

Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе мать–плацента–плод

М. А. Чистяков

Областное патологоанатомическое бюро, г. Екатеринбург

Резюме

Цель работы — определить морфологические проявления папилломавирусной инфекции в системе «мать–плацента–плод». Проводились органомерия, гистологическое и иммуногистохимическое (со специфическими антителами к ДНК вируса папилломы человека) исследования 30 плацент новорожденных от матерей с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции, легких умершего на вторые сутки новорожденного, изучалась медицинская документация. Определено, что в большинстве случаев отмечается патология беременности, родов, плацентарная и пуповинная недостаточность. Иммуногистохимическое исследование показало наличие иммуноположительной реакции на антиген вируса папилломы человека в ядрах и цитоплазме децидуальных клеток, ворсинчатого и периферического цитотрофобласта, синцитиотрофобласта, эндотелиоцитов ворсин, амниоцитов плодных оболочек. Наличие вирусного антигена в ядрах и цитоплазме эндотелиоцитов ворсин и амниотического эпителия в 23 (76,6%) случаях свидетельствует о внутриутробном инфицировании. Исследование легких умершего новорожденного установило ателектатическую пневмонию и показало включения вирусного антигена в альвеолах и аспирированных кератиноцитах. Таким образом, папилломавирусная инфекция в системе мать–плацента–плод определяет патологию беременности и родового акта, высокий риск внутриутробного инфицирования, развитие плацентарной недостаточности и ателектатической пневмонии новорожденного.

Ключевые слова: патоморфология, плацента, новорожденный, вирус папилломы человека.

Введение

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) широко распространены среди женщин репродуктивного возраста [3, 10, 11]. По данным Ю.Н.Александровой с соавторами (2000 г.) 29% здоровых женщин репродуктивного возраста являются носителями ВПЧ. В настоящее время недостаточно изучено влияние папилломавирусной инфекции (ПВИ) на развивающийся плод. В мировой литературе имеются разноречивые сведения о возможном восходящем и вертикальном [9, 13] инфицировании плода, а также о том, что инфекция шейки матки, вызванная ВПЧ низкоонкогенных типов, может ассоциироваться с незначительным риском патологического кариотипа плода [8], а также с папилломатозом гортани у детей в возрасте до 5 лет [12]. В доступной литературе отсутствуют сведения о патологии плацент и легких новорожденных при папилломавирусной инфекции.

Цель: изучить морфологические проявления папилломавирусной инфекции в системе «мать–плацента–плод».

Материалы и методы исследования

Материалом послужили 30 последов детей, родившихся от матерей с клиническими

проявлениями папилломавирусной инфекции. Проводили органомерию плацент. Для гистологического исследования брали кусочки из краевых и центральных отделов плаценты, пуповины, плодных оболочек. Исследовали легкие умершего новорожденного. Парафиновые срезы плацент окрашивали гематоксилином и эозином. Определение антигенов ВПЧ в парафиновых срезах плаценты и легких новорожденного проводили с помощью иммуногистохимического анализа. Использовали группоспецифический иммуноглобулин к ВПЧ («Дасо»), а также моноклональные антитела к 6, 11 и 18 серотипам («Novacastra»). Изучали медицинскую документацию.

Результаты исследования

Средний возраст женщин с (ПВИ) составил 21,7 года, средний возраст начала половой жизни — 14,8 лет, в анамнезе от 2 до 4 abortов. У 10 (33,3%) женщин имелись заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), по поводу которых было проведено лечение по общепринятым схемам до наступления данной беременности. У 6 (20%) женщин установлен хронический аднексит. Патология беременности: в 20 (66,6%) случаях наблюдалось развитие

отеков, протеинурии, гипертензии второй половины беременности, в 3 (10%) — угроза прерывания беременности в первом и втором триместрах беременности. Патология родов: раннее излитие вод в 3 (10%) случаях, тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода — в 6 (20%), слабость родовой деятельности — в 4 (13,3%) случаях, частичная отслойка нормально расположенной плаценты — в 1 (3,3%) случае. Кесарево сечение выполнено у 3 (10%) женщин, у 12 (40%) диагностирован разрыв шейки матки 1-11 степени. По данным медицинской документации определено, что страдает гормональная функция плаценты: показатели альфа-фетопroteина и плацентарного лактогена в 31-33 недели гестации статистически ниже нормы.

