной инфекции на агрегационные свойства форменных элементов и функцию эндотелиальных клеток. Важно подчеркнуть, что вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, могут повреждать естественную тромборезистент-

ность эндотелиоцитов, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет [6, 7]. Репликация вируса может протекать без цитопатического действия.

Тромбоциты и их функциональная активность являются одним из маркеров дисфункции гемостаза. Изучение функциональной активности тромбоцитов у беременных с вирусом простого герпеса (ВПГ) позволит в определенной степени провести ориентированную доклиническую диагностику и разработать лечебно-профилактические мероприятия с целью предупреждения развития акушерских осложнений у беременных. Поэтому главным при ведении таких беременных становится своевременная начатая терапия, направленная на устранение тромбофилических изменений крови.

Целью исследования явилось изучение влияния герпетической инфекции на морфологию хориальной ткани и состояние тромбоцитов у беременных.

Был проведен анализ особенностей течения и исхода I триместра беременности у 104 женщин

с герпесвирусной инфекцией (основная группа), изучено состояние тромбоцитов и морфологические особенности хориальной ткани при данной патологии. Контрольная группа состояла из 31 беременной женщины. При лабораторных исследованиях у этих женщин не выделен ни один из облигатных возбудителей урогенитальных инфекций.

Исследование иммунного статуса проводилось с использованием метода иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) сыворотки крови с определением иммуноглобулинов классов G и M к ВПГ, ЦМВ, хламидиям, уреа-, мико- и токсоплазме. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза включало определение количества тромбоцитов микроскопическим методом в счетной камере Горяева с фазово-контрастной приставкой; определение агрегации тромбоцитов на стекле проводилось методом визуальной оценки агрегации тромбоцитов по А. С. Щитиковой (1984). Показатель сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли с помощью отмытых донорских тромбоцитов с антибиотиком ристоминином. Продукты деградации фибрина (ПДФ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) — промежуточные продукты превращения и разрушения фибрина. Для быстрого выявления ПДФ и РФМК использовали паракоагуляционные тесты. Ранние продукты ПДФ определяли с помощью теста склеивания стафилококков, поздние продукты ПДФ определяли с помощью латекс-теста (FDP-тест). РФМК определяли с помощью протаминсульфатного теста по Godal и Abbildgaard (1970) стандартными наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул).

При морфологическом исследовании хориона женщин с ВПГ использованы методы световой (окраска гематоксилином и эозином и анализ полутонких срезов после окраски толлудированным синим и фуксином) и электронной сканирующей микроскопии. Для сравнительного анализа морфофункционального состояния хориона нами использован абортивный материал 10 здоровых женщин без ВПГ и других инфекций, обратившихся в клинику для проведения искусственного аборта.

Проведенный анализ показал, что возраст пациенток колебался от 19 до 38 лет и статистически достоверной разницы в среднем возрасте и паритете беременности не выявлено. В основной группе средний возраст составил  $29,1 \pm 0,3$  лет, в контрольной группе —  $27,7 \pm 0,4$  лет ( $p > 0,05$ ). Первородящих было 19,6% и 33,4% ( $p < 0,05$ ), повторнородящих — 80,4% и 76,6% соответственно ( $p > 0,05$ ).

Среди особенностей течения I триместра настоящей беременности (табл. 1) необходимо выделить развитие ранних токсикозов (в основной группе 42,3%, в контрольной группе 9,7%,  $p < 0,05$ ), гестационного пиелонефрита и/или обострение хронического (32,5% и 6,5% соответственно,  $p < 0,05$ ), острых респираторных вирусных инфекций (44,2 и 3,2% соответственно,  $p < 0,05$ ),

в том числе и обострение генитального герпеса, превышающие таковые у здоровых женщин. Это может быть связано со многими факторами, снижающими адаптационные возможности организма женщины, например длительной хронической интоксикацией, которая обусловлена персистенцией вируса в организме.

Таблица 1

### Влияние ВПГ на особенности течения I триместра беременности (в %)

Показатель	Основная группа, n = 104	Контрольная группа, n = 31
Ранние токсикозы	42,3	9,7
Гестационный пиелонефрит	32,5	6,5
Обострение хронического пиелонефрита	39,4	6,5
Острые респираторные вирусные инфекции	44,2	3,2
Обострение генитального герпеса	50,1	—
Анемия	60,6	33,4
Угроза прерывания беременности	28,8	9,7
однократная	67,3	9,7
двукратная	32,7	—
Кольпиты	79,8	22,6
Самопроизвольный выкидыш	5,77	—
Неразвивающаяся беременность	3,84	—

Обращает на себя внимание высокая частота железодефицитной анемии во всех группах (60,6% и 33,4%), что может свидетельствовать о несомненной роли анемии в снижении защитных сил организма, а также в развитии гипоксического состояния и, в связи с этим, усугублении нарушений в фетоплацентарной системе [6].

