

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕДА КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

А.В. Колобов, А.И. Меркулова, В.А. Цинзерлинг

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### Infectious lesions of placenta as cause of miscarriage

A.V. Kolobov, A.I. Merkulova, V.A. Tsinerling

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

**Резюме.** Анализ литературных данных свидетельствует, что среди причин невынашивания беременности важную роль играет инфекционный фактор. В статье на основании ретроспективного анализа 12 371 результата скринингового гистологического и выборочного иммуногистохимического исследования плацент за 2009–2012 гг. показано, что преждевременные роды были в 706 случаях (5,71%). Инфицирование плаценты отмечалось при ранних преждевременных родах во всех случаях (100%), а при преждевременных родах на сроке беременности 28–36 недель – в 97,35% при естественном родоразрешении и 92,09% – при родоразрешении путем кесарева сечения. Дана характеристика структурных изменений, которые позволяют заподозрить наличие инфекций, вызванных *Treponema pallidum*, герпес-вирусами, вирусом иммунодефицита человека, парвовирусом с последующей верификацией при иммуногистохимическом исследовании.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, восходящая амниотическая инфекция, плацентиты.

### Введение

Проблема невынашивания беременности является одной из важнейших в практическом акушерстве. Частота преждевременного родоразрешения составляет в развитых странах около 12%, а общемировой показатель – 14% [1]. При сроке беременности более 15 недель на первый план выступают причины инфекционного характера [2]. В связи с локальной иммуносупрессией, характерной для беременных в эти сроки, часто выявляют кандидоз, бактериальный вагиноз, неспецифический кольпит, что способствует развитию восходящей амниотической инфекции [3, 4]. В последние годы регистрируется повышение удельного веса невынашивания вследствие инфицирования плаценты, а наличие у плода признаков внутриутробной инфекции в сочетании с досрочным родоразрешением является главной причиной младенческой смертности [5, 6]. Бактериальные неспецифические хориоамниониты и плацентиты, возникающие при восходящем инфицировании, могут вызываться коагулазопозитивными стафи-

**Abstract.** Analysis of the literature demonstrates important role played of infections in causes of miscarriage. The paper is based upon retrospective analysis of 12371 screening results of histological and selective immunohistochemical studies of placentas in 2009–12. Preterm births were in 706 cases (5.71%). Infection of the placenta was noted in early preterm labor in all cases (100%), and in premature labor at 28–36 weeks of gestation – in 97.35% of natural delivery cases and in 92.09% when cesarean delivery. Are described the typical structural changes that allow to suspect infections caused by *Treponema pallidum*, herpes viruses, human immunodeficiency virus, parvovirus with following verification by immunohistochemical study.

**Key words:** preterm labor, chorioamnionitis, placentitis.

лококками, стрептококками, пневмококками, гемофильной палочкой, эшерихиями, различными сальмонеллами, *Clostridium perfringens*, различными коринебактериями, фузобактериями, бактероидами, *Campylobacter fetus*, стрептобациллами, гарднереллой [3]. Для перинатальных осложнений также остаются актуальными *Treponema pallidum* и *Listeria monocytogenes* [7, 8]. В частности, одной из причин развития неиммунного отека плода является врожденный сифилис [7].

При герпетической инфекции у беременных самопроизвольные выкидыши составляют 20%, причем в 2% наблюдений в анамнезе отмечается искусственное прерывание беременности в связи с врожденными пороками развития плода, несовместимыми с жизнью [9]. Весьма актуальна для Санкт-Петербурга ВИЧ-инфекция, которая является у 0,9% беременных [10]. С 1995 по 2013 г. в Санкт-Петербурге ВИЧ-инфицированными женщинами рождено 6119 детей, причем диагноз ВИЧ-инфекции установлен у 352 детей, 12 детей умерло [11]. У ВИЧ-инфицированных беременных в 3 раза

чаще отмечаются спонтанные аборты и в 2 раза чаще — преждевременные роды. Также отмечено достоверное учащение случаев мертворождений [12, 13].

Неблагоприятным исходом (самопроизвольным выкидышем и мертворождением) может закончиться парвовирусная инфекция (также известная как инфекционная эритема, «синдром следов от пощечин», или «пятая болезнь»). Парвовирус В19 — ДНК-содержащий вирус, в 1995 г. был классифицирован как эритровирус и переименован в «вирус В19» или «В19V». Частота инфицирования беременных женщин парвовирусом В19 составляет приблизительно 1 случай на 400 беременностей [14]. При этом показано, что у большинства беременных женщин инфекция протекает бессимптомно. Плод особенно подвержен воздействию парвовируса В19 между 20-й и 28-й неделями внутриутробного развития. Активная инфекция приводит к анемии плода, которая является основным фактором в развитии водянки. Гибель плода обычно наступает через 4–6 недель после инфицирования матери парвовирусом В19 [15]. Внутриутробная парвовирусная инфекция в реальной клинической и патолого-анатомической практике диагностируется редко.

