УДК 618.36-06:578.825.12

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РАННИХ ЭТАПАХ ГЕСТАЦИИ

О.П.Бабенко

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить изменения в плаценте при активации цитомегаловирусной инфекции у женщин на ранних сроках гестации. Изучены особенности морфофункционального состояния плаценты в сопоставлении с уровнем α-фетопротеина у 20 женщин с активной формой хронической цитомегаловирусной инфекции (подтвержденной наличием в сыворотке крови IgM или четырехкратного и более роста титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%), чья беременность закончилась медицинским абортом на сроке 8-10 недель. Контрольную группу составили 16 практически здоровых серонегативных к цитомегаловирусу женщин на тех же сроках гестации. Гистологическое исследование плацент позволило выявить нарушение трансформации цитотрофобластических элементов в синцитиотрофобласт, задержку дифференцировки мезенхимы в сторону образования эндотелия кровеносных сосудов, дистрофические изменения структур хориона (фиброз, некроз стромы ворсин). В материнской части плаценты наблюдались дегенеративные изменения, обусловленные десквамацией эпителия и некрозом подэпителиального слоя. Спиральные артерии в большинстве случаев были спазмированны. Важной причиной гестационных нарушений дифференцировки структур трофобласта и эндометрия при реактивации цитомегаловирусной инфекции является подавление продукции α-фетопротеина, о чем достоверно свидетельствовал его низкий уровень в крови женщин с медицинским абортом на сроке 8-10 недель гестации в сравнении с показателем в контрольной группе (8,0±0,6 и 15,2±1,2 МЕ/мл, соответственно, p<0,001). Результаты указывают на значимую роль цитомегаловирусной инфекции в формировании дистрофических изменений ворсинчатого хориона, недостаточности маточного кровообращения и угрозе прерывания беременности на ранних этапах гестации.

Ключевые слова: морфофункциональные нарушения, плацента, цитомегаловирусная инфекция.

SUMMARY

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLACENTA AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ACTIVATION DURING EARLY STAGES OF GESTATION

O.P.Babenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The aim of the research is to identify the changes in placenta at the activation of cytomegalovirus infection in women at early stages of gestation. We have studied the features of morphofunctional state of placenta in comparison with α-fetoprotein in 20 women with the active form of chronic cytomegalovirus infection (confirmed by the presence of IgM in the blood serum or four times and more IgG antibodies titer growth in paired serums in dynamics in 10 days and by the presence of avidity index of more than 65%) who had a medical abortion at 8-10 weeks of pregnancy. The control group included 16 practically healthy seronegative to cytomegalovirus women at the same period of gestation. The histological research of placentas allowed to identify the disturbances of cytotrophoblastic elements transformation into syncytiotrophoblast, the delay of mesenchyme differentiation towards the formation of blood vessels endothelium, dystrophic changes of chorion structure (fibrosis, villi stroma necrosis). There were also degenerative changes in the maternal part of placenta conditioned by epithelium desquamation and subepithelial layer necrosis. Spiral arteries in most cases were spasmed. The suppression of α-fetoprotein production is a very important cause of identified gestation disturbances of trophoblast structures and endometrium differentiation at reactivation of cytomegalovirus infection. This is proved by its low level in the blood of women aborted at 8-10 weeks of gestation in comparison with the parameters in the control group (8.0±0.6 and 15.2±1.2 ME/ml, respectively, p<0.001). The obtained results prove the significant role of cytomegalovirus infection in the formation of dystrophic changes of chorion villi, insufficiency of uterine blood flow and the threat of abortion at early stages of gestation.

Key words: morphofunctional disturbances, placenta, cytomegalovirus infection.

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен среди людей, к возрасту 35-40 лет почти у 50% обследованных лиц выявляются антитела к ЦМВ [1, 2]. Одной из причин заражения является внутриутробное инфицирование – около 2,5% всех новорожденных уже имеют вирус при рождении и еще 3,5% всех новорожденных инфицируются в перинатальный период [9].

