

УДК 611.013.85:616.98

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т. Н. МИРЗОЕВА

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика*

Проведено морфофункциональное исследование 59 плацент от родильниц с цитомегаловирусной инфекцией. Обнаружено, что плацентарные гормоны — хорионический гонадотропин и прогестерон — снижены у беременных с данной патологией. Это приводит к внутриутробной задержке развития плода и требует терапии данной инфекции до и во время беременности, а также в раннем неонатальном периоде у новорожденных.

Ключевые слова: морфофункциональные изменения плаценты, цитомегаловирусная инфекция, хорионический гонадотропин, прогестерон, противовирусная терапия.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная инфекционная болезнь человека, занимающая особое место среди внутриутробных инфекций. В большинстве случаев у иммунокомпетентных лиц инфекция протекает без клинических симптомов, в латентной форме. При иммуносупрессии, вызванной различными причинами, цитомегаловирус вызывает генерализованные формы заболевания. Беременность может быть фактором риска для реактивации латентной ЦМВИ [1]. Беременные женщины с высоким риском развития первичной ЦМВИ могут быть причиной последующего внутриутробного инфицирования последа и плода [2].

Известно, что при реактивации вирусной инфекции или первичном заражении во втором и третьем триместрах беременности в первую

очередь повреждается плацента и/или околоплодные оболочки. Одним из признаков развившейся внутриутробной инфекции является плацентит или хориоамнионит [3]. Цитомегаловирусные плацентиты описаны многими исследователями. В. Н. Серов с соавт. [4] выявили при гистологическом исследовании последов от серопозитивных женщин с ЦМВИ фибриноидный некроз ворсин базальной пластинки, кровоизлияния в межворсинчатое пространство, очаговые ишемические инфаркты.

Патологическая анатомия врожденной ЦМВИ, в том числе морфологические изменения в структурных элементах плаценты, наиболее полно представлены в работах В. А. Цинзерлинга и В. Ф. Мельниковой [5]. Авторы при гистологическом исследовании в строме ворсин вблизи сосудов

выявили лимфо-плазмоцитарные инфильтраты, некробиотические изменения, а также в некоторых случаях склероз ворсин. При гистохимическом исследовании обнаружены зерна гемосидерина. Характерные для ЦМВИ включения проявляются редко, обычно в эндотелиальных клетках и лишь изредка в трофобласте ворсин. K. Mühleman et al. [6] в строме ворсин, реже в синцитиотрофобласте и эндотелиальных клетках обнаружили цитомегаловирусные антигены.

Целью настоящего исследования явилась оценка морфофункционального состояния плаценты от женщин с ЦМВИ.

Основную группу составили 59 родильниц с ЦМВИ, которые были разделены на 3 подгруппы по степени снижения уровня гормонов в плазме крови в различные сроки беременности: 1-я подгруппа — 42, 2-я подгруппа — 9, 3-я подгруппа — 8 женщин.

В контрольную группу вошли 15 здоровых родильниц с физиологическим течением беременности. Диагноз ЦМВИ женщинам основной группы был поставлен во время беременности на основании иммуноферментного анализа крови по титрам JgM и JgG, а также при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) влагиалищного отделяемого.

Для исследования последов применяли следующие методы: макроскопический (определение состояния плаценты, плодных оболочек и пуповины), морфометрический (определение массы и размеров плаценты, удельной площади структурных изменений и патологических изменений плаценты), гистологический (морфологические особенности плаценты, выявленные при окрашивании препаратов гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону). Выявление функциональной активности плаценты во время беременности проводилось по определению плацентарных гормонов: хорионического гонадотропина (ХГ) и прогестерона (ПГ).

При исследовании плацент контрольной группы в ворсинчатой оболочке выявлены главные, промежуточные и терминальные ворсины. Вторичные ворсинки, отходящие от опорных, состоят из многочисленных мелких разветвлений. Основную часть хориальной оболочки составляют терминальные ворсины. Строма этих ворсин образована рыхлой тканью, поверхность которых покрыта однослойным трофобластическим эпителием. Волокнистый каркас стромы состоит из пучков переплетающихся коллагеновых, аргирофильных и очень тонких ретикулярных волокон, формирующих сетевидные структуры. Под трофобластическим эпителием терминальных ворсин локализованы сосуды синусоидального типа. Синцитиотрофобласт состоит из ядерных и безъядерных зон. В трофобластическом эпителии в участках скопления ядер выявлены синцитиальные пролиферативные узелки (СПУ), состоящие из гиперхромных ядер, располагающихся в нескольких слоях друг над другом и окруженных общей

