

*Т. А. Артемчик<sup>1</sup>, И. Г. Германенко<sup>1</sup>, С. К. Клецкий<sup>2</sup>.*

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро»<sup>2</sup>*

---

*В статье приведены результаты морфологических проявлений в плаценте при врожденной и перинатальной цитомегаловирусной инфекции.*

**Ключевые слова:** *врожденная цитомегаловирусная инфекция, плацента, патоморфологические проявления*

***T. A. Artsiomchyk, I. G. Germanenko, S. K. Kletsyky***

***PATOMORPHOLOGICAL RESEARCH IN PLACENTAE AT CYTOMEGALOVIRUS  
INFECTION.***

*In the article were presented results of morphological manifestations in placenta of congenital and perinatal cytomegalovirus infection.*

***Key words: congenital cytomegalovirus infection, placenta, patomorphological manifestations***

---

**В**нутриутробные инфекции, вызываемые вирусами из семейства герпесов, играют особую роль в структуре заболеваемости новорожденных и детей грудного возраста и могут являться причиной отсроченной соматической и психоневрологической патологии [1,12]. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) занимает ведущее место среди врожденных инфекций в странах мира [7,9].

По данным литературы, первичная ЦМВИ у беременных женщин возникает в 1-4% всех случаев с риском внутриутробной передачи вируса 20-50% [12]. Инфицирование в ранние сроки беременности приводит к мертворождению, выкидышам и различным уродствам. При инфицировании на поздних гестационных сроках преобладает нейротропное воздействие вируса.

Чаще встречаются обострения персистирующей ЦМВИ, выявляемые у 10-20% серопозитивных беременных [7,9]. Так, 10-15% родившихся детей имеют клинически выраженные манифестные формы болезни, а у 85-90% вирус персистирует латентно долгие годы без клинических проявлений, но и при таком бессимптомном течении впоследствии у 15-17% детей развиваются нарушения со стороны ЦНС (задержка нервно-психического развития, снижение слуха, зрения, нарушение памяти) [9,12].

Среди женщин детородного возраста в г. Минске специфические антитела к ЦМВ определяются в 85%, беременные ЦМВ-инфицированные женщины составляют 83,7% [5]. В период гестации создаются реальные условия для реактивации эндогенной вирусной инфекции, что связано с особенностями функционирования иммунной системы. Известно, что среди причин физиологической иммуносупрессии одно из первых мест занимает беременность [15,19].

В формировании ВЦМВИ наибольшее значение имеет трансплацентарный путь передачи. Плацента представляет собой физиологический барьер, препятствующий проникновению вируса к плоду, однако в некоторых случаях вирус способен размножиться в клетках плаценты и вызывать в ней патологические изменения, распространяясь на амниотические клетки и амниотическую жидкость, которые в последующем заглатываются плодом [3,11]. Эти клетки продолжают размножаться, колонизируясь в орофаринксе плода, распространяются на желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, а затем поступают в фетальный кровоток с развитием генерализации процесса [8,13,15]. Для этого пути наиболее характерно воспаление интервиллезного пространства, без преимущественной локализацией под хориальной пластинкой; базальной пластинки плаценты; истинной отпадающей оболочки. Со стороны плода для гематогенного пути характерно поражение органов, богато снабжающих кровью и не граничащих с внешней средой: печени, селезенки, головного мозга, надпочечников, почек [2,3]. При интранатальном инфицировании ЦМВ поступает в организм за счет аспирации или заглатывания инфицированных околоплодных вод и/или инфицированных секретов родовых путей матери [3,9].

Таким образом, вертикальная трансмиссия ЦМВИ реализуется гематогенным (трансплацентарным) путем, восходящим и нисходящим через околоплодные воды и оболочки, передача ЦМВ при контакте поврежденных покровов плода с инфицированными родовыми путями матери, аспирация инфицированных околоплодных вод во время родового акта [14,16,17].

Описание патоморфологической картины поражения плацент при вертикальной передаче ЦМВ носит разноречивый характер [4,6,10,18]. Многие вопросы, касающиеся роли плаценты при внутриутробном инфицировании ЦМВ и особенности патоморфологических изменений в тканях последа, практически вовсе не рассматриваются. Поскольку не существует единого мнения и мало работ посвящено описанию гистологической картины ЦМВ-ассоциированных плацентитов, это послужило причиной изучения морфологического исследования последа. Кроме того, остается дискуссионной проблема лечебной тактики при ЦМВИ, когда сложно установить время инфицирования ребенка. Важным яв-

ляется верификация врожденного или постнатального заражения, что принципиально для определения этиотропной терапии.

