

ОСОБЕННОСТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ И ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ВТОРОГО ТИПА ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*[А. П. Надеев, М. А. Травин, А. Н. Дробинская, М. А. Карпов, Н. В. Телятникова,
В. А. Жукова, Е. Е. Романов](#)*

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Цель исследования: изучить экспрессию белков ЦМВ и ВПГ-2 в различных структурах плаценты у женщин с хронической урогенитальной инфекцией. *Материалы и методы.* Исследовали материал, полученный от 12-ти плацент женщин с урогенитальной инфекцией. Материал разделили на 2 группы: 1-ю составили женщины с воспалительными вирусными изменениями в плаценте, вызванными ВПГ-2, во 2-ю группу вошли женщины с воспалительными изменениями, обусловленными ЦМВ. Полученные результаты показали, что уменьшение экспрессии вирусов ЦМВ и ВПГ-2 от децидуальных клеток базальной пластины к клеткам стромы и эндотелиоцитам капилляров терминальных ворсин обусловлено защитной функцией плаценты по отношению к плоду. Выраженная экспрессия белков ВПГ-2 в эндотелии сосудов опорных и терминальных ворсин, а белков ЦМВ — в стромальных клетках обоих типов ворсин свидетельствует о повышенном риске проникновения возбудителей в организм плода с развитием врожденных герпетической и цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: плацента, вирусы цитомегалии, вирус простого герпеса 2 типа, локализация, доношенная беременность.

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-37, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Травин Михаил Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: mtravin@mail.ru

Дробинская Алла Николаевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», e-mail: nadeevngma@mail.ru

Карпов Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-37

Телятникова Наталья Викторовна — врач-акушер-гинеколог ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи № 3», e-mail: nadeevngma@mail.ru

Жукова Валентина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-37

Романов Евгений Евгеньевич — студент 3-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: nadeevngma@mail.ru

Введение. Актуальной проблемой перинатологии остаются внутриутробные инфекции (ВУИ). В структуре перинатальной летальности инфекционная патология составляет от 11 до 45 % потерь, мертворождаемость при ВУИ может достигать 14,9-16,8 % [9, 11]. Так, в г. Санкт-Петербурге в период с 1982 по 1986 год частота ВУИ составила 28,1 % с учетом посмертного микробиологического исследования, занимая 3-е место после острых респираторных заболеваний и врожденных пороков развития, в 1992 году — 27,2 %, 1993 году — от 13 до 63,6 %, в 1999 году — 26,6 %, а в качестве основного заболевания — 17,5 % [11]. Наблюдения свидетельствуют о том, что под диагнозами «Асфиксия» и «Родовая травма центральной нервной системы» нередко скрывается инфекционная патология, поскольку ВУИ часто развиваются с клинической картиной гипоксического состояния [2].

Существенную роль в антенатальной патологии играет ВУИ, возбудители которой способны преодолевать плацентарный барьер, что в дальнейшем приводит к развитию патологии плаценты и плода. Поражения плода могут быть вызваны различными микроорганизмами: 28-ю видами бактерий, вирусами, микоплазмами, хламидиями, бактериями, 6-ю видами грибов, 4-мя видами простейших, паразитами. К безусловным антенатальным возбудителям относят вирусы краснухи, простого герпеса, коксаки, гепатита В, цитомегаловирусы, аденовирус 7, листерии, трепонема, микобактерии, хламидии, коли-инфекция, клебсиеллы, стрептококки группы В, токсоплазмы, плазмодии, грибы рода *Candida albicans* [3].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) встречается в 1-4 % случаев от общего числа внутриутробно инфицированных новорожденных [11, 13, 16]. Инфицирование ЦМВ и ВПГ-2 на ранних сроках беременности может привести к прерыванию беременности, формированию врожденных пороков развития, на поздних сроках — полиорганным поражениям, антенатальной гибели плода, преждевременным родам в связи с выраженным повреждением плаценты, сосудов пуповины [4, 6].