Внутриутробное инфицирование ЦМВ обычно происходит трансплацентарно, хотя возможна и восходящая инфекция из шейки матки [3, 6]. Около 5% всех новорожденных заражаются ЦМВ во время родов или позже через грудное молоко [10]. При наличии цито-

мегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в половых путях матери на момент родов, 45-55% новорожденных будут инфицированы в течение трех месяцев после рождения [4, 5]. Наиболее тяжелые последствия врожденной ЦМВИ наблюдаются при заражении вирусом в I-II триместрах гестации, что приводит к гибели зародыша, выкидышам, формированию системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями, порокам развития на органном или клеточном уровнях [7]. При инфицировании плода в III триместре новорожденный может не иметь симптомов инфекции, но в сыворотке часто обнаруживается IgM [5]. Отсутствие симптомов еще не означает дальнейшего благополучия. При внутриутробном заражении впоследствии погибает до 20-30% детей.

Прогрессирующая у новорожденного ЦМВИ может привести к патологии центральной нервной системы, атрофии зрительного нерва, отставании в умственном развитии. Для ранней диагностики нарушений необходимо иметь представление о пренатальных показателях ультразвукового исследования, амниоцентеза. При ультразвуковом исследовании можно обнаружить микро- и гидроцефалию, кистозные изменения и очаги кальцификации в перивентрикулярной зоне мозга. Повреждается печень, селезенка, надпочечники, страдает плацента, как ворсинчатая, так и материнская часть.

Цель исследования – установить характер изменений в плаценте женщин с активной формой ЦМВИ на ранних сроках гестации.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе научной лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких» Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, гинекологического отделения №1, 2 МБУЗ «Городская клиническая больница» г. Благовещенска. 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», утвержденными Приказом МЗ и СР РФ №266 от 19.06.03.

Обследовано 20 женщин с активной формой хронической ЦМВИ, что подтверждалось наличием в сыворотке крови IgM или четырехкратного и более роста титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%, чья беременность закончилась медицинским абортом на сроке 8-10 недель (основная группа), и 16 практически здоровых серонегативных по ЦМВ женщин на тех же сроках гестации (контрольная группа). Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител (IgM, IgG), индекса авидности осуществлялись методами иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat-Fax 2100 (США) с использованием тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявление ДНК ЦМВ проводили методами полимеразной цепной реакции на детектирующем амплификаторе ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва). Содержание α-фетопротеина определяли иммуноферментным методом в периферической крови беременных с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

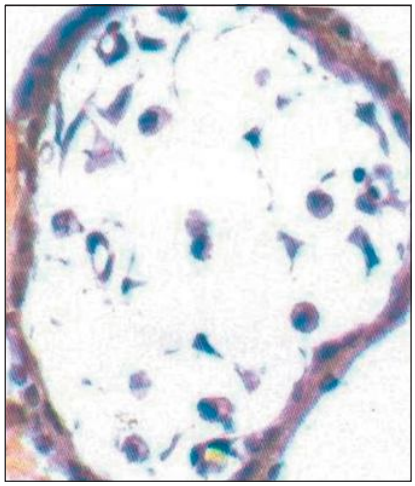
Строение ворсинок и материнской части плаценты изучали на гистологических срезах. После депарафинизации срезы окрашивали гематоксилином Бёмера и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Гликозаминогликаны окрашивали альциановым синим по Стидмену. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим.

Статистическая обработка данных осуществлялась стандартными методами вариационной статистики с помощью «Автоматизированной системы диспансеризации» (правообладатель ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2005 г., версия 2.5).