Одной из главных особенностей течения беременности у данного контингента женщин являлось высокое число случаев угрозы ее прерывания в ранние сроки, которое составило 28,8% (9,7% в контрольной группе). Из них однократный эпизод угрозы прерывания наблюдался у 67,3% женщин, а у остальных — в 32,7% случаев — двукратно. При этом самопроизвольные выкидыши в I триместре гестации произошли в основной группе с ВПГ в 5,77% случаев, неразвивающаяся беременность отмечалась в 3,84% случаев. Таким образом, у каждой десятой женщины с ВПГ беременность прервалась в I триместре гестации, а репродуктивные потери составили 9,61%.

При интерпретации данных ультразвукового исследования мы исходили из того, что полученная

информация является отражением состояния фетоплацентарной системы и ее компенсаторно-приспособительных реакций на момент исследования. Фетометрические данные, структура плаценты и объем околоплодных вод определяются как маркеры стабильности фетоплацентарной системы, т. е. отражают степень стабильности, соответствия сроку беременности в процессе формирования и развития [8].

При обследовании в I триместре беременности особых эхографических признаков патологии фетоплацентарного комплекса нами не было выявлено.

Анализ состояния системы гемостаза показал, что в группе беременных с ВПГ в первом триместре обнаруживаются изменения, существенно отличающиеся от показателей женщин с физиологическим течением беременности и характеризующиеся повышением свертывания крови.

Таблица 2

#### Влияние ВПГ на состояние системы гемостаза у беременных в I триместре

Показатели	Основная группа, $n = 35$	Контрольная группа, $n = 15$
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$	211,3 $\pm$ 1,1*	261,5 $\pm$ 12,6
Агрегация тромбоцитов на стекле, %	116,8 $\pm$ 2,1*	105,0 $\pm$ 4,8
Активированное парциальное тромбиновое время, с	29,9 $\pm$ 0,9*	36,3 $\pm$ 0,2
Протромбиновое время, с	16,1 $\pm$ 0,1	15,8 $\pm$ 0,2
Концентрация фибриногена, г/л	3,2 $\pm$ 0,2*	2,6 $\pm$ 0,2
Активированное время рекальцификации, с	47,9 $\pm$ 0,3*	55,3 $\pm$ 0,3
Растворимые фибриномономерные комплексы, мг/100 мл	4,0 $\pm$ 0,1*	2,2 $\pm$ 0,06
Продукты деградации фибрина, $\times 10^{-3}$ г/л	9,4 $\pm$ 0,4*	1,25 $\pm$ 0,1
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	35,4 $\pm$ 0,5	35,7 $\pm$ 0,03

\*  $p < 0,05$  в сравнении с данными контрольной группы.

Так, в основной группе отмечено достоверное снижение количества тромбоцитов в крови (до 211,3 $\pm$ 1,1 против 261,5 $\pm$ 12,6  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), в то же время выявлено повышение их агрегационной активности по сравнению с показателями контрольной группы (116,8 $\pm$ 2,1 и 105,0 $\pm$ 4,8  $\times 10^9/\text{л}$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Однако при этом показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ), в обеих группах не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ) и не

выходили за рамки нормативных показателей (табл. 2).

У 72% обследованных женщин с ВПГ было выявлено увеличение в 2 раза содержания РФМК, что свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания крови (4,0 $\pm$ 0,1 и 2,2 $\pm$ 0,06 мг/100 мл соответственно,  $p < 0,05$ ).

При исследовании содержания ПДФ оказалось, что у 45% обследованных в основной группе его концентрация была повышена и составила от 5 до 10  $\times 10^{-3}$  г/л. У остальных пациенток ПДФ не превышали нормативных значений — 4,5 $\pm$ 0,1  $\times 10^{-3}$  г/л, а в среднем в основной группе ПДФ составили — 9,4 $\pm$ 0,4  $\times 10^{-3}$  г/л ( $p < 0,05$ ), но все же были достоверно выше показателей контрольной группы — 1,25 $\pm$ 0,1  $\times 10^{-3}$  г/л ( $p < 0,05$ ), что закономерно для хронической вирусной инфекции.