мембраной. Безъядерные зоны синцития участвуют в формировании синцитиокапиллярных мембран (СКМ), образующихся за счет приближения синцитиального покрытия ворсин к плодовым капиллярам. Помимо компенсаторных реакций к концу беременности в плаценте происходят также инволютивно-дистрофические процессы. В базальной децидуальной оболочке в большинстве ворсин обнаружены фибриноидные изменения. В дистрофически измененных участках плаценты выявлено отложение солей кальция.

При морфологическом исследовании плацент от родильниц с ЦМВИ в 34 (57,6±6,4%) случаях в плодовых оболочках выявлены отек, очаги кровоизлияния, фибриноидные изменения в межворсинчатом пространстве, в 8 (13,6±4,5%) — некротические изменения, острые нарушения кровообращения, в 17 (28,8±5,8%) исследованиях превалировали воспалительные изменения.

У всех женщин с реактивацией инфекции в трофобластическом эпителии, эндотелиоцитах сосудов, амниоциальных эпителии, клетках базальной пластинки обнаружен гигантоклеточный метаморфоз. Гиперхромное, увеличенное по размеру ядро охватывает почти половину зараженных клеток. Ядро в большинстве случаев располагается эксцентрично. Базофильные ядерные включения очень интенсивно окрашены гематоксилином. В связи с этими изменениями ядер клетка напоминает совиный глаз. Выявлено в большей степени повреждение стромы ворсин по сравнению с трофобластическим эпителием. В строме обнаружены клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоидных, плазмоцитарных и макрофагальных клеток. Лимфоидные инфильтраты наблюдаются также в межворсинчатом пространстве. В некоторых наблюдениях преобладание в составе воспалительных инфильтратов сегментоядерных лейкоцитов и плазмочитов свидетельствует о наличии у родильниц урогенитальных инфекций. В этих случаях в строме ворсин наблюдается густое скопление клеток, которые блокируют сосуды трофобласта и затрудняют формирование СКМ.

При цитомегалии в ворсинчатом хорионе обнаруживаются как острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией, так и склероз ворсин. Склероз стромы ворсин сопровождается редукцией сосудов.

В 6 (10,2±2,2%) наблюдениях в некоторых участках ворсинчатого хориона обнаружены не соответствующие по структуре терминальные ворсины, которые содержат единичные узкие капилляры. Эпителиальный покров таких ворсин не развит, строма склерозирована. Склеротическим изменениям отдельных ворсин или полностью главных ворсин сопутствует редукция сосудов.

Результаты проведенного нами морфометрического исследования показывают, что у 23 (38,9±6,3%) женщин при ЦМВИ наблюдается активизация компенсаторно-приспособительных функций системы мать — плацента — плод, в связи

с чем структурные изменения в плаценте менее выражены: удельная площадь сосудистого русла плаценты увеличивается на $16,28 \pm 3,3\%$, количество ворсин с СПУ повышается на $65 \pm 5,3\%$. Однако количество ворсин с СКМ не отличалось от количества ворсин в плацентах здоровых родильниц контрольной группы — $19 \pm 4,2\%$. В 8 ($13,6 \pm 4,5\%$) наблюдениях слабая васкуляризация плаценты (удельная площадь сосудистой системы всех ворсин составила $8,76 \pm 2\%$) компенсировалась за счет увеличения количества ворсин с СКМ ($51 \pm 6,0\%$) и СПУ ($49 \pm 5,2\%$).

В структуре плаценты наряду с нормально развитыми ворсинками обнаружены также патологические варианты. В 21 ($35,6 \pm 6,3\%$) наблюдениях в структуре плаценты выявлены участки ворсин округлой формы, имеющее достаточно оформленную строму, покрытую трофобластическим эпителием различной толщины (рис. 1). Синцитиотрофобласт образует СПУ.

Строма сохраняет рыхлое строение, содержит фибробласты. Эти ворсины отличаются более плотным расположением. В большинстве наблюдений в дифференцированных промежуточных ворсинках выявлен компенсаторный ангиоматоз. Сужение межворсинчатых пространств и уменьшение диффузионной поверхности ворсин способствует развитию хронической гипоксии плода. В 5 ($8,4 \pm 2,1\%$) случаях в структуре плаценты преобладали недифференцированные промежуточные ворсины и в 8 ($13,6 \pm 4,5\%$) случаях наблюдалось диссоциированное развитие котиледонов. Типичным проявлением цитомегалии можно считать в разной степени выраженный базальный децидуит.

