

УДК 618.36:612.433.664]616-036.65(616.98:578.825.12)

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ НА РАННИХ ЭТАПАХ ГЕСТАЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И НАРУШЕНИИ ОБМЕНА ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛАКТОГЕНА**М.Т.Луценко, И.А.Андриевская***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ***675000, Russian Federation*

У женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией в стадии обострения, чья беременность закончилась медицинским абортom при сроке гестации 6-8 недель (25 случаев), а также с преждевременными родами при сроке гестации 35-37 недель (25 случаев), определена морфологическая структура плаценты и сосудов фетоплацентарного комплекса, установлен уровень плацентарных гормонов (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол). При исследовании плацент от женщин с начавшимся самопроизвольным абортom при сроке гестации 6-8 недель, выявлено недоразвитие эмбриотрофа, некроз большинства вторичных ворсин, недостаточная васкуляризация ворсин. В периферической крови женщин данной группы определялся достоверно низкий уровень плацентарного лактогена ($p < 0,001$). Морфологическая структура плацент от женщин с преждевременными родами при сроке гестации 35-37 недель характеризовалась инволютивно-дистрофическими изменениями ворсин, которые в большинстве случаев были некротизированы, а также дедифференцировкой эндотелия кровеносных сосудов. На протяжении всей беременности в периферической крови таких женщин сохранялся низкий уровень плацентарного лактогена ($p < 0,001$), прогестерона ($p < 0,001$) и эстриола ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на роль цитомегаловирусной инфекции в формировании дистрофических изменений ворсинчатого хориона, недостаточности плацентарного кровообращения и гормонообразовательных процессов, что на ранних сроках гестации увеличивало риск развития самопроизвольного аборта, а на более поздних сроках приводило к преждевременным родам.

Ключевые слова: плацентарный лактоген, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

SUMMARY**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF PLACENTA AT EARLY STAGES OF GESTATION AT THE EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN AND METABOLIC IMBALANCE OF PLACENTAL LACTOGEN****M.T.Lutsenko, I.A.Andrievskaya***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,*

A morphological structure of placenta and of vessels of fetoplacental complex was detected in women with the exacerbation of chronic cytomegalovirus infection whose pregnancy ended with the abortion at the gestation of 6-8 weeks (25 cases) and also with premature birth at the gestation of 35-37 weeks (25 cases); the level of placental hormones (placental lactogen, progesterone, estriol) was also identified. Under the study of placentas from women with premature birth at the gestation of 6-8 weeks the hypoplasia of embryotroph, necrosis of the majority of secondary villi, insufficient vascularisation of villi were revealed. In the peripheral blood of women of this group there was a low level of placental lactogen ($p < 0,001$). A morphological structure of placentas from women with premature birth at the gestation of 35-37 weeks was characterized with involutory-dystrophic changes of villi, which in most cases were necrotized, and with dedifferentiation of blood vessels endothelium. During the whole period of gestation in the peripheral blood of such women there was a low level of placental lactogen ($p < 0,001$), progesterone ($p < 0,001$) and estriol ($p < 0,001$). The obtained data suggest the role of cytomegalovirus infection in the formation of dystrophic changes of chorionic villi, insufficiency of placental blood circulation and hormonogenic processes, which at early stages of gestation increased the risk of spontaneous abortion and at the late stages of gestation it caused premature birth.

Key words: placental lactogen, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Плацентарный лактоген (Human placental lactogen) — гликопротеид с молекулярным весом 22 кДа. Он представляет полипептидный белок, который является активным метаболическим гормоном, схожим по функции с пролактином и соматотропином [4]. Плацентарный лактоген играет важную роль в сохранении беременности за счет своего лютеотропного эффекта. При беременности продукция плацентарного лактогена превышает в 100 раз секрецию гипофизарного соматотропного гормона.