Инфекционное поражение последа и развившаяся на его фоне плацентарная недостаточность формируют единый симптомокомплекс, характеризующийся угрозой прерывания на всем протяжении беременности, анемией, нарушением системы гемостаза в виде приобретенной тромбофилии, хронической формы ДВС-синдрома, тяжелым

течением инфекций и другими видами патологии матери, плода и новорожденного [10].

Плацента является провизорным внезародышевым органом, структура и функция которого изменяется на протяжении всей беременности, что делает его крайне уязвимым для антенатального инфицирования. При этом сформированный плацентарный барьер препятствует проникновению инфекта от матери к плоду. Показано, что частота выявления инфекционных поражений последа (78,4 %) значительно выше частоты проявлений ВУИ (29,2 %) [12], что указывает на защитную роль плаценты и ее участие в патогенетическом механизме формирования ВУИ [5, 8].

Вместе с тем, вопрос об инфицировании плаценты вирусами ЦМВ и ВПГ-2, их локализации и влиянии на развитие беременности и патологию плода остается недостаточно изученным. Результаты исследования различными (серологическими, молекулярными) методами наличия вирусов в средах и тканях беременной в 1-м триместре беременности при самопроизвольных выкидышах являются противоречивыми: одни исследователи считают, что частое выявление вирусов в средах и тканях беременной не коррелируют с вероятностью прерывания беременности [17], другие считают влияние вирусов на самопроизвольное прерывание беременности доказанным [14-16].

Цель исследования: изучить топографию экспрессии белков ЦМВ и ВПГ-2 в различных структурах плаценты у женщин без признаков воспаления в плаценте при доношенной беременности.

Материалы и методы. Исследовали материал, полученный от 12-ти плацент женщин с урогенитальной инфекцией. Средний возраст женщин составил $29,3 \pm 0,95$ года, срок гестации — $39,9 \pm 0,21$ недели, масса новорожденных — $3356,7 \pm 80,3$ г. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином [7]. Для определения возбудителей микропрепараты окрашивали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к белкам вирусов ЦМВ и ВПГ-2. Оценивали экспрессию данных белков (по 10 полей зрения на каждый элемент): морфометрическим методом подсчитывали в тестовой площади количество клеток, из них — процент позитивно окрашенных (ядро и цитоплазма) клеток. Исследовали экспрессию вирусов в децидуальных клетках, синцитиотрофобласте, структурных элементах опорных ворсин (эндотелиоциты, стромальные клетки). Полученные данные статистически обрабатывали в приложении MS Excel. Достоверность различий средних величин определяли по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении признаков, различия считали достоверными при $p < 0,05$ [1].

Результаты исследования и их обсуждение. При морфологическом исследовании в плаценте отсутствовали признаки воспаления. Однако в плаценте определяли признаки хронической плацентарной недостаточности, представленной вариантами диссоциированного созревания котиледонов, в компенсированной форме (рис. 1).

По результатам иммуногистохимического исследования материал разделили на 2 группы: 1-ю группу составили женщины с экспрессией в плаценте ВПГ-2, во 2-ю группу вошли женщины с экспрессией ЦМВ. Результаты экспрессии вирусов в клетках различных структур плаценты представлены в таблице.

**Доля экспрессии белков вирусов ВПГ-2 и ЦМВ в клетках структур плаценты
($M \pm m$)**

№	Клетки плаценты	Экспрессия вирусов	
		ВПГ-2	ЦМВ
1	Децидуальные клетки	77,63 ± 2,81	60,58 ± 2,84*
2	Синцитиотрофобласт	87,14 ± 2,67	66,91 ± 2,95*
3	Эндотелий сосудов опорных ворсин	22,9 ± 4,9	13,36 ± 2,78*
4	Клетки стромы опорных ворсин	3,31 ± 0,93	21,87 ± 1,36*
5	Эндотелий сосудов терминальных ворсин	1,66 ± 0,95	3,75 ± 2,13
6	Клетки стромы терминальных ворсин	0,88 ± 0,51	7,58 ± 1,16*