Изучение активированного парциального тромбинового времени (АПТВ) выявило его укорочение до 29,9 $\pm$ 0,9 с в основной группе по сравнению с контрольной — 36,3 $\pm$ 0,2 с ( $p < 0,01$ ). Показатели протромбинового времени в исследуемых группах существенно не отличались. Однако отмечено повышение концентрации фибриногена у женщин с ВПГ по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (3,2 $\pm$ 0,2 и 2,5 $\pm$ 0,1 г/л соответственно,  $p < 0,05$ ).

Показатель активированного времени рекальцификации (АВР) в основной группе был укорочен до 47,9 $\pm$ 0,3 с по сравнению с аналогичным показателем в контрольной — 54,1 $\pm$ 0,1 с ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные показывают, что у женщин с ВПГ в I триместре беременности наблюдается умеренная гиперкоагуляция, не характерная для данного срока беременности, активация функции тромбоцитов, укорочение АПТВ, АВР и увеличение концентрации фибриногена.

Нами проведена попытка связать изменения в системе гемостаза с проявлениями ВПГ-инфекции. Так, анализ корреляционных связей показал прямую зависимость угрозы прерывания беременности от содержания ПДФ в крови женщин с ВПГ ( $r = 0,67$ ), неразвивающейся беременности — от снижения количества тромбоцитов в крови ( $r = 0,71$ ), самопроизвольное прерывание беременности — от содержания РФМК ( $r = 0,61$ ). При этом у женщин с неразвивающейся беременностью или самопроизвольным ее прерыванием выявлена высокая обратная корреляционная зависимость снижения количества тромбоцитов в крови от РФМК ( $r = -0,54$ ). В хорионе беременных с ВПГ выявлен ряд воспалительных одноклеточных изменений, имеющих высокую обратную зависимость со снижением количества тромбоцитов в крови ( $r = -0,67$ ) и прямую зависимость от содержания в крови РФМК ( $r = 0,59$ ).

Рядом исследователей отмечается факт активации герпетической инфекции во время беременности, что создает опасность инфицирования зародыша, как трансплацентарно, так и через ам-

ниотическую жидкость. Герпетическая инфекция в системе мать — плацента — плод может приводить к невынашиванию, мертворождению, рождению больного ребенка [5, 9].

Нами проведен сравнительный анализ морфофункционального состояния хориальной ткани у беременных с ВПГ и здоровых женщин после искусственного аборта.

Патоморфологическое изучение хориона при беременности 8–10 нед при наличии ВПГ выявило ряд изменений. Так, децидуальная ткань содержит отложения фибриноида и очажи расслоения, лимфогистиоцитарной инфильтрации и сосудов с расширенными просветами и их кровенаполнением. Отмечается наличие крупных дистрофических измененных децидуальных клеток с вакуолизированной цитоплазмой, находящихся на различных стадиях развития. Визуализируются ворсины, расположенные под децидуальной пластинкой крупных размеров, часто многолопастной формы, отечные, бессосудистые с толстым слоем синцития, с отложениями и скоплениями фибриноида вплоть до частичного фибриноидного превращения, обширными участками разрушения синцитиального покрова фибриноида (рис. 1).

Отложения межворсинчатого фибриноида, по мнению А. П. Милованова, являясь следствием иммунологической реакции, способствует отторжению плодово-плацентарного комплекса. Считается, что по крайней мере часть изменений хориона и плаценты из числа традиционно рассматриваемых как нормальные на самом деле являются проявлением патологических процессов, в частности инфекционных [цит. по 4]. Так, присутствие фибриноида в интервиллезном пространстве свидетельствует также о нарушении свертываемости хориальной крови, поскольку в норме кровь обладает сниженной свертываемостью, а любое отложение кальция рассматривается как патологическое [8].