Плацентарный лактоген синтезируется трофобластом с пятой недели беременности [5]. В I триместре беременности при развитии плацентарной недостаточности уровень плацентарного лактогена значительно снижается [2]. Низкие значения его концентрации являются накануне гибели эмбриона и за 1-3 дня до самопроизвольного выкидыша [1]. В более поздние сроки гестации недостаточность плацентарного лактогена проявляется хронической внутриутробной гипо-

ксий и синдромом задержки роста плода [3]. При гипоксии плода концентрация этого гормона в крови снижается почти в три раза. При снижении плацентарного лактогена на 50% от нормы прогнозируется угроза для развития плода, а при 80% – гибель [6]. Очень опасным для формирования плода является сочетанная недостаточность плацентарного лактогена и эстриола, отражающего состояние плаценты и плода в целом [6, 7, 8]. До настоящего времени данных, касающихся изучения взаимного влияния недостаточности выработки плацентарного лактогена и изменений морфоструктуры плаценты и сосудистого русла ворсин при обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в период беременности нет.

Целью работы явилась оценка морфоструктуры плаценты и сосудов фетоплацентарного комплекса при сроке гестации 6-8 недель и 35-37 недель с учетом показателей плацентарного лактогена, прогестерона и эстриола при обострении хронической ЦМВИ у беременных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 беременных с хронической ЦМВИ в стадии обострения (основная группа), в том числе 25 женщин с начавшимся самопроизвольным абортom, который был произведен при сроке гестации 6-8 недель, и 25 беременных с преждевременными родами при сроке 35-37 недель. Контрольную группу составили 40 женщин на тех же сроках гестации с физиологическим течением беременности без указанной патологии. У беременных основной группы ЦМВИ симптоматически проявлялась в виде острого респираторного заболевания, сопровождающегося ринофарингитом. Клинический диагноз обострения ЦМВИ устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%, а также ДНК цитомегаловируса (ЦМВ). Все исследования выполнены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №266 от 19.06.03 МЗ и СР РФ.

Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса авидности осуществлялись методами иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat Fax 2100 (США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции проводили на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва). Содержание плацентарного лактогена в периферической крови беременных определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест систем производства «DRD» (США). Эстриол и прогестерон выявляли с помощью наборов ЗАО НВО «Иммунотех» (Москва).

Морфологические исследования плаценты прово-

дили на полутонких срезах, окрашенных толудиновым синим, ализциановым синим по Стивдену, а также по Ван Гизону. Апоптотические изменения ядер трофобласта определяли с использованием программы Bio Vision (США).

Все расчеты производились с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что обострение ЦМВИ при 6-8 неделях гестации сопровождалось нарушением имплантации зародыша в слизистую оболочку матки, что проявлялось в задержке формирования эмбрионального ложа (рис. 1а). На полутонких срезах выявлялось незначительное количество тканевой жидкости и крови, необходимых для образования эмбриотрофа (рис. 1а). Трофобластические тяжи в увеличенном количестве разрастались в децидуальной оболочке. Формирующиеся при этом вторичные ворсинки содержали мезенхиму, слабо дифференцирующуюся в сторону образования кровеносных сосудов (рис. 1б), что способствовало формированию циркуляторных расстройств. В синцитиотрофобласте и цитотрофобласте обнаруживалось большое число ядер в состоянии апоптоза (рис. 1б). Более того, при гистологическом исследовании таких плацент отмечалось изменение синтеза соединительнотканых элементов стромы большинства ворсин, что проявлялось в повышении реакции на гликозаминогликаны и приводило к разрушению трофобластических элементов с развитием некроза ворсин (рис. 1в).

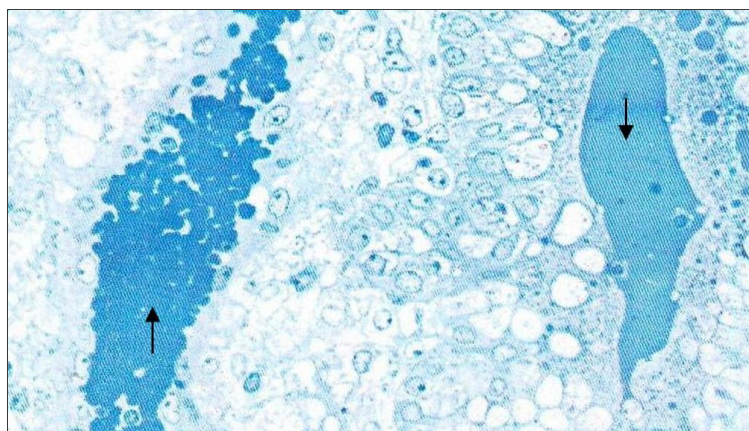
Одновременно в периферической крови беременных данной группы определялось снижение уровня плацентарного лактогена до $0,1 \pm 0,009$ мг/мл (контроль – $0,5-1,0$ мг/мл).