В базальной пластинке обнаружены отек и лимфоидный, плазмодитарный, моноцитарный инфильтраты (рис. 2).

В париетальной децидуальной оболочке выявлены лейкоцитарные инфильтраты преимущественно мононуклеарного характера, в половине случаев с заметной очаговой или диффузной примесью нейтрофилов. Клеточные инфильтраты обнаружены вокруг кровеносных сосудов или некротических очагов. Как оказалось, в некоторых образцах плаценты наблюдается картина экссудативного или продуктивного периваскулита, в отдельных

случаях с картиной панваскулита и некрозом стенок мелких кровеносных сосудов.

Некротические очаги окружены чаще полиморфноядерными лейкоцитами, наряду с этим встречаются преимущественно лимфоидные инфильтраты. При преобладании мононуклеарных лимфоидных и макрофагальных элементов в периваскулярных и в перинекротических инфильтратах происходит формирование очагов неспецифических гранулем. Частота обнаружения грануломатозных изменений при ЦМВИ в наших наблюдениях составляет $36,4 \pm 6,3\%$, а париетального децидуита — 100% случаев. В соответствии с полученными данными можно сделать вывод о том, что ЦМВИ приводит к снижению реакции иммунной системы вследствие развития иммунодефицитного состояния.

Результаты наших исследований показали, что ЦМВИ вызывает патологические изменения морфологии плаценты: появление цитомегалических клеток типа «совиный глаз», превалирование промежуточного варианта патологической незрелости хориальных ворсин, развитие воспалительных и дистрофических изменений в оболочках.

Плацента обеспечивает питание, рост, развитие и гомеостаз плода за счет секреции значительного количества гормонов белковой и стероидной природы. Благодаря эндокринной функции плаценты происходит регуляция обменных процессов во время беременности, обеспечивая условия для нормального развития плода. Наиболее информативными гормонами, отражающими состояние и функционирование системы мать — плацента — плод, являются ХГ и ПГ.

ХГ синтезируется в трофобластическом эпителии плацентарной ткани, стимулирует функциональную активность желтого тела, обеспечивая непрерывную продукцию стероидных гормонов — прогестеронов и эстрогенов, а также способствует торможению иммунологических реакций организма беременной, препятствуя отторжению плодного яйца. Имеются литературные данные о том, что ХГ обладает свойствами иммунодепрессанта в предотвращении иммунного конфликта и отторжения плодного яйца [7].

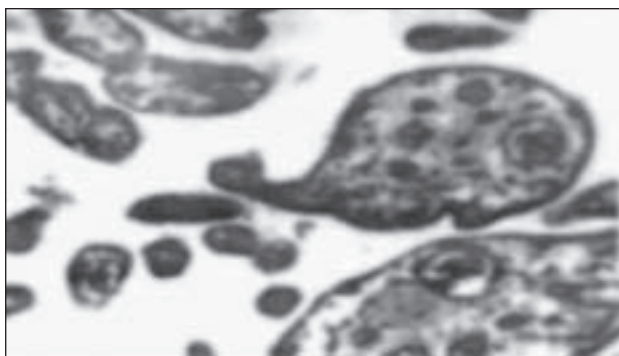


Рис. 1. Участок плаценты с промежуточно-зрелыми ворсинками при ЦМВИ. Окр.: гем.-эозин, $\times 250$

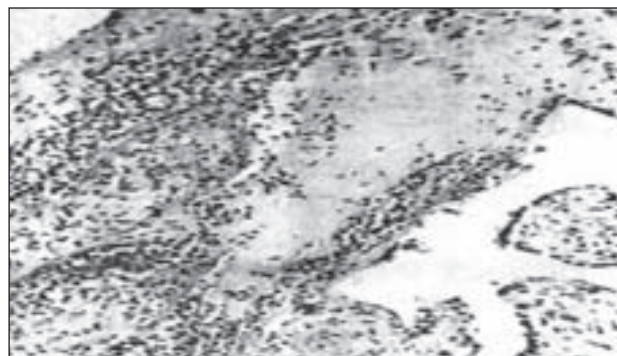


Рис. 2. Воспалительные инфильтраты в базальной оболочке при ЦМВИ. Окр.: гем.-эозин, $\times 100$

Согласно нашим исследованиям в контрольной группе женщин при физиологической беременности максимальный уровень ХГ в крови отмечался в сроках 8–10 нед — 50 200±1290 МЕ/л, во втором триместре беременности наблюдалось снижение концентрации этого гормона до 10 800±774 МЕ/л, в 28–32 нед повторно отмечалось повышение уровня ХГ до 17 300±976 МЕ/л, а накануне родов он снижался до 15 400±931 МЕ/л (табл. 1).