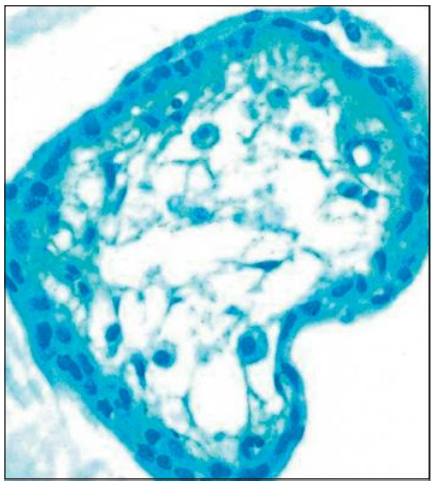
Результаты исследования и их обсуждение

Активация хронической ЦМВИ наиболее опасна в первые недели гестации. Зародыш, попадая на слизистую оболочку матки, должен закрепиться в ней и получить необходимое питание, чтобы успешно пройти первые стадии дифференцировки трофобласта и формирования вторичных ворсинок. Большое значение в данный период отводится α-фетопротеину, который в основном синтезируется висцеральной энтодермой желточного мешка и печенью эмбриона. α-фетопротеин секретируется в кровь плода, где к 12-16 неделям внутриутробного развития его концентрация достигает максимальных значений – 10 нг/мл. После этого уровень α-фетопротеина начинает снижаться, составляя к моменту рождения 0,1 нг/мл. Также показано, что α-фетопротеин обладает способностью регулировать пролиферацию и дифференцировку эмбриональных клеток, клеток плаценты, особенно мезенхимы при формировании сосудов ворсинок, и матки [8].

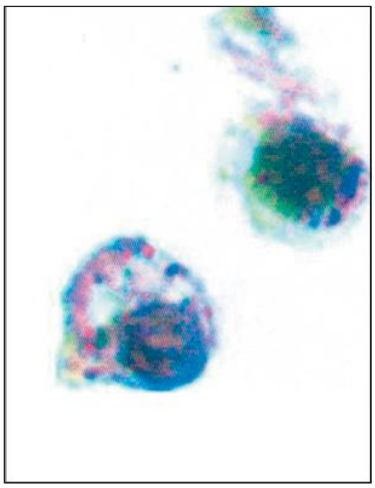
В результате нашего исследования установлено, что активация хронической ЦМВИ на 5-6 неделе гестации, которая ассоциировалась с ростом титра антител IgG в динамике через 10 дней до 1:800, сопровождалась значительным снижением (на 47%) уровня α-фетопротеина в крови женщин основной группы в сравнении с контрольной (8,0±0,6 и 15,2±1,2 МЕ/мл, соответственно, $p<0,001$). Это отражалось на формировании кровеносных сосудов в ворсинках хориона. Так, подавляющее число ворсинок было представлено недифференцированной мезенхимой, и лишь изредка в них можно было увидеть 1-2 кровеносных сосуда (рис. 1 а, б). При нарушении дифференцировки клеток трофобласта и мезенхимы, наблюдаемых при активации ЦМВИ, параллельно отмечалось снижение кровоснабжения плаценты со стороны маточных артерий (рис. 3 а, б), что приводило к формированию недостаточности первой волны инвазии трофобласта в эндометрий матки. Место имплантации эмбриона плохо снабжалось эмбриотрофом, что способствовало нарушению развития вторичных ворсинок. Также отмечалась задержка трансформации ворсинчатого трофобласта на наружный синцитиотрофобластический слой и внутренний слой цитотрофобласта.



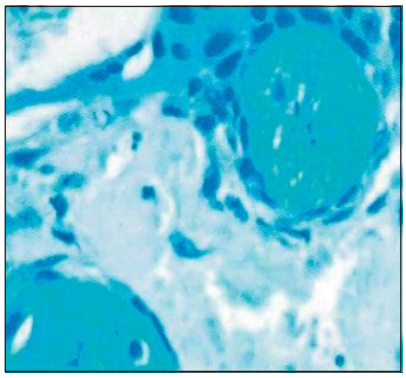
а



б



в



г

Рис. 1. Плацента женщин основной группы (титр антител к ЦМВ IgG 1:800), беременность 8 недель, медицинский аборт.

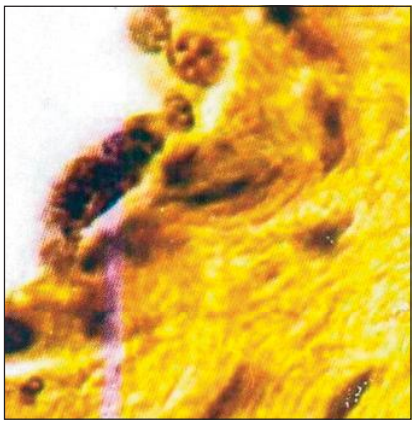
а – задержка формирования кровеносных сосудов. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 400.

б – увеличение числа макрофагов. Полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: 400.