Следовательно, установленные деструктивные изменения ворсин плаценты при низком уровне плацентарного лактогена в периферической крови беременных данной группы можно рассматривать как прогностические критерии раннего самопроизвольного аборта.

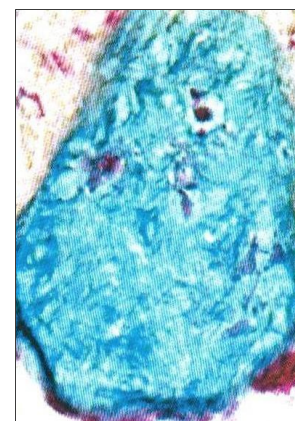
С другой стороны, если уровень плацентарного лактогена в периферической крови беременных сохранялся на всем протяжении гестации на низком уровне и к 35-37 неделям не превышал $150,5 \pm 7,3$ нмоль/л (контроль – $244,2 \pm 8,6$ нмоль/л; $p < 0,001$), а уровень эстриола и прогестерона снижался, соответственно, до $13,98 \pm 1,05$ пг/мл (контроль – $28,0 \pm 1,75$ пг/мл; $p < 0,001$) и до $96,01 \pm 2,3$ нмоль/л (контроль – $190,0 \pm 1,85$ нмоль/л; $p < 0,001$), то в плаценте сохранялась выраженная недостаточность компенсаторно-адаптивных реакций, которая проявлялась на уровне трофобластического компонента и сосудистого русла ворсин. Кровеносные сосуды претерпевали изменения в сторону дедифференцировки эндотелия. Эндотелиальные клетки отры-

вались в просвет сосуда, приобретая звездчатый вид (рис. 2а). Большинство из них отрывались от стенки сосуда, и закрывали его просвет (рис. 2б). В соединительной ткани ворсинок выявлялось большое количе-

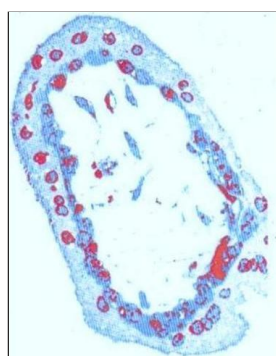
ство макрофагов и клеток Кашенко-Гофбауэра (рис. 2в). В большинстве терминальных ворсин отмечалось нарушение синтеза соединительнотканых элементов стромы с развитием некроза (рис. 2г).



а



б



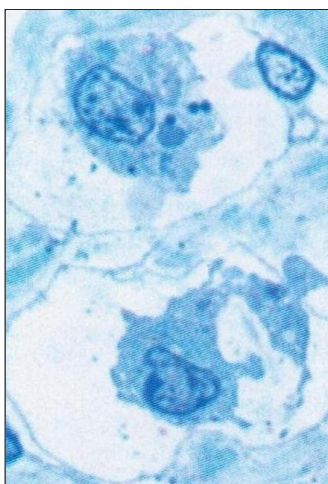
в

Рис. 1. Плацента женщины при сроке гестации 6-7 недель с ЦМВИ в стадии обострения, медицинский аборт.

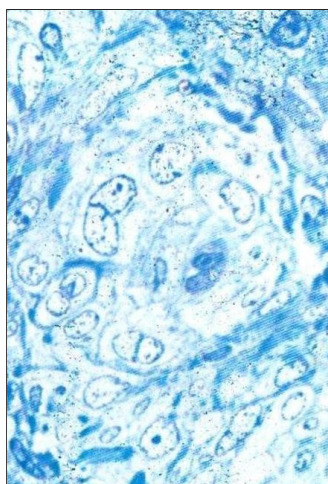
а – формирование эмбрионального ложа и эмбриотрофа в слизистой оболочке матки. Задержка слияния кровеносных элементов (↑) и тканевой жидкости (↓). Окраска толуидиновым синим. Увеличение: 10×100.

б – вторичная ворсинка. Задержка дифференцировки мезенхимы в кровеносные сосуды. Гибель ядер трофобласта. Увеличение: 10×100. Обработка по программе «Bio Vision».