У 42 (71,2±5,3%) женщин 1-й подгруппы показатели в крови уровня ХГ в 8–10 нед беременности соответствовали показателям контрольной группы. С 16–22 нед происходило достоверное снижение ХГ до концентрации 9200±408 МЕ/л ($p < 0,05$). В 28–32 нед беременности при ЦМВИ отмечалось повышение ХГ по сравнению с 16–22 нед, однако показатели этого гормона были достоверно ниже контрольной группы здоровых женщин (основная группа — 16 800±576 МЕ/л, контрольная группа — 17 300±976 МЕ/л ($p < 0,01$)). Накануне родов уровень ХГ у женщин 1-й подгруппы соответствовал показателям 14 900±549 МЕ/л и сохранялась та же достоверная тенденция снижения этого гормона по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Незначительное снижение гормонов в крови мало влияло на рост и развитие плода. Вес новорожденных был в пределах нормы. В плаценте у 1-й подгруппы женщин выявлены инволютивно-дистрофические, а также воспалительные изменения.

У 9 (15,3±4,2%) женщин 2-й подгруппы в течение 8–10 нед беременности патологические отклонения ХГ в крови не выявлены. С 16–22 нед до конца беременности происходило достоверное снижение уровня ХГ на 29–33%. У женщин 2-й подгруппы в плаценте преобладали воспалительные изменения. У 6 из них отмечены преждевременные роды (34–36 нед беременности), у 3 — роды в срок. У 8 (13,5±4,5%) женщин 3-й подгруппы в 8–10 нед беременности концентрация гормонов в крови по сравнению с контрольной группой снизилась на 10% (основная группа — 45 140±664 МЕ/л, контрольная группа — 50 200±1290 МЕ/л). У 8 женщин 3-й подгруппы в плаценте обнаружены некротические изменения, острые нарушения кровообращения. Дети рождались в состоянии тяжелой асфиксии в 32–34 нед беременности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ЦМВИ, приводящая к морфологическим изменениям плаценты, вызывает ее гипофункцию по отношению к секреции ХГ.

Одним из наиболее важных гормонов, влияющих на развитие беременности, является ПГ. Под действием этого гормона происходит децидуальная трансформация эндометрия, подавление сократительной активности матки. Обладая иммуносупрессивным действием, ПГ влияет на подавление реакций отторжения плодного яйца [7]. На начальных этапах развития беременности основным источником ПГ является желтое тело беременности, развивающееся в яичнике. После 14–15 нед

Таблица 1

Концентрация ХГ в сыворотке крови здоровых беременных и женщин с ЦМВИ (МЕ/л) в различные сроки беременности

Срок беременности, нед	Контрольная группа, n = 15	Основная группа		
		1-я подгруппа, n = 42	2-я подгруппа, n = 9	3-я подгруппа, n = 8
8–10	50 200±1290	50 100±771	49 000±680**	45 140±664**
16–22	10 800±774	9200±408*	7668±380**, ***	6804±344**, ***
28–32	17 300±976	16 800±576**	11 764±544**, ***	10 380±532**, ***
38–40	15 400±931	14 900±549***	10 318±524**, ***	—

Примечание. Достоверность по сравнению с контрольной группой * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; достоверность по сравнению с 8–10 нед беременности *** $p < 0,001$.

Таблица 2

Концентрация ПГ в сыворотке крови здоровых беременных и женщин с ЦМВИ (МЕ/л) в различные сроки беременности

Срок беременности, нед	Контрольная группа, n = 15	Основная группа	
		1-я подгруппа, n = 42	2-я и 3-я подгруппы, n = 17
8–10	81,7±5,0	77,4±4,8*	70,5±4,6**
16–22	158,2±46,4	156,6±47,2	109,3±28,8**, ***
28–32	343,0±61,6	316,0±63,8*	233,2±42,3**, ***
38–40	568,3±64,6	541,8±65,8*	380,8±65,4**, ***

Примечание. Достоверность по сравнению с контрольной группой * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

беременности основную функцию в синтезе ПГ начинает выполнять плацента.