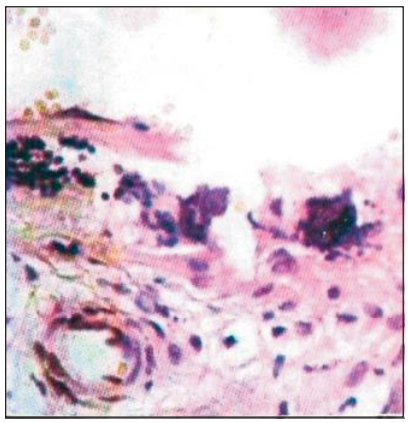
в – макрофаги – клетки Кащенко-Гофбауэра. Увеличение: 1000.

г – погибшие ворсинки. Полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим. Увеличение: 400.

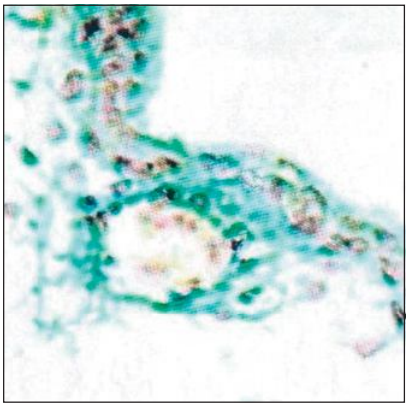
а



б



в



г

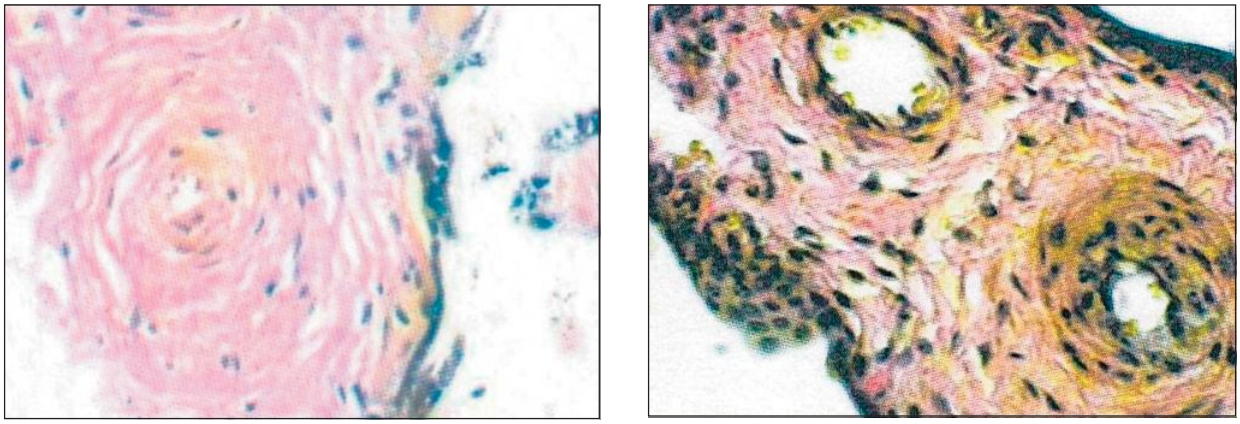
Рис. 2. Плацента женщин основной группы (титр антител к ЦМВ IgG 1:800), беременность 8 недель, медицинский аборт.

а – плацента женщины из контрольной группы (беременность без осложнений). Эпителий материнской части без изменений. Увеличение: 400.

б – нарушение строения эпителия материнской части плаценты. Увеличение: 400.

в – десквамация эпителия материнской части плаценты. Под эпителием отчетливо выступают очаги некроза. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: 400.

г – низкая интенсивность окраски на гликозаминогликаны. Увеличение: 400



а б

Рис. 3. Материнская часть плаценты женщин основной группы (титр антител к ЦМВ IgG 1:800), беременность 8 недель, медицинский аборт.

а – маточная артерия спазмирована. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 400.

б – интенсивное разрастание соединительной ткани. Просвет маточных артерий сужен. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 400.

Таким образом, активация ЦМВИ на ранних этапах гестации приводит к нарушению кровоснабжения плаценты со стороны маточных артерий, задерживает процесс формирования эмбриотрофа, а также уменьшает выработку плодом α-фетопротеина. В результате формируются условия для задержки трансформации цитотрофобластических элементов в синцитиотрофобласт и дифференцировки мезенхимы в сторону образования кровеносных сосудов, что приводит к массовой гибели ворсинок и угрозе прерывания беременности.