Наиболее характерными и диагностически значимыми проявлениями при гистологическом исследовании считают очаговый или диффузный виллит [18]. В ворсинчатом хорионе обнаруживаются как острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией, так и склероз ворсин. В ворсинах в большей степени повреждается строма, нежели трофобласт и синцитиальные узлы [2]. Характерной является лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, особенно вблизи сосудов. Иногда определяются тромбы в сосудах и отек стромы ворсин. Кроме того, в ворсинах часто обнаруживаются зерна гемосидерина. Зарубежные авторы считают, что патогномичным признаком для цитомегаловирусного плацентита плазмоцитарные инфильтраты в строме ворсин. С помощью флюоресценции в плазмоцитах, а также в клетках стромы ворсин были обнаружены антигены вируса. J.W. Keeling отмечал цитомегаловирусный метаморфоз эндотелиоцитов сосудов ворсин, инкрустацию солями кальция и железа, гистиоцитарные инфильтраты. Исследователь полагает, что обнаружение солей кальция в просвете и в стенке сосудов даже при отсутствии специфических гистологических изменений должно наводить на мысль о ЦМВИ [6]. Наиболее подробное гистологическое и иммуногистохимическое исследование было проведено К. Muhlemann et al., в котором типичные для цитомегалии клетки были выявлены в одном наблюдении, а в 5 ЦМВ обнаружился в строме ворсин, реже в эндотелиальных клетках [6]. Kost et al. определил при гистологическом исследовании плаценты виллизит и перивиллизит с определением цитомегаловирусных включений [10]. Цинзерлинг выявлял типичные цитомегаловирусные поражения последа в единичных случаях. Он предположил, что это связано со сравнительно поздним формированием типичных цитомегалов, обусловленным медленной репликацией вируса [6]. A. Saetta исследовал 32 плаценты с виллитом, умерших внутриутробно. В 7 случаях был обнаружен ЦМВ методом ПЦР, причем в 1 случае беременность закончилась в 19 недель гестации, а в 6 – после 30 недель. Однако установить первичную или вторичную материнскую инфекцию не представлялось возможным [18].

На основании разноречивых сообщений по поводу специфических изменений при цитомегаловирусном плацентите, об исходах беременности и родов представляется интересным изучение гистологии плацент при врожденной и перинатальной ЦМВИ. Кроме этого, принципиальным вопросом для врача-практика остается определение времени инфицирования ребенка, что является одним из основных критериев определения тактики ведения пациента.

Целью нашего исследования явилось изучение морфологического состояния плаценты и течения неонатального периода у детей с врожденной и перинатальной ЦМВИ.

#### Материал и методы

Проведено гистологическое исследование 99 плацент. В основную группу вошло 69 плацент: от детей с врожденной – 26 (1-ая подгруппа) и перинатальной – 43 (2-ая подгруппа) ЦМВИ. Врожденную ЦМВИ устанавливали при обнаружении ДНК ЦМВ в биологической жидкости (кровь, моча, слюна) в течении первых 3-х недель жизни новорожденного ребенка, диагноз перинатальной ЦМВИ – при обнаружении ДНК ЦМВ у детей от 1-3 месяцев жизни. Контрольную группу составили 30 плацент, которым соответствовали новорожденные дети с отрицательными результатами ДНК ЦМВ крови.

Патоморфологическое исследование последа проводили на базе отделения детской патологии Городского клинического патолого-анатомического бюро г. Минска (заведующий Клецкий С.К.).

Для светооптического исследования образцы плаценты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали зрелость плаценты, инволютивно-дистрофические изменения, выявляли плацентарную недостаточность

## □ Оригинальные научные публикации

(ПН). Отсутствие морфологических признаков ПН расценивалось как компенсированное состояние плаценты.

Диагноз ЦМВИ ставили на основании выявления в крови, моче, слюне, ликворе ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при помощи амплификатора ROTOR GENE 6000 (заведующая вирусологической лабораторией УЗ ГДИКБ Н.Л. Ключко). Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6» с использованием методов непараметрической статистики. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

раторией УЗ ГДИКБ Н.Л. Ключко). Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6» с использованием методов непараметрической статистики. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