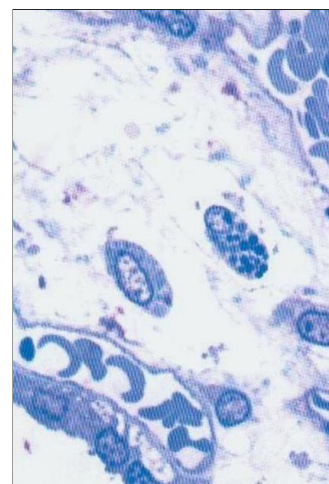
в – некроз вторичной ворсинки. Окраска альциановым голубым по Сидд-мену. Увеличение: 10×100.



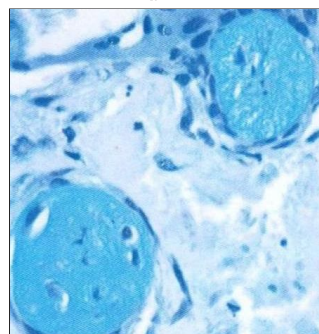
а



б



в



г

Рис. 2. Плацента женщины при сроке гестации 35-37 недель с ЦМВИ в стадии обострения, преждевременные роды. Полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим.

а – ворсинка плаценты при сохранении низкого уровня плацентарного лактогена в третьем триместре гестации. На фоне обострения ЦМВИ клетки эндотелия отрываются во внутрь сосуда, приобретая звездчатый вид. Увеличение: 10×100.

б – заполнение просвета сосуда эндотелиальными клетками. Увеличение: 10×100.

в – в ворсинках много клеток Кашенко-Гофбауэра. Увеличение: 10×100.

г – некроз ворсинок плаценты. Увеличение: 10×40.

Таким образом, ЦМВИ у беременных на ранних сроках гестации вызывает нарушение гормонообразовательной функции, а также воспалительные и дегенеративные изменения в ворсинчатом хорионе и сосудах эндометрия, что приводит к нарушению гемодинамики, задержке инвазии трофобласта, частичной гибели клеток и тканей плаценты, самопроизвольному аборт. При сохранении беременности, которая протекала на фоне гормональной дисрегуляции и закончилась преждевременными родами, ЦМВ вызывал развитие патоморфологических нарушений в плаценте и, особенно, в кровеносных сосудах, что приводило к циркуляторным расстройствам, снижая, тем самым, поступление к плоду кислорода, энергетических и пластических материалов. Такие нарушения становятся вероятной причиной развития хронической внутриутробной гипоксии и синдрома задержки роста плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при различной степени тяжести // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* 2004. Т.3, №. 2. С.7–13.
2. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Плацентарная недостаточность при гестозе // *Акуш. и гин.* 1999. №1. С.11–16.
3. Плацентарная недостаточность / Г.М.Савельева [и др.]. М.: Медицина, 1991. 276 с.
4. Brooks C.L. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor // *Endocr. Rev.* 2012. Vol.33, №4. p. 504–525.
5. Formation of bovine placental trophoblast spheroids / J.D.Haeger [et al.] // *Cell. Tissues Organs.* 2011. Vol.193, №4. P.274–284.
6. Handwerger S., Freemerk M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* 2000. Vol.13, №4. P.343–356.
7. Soares M.J. The prolactin and growth hormone families: pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004. №2. P.51.
8. Wu A.H.B. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. USA: Saunders, 2006. 1856 p.

REFERENCES

1. Afanas'eva N.V., Strizhakov A.N. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2004; 3(2):7–13.
2. Radzinskiy V.E., Ordians I.M. *Akusherstvo i ginekologiya* 1999; 1:11–16.
3. Savel'eva G.M., Fedorova M.V., Klimenko P.A., Sichinava L.G. *Platsentarnaya nedostatochnost'* [Placental insufficiency]. Moscow: Meditsina; 1991.
4. Brooks C.L. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocr. Rev.* 2012; 33(4):504–525.
5. Haeger J.D., Hambruch N., Dilly M., Froehlich R., Pfarrer C. Formation of bovine placental trophoblast spheroids. *Cell. Tissues Organs* 2011; 193(4):274–284.
6. Handwerger S., Freemerk M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* 2000; 13(4):343–356.
7. Soares M.J. The prolactin and growth hormone families: pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004; 2:51.
8. Wu A.H.B. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed. USA: Saunders; 2006.

Поступила 18.09.2013

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель лаборатории механизмов

этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAMS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru