

стике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек. М., 2005. С.71–72.

2. Айламазян Э. К. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.

3. Быстрицкая Т.С. Репродуктивное здоровье девочек и подростков Амурской области // Проблемы детской и подростковой гинекологии: материалы Дальневост. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Благовещенск, 2010. С.5–9.

4. Кудинова Е.Г. Течение беременности и родов у женщин с нарушением становления менструальной функции в пубертате // Естествознание и гуманизм. 2006. Т.3, №3. С.64–65.

5. Торопкина Е.Л., Мустафина Л.Р., Агаркова Л.А. Некоторые эхографические и морфологические показатели формирующегося маточно-плацентарного комплекса у беременных со смешанными формами гиперандрогении // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2009. С.217–218.

6. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction / A.A.Baschat [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2007. Vol.109, №2, Pt.1. P.253–261.

7. Intrauterine growth restriction and placental location / L.E.Kalanithi [et al.] // *J. Ultrasound Med.* 2007. Vol.26. P.1481–1489.

Поступила 11.11.2011

Тамара Сергеевна Быстрицкая, зав. кафедрой акушерства и гинекологии,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95;
Tamara S. Bystritskaya,
95 Gorkogo Str., Blagoveshensk, 675000;
E-mail: bystritskaya@mail.ru



УДК 616.523-036.65:618.333

М.Т.Луценко

ГИБЕЛЬ ЗАРОДЫША И ПЛОДА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
Благовещенск

РЕЗЮМЕ

Вследствие иммунодефицита при обострении герпес-вирусной инфекции наблюдаются патологические изменения в надпочечниках, печени и легких плода. Нарушается образование плацентарных гормонов. Зародыш или плод погибают.

Ключевые слова: герпес, гормоны, печень, надпочечники..

SUMMARY

M.T.Lutsenko

DEATH OF AN EMBRYON AND FETUS AT EXACERBATION OF HERPES-VIRUS INFECTION

Due to immunodeficiency at exacerbation of herpes-virus infection pathological changes in adrenal glands, liver and the lungs of the fetus are observed. The formation of placental hormones is broken. An embryo or fetus die.

Key words: herpes, hormones, liver, adrenal glands.

Герпес-вирусная инфекция (ГВИ) поражает до 90% взрослого и детского населения Земного шара. В России до 20 миллионов человек ежегодно переносят обострение ГВИ [5]. ГВИ повреждает слизистые оболочки лица, генитальных органов, плаценту, эмбриональные ткани [6–11, 14]. Генитальный герпес (ГГ) – одна из распространенных форм ГВИ, которая часто приводит к поражению мочеполовых путей. Воспалительный процесс может распространяться на

мочевой пузырь и уретру [4]. Вирусы при этом выделяются в течение 14 дней. Заболевание сопровождается зудом, жжением, болезненностью в зоне пораженных участков. Это связано с повреждением вирусом герпеса нервных волокон и паравертебральных ганглиев, которые являются местом скопления вируса в латентный период. Во время вспышки герпесной инфекции происходит размножение вирусных телец, большей частью в чувствительных ганглиях поясничного и крестцового отделов симпатической нервной системы. У мужчин чаще всего обострение ГГ проявляется воспалительными процессами в уретре, мочевом пузыре, предстательной железе, семенниках. При орогенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистые полости рта, а при аногенитальных – область прямой кишки. У женщин чаще всего проявления ГГ отмечаются в области кожных покровов лобковой зоны, малых половых губ, больших половых губ, промежности, в области клитора и преддверия влагалища. Рецидивы заболевания могут встречаться в 75% случаев с интервалом в один год. При хроническом течении ГВИ отмечается наличие возбудителя в эякуляте [1]. Обследование женщин на ГВИ, в том числе ГГ, особенно в период беременности, должно быть сосредоточено на диагностике высыпаний в области наружных половых органов, вульвовагинитов, эрозий шейки матки, эндометритов, кондилом, на наличие в анамнезе выкидышей и мертворождений. При часто рецидивирующей герпесной инфекции (от 4 до 6 раз в год) можно пропустить ее комбинированную форму.

Обострение ГВИ приводит к активизации естественного иммунитета [3, 12]. Количество CD16 клеток, выполняющих преимущественно киллерную функцию, играет существенную роль на начальном этапе развития заболевания [13]. Исходя из этого, следует обратить внимание на повышенную активность натуральных киллеров (НК) при одновременно совпадающих ситуациях: начальные этапы развития беременности и активизация в организме ГВИ. Наблюдается повышенная выработка интерферонов (INF) сразу же после контакта вируса с клетками. При этом отмечается разрушение геномных РНК и мРНК, приводящее к активизации эндонуклеазы (РНК-аза L). В конечном итоге происходит блокада синтеза вирусных белков и подавление репродукции ДНК и РНК вирусов. Насколько это возможно, при благоприятных условиях для организма, может произойти подавление репродукции вирусов, а НК очищают ткани от инфицированных клеток. Этого иногда бывает достаточно для ликвидации вирусного повреждения тканей [2]. Однако если инфекционный процесс затягивается, отмечается снижение иммунологической защитной реакции. При этом появляются и другие цитокины: TNF- α , INF- γ , интерлейкины – IL-6, IL-10. К цитокинам прямого противовирусного действия можно отнести α - и β - INF, TNF- α , продуцируемые НК-клетками. Тяжелая хроническая ГВИ подавляет основной компонент иммунной защиты – снижает активность INF- α и INF- β .

Цель исследования: установить характер патологических изменений в плаценте, а также надпочечниках, печени и легких плода при иммунных и гормональных нарушениях у женщин в период беременности, осложненной ГВИ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 20 женщин с высоким титром антител IgG к вирусу простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ-1,2) 1:12800 во время беременности, закончившейся самопроизвольным абортom на сроке 8 и 26 недель гестации, соответственно, по 10 в каждой из групп. Контрольную группу составили 25 беременных женщин без осложнений в период гестации. Полученный материал (плацента, печень, надпочечники и легкие плода) фиксировали в спирт-формалине по общепринятой методике для гистологических исследований. Срезы плаценты, а также печени, надпочечников и легких плода окрашивали гематоксилином Бемераэозином, по ван Гизону и Ван-Дуйну. Все исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденные Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. №226.

Содержание IL-2 в периферической крови беременных определяли на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax 2100» (США) с помощью наборов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), содержание IL-1, IL-4, IL-8, INF- α , INF- γ изучали с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), фактор некроза опухоли (TNF- α) определяли с помощью наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), содержание дегидроэпиандростеронсульфата (ДЭАС) устанавливали с применением наборов ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Выявление типоспецифических антител к ВПГ-1,2 классов IgM и IgG и их титрование в парных сыворотках проводили с помощью наборов ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск). Показатели клеточного иммунитета оценивали на проточном цитофлюориметре «Beckman Coulter Epics XL-MCL» (США).

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Реакция иммунной защиты просматривается более отчетливо, если ее анализировать по триместрам и в период активизации ГВИ (табл. 1). Как показывают выполненные исследования, наиболее выраженные изменения иммунозащитных реакций организма характерны для женщин, перенесших обострение ГВИ в первом триместре беременности, при которой доминирующей формой инфекции был ГГ. В периферической крови таких беременных отмечено повышение уровня INF- γ , TNF- α , IL-8 и IL-4.

Как и следовало ожидать, на этом фоне выявлялось большое количество НК-клеток, которое в первом три-

местре составило 15,8±0,7%, во втором – 12,8±0,3% и в третьем – 11,8±0,5% (табл. 2).

Следовательно, организм матери бурно реагировал на ГВИ, пытаясь защитить на 4-5 неделе гестации развивающийся зародыш. Однако это удавалось не всегда, и почти в 15-20% случаев зародыш погибал. При этом клиницистами устанавливался диагноз «замершая беременность», при которой зародыш часто сразу не абортируется. Причины гибели зародыша – тяжелые патологические изменения, затрагивающие ткани пла-

центы, а также печень, надпочечники и легкие плода.

Морфологическое исследование срезов плацент от женщин, перенесших ГВИ, особенно ГГ, на ранних сроках гестации, закончившейся самопроизвольным абортom, позволило выявить резкое подавление формирования вторичных ворсинок хориона. Мезенхимальные элементы останавливались в развитии кровеносных сосудов. Элементы трофобласта, покрывающие ворсинку, задерживались в дифференцировке клеток на синцитиотрофобласт и клетки Лангханса.

Таблица 1

Содержание интерлейкинов в периферической крови беременных с ГВИ

Интерлейкины, пг/мл	Обострение в I триместре (IgG к ВПГ 1:12800)	Через 1 месяц после обострения	Обострение в III триместре (IgG к ВПГ 1:12800)	Контроль
IL-1	80,0±1,9; p<0,001	18,6±1,2; p<0,001	74,95±1,4; p<0,001	14,7±0,5
IL-2	15,0±2,9; p<0,001	529,5±12,3; p<0,001	101,0±2,0; p<0,001	38,4±0,9
IL-4	35,5±1,1; p<0,001	28,9±0,9; p<0,01	33,0±1,8; p<0,001	24,5±1,2
IL-8	102,5±5,8; p<0,001	12,6±2,0; p<0,05	44,0±0,9; p<0,001	18,0±0,6
TNF-α	90,4±2,8; p<0,001	13,7±0,6; p>0,05	51,5±1,9; p<0,001	12,0±0,7
INF-α	52,0±1,4; p<0,001	51,5±1,6; p<0,001	60,4±2,2; p<0,001	44,0±1,1
INF-γ	450,0±12,0; p<0,001	130,2±2,1; p<0,05	480,5±20; p<0,001	138,9±2,4

Примечание: здесь и в следующей таблице p – достоверность различий показателей по сравнению с контролем.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у беременных с обострением герпесной инфекции на различных этапах гестации (метод лазерной проточной цитофлуориметрии)

Показатели, %	CD19 ⁺ , CD3 ⁻	CD3 ⁺ , CD19 ⁻	CD3 ⁺ , CD4 ⁺	CD3 ⁺ , CD8 ⁺	CD3 ⁺ , CD16 ⁺	CD3 ⁺ , CD56 ⁺	CL3 ⁺ , CD25 ⁺	CD3 ⁺ , HLA DR
I триместр (IgG к ВПГ 1:12800)	14,3±0,8 p<0,001	52,1±1,2 p<0,001	42,6±1,2 p<0,001	9,5±0,9 p<0,001	15,8±0,7 p<0,001	14,4±0,8 p<0,001	12,5±0,4 p<0,001	8,4±0,4 p<0,001
II триместр (IgG к ВПГ 1:3200)	15,4±0,8 p<0,05	62,2±1,4 p<0,001	48,5±0,9 p<0,001	13,7±1,4 p<0,001	12,8±0,3 p<0,001	13,1±0,4 p<0,01	11,14±0,8 p<0,001	8,1±0,9 p<0,001
III триместр (IgG к ВПГ 1:800)	15,8±1,1 p<0,05	65,0±1,3 p<0,001	46,9±0,6 p<0,001	18,1±1,1 p<0,001	11,8±0,5 p<0,01	12,0±0,2 p>0,05	8,7±0,7 p<0,001	5,8±0,8 p<0,001
Контроль	19,6±1,2	70,9±0,9	50,0±1,4	20,0±1,5	10,0±0,1	12,0±0,1	2,0±0,1	4,5±0,6

Синцитиотрофобласт становился недоразвитым: ядра слегка округлялись, чаще были уплощены (рис. 1А). Отмечалась своеобразная особенность – очень часто ядра симпласта группировались в объемные конгломераты и вместе с частью цитоплазмы отделялись от ворсинки в просвет лакуны (рис. 1Б). Данное явление заставляет прийти к убеждению, что ядерные

узелки в составе синцитиотрофобласта скорее всего следует рассматривать как камбиальный элемент, поддерживающий наращивание числа ядер по мере развития ворсинок хориона.

При исследовании материнской части плаценты наблюдалась инфильтрация обширных полей децидуальной плаценты лейкоцитами (рис. 2). Вокруг

децидуальных клеток выявлялось окружение из лимфоидных элементов. До 15% децидуальных клеток имели резко гипертрофированное ядро, а около 7-8% находились в состоянии апоптоза.

На ранних этапах развития огромное значение приобретает процесс формирования плацентарных гормонов: эстриола и прогестерона. Одним из важнейших этапов в синтезе эстриола является образование ДЭАС. Образование этого гормона решается совместно плацентой, надпочечниками и печенью плода. В надпочечниках плода происходит гидроксилирование и сульфатирование прегненолона, который превращается в дегидроэпиандростендиол-сульфат, а затем в ДЭАС.

При обострении ГВИ надпочечник плода полностью выполнить эту работу не может, поскольку происходит нарушение его клубочковой зоны и появляются очаги инфильтрации лейкоцитами пучковой зоны надпочечника (рис. 3). В последующем, продукты, сформированные в надпочечнике, должны подвергнуться десульфатированию в печени плода до образования 16 α -гидроксиэпиандростерон-сульфата и, в конечном итоге, до ДЭАС, в качестве которого он через кровь поступает в плаценту для формирования эстриола.

Проведенные биохимические исследования свидетельствуют, что при обострении ГВИ и гибели зародыша на ранних этапах беременности показатели ДЭАС резко снижаются. Так, на 7 неделе гестации содержание ДЭАС снижается до $2,94 \pm 0,21$ мкмоль/л (контроль – $8,23 \pm 0,19$ мкмоль/л); на 12-14 неделях беременности ДЭАС составляет $7,15 \pm 0,39$ мкмоль/л (контроль – $13,50 \pm 0,45$ мкмоль/л), а на 28-30 неделях развития плода до $12,15 \pm 0,81$ мкмоль/л (контроль – $17,01 \pm 0,79$ мкмоль/л).

В чем причина столь низких показателей ДЭАС? Проведенные морфологические исследования печени плода показали, что обострение ГВИ на ранних этапах беременности способствует развитию выраженных деструктивных процессов гепатоцитов. Печень инфильтрована большим количеством лимфоцитов, которые в виде розетки окружали отдельные гепатоциты (рис. 4А), проникали в их цитоплазму. В результате почти у 10% гепатоцитов ядра находились в состоянии апоптоза (рис. 4Б). По вполне понятным причинам выполнение метаболической функции в полном объеме печенью плода в таком состоянии невозможно.

Одновременно выявлялись патологические изменения в легких плода. Отмечалась интенсивная инфильтрация легких лейкоцитами, появлялись признаки отека (рис. 5). Даже если развивающемуся плоду удастся до конца гестации сохранить функцию надпочечников и печени, изменения в легких делают его нежизнеспособным, и он погибает. Часть плодов с тяжелыми изменениями, описанными выше, могут рождаться живыми, но несвоевременная интенсивная иммунотерапия не позволяет этим новорожденным долго сопротивляться и они гибнут.

Таким образом, обострение ГВИ, особенно на ранних этапах гестации, является тяжелым осложнением

беременности. Вследствие недостаточной иммуннозащитной реакции организма матери плод развивается неполноценно. Не происходит своевременное формирование плацентарных гормонов, вследствие недоразвития надпочечников и печени зародыша, а, в последующем, плода. Недостаточное формирование плацентарных гормонов приводит к гибели зародыша или плода.

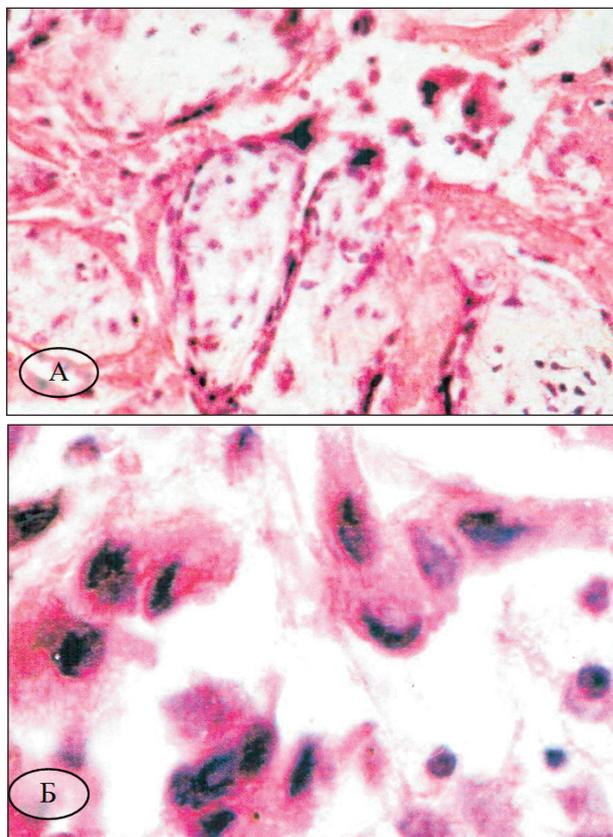


Рис. 1. Обострение ГВИ во время гестации, выкидыш плода. Беременность 8 недель. Ворсинки не сформированы. Отстает процесс формирования сосудов. «Сползание» с синцитиотрофобласта узелков. Окраска гематоксилином Бемера-эозином. А – увеличение 15 \times 20. Б – увеличение 15 \times 90.