Примечание: * — достоверные различия средних величин в двух сравниваемых группах

Наибольшую экспрессию вирусов ЦМВ и ВПГ-2 выявляли в децидуальных клетках базальной пластины (рис. 2) и синцитиотрофобласта ворсин (рис. 3), при этом экспрессия ВПГ-2 была большей в сравнении с величиной аналогичного показателя в группе с экспрессией ЦМВ. При исследовании экспрессия ВПГ-2 в эндотелии и клетках стромы опорных и терминальных ворсин была различной, что было обусловлено, вероятно, тропизмом вируса к эндотелиоцитам и временем инфицирования. Для вируса ЦМВ была характерна другая картина: экспрессия вируса была большей в клетках стромы опорных и терминальных ворсин (рис. 4) в сравнении с экспрессией в клетках стромы исследуемых ворсин.

При сравнении двух групп результаты исследования демонстрируют, что для ВПГ-2 экспрессия в клетках опорных ворсин отличается от таковой для вирусов ЦМВ: ВПГ-2 в большей степени экспрессировались в эндотелиоцитах сосудов, а вирусы ЦМВ — в клетках стромы опорных ворсин. Для терминальных ворсин было отмечено более частое инфицирование эндотелиоцитов сосудов и клеток стромы вирусами ЦМВ в сравнении с вирусами ВПГ-2. Поражение эндотелиоцитов капилляров терминальных ворсин свидетельствовало о повышении риска проникновения вирусов к плоду и его поражения.