Кольпоскопия и прицельная биопсия показали наличие плоских кондилом шейки матки у 15 (50%) женщин, у 6 (20%) — интраэпителиальных кондилом, у 4 (13,3%) — остроконечных кондилом, у 5 (16,6%) женщин — остроконечные кондиломы на наружных половых органах.

Роды проходили в сроке гестации 36 недель — 7 случаев, 38-39 недель — 23 случая. Средняя масса рожденных детей — 3115 ± 430 г, длина $52,7 \pm 4$ см, окружность головы $33,3 \pm 2,5$ см, окружность грудной клетки $32,4 \pm 2,1$ см, средняя оценка по шкале Апгар — $7,2 \pm 1,3$ балла. Здоровыми родились 4 (13,3%) ребенка, гипоксия легкой степени диагностирована у 7 (23,3%), средней степени — у 12 (40%), тяжелой степени — у 7 (23,3%) новорожденных. В неонатальном периоде снижение массы тела больше физиологической наблюдалось у 18 (60%) детей, гипербилирубинемия — у 6 (20%), нарушение сердечного ритма — у 8 (26,6%), респираторные нарушения — в 6 (20%) случаях.

Средняя масса плацент составила 411 ± 165 г., плацентарно-плодный коэффициент (ППК) $0,13 \pm 0,04$. В 12 (40%) случаях показатели ППК колебались в пределах 0,12-0,09 при сниженной массе плацент от 280 до 400 г. Плаценты новорожденных макроскопически овальной или округлой формы, средние размеры плацентарного диска составили $16,5 \times 16 \times 1,8$ см. В 3 (10%) плацентах выявлены единичные белые инфаркты, локализованные в парацентральном и краевых отделах. На разрезе плаценты бардовые, полнокровные. В некоторых плацентах обнаруживались единичные псевдоинфаркты.

Патоморфологическое исследование показало, что в 18 (60%) случаях имелось диссоциированное развитие ворсин хориона (рис. 1, см. цв. вкладку). В некоторых плацентах преобладали зрелые переходные ворсины с достаточным ангиогенезом. В 7 (27,3%) — диффузно склерозированные ворсины. В терминальных

ворсинах отмечалась гипертрофия ядер эндотелиоцитов. В ряде случаев наблюдалась облитерационная ангиопатия мелких артерий опорных ворсин и эктазия вен в этих ворсинах с развитием очагово-распространенных псевдоинфарктов. Такие изменения в ворсинах сочетались с варикозным расширением вены пуповины. Во всех плацентах выявлялись компенсаторно-приспособительные реакции, которые выражены умеренно, иногда значительно, но имели очаговый характер. В 5 плацентах диагностирован очаговый продуктивный виллузит.

Базальная децидуальная пластинка, как правило, истончена, трофобластический слой дифференцируется не всегда. Часто распространены отек и лимфо-гистиоцитарная инфильтрация. В 13 (43,3%) плацентах в стенках маточно-плацентарных артерий сохранялись участки эндотелиальной выстилки и гладкомышечные волокна.

Пуповина во всех случаях содержала три сосуда, длина ее $62 \pm 3,2$ см. В 6 (20%) последах пуповина прикреплялась к плацентарному диску центрально, в 7 (23,3%) — парацентралью, в 15 (50%) пуповина имела краевое прикрепление, в 1 (3,3%) — вилообразное центральное, в 1 (3,3%) — оболочечное. Варикоз сосудов пуповины наблюдался в 12 (40%) случаях, ложные узлы в 5 (16,6%), уплотнение пуповины в 2 (6,6%), отек пуповины в 4 (13,3%) случаях. Микроскопически в 2 (6,6%) случаях в пуповине обнаруживались отек вартонова студия и васкулиты.

Внеплацентарные оболочки имели полупрозрачный вид, в 4 (13,3%) случаях бледно-зеленые и уплотненные. Микроскопически в большинстве случаев определялись все слои оболочек. Амниотический эпителий низкий кубический, в ряде случаев имеется очаговая его пролиферация. Много вакуолизированных форм трофобласта с несколько увеличенными гиперхромными ядрами. В 4 случаях находили множественные атрофичные ворсины с плотной гиалинизированной стромой в цитотрофобластическом слое плодных оболочек, что может свидетельствовать о наличии дизонтогенетической формы маловодия. У этих женщин маловодие диагностировано при ультразвуковом сканировании матки в 35 недель беременности. В двух случаях определен гнойный париетальный децидуит.

Иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов пероксидазным методом показало наличие в 23 (76,6%) случаях иммуноположительной реакции на антиген ДНК ПВЧ в ядрах и цитоплазме децидуальных клеток, синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, эндотелиоцитов ворсин и амниотического эпите-

лия (рис. 2, 3, см. цв. вкладку). В 19 случаях определены ВПЧ низкоонкогенных типов, в 8 — ВПЧ высокоонкогенных типов, в 3 — их сочетание.

Один новорожденный, из исследуемой группы, умер, прожив 29 часов. У ребенка развилась клиника респираторного дистресс-синдрома. В результате патологоанатомического исследования трупа определена основная причина смерти — ателектатическая пневмопатия. При микроскопии в альвеолах определялись аспирированные кератиноциты. При иммуногистохимическом исследовании легких иммуноположительная реакция на антигены ДНК ВПЧ определялась в альвеолоцитах с гипертрофированными ядрами и аспирированных кератиноцитах (рис. 4, см. цв. вкладку).

Обсуждение

Изучение медицинской документации показало, что патология родов развилась в половине случаев. В 1 случае частичная отслойка нормально расположенной плаценты. Послеродовое исследование плацент подтвердило наличие в большинстве случаев плацентарной недостаточности. Средняя масса плацент снижена, в 12 (40%) случаях показатели ППК колебались в пределах 0,12-0,09 при сниженной массе плацент от 280 до 400 г., что позволило диагностировать плацентарную недостаточность [2].

В плацентах, пораженных ВПЧ, обнаруживались маточно-плацентарные артерии с неполной гестационной перестройкой стенок. В 13 (43,3%) плацентах в стенках маточно-плацентарных артерий сохранялись участки эндотелиальной выстилки и гладкомышечные волокна. Такие изменения характерны для недостаточности первой волны трофобластической инвазии и неполной гестационной перестройки спиральных артерий. Результаты настоящей работы подтверждают исследования Ф. Г. Забозлаева с соавторами (2006 г.), которые диагностировали в ряде случаев частичную перестройку маточно-плацентарных сосудов при преждевременных родах в условиях генитального инфицирования. Незавершенная гестационная перестройка маточно-плацентарных артерий является пусковым механизмом для развития ОПГ-гестоза и инфарктов плаценты [6].

Диагностированная патология пуповины свидетельствует о наличии пуповинной недостаточности [2]. В большинстве случаев при поражении плаценты ВПЧ наблюдалось нарушение прикрепления пуповины к плацентарному диску, которое определено blastopatieй с отсроченным клиническим эффектом в результате нарушения ориентации эмбриобласта [6].

Маловодие, наблюдаемое клинически в 5 случаях, в 4 из них подтверждено морфологическим исследованием плодных оболочек. Находили множественные атрофичные ворсинки с плотной гиалинизированной стромой в цитотрофобластическом слое внеплацентарных оболочек, что может свидетельствовать о наличии дизонтогенетической формы маловодия [6]. У этих женщин маловодие диагностировано при ультразвуковом сканировании матки в 35 недель беременности.

Иммуногистохимическое исследование пероксидазным методом в парафиновых срезах показало наличие антигенов ПВЧ в ядрах и цитоплазме децидуальных клеток, синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, стромальных клеток ворсин, в лейкоцитах матери и плода, эндотелиоцитах ворсин в 23 (76,6%) случаев. Присутствие вируса в эндотелиоцитах ворсин и амниотическом эпителии в 76,6% случаев свидетельствует о внутриутробном инфицировании плода. При этом в результате поражения вирусами эндотелиоцитов ворсин хориона ядра эндотелиальных клеток становятся круглыми, увеличиваются в размере, гиперхромные при окраске гематоксилином.

Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают результаты научного поиска Favre M. с соавторами (1998 г.), Wang X. с соавторами (1998 г.) и Xu S. с соавторами (1998 г.), которые утверждают, что возможна передача вируса в III триместре беременности до 78% случаев.

Поражение альвеолоцитов, вероятно, способствовало развитию ателектаза легких новорожденного. Данное исследование не противоречит гипотезе Б. А. Ерман с соавторами (1998 г.), заключающуюся в том, что вирусы могут вызывать плацентарную недостаточность, пневмопатию с распадом сурфактанта. В этом случае у новорожденных развивается респираторный дистресс-синдром.

Травматизация шейки матки в родовом акте в 40% случаев нередко обусловлена фиброзом подлежащей стромы шейки матки как исход хронического воспаления и вирусного поражения в виде папилломатозных разрастаний плоского эпителия, что снижает ее эластичность и приводит к нарушению раскрытия шейки в родах.

Таким образом, вирус папилломы человека определяет высокий риск внутриутробного инфицирования, структурную и функциональную перестройку в системе мать-плацента-плод с развитием плацентарной недостаточности, патологии беременности и родового акта, пневмопатии новорожденных. Папилломавирусную инфекцию следует считать преморбидным фоном травматизации шейки матки во время родов.

Литература

1. Александрова Ю. Н., Лыцев А. А., Сафрошникова Н. Р., Руденко В. И., Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. Вопросы онкологии 2000; 46; 2: 175-179.
2. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. СПб.: ГРААЛЬ 2002; 448.
3. Голованова В. А., Новик В. И., Гуркин Ю. А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков. Вопросы онкологии 1999; 45; 6: 623-626.
4. Ерман Б. А., Шабунина Н. Р., Тулакина Л. Г., Поляхтова М. Ф., Головки В. Д. Поражения центральной нервной системы плодов и новорожденных при внутриутробной инфекции, вызванной респираторными вирусами. Архив патологии 1998; 60; 2: 27-31.
5. Забозлаев Ф. Г., Гасанова Т. А., Михайлов А. В. Патоморфология маточно-плацентарного комплекса при преждевременных родах на фоне генитального инфицирования. Материалы II Съезда Российского общества патологоанатомов; 11-14 апреля 2006; Москва: 162-164.
6. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. Медицина; 1999: 448.
7. Шаймарданова Г. И. Факторы риска инфицирования женщин онкогенными типами вируса папилломы человека. Автореферат диссертации... кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург; 2001.
8. Eppel W., Worda C., Frigo P., et al. Human papillomavirus in the cervix and placenta. Obstet Gynecol 2000; 96(3): 337-341.
9. Favre M., Majewski S., De Jesus N., Malejczyk M., Orth G., Jablonska S. A possible vertical transmission of human papillomavirus genotypes associated with epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 1998; 111(2): 333-336.
10. Tamim H., Finan R.R., Sharida H.E. et al. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 43(4): 277-281.
11. Tonon S.A., Picconi M.A., Zinovich J.B. et al. Prevalance of cervical infection by human papillomavirus (HPV) in the Caucasian and Guaran populations residing in the province of Misiones, Argentina. Rev Argent Microbiol 2003; 34(4): 205-213.
12. Peng P., Weng X., Gu Z. Detection of asymptomatic infection by human papillomavirus in pregnant women and neonates. Zhonhua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35(9): 523-52.
13. Wang X., Zhu Q., Rao H. Maternal — fetal transmission of human papillomavirus. Chin Med J (Engl) 1998; 111(8): 726-727.
14. Xu S., Liu L., Lu S., Ren S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. Chin Med Sci J 1998; 13(1): 29-31.