**Таблица 1. Морфологическая характеристика исследований плацент**

Показатели	Основная группа (n= 69)			Контрольная группа(n= 30)
	1 подгруппа abc (n= 27)	2 подгруппа abc (n= 42)	Всего	
Зрелая плацента без воспалительных изменений	8 (29,6%)	19	27(39,1%)	18 (60%)
Нарушение созревания ворсин: -диссоциированное созревание	5 (18,5%)	17	22(32%)	6 (20%)
- псевдоинфаркты	0	2	2 (2,9%)	0
- петрификаты	2(3,7%)	0	2(2,9%)	0
- кровоизлияние	0	2	2(2,9%)	0
- ангиоматоз	3(11%)	7	10 (14,5%)	2(6,7%)
Воспалительные изменения			37(54%)	8 (24%)
- очаговый хориоамнионит	3 (11%)	0	3 (4,4%)	0
- очаговый децидуит	8 (29,6%)	2	10 (14,5%)	7(23%)
- очаговый хориодецидуит	4 (14,8%)	7	11 (16%)	0
-очаговый виллузит, интервиллузит	9(33,3%)	0	9 (13%)	0
- фуникулит	1(3,7%)	3	4(5,8%)	1(3,3)
Плацентарная недостаточность	3(11%)	1	4(5,8%)	0

**Результаты и обсуждение.**

Масса тела при рождении детей с ЦМВИ составила Me (P25-P75) 3100г (2120-3310), длина тела Me (P25-P75) 50см (45-52). Гестационный возраст Me (P25-P75) 38 недель (35-39). Масса детей с врожденной ЦМВИ была Me (P25-P75) 2850г (1800-3310), срок гестации Me (P25-P75) 37 недель (33-39). Оценка по шкале Апгар 8 баллов на 1-ой минуте жизни в основной группе была у 33 (47,8%) детей, 10(6,9%) новорожденных детей на 5-ой минуте жизни были переведены на ИВЛ.

Масса тела детей контрольной группы при рождении составила Me (P25-P75) 3210г (2900-3730), длина тела Me (P25-P75) 51см (49-52), гестационный возраст Me (P25-P75) 39 недель (38-39). Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни у всех детей составляла 8 баллов.

Таким образом, обращает на себя внимание факт, что дети с врожденной ЦМВИ маловесные, со сниженным сроком гестации. У каждого второго ребенка с ЦМВИ оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни определялась 7 баллов и менее, что свидетельствует о наличии асфиксии умеренной и тяжелой степени в раннем неонатальном периоде.

Результаты и обсуждение: Результаты гистологического исследования плацент представлены в таблице 1.

В основную группу вошло 69 (69,6%) плацент: с врожденной (1-ая подгруппа) – 26 (27,2%) и перинатальной (2-ая подгруппа) – 43 (42,4%) ЦМВИ. Контрольная группа включала исследование 30 (30,4%) плацент.

Зрелая плацента без воспалительных изменений выявлялась при исследовании у 39,1% основной группы, тогда как в контрольной группе – в 60% случаев. Так, в основной группе в 32% случаев наблюдалось несоответствие зрелости плаценты сроку беременности с нарушением созревания ворсинчатого хориона преимущественно по диссоциированному типу. Кроме зрелых, хорошо васкуляризированных терминальных ворсин в препаратах выявлялись зрелые и незрелые промежуточные ворсины. Морфологическая патологическая незрелость плаценты в виде диссоциированного развития котиледонов обнаружена 1,6% чаще в основной группе.

Ангиоматоз ворсин в основной группе определили в 14,5%, в контрольной – 6,7%. Кровоизлияние в струму ворсин и псевдоинфаркты определялись с одинаковой частотой только в основной группе последов и составила – 2,9% случаев.

Воспалительные изменения в последах выявлялись в 2,25 раза чаще среди детей основной группы в сравнении с детьми контрольной группы. Среди воспалительных изменений в последах у детей основной группы достоверно чаще отмечались: очаговый хориоамнионит – 4,4% (p=0,02), децидуит – 14,5% (p=0,03), серозно-гнойный париетальный хориодецидуит – 16% (p=0,02), виллузит и интервиллезит – 13% (p=0,000068) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, воспалительные изменения в последе в виде хориоамнионита и виллузита, интервиллезита выявлялись только у детей с врожденной ЦМВИ.

Плацентарная недостаточность, характеризующаяся наличием очаговых ишемических инфарктов, участков фибриноидных некрозов, выявлялась только в основной группе детей и составила 5,8% случаев. Петрификаты были выявлены только в 2-х плацентах основной группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что женщины старше 30 лет в основной группе составляли 34%, а в контрольной 24%. В анамнезе у матерей основной группы отмечалось: медаборт-6 (9,5%), выкидыш-6(9,5%), мертворождение-2(3,2%), угроза прерывания -20 (32%). Следует отметить, что настоящая беременность в основной группе практически у всех (86%) протекала с обострением хронических заболеваний, с различными осложнениями (анемия, гепатоз, колпит на протяжении всего периода, маловодие), угрозой прерывания и преждевременных родов (32%), которые могли стать причиной острой или хронической гипоксии плода. В 33% роды были путем кесарева сечения. Паритет родов: 45(65%) пациенток – первородящие, 24(35%) – повторнородящие. Преждевременные роды наблюдались у 26(38%), срочные – у 43(62%) у пациенток основной группы. В контрольной группе: преждевременные роды у 5(16,7%), срочные у 25(83,3%) пациенток.