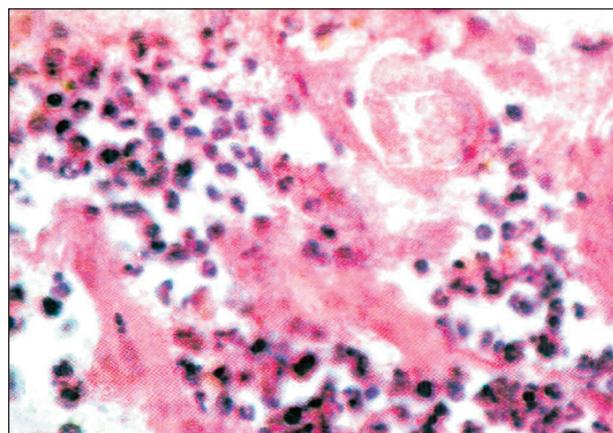


Рис. 2. Обострение ГВИ во время гестации, выкидыш плода. Инфильтрация лейкоцитами материнской части плаценты. Окраска гематоксилином Бемера-эозином. Увеличение: 15 \times 20.

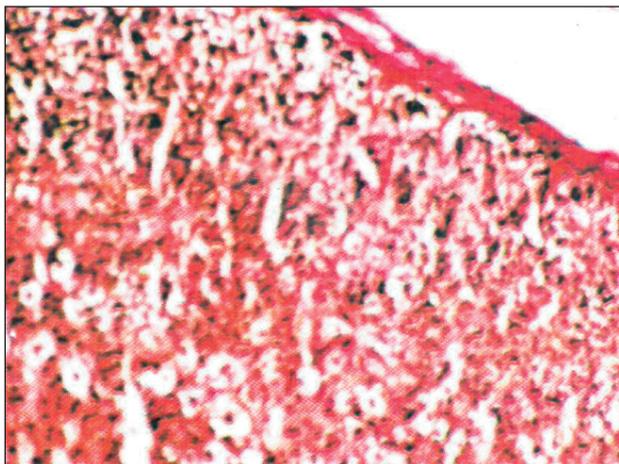


Рис. 3. Обострение ГВИ во время гестации, выкидыш плода. Надпочечник плода на 26 неделе гестации. Нарушена клубочковая зона. Пучковая зона инфильтрирована лейкоцитами. Окраска гематоксилином Бера-эозином. Увеличение: 15×20.

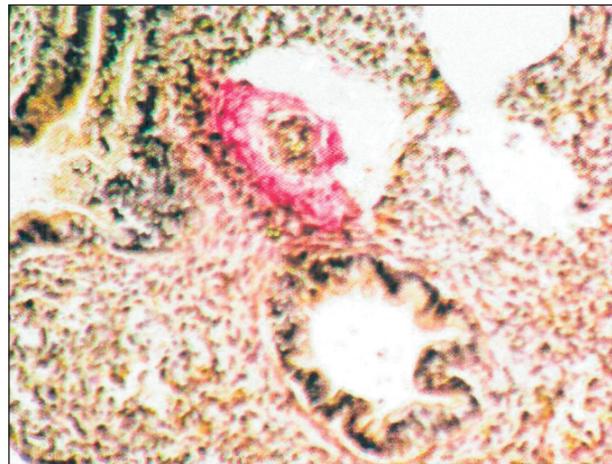


Рис. 5. Обострение ГВИ во время 26-27 недели гестации, выкидыш плода. Легкие плода. Катаральное воспаление. Паренхима легкого резко инфильтрирована лейкоцитами. Окраска по ван Гизону. Увеличение: 15×20.

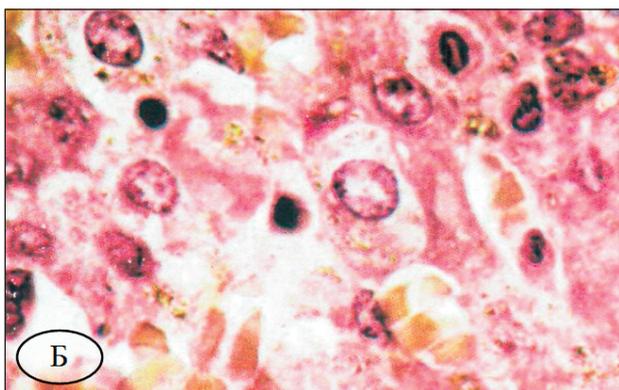
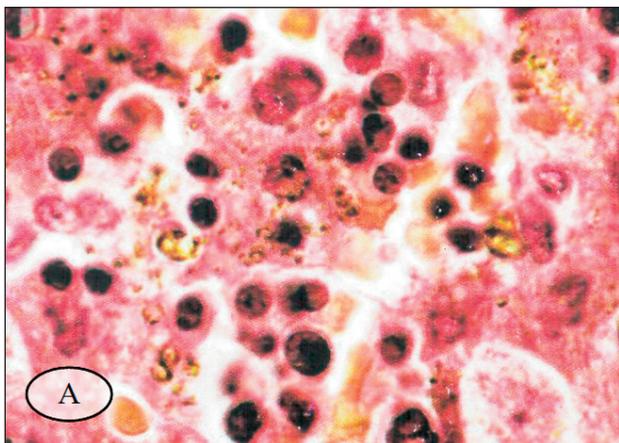