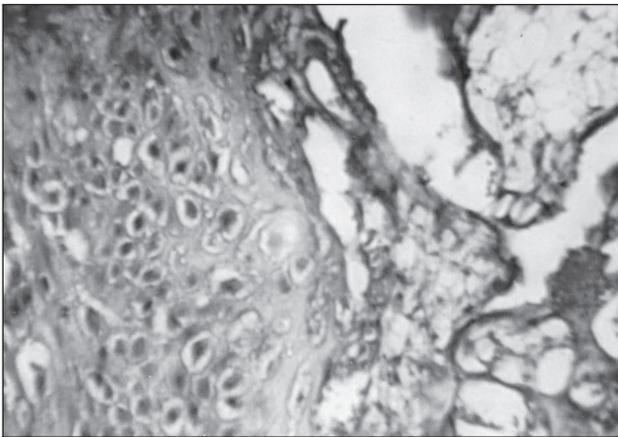


Рис. 1. Децидуальная ткань и ткань хориона. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$

Это подтверждалось в нашем исследовании наличием обширных участков со множеством мелких густо расположенных бессосудистых, склерозированных терминальных и промежуточных ворсин, т. е. для ранних сроков герпетической инфекции характерно диссоциированное развитие ворсинчатого хориона с наличием множественных терминальных бессосудистых ворсин.

При сканирующей микроскопии выявлено наличие неровной поверхности ствольных ворсин за счет почкообразных выпячиваний с мелкими дефектами трофобластической выстилки в виде отверстий различных размеров. Обнаруживаются отложения фибриновых масс в виде бесформенных глыбок и с прилипанием к ним свежих эритроцитов (рис. 2).

На отдельных участках выявляются ворсины различной формы и размеров с высокой плотностью клеточной инфильтрации стромы и низким содержанием сосудов. Межворсинчатое пространство широкое, занимает большую площадь, в нем выявляются обширные участки кровоизлияния, участки лимфоидной инфильтрации с отложениями фибриноида.

У 3 женщин прерывание беременности произошло в связи с обострением герпетической инфекции. При этом исследование хориона показало, что децидуальная ткань представлена полосой диффузно и густо инфильтрированных лимфогистиоцитарных элементов, среди массивных отложений фибриноида просматриваются крупные клетки, расположенные в одиночку или небольшими группами (рис. 3).

В клетках трофобласта и амниона наблюдаются явления некроза. Помимо явления продуктивного васкулита с фиброплазией хориальной пластины, отмечаются фиброз и утолщение стенок сосудов, отторжение слоя эндотелия, явления периваскулита как ствольных, так и промежуточных ворсин,

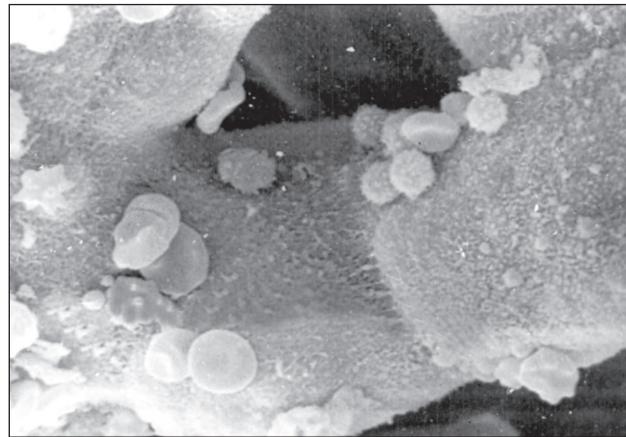


Рис. 2. Повреждение поверхности ствольной ворсины с фиксацией форменных элементов крови на их поверхности. СЭМ. Увеличение  $\times 1000$

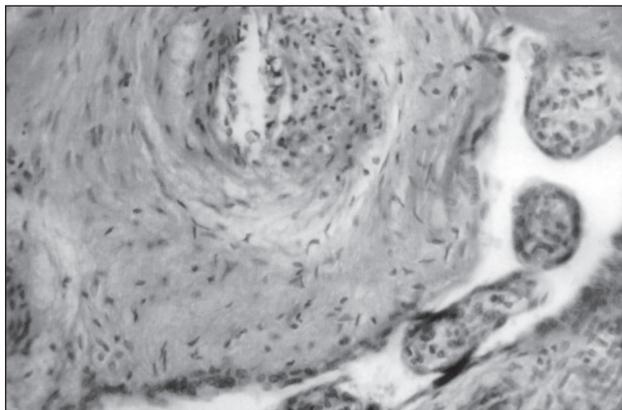


Рис. 3. Окраска гематоксилином и эозином. В клетках трофобласта и амниона наблюдаются явления некроза (обострение герпесвирусной инфекции). Увеличение  $\times 400$

часто с облитерацией просвета. Местами отмечается истончение слоя синцития, а в ряде ворсин его полное исчезновение.