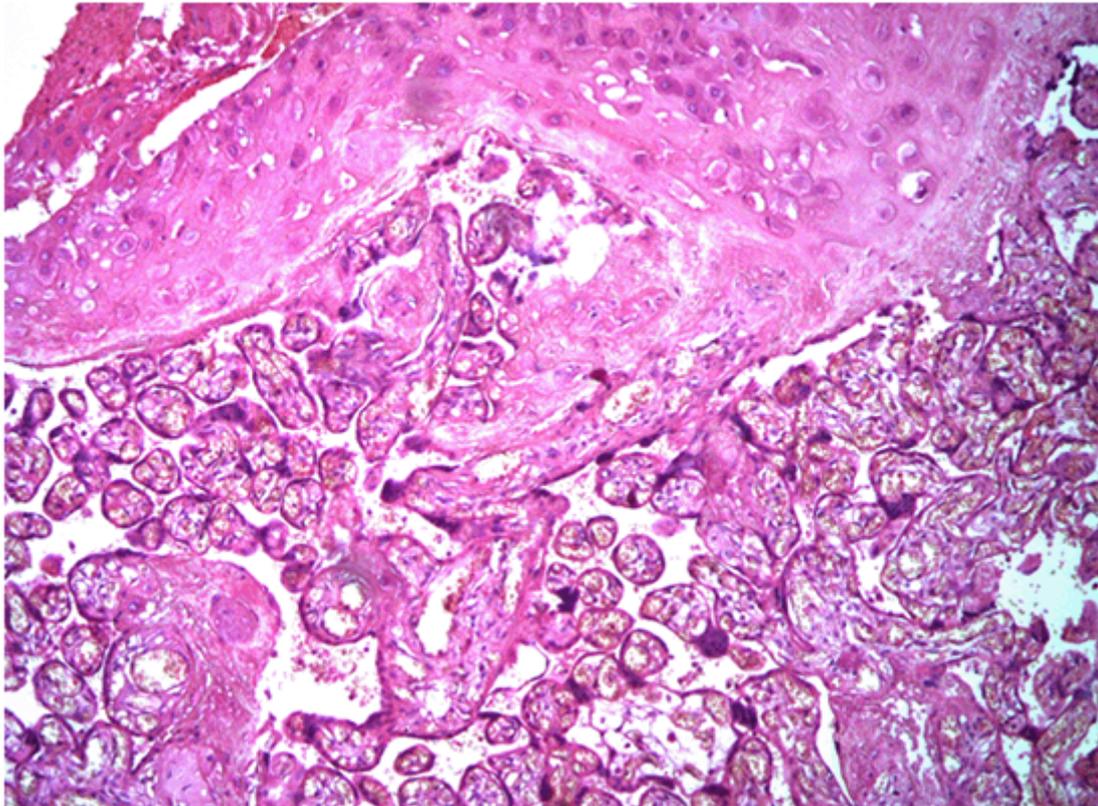


Рис. 1. Хроническая плацентарная недостаточность: вариант диссоциированного созревания котиледонов: в плаценте представлены ворсины разных типов: промежуточные дифференцированные, незрелые ворсины, терминальные специализированные ворсины. Увел. 100. Окраска гематоксилином и эозином

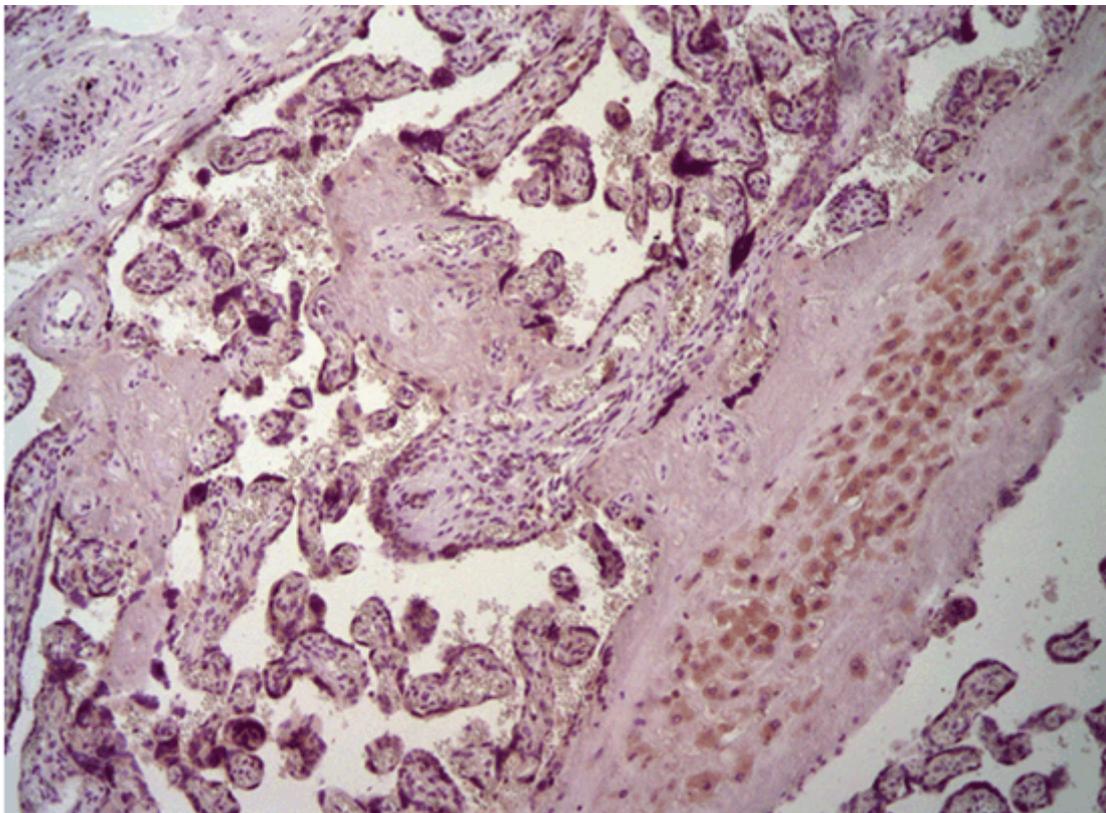


Рис 2. Экспрессия вирусов ЦМВ в децидуальных клетках базальной пластины. Увел. 100. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоскилином

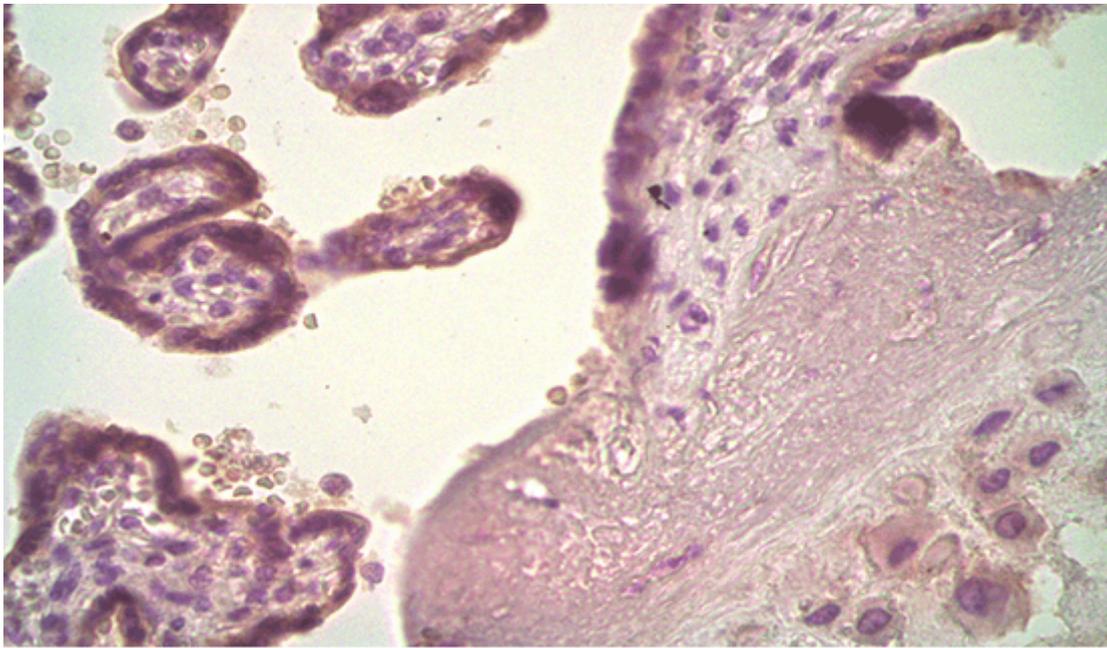


Рис. 3. Экспрессия вирусов ВПГ-2 в синцитиотрофобласте. Увел. 200. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином

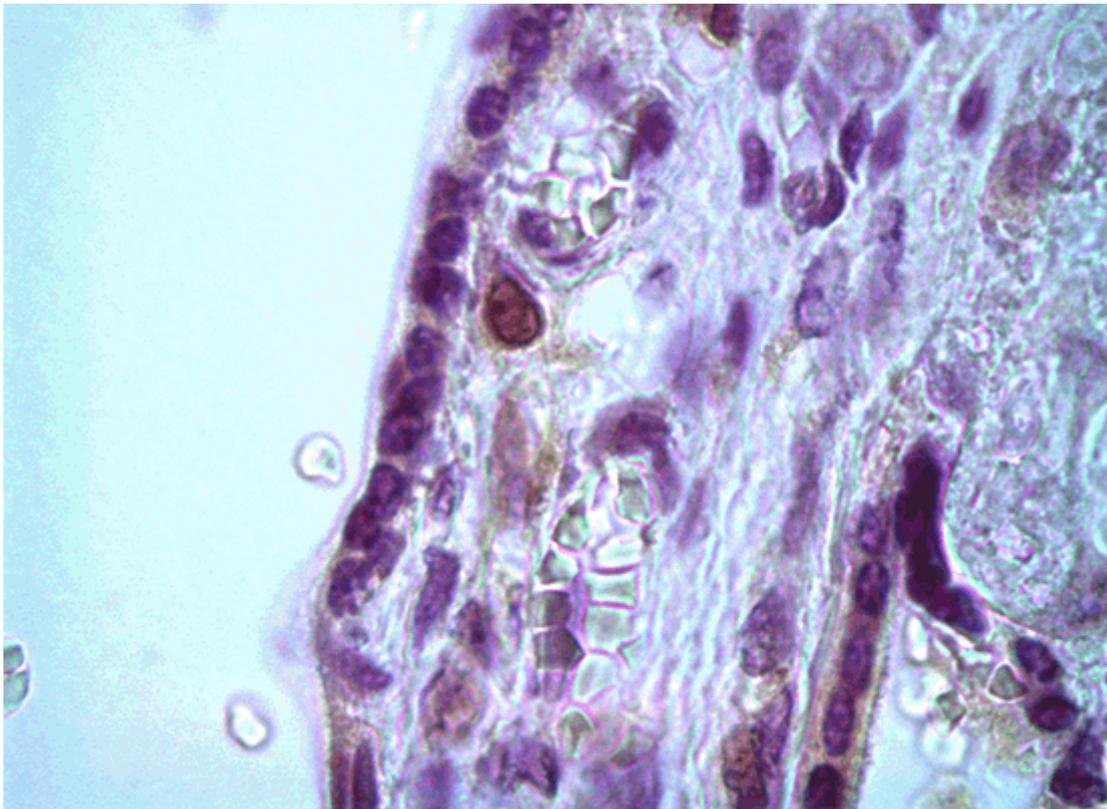


Рис. 4. Экспрессия вирусов ЦМВ в клетках стромы терминальных ворсин и синцитиотрофобласте. Увел. 600. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином

Вместе с тем, экспрессия вирусов последовательно снижалась от децидуальных клеток базальной пластины к эндотелиоцитам капилляров терминальных ворсин, что обусловлено защитной, в том числе противовирусной, функцией плаценты по отношению к плоду, и соответствует данным о невысокой частоте заболеваемости и летальности при врожденных герпетической и цитомегаловирусной инфекции [13, 16]. Вероятно, что

противовирусная активность обусловлена плацентарными макрофагами — клетками Кащенко-Гофбауэра [8].

Полученные результаты согласуются с данными о различной частоте развития ВУИ у плодов и новорожденных при инфекционном поражении различных структур плаценты. Так, по данным В. А. Цинзерлинга, М. Ф. Мельниковой (2002), при частоте поражения децидуальной ткани до 77 % частота реализации ВУИ составила 20,5 %. В то же время при частоте выявления виллузита 5 %, частота реализации ВУИ достигает 22 %. Вероятно, что морфологические признаки виллузита не всегда определяются при инфицировании плаценты вирусами, что объясняет особенности развития ВУИ TORCH-этиологии — частое отсутствие клинических признаков инфекционного поражения беременной женщины при тяжелом заболевании плода.

Выводы

1. Уменьшение экспрессии вирусов ЦМВ и ВПГ-2 от децидуальных клеток базальной пластины к клеткам стромы и эндотелиоцитам капилляров терминальных ворсин обусловлено защитной функцией плаценты по отношению к плоду.
2. Выраженная экспрессия белков ВПГ-2 в эндотелии сосудов опорных и терминальных ворсин, а белков ЦМВ — в стромальных клетках обоих типов ворсин свидетельствует о повышенном риске проникновения возбудителей в организм плода с развитием врожденных герпетической и цитомегаловирусной инфекции.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика ; пер. с англ. / С. Гланц. — М. : Практика, 1999. — 459 с.
2. Кондриков Н. И. Проблема исследования «необъяснимой» антенатальной гибели плода / Н. И. Кондриков, И. В. Баринаова // Арх. патологии. — 2010. — № 2. — С. 6-11.
3. Милованов А. П. Патология системы мать — плацента — плод / А. П. Милованов. — М. : Медицина, 1999. — 447 с.
4. Милованов А. П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности / А. П. Милованов, О. Ф. Серова. — М. : Студия МДВ, 2011. — 216 с.
5. Надеев А. П. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии / А. П. Надеев, В. А. Шкурупий, И. О. Маринкин. — Новосибирск : Наука, 2014. — 224 с.
6. Потапов В. П. Факторы риска и цитоморфологическая характеристика хориона в генезе самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре / В. П. Потапов, О. Г. Пекарев, А. П. Надеев // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — Т. 6, № 3. — С. 39-44.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.
8. Сельков С. А. Плацентарные макрофаги / С. А. Сельков, О. В. Павлов. — М. : Товарищество научных изданий КМК, 2007. — 186 с.
9. Сенчук А. Я. Перинатальные инфекции / А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская. — М. : Медицинское информационное агентство, 2005. — 318 с.
10. Серов В. Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова // Рус. мед. журн. — 2011. — № 3. — С. 3-5.
11. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) : рук. для врачей / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — СПб. : Элби СПб, 2002. — 352 с.
12. Bialas K. M. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections : epidemiology,

- prevention and treatment / K. M. Bialas, G. K. Swamy, S. R. Permar // *Clin. Perinatol.* — 2015. — Vol. 42, N 1. — P. 61-75.
13. Cytomegalovirus and herpes simplex infections in mothers and newborns in a Havana maternity hospital / A. Festary [et al.] // *MEDICC Rev.* — 2015. — Vol. 17, N 1. — P. 29-34.
 14. Study of human cytomegalovirus replication in body fluids, placental infection, and miscarriage during the first trimester of pregnancy / X.C. Yan [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2015. — Vol. 87, N 6. — P. 1046-1053.
 15. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk / S. Omarsdottir [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2015. — Vol. 34, N 5. — P. 482-489.
 16. Cytomegalovirus-related childhood mortality in Australia 1999-2011 / H. Smithers-Sheedy [et al.] // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2015. — Vol. 14.
 17. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions / Y. Zhou [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2015.

FEATURES OF PLACENTA INFECTION WITH CYTOMEGALOVIRUS AND VIRUS OF HERPES SIMPLEX OF THE SECOND TYPE AT THE FULL-TERM PREGNANCY

[A. P. Nadeev](#), [M. A. Travin](#), [A. N. Drobinskaya](#), [M. A. Karpov](#), [N. V. Telyatnikova](#), [V. A. Zhukova](#),
[E. E. Romanov](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

The objective of research: to study expression of CMV and VSH-2 proteins in various structures of placenta at women with chronic urogenital infection. *Materials and methods.* Investigated the material received from 12 placentas of women with urogenital infection. Material was divided into 2 groups: the 1st one consisted of women with inflammatory virus changes in placenta caused by VSH-2, the 2nd group included women with inflammatory changes caused by CMV. The received results showed that decrease of CMV and VSH-2 expression from decidual cells of basal plate to cells of stroma and endotheliocytes of capillaries terminal villis is caused by protective function of placenta in relation to a fetus. The registered expression of VSH-2 proteins in endothelium in vessels of basic and terminal villis, and CMV proteins — in the stroma cells of both types of villis testifies to the increased risk of penetration of originators into a fetus organism with development of congenital herpetic and CMV infection.

Keywords: placenta, cytomegaloviruses, virus of herpes simplex of the 2nd type, localization, full-term pregnancy.