Рис. 4. Обострение ГВИ во время 26-27 недели гестации, выкидыш плода. Печень плода. Гепатоциты окружены лимфоидальными элементами (А). Около 7-8% гепатоцитов содержат ядра в состоянии апоптоза (Б). Окраска по ван Гизону. А – увеличение 15×40. Б – увеличение 15×90.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселков А.В. Герпесвирусная инфекция. СПб, 2006. 94 с.
2. Вершинина М.Ю. Клеточная чувствительность к интерферону и активность цитокинов при инфекции, вызванной вирусом гепатита С: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 36 с.
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 365 с.
4. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция / В.А.Исаков [и др.]. СПб: СОТИС, 2000. 185 с.
5. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб, 2006. 94 с.
6. Луценко М.Т., Соловьева А.С., Андриевская И.А. Механизмы регуляции местного иммунитета у беременных при герпес-вирусной инфекции. Благовещенск, 2007. 170 с.
7. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Метод оценки агрессивности герпес-вирусной инфекции у беременных: метод. пособие для врачей. Благовещенск, 2007. 7 с.
8. Луценко М.Т. Изменения в фетоплацентарном барьере при герпес-вирусной инфекции, приводящие к апоптозу ядер синцитиотрофобласта ворсинок плаценты // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.30. С.7-10.
9. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Исследование циркулирующих иммунных комплексов у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Новые медицинские технологии. 2009. №3. С.42-45.
10. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекции. // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2010. №2. С.106-108.

11. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции и патологические изменения в органах плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №7. С.47–49.

12. Соловьева А.С. Закономерности и механизмы изменений иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.

Томск, 2006. 36 с.

13. Хаитов Р.Н., Пинегин Б.В., Истаманов Х.Н. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. №4. С.4–6.

14. Герпетическая инфекция и беременность. Методические рекомендации / В.К.Ярославский [и др.]. СПб., 1996. 32 с.

Поступила 27.06.2011

Михаил Тимофеевич Луценко, руководитель лаборатории,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Mikhail T. Lutsenko,
22 Kalinina Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: Lucenkomt@mail.ru



УДК 577.125.3:618.36:616.523-036.65

Н.А.Ишутина

ω-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ГОМОГЕНАТЕ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ВО ВРЕМЯ ГЕСТАЦИИ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск

РЕЗЮМЕ

Изучен состав ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в липидах мембран плаценты у рожениц, перенесших во время беременности обострение герпес-вирусной инфекции. Установлено снижение концентрации эссенциальных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в составе липидов плаценты при высоком титре антител Ig G к вирусу простого герпеса, что может способствовать нарушению транспорта высокоэнергетических продуктов в пуповинную кровь плода.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, полиненасыщенные жирные кислоты, плацента..

SUMMARY

N.A.Ishutina

ω-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE HOMOGENATE OF PLACENTAS OF WOMEN

WHO SUFFERED HERPES-VIRUS INFECTION EXACERBATION DURING GESTATION

The structure of ω-3 polyunsaturated fatty acids in lipids of membranes of placentas in parturient women who suffered herpes-virus infection exacerbation during pregnancy has been examined. The decrease of concentration of essential eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the structure of lipids of the placenta at high antibody titer IgG to a virus of simple herpes was found out; this may lead to disturbance of high-energy products to the umbilical blood of the fetus.

Key words: herpes-virus infection, polyunsaturated fatty acids, placenta..

При активации герпес-вирусной инфекции (ГВИ) во время беременности в тканях плаценты происходят различного рода изменения – от компенсаторно-приспособительских до деструктивных процессов [5, 7,