Таким образом, морфофункциональные изменения в пла-

центе выявлены во всех наблюдениях у детей с врожденной ЦМВИ. Из воспалительных изменений наиболее специфичным признаком являлись виллузит, интервиллезит, который обнаружен в каждой 3 плаценте у детей с врожденной ЦМВИ, децидуит хориоамнионит. Это доказывает гипотезу, что ВЦМВИ влияет на развитие хориоамнионита (p=0,02), децидуита (p=0,03), виллузита, интервиллузита (p=0,000068).

Патоморфологическая оценка структурно-функционального состояния послуда отличается высокой информативностью. Эффективность проспективной диагностики особенно велика у не обследованных женщин, а также в тех случаях, когда акушерско-гинекологическая патология и неонатальная закладывается внутриутробно, до родов и ее клинические проявления слабо выражены, замаскированы или отсрочены, что в конечном итоге может привести к патологии родов и новорожденного ребенка. Поэтому знания врачей о патогистологии послуда в результате действия ЦМВ и осведомленность о морфологических результатах исследования плацент поможет в диагностике врожденной ЦМВИ, что важно в дифференциальном подходе к обследованию и лечению данной категории пациентов.

**Литература**

1. Внутриутробная инфекция: мать-плацента-плод / Л. Л. Нисевич [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – №2. – С. 9–13.
2. Королева, Л. И. Морфофункциональные особенности плаценты при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусами доношенных новорожденных детей / Л. И. Королева, А. В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – №3. – С. 31–36.
3. Кравцова, Г. И. Патология беременности. Патология послуда: метод. рекомендации / Г. И. Кравцова, З. Н. Брагина. Минск, 2003. – 27с.
4. Патоморфологическое исследование ворсин при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / Н. А. Илизарова [и др.] // Буллетень СО РАМН. – 2009. – №5. – С. 92–96.
5. Серопозитивные к ЦМВ женщины фертильного возраста – состояние проблемы и пути решения / Т. А. Артемчик [и др.] // Медицинская панорама. – 2010. – №6. – с. 58–60.
6. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений: практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: Элби, 2002. – 352 с.
7. Ahlfors, K. Secondary maternal cytomegalovirus infection – a significant cause of congenital disease / K Ahlfors, S Harris // Pediatrics. – 2001. Vol. 107. – P.1227–1228.
8. Cheeran, M. C Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention / M. C Cheeran, J. R. Lokensgard, M.R. Schleiss // Clin Microbiol Rev. 2009. – №22. – P.99–126
9. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature / M A Gaytant [et al.] // Eur J Pediatr. – 2003. – Vol. 162. – P.248–253.
10. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a case report of fetal death in a CMV-infected woman / B P Kost [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2007. – Vol. 276. – P.265–268.
11. Developmental regulation of human cytomegalovirus receptors in cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta / E. Maidji [et al.] // J. Virol. – 2007. – Vol.81. – P.4701–4712.
12. Halwachs-Baumann, G. The congenital cytomegalovirus infection: virus-host interaction for defense and transmission / G Halwachs-Baumann // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2006 – Vol. 7. – P.303-312.
13. Human Cytomegalovirus Infection of Placental Cytotrophoblasts In Vitro and In Utero: Implications for Transmission and Pathogenesis / S. Fisher [et al.] // J. Virol.-2000. – Vol.74. – P. 6808–6820.
14. Insights into viral transmission at the uterine-placental interface / L. Pereira [et al.] // Trends Microbiol. – 2005. – Vol.13. – P.164–174.
15. Koi, H. The mechanisms of placental viral infection / H Koi, J Zhang, S Parry / Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2001. Vol 943. – P. 148–156.
16. Pereira, L. Cytomegalovirus infection in the human placenta: maternal immunity and developmentally regulated receptors on trophoblasts converge / L. Pereira, E. Maidji // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol 325. – P. 383–395.
17. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease / R. La Torre [et al.] // Clin. Infect. Dis.-2006. – Vol.43. – P. 994–1000.
18. Saetta, A. Determination of CMV placentitis. Diagnostic application of the polymerase chain reaction / A Saetta, E Agapitos, PS Davaris / Virchows Arch. – 1998. – Vol. 432. – P. 159–162.
19. Weeman, A. P. The immunology of pregnancy / AP Weeman // Thyroid. – 1999. – Vol 7. – P. 643–646.

Поступила 28.08.2012