Таким образом, в хорионе беременных с ВПГ на сроке 8–10 нед как в стадии ремиссии, так и при обострении выявлено ряд воспалительных одностипных изменений, укладывающихся в структурные признаки хориоамнионита, интервиллизита, виллизита с отложением фибриноида вокруг ворсин межворсинчатого пространства, а также истончение слоя синцития, утолщение

стенок сосудов и коллагенизация волокон. Нарушение кровообращения проявлялись пониженной васкуляризацией ворсин, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство. Все признаки характеризуются как продуктивно-некротический плацентит с изменением кровеносных сосудов ворсин трофобласта, приводящим к хронической плацентарной недостаточности при нарушении компенсаторных механизмов.

Анализ корреляционных связей показал высокую обратную зависимость сочетания сосудистых, воспалительных деструктивно-некротических изменений в хорионе беременных с герпетической инфекцией со снижением количества тромбоцитов в крови ( $r = -0,67$ ) и прямую зависимость от содержания в крови РФМК ( $r = 0,59$ ).

Таким образом, структурные изменения могут обуславливать в последующем развитие хронической плацентарной недостаточности. Сочетание сосудистых, воспалительных деструктивно-некротических изменений в хорионе беременных с герпетической инфекцией способствует развитию плацентарной недостаточности с вероятностью прерывания беременности в более поздние сроки.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что беременных с герпетической инфекцией следует отнести к группе высокого риска, поэтому им необходимо своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий с начала гестационного периода.

#### Литература

1. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исход беременности при герпетической инфекции / В. Л. Тютюнник, Т. А. Федорова, З. С. Зайдиева, С. А. Алиева // Пробл. репродукции.— 2005.— № 5.— С. 97–101.
2. Сельков С. А. Генитальный герпес: современные подходы к диагностике и терапии // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова.— 2000.— Т. 7, № 1.— С. 34–41.
3. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода.— М.: Триада-Х, 2004.— 80 с.
4. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа.— СПб.: Грааль, 2002.— 448 с.
5. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: Практическое руководство.— СПб.: Элби СПб., 2002.— 352 с.
6. The acquisition of Herpes simplex virus during pregnancy / Z. A. Brown, S. A. Selke, J. Zeh et al. // N. Engl. J. Med.— 1997.— № 337.— Level II-2.— P. 509–15.
7. Kapiga S. H. The Role of Herpes Simplex Virus Type 2 and Other Genital Infections in the Acquisition of HIV-1 among High-Risk Women in Northern Tanzania // The J. of Infections Dis.— 2007.— № 195.— P. 1260–1269.
8. Сигнальные молекулы — маркеры зрелости плаценты / И. М. Кветной, Э. К. Айламазян, Е. А. Лапина, А. В. Колобов.— М.: МЕДпресс-информ, 2005.— 78 с.
9. Игнатко И. В., Рыбин М. В., Дуболазов В. Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2006.— № 5 (1).— С. 11–20.

### ВПЛИВ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА МОРФОЛОГІЮ ХОРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ТА СТАН ТРОМБОЦИТІВ У ВАГІТНИХ

С. В. АСКАРОВА, С. Н. СУЛТАНОВ

Досліджено вплив герпетичної інфекції на морфологію хоріальної тканини і стан тромбоцитів у вагітних. Виявлено пряму залежність загрози переривання вагітності від вмісту продуктів де-

градації фібрину в крові жінок з вірусом простого герпесу, вагітності, що не розвивається, — від зниження кількості тромбоцитів у крові. Показано, що вагітних з герпетичною інфекцією слід віднести до групи високого ризику; їм необхідне проведення лікувально-профілактичних заходів від початку гестаційного періоду.

Ключові слова: герпетична інфекція, вагітні, морфологія, хоріальна тканина, тромбоцити, група ризику.

### **THE INFLUENCE OF HERPETIC INFECTION ON CHORION TISSUE MORPHOLOGY AND THROMBOCYTE STATE IN PREGNANT**

A. V. ASKAROVA, S. N. SULTANOV

The influence of herpetic infection on chorion tissue morphology and thrombocytes state in pregnant was investigated. A direct correlation between the threat of miscarriage due to the presence of fibrin degradation products in the blood of the women with herpes simplex virus, non-developing pregnancy as a result of blood thrombocyte amount reduction was revealed. It was shown that the pregnant with herpetic infection should be considered a high risk group. They need therapeutic preventive measures from the gestation beginning.

Key words: herpetic infection, pregnant, morphology, chorion tissue, thrombocytes, risk group.

Поступила 27.12.2009