Патоморфология маточно-плацентарной области при папилломавирусной инфекции в первом триместре беременности

М. А. Чистяков, Е. С. Беликов, А. Г. Сергеев, И. Л. Мамаев, С. В. Лебедев

Свердловское областное патологоанатомическое бюро
Уральская государственная медицинская академия,
кафедра микробиологии, вирусологии, г. Екатеринбург

Резюме

Произведена морфометрия маточно-плацентарной области и иммуногистохимическое исследование тканей ранних самопроизвольных выкидышей ($n=16$) в 7-8 недель беременности при папилломавирусной инфекции. Группу сравнения составили 30 плацент, полученных при медицинском аборте от здоровых женщин в сроке гестации 7-8 недель. Результаты морфометрии показали, что нарушена функция формирования маточно-плацентарной области: узкий и прерывистый слой фибриноида Рора, узкая полоска фибриноида в стенке гестационно измененных маточно-плацентарных артерий с сохраненной эндотелиальной выстилкой, уменьшено количество инвазивного и внутрисосудистого цитотрофобласта. При иммуногистохимическом исследовании парафиновых срезов антиген вируса папилломы человека определялся в ядрах и цитоплазме периферического и ворсинчатого цитотрофобласта, децидуальных клеток, эндотелиоцитах эндометрия и ворсин хориона, стромальных макрофагов ворсин хориона и синцитиотрофобласта.

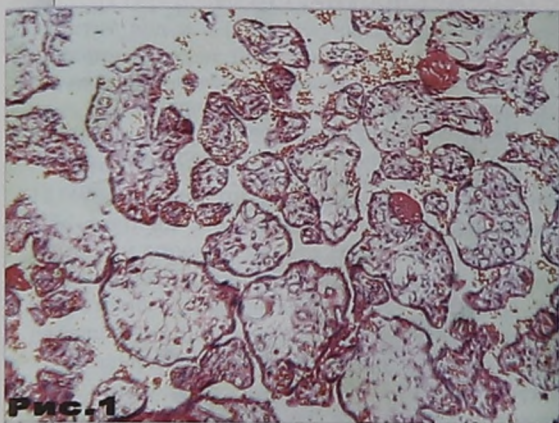
Ключевые слова: маточно-плацентарная область, морфология, папилломавирусная инфекция, ранние самопроизвольные выкидыши.

Е. С. Беликов — к. м. н., доцент;
А. Г. Сергеев — д. м. н., профессор;
С. В. Лебедев — к. м. н.

Введение

Одной из широко распространенных инфекций, передаваемых половым путем, является папилломавирусная инфекция (ПВИ) [1,

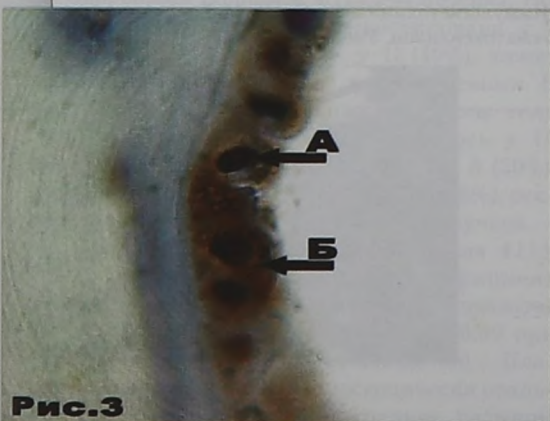
Рисунки к статье М. А. Чистякова
«Патоморфология папилломавирусной инфекции
в системе мать-плацента-плод», стр. 66



Диссоциированное развитие ворсин хориона при ПВИ.
Плацента в сроке 37 недель гестации.
Окраска гематоксилином и эозином.
Увеличение x 100.

Иммуноположительные включения антигена ВПЧ в ядрах и цитоплазме:
А. Синцитиотрофобласта;
Б. Эндотелиоцитов концевой ворсины плаценты в сроке гестации 37 недель.

Иммуногистохимическое исследование. Увеличение x 1000.
Докрашивание гематоксилином.



А. Иммуноположительные включения антигена ВПЧ в ядрах и цитоплазме амниотического эпителия.
Б. Мелкие перинуклеарные вакуоли в амниоците плодной оболочки последа в сроке гестации 37 недель.
Иммуногистохимическое исследование. Увеличение x 1000.
Докрашивание гематоксилином.

Иммуногистохимическое исследование парафинового среза легкого умершего новорожденного. Иммуноположительные включения антигена ВПЧ в ядрах и цитоплазме:
А. Аспирированных кератиноцитов;
Б. Альвеолита.

Увеличение x 1000.
Докрашивание гематоксилином.