About authors:

Nadeev Alexander Petrovich — doctor of medical science, professor of pathological anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-37, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Travin Mikhail Andreevich — candidate of medical science, assistant professor of pathological anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: mtravin@mail.ru

Drobinskaya Alla Nikolaevna — candidate of medical science, deputy chief physician at SBHE NR «City Clinical Hospital № 1», e-mail: nadeevngma@mail.ru

Karpov Mikhail Aleksandrovich — candidate of medical science, senior teacher of pathological anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-37

Telyatnikova Natalya Viktorovna — obstetrician-gynecologist at SBHE NR «Municipal children's hospital of emergency medical service N 3», e-mail: nadeevngma@mail.ru

Zhukova Valentina Aleksandrovna — candidate of medical science, assistant professor of pathological anatomy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-37

Romanov Evgeny Evgenyevich — student of the 3rd course of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: nadeevngma@mail.ru

List of the Literature:

1. Glants S. Medico-biological statistics; translation from English / S. Glants. — M.: Practice, 1999. — 459 P.
2. Kondrikov N. I. Problem of research of «inexplicable» antenatal death of a fetus / N. I. Kondrikov, I. V. Barinova // Arch. pathology. — 2010. — N 2. — P. 6-11.
3. Milovanov A. P. Pathology of system mother — placenta — fetus / A. P. Milovanov. — M.: Medicine, 1999. — 447 P.
4. Milovanov A. P. The reasons and the differentiated treatment of prematurity pregnancy / A. P. Milovanov, O. F. Serova. — M.: MDV studio, 2011. — 216 P.
5. Nadeev A. P. Liver and placenta in peri-and the post-natal periods in pathology / A. P. Nadeev, V. A. Shkurupy, I. O. Marinkin. — Novosibirsk: Science, 2014. — 224 P.
6. Potapov V. P. Risk factors and cytomorphological characteristic of chorion in genesis of spontaneous abortion in the first trimester / V. P. Potapov, O. G. Pekarev, A. P. Nadeev // Obstetrics, gynecology and a reproduction. — 2012. — V. 6, N 3. — P. 39-44.
7. Sarkisov D. S. Microscopic of the technician / D. S. Sarkisov, Y. L. Perov. — M.: Medicine, 1996. — 544 P.
8. Selkov S. A. Placental macrophages / S. A. Selkov, O. V. Pavlov. — M.: Association of scientific publications KMK, 2007. — 186 P.
9. Senchuk A. Y. Perinatal infections / A. Y. Senchuk, Z. M. Dubossarskaya. — M.: Medical news agency, 2005. — 318 P.
10. Serov V. N. Modern ideas of treatment of placental failure / V. N. Serov, V. L. Tyutyunnik, O. I. Mikhaylova // Russian medical journal. — 2011. — N 3. — P. 3-5.
11. V. A. Tsinzerling. Perinatal infections (questions of pathogenesis, morphological diagnostics and kliniko-morphological comparisons): guidance. for doctors / V. A. Tsinzerling, V. F. Melnikov. — SPb.: Elb of SPb, 2002. — 352 P.
12. Bialas K. M. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections : epidemiology, prevention and treatment / K. M. Bialas, G. K. Swamy, S. R. Permar // Clin. Perinatol. — 2015. — Vol. 42, N 1. — P. 61-75.
13. Cytomegalovirus and herpes simplex infections in mothers and newborns in a Havana maternity hospital / A. Festary [et al.] // MEDICC Rev. — 2015. — Vol. 17, N 1. — P. 29-34.
14. Study of human cytomegalovirus replication in body fluids, placental infection, and miscarriage during the first trimester of pregnancy / X. C. Yan [et al.] // J. Med. Virol. — 2015. — Vol. 87, N 6. — P. 1046-1053.
15. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk / S. Omarsdottir [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2015. — Vol. 34, N 5. — P. 482-489.
16. Cytomegalovirus-related childhood mortality in Australia 1999-2011 / H. Smithers-Sheedy [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. — 2015. — Vol. 14.
17. Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions / Y. Zhou [et al.] // J. Med. Virol. — 2015.