При исследовании ПГ в крови было выявлено, что с увеличением срока физиологической беременности концентрация гормона в плазме постепенно увеличивается и в III триместре достигает максимального уровня — с 16-й нед беременности по сравнению с 8–10-й нед увеличивается почти в два раза (с $81,7 \pm 5$ нмоль/л до $156,5 \pm 46,5$ нмоль/л), что по-видимому, связано с активацией его синтеза плацентой. Максимальной концентрации ПГ достигает в 38–40 нед беременности — $568 \pm 64,6$ нмоль/л (табл. 2).

У женщин основной группы во все сроки беременности уровень ПГ в крови по сравнению с контрольной группой достоверно снижался ($p < 0,05$). Однако в 16–22 нед показатели уровня ПГ у беременных 1-й подгруппы не отличались от уровня контрольной группы здоровых беременных, что свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях плаценты в период трансформации

ее из хориальной ткани. У 17 ($28,8 \pm 5,8\%$) женщин 2-й и 3-й подгрупп в течение 8–10-й нед беременности уровень ПГ в крови по сравнению с контрольной группой снизился на 13,7% (основная группа — $70,5 \pm 4,6$ нмоль/л, контрольная группа — $81,7 \pm 5,0$ МЕ/л/л), с 16-й нед до конца беременности — на 30–33%.

В результате проведенного исследования выявлено, что ЦМВИ, сопровождающаяся снижением уровня гормонов на 30–40% у беременных, нарушает морфологическую структуру плаценты, приводит к развитию плацентарной дисфункции и нарушению ее гормональной функции, что вызывает внутриутробную задержку развития плода и рождение детей с признаками антенатальной гипотрофии. В связи с чем необходимо проводить терапию этой инфекции до и во время беременности, а также в раннем неонатальном периоде у новорожденных, что позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Литература

1. Зазимко Л. А., Кузенкова А. В. Выявления острой цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин и новорожденных // «Человек и лекарство». Тез. докл.— М., 2000.— 120 с.
2. Долгушина Н. В., Макацария А. Д. Вирусные инфекции беременных. Рук. для врачей.— М.: Триада Х, 2004.— 144 с.
3. Аксенов О. А., Мельникова В. Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера // Арх. патологии.— 1999.— № 5.— С. 71–81.
4. Серов В. Н., Музыкантова В. С., Калашников В. Г. Врожденная цитомегалия — клинкоанатомическая характеристика // Акушерство и гинекология.— 1992.— № 3–7.— С. 33–36.
5. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. П. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений) Практ. рук.— СПб.: Элби, 2002.— 352 с.
6. Citomegalovirus infection of the placenta: an immunocitochemical study / K. Mühleman, R. R. Miller, L. Metlay, M. A. Meneque // Hum. pathol.— 1992.— Vol. 23.— P. 1234–1257.
7. Сидорова И. С., Макаров И. О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности.— М.: МИА, 2005.— 296 с.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ

Т. Н. МІРЗОЄВА

Проведено морфофункціональні дослідження 59 плацент від породіль з цитомегаловірусною інфекцією. Виявлено, що плацентарні гормони — хоріонічний гонадотропін та прогестерон — знижені у вагітних із зазначеною патологією. Це призводить до внутрішньоутробної затримки розвитку плоду і потребує терапії цієї інфекції до і під час вагітності, а також у ранньому неонатальному періоді у новонароджених.

Ключові слова: морфофункціональні зміни плаценти, цитомегаловірусна інфекція, хоріонічний гонадотропін, прогестерон, протівірусна терапія.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE PLACENTA AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

T. N. MIRZOYEVA

Morphofunctional investigation was performed on 59 placentas from women with cytomegalovirus infection. It was revealed that placenta hormones (chorionic gonadotropin and progesterone) are reduced in pregnant with this pathology. This results in intrauterine growth retardation and requires therapy for this infection before and during pregnancy as well as in early neonatal period of the newborns.

Key words: morphofunctional changes of the placenta, cytomegalovirus infection, chorionic gonadotropin, progesterone, antiviral therapy.

Поступила 22.02.2010