Более того, в условиях недостаточности инвазии трофобласта и васкуляризации ворсин, которая проявлялась нарушением дифференцировки мезенхимальных элементов в эндотелиальные клетки, наблюдалось нарастание дегенеративных процессов в формирующихся ворсинках. Синцитиотрофобласт не развивался и превращался в гиалиноподобную оболочку (рис. 1 а). Клетки цитотрофобласта увеличивались в размерах и отторгались от внутреннего слоя (рис.1 б). Мезенхимальные элементы округлялись с последующей дифференцировкой в макрофагальные клетки Кащенко-Гофбауэра (рис. 1 а, б, в), принимая участие в утилизации продуктов распада тканевых элементов погибающих ворсинок. К 9-10 неделе развития многие ворсинки замещались соединительнотканными элементами – отмечался фибринолиз (рис. 1 г). В материнской части плаценты клетки эпителия, выстилающие лакуны, слущивались с образованием участков, состоящих из некротизированных клеток (рис. 2 б, в). В соединительной ткани материнской части плаценты появлялись очаги некроза. Дегенеративные изменения, возникающие в тканях плаценты, делают невозможным процесс имплантации эмбриона, что и приводит к его самопроизвольному отторжению (выкидышу).

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных поражений головного мозга / Н.Н.Володин [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000. №4. С.13–16.

2. Выдумкина С.П., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп // Вопр. вирусол. 1999. №1. С.19–21.

3. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения / Л.Н.Гусева [и др.] // Дет. инфекц. 2003. №1. С.57–61.

4. Клинико-лабораторные аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / Т.И.Долгих [и др.] // Педиатрия. 2001. №5. С.43–46.

5. Ковалева Т.А. Факторы риска инфицирования цитомегаловирусом плода, новорожденных и детей первого года жизни // Сиб. мед. журн. 1998. Т.13, №1-2. С.36–39.

6. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Штыкунова Е.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии: пособие для врачей / под ред. В.Н.Серова. М., 2000. 40 с.

7. Луценко М.Т. Цитомегаловирусная инфекция // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.131–136.

8. Молдогазиева Н.Т., Терентьев А.А. Альфа-фетопротеин и факторы роста. Структурно-функциональные взаимоотношения и аналогии // Успехи биол. химии. 2006. Т.46. С.99–148.

9. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2005. №5. С.27–33.

10. Castillo J.P., Kowalik T.F. HCNV infection: modulating the cell cycle and cell death // Int. Rev. Immunol. 2004. Vol.23, №1-2. P.113–139.

REFERENCES

1. Volodin N.N., Sornyushin M.A., Medvedev M.I., Gorbunov A.V. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*

2000; 4:13–16.

2. Vydumkina S.P., Zazimko L.A., Kuzenkova A.B. *Voprosy virusologii* 1999; 1:19–21.

3. Guseva L.N., Rogova L.A., Egorova N.Yu., Balashova T.B. *Detskie infektsii* 2003; 1:57–61.

4. Dolgikh T.I., Chereshnev V.A., Dolgikh D.V., Gashina E.V. *Pediatriya* 2001; 5:43–46.

5. Kovaleva T.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 1998; 13(1-2):36–39.

6. Kuz'min B.H., Muzykantova B.C., Shtykunova E.B. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya v akusherstve i perinatologii* [Cytomegalovirus infection in obstetrics and perinatology]. Moscow; 2000.

7. Lutsenko M.T. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2012; 44:131–136.

8. Moldogazieva N.T., Terent'ev A.A. *Uspekhi biologicheskoy khimii* 2006; 46:99–148.

9. Cheshik S.G., Kisteneva L.B., Stakhanova V.M. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2005; 5:27–33.

10. Castillo J.P., Kowalik T.F. HCNV infection: modulating the cell cycle and cell death. *Int. Rev. Immunol.* 2004; 23(1-2):113–139.

Поступила 07.02.2013

Контактная информация
Ольга Петровна Бабенко,
аспирант,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.
E-mail: olga2274.74@yandex.ru
Correspondence should be addressed to
Ol'ga P. Babenko,
MD, Postgraduate student,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: olga2274.74@yandex.ru