Таким образом, инфицирование последа способствует преждевременному родоразрешению.

### Материалы и методы

Исходя из актуальности инфекционных заболеваний в перинатальной патологии, мы проанализировали частоту и структуру инфицирования последа, в том числе при преждевременном родоразрешении в сроке беременности от 22 до 37 недель.

Проведен ретроспективный анализ результатов скринингового патоморфологического и выборочного иммуногистохимического исследования последа, полученных в 2009–2012 гг. из 3 родильных домов г. Санкт-Петербурга (№ 16, ТМО № 33, ТМО № 38). Всего проанализировано 12 371 заключение.

Проводилось изучение микроскопических изменений плаценты и внеплацентарных оболочек в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании оценивались зрелость плаценты, степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и инволютивно-дистрофических изменений. Кроме того, отмечались наличие и степень выраженности воспалительных изменений как в плаценте (плацентит), так и во внеплацентарных оболочках (хориодецидуит, хориоамнионит).

Наличие и локализация инфекционного агента в ткани плаценты определялось с помощью импрегнации (серебрение по методике Вартинга —

Стерри) и иммуногистохимического метода с использованием антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (Diagnostic BioSystems), цитомегаловирусу (Dako), парвовирусу (Novocastra), белку р24 ВИЧ (клон Kal-1, Dako).

### Результаты и обсуждение

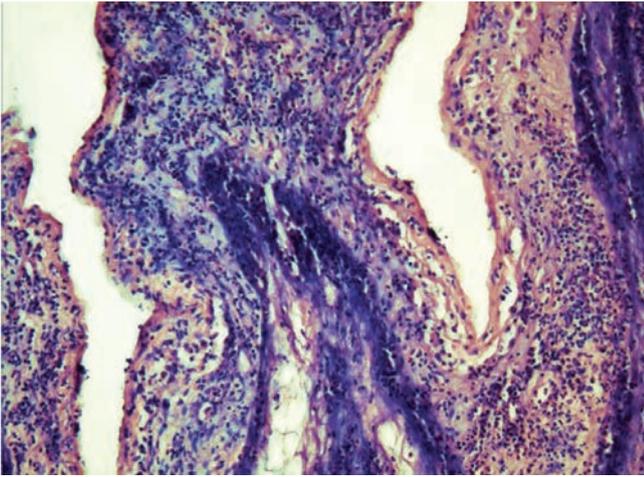
Преждевременные роды были отмечены в 706 случаях (5,71%): из них 39 (0,32%) ранних преждевременных родов (срок беременности от 22 до 28 недель), в том числе индуцированные по медицинским показаниям ранние преждевременные роды — 8 (0,07%), преждевременные роды при сроке беременности 28–36 недель через естественные родовые пути — 526 (4,25%), преждевременные роды при сроке беременности 28–36 недель путем кесарева сечения — 141 (1,14%).

Инфицирование последа отмечалось при ранних преждевременных родах во всех случаях (100%), а при преждевременных родах на сроке беременности 28–36 недель: в 97,35% при естественном родоразрешении и 92,09% при родоразрешении путем кесарева сечения. В последах при срочных родах воспалительные инфекционные изменения были в 56,4% наблюдений.

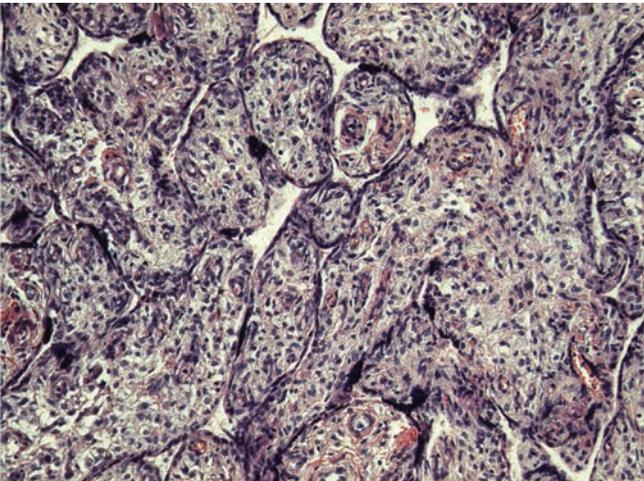
Признаки восходящей амниотической инфекции (гнойный хориоамнионит, рис. 1) на нашем материале отмечены в 80,65% случаев при ранних преждевременных родах, в 62,5% — при искусственном прерывании беременности на сроке до 28 недель, в 58,6% — при преждевременных родах через естественные родовые пути на сроке беременности 28–36 недель и в 51,54% — при преждевременных родах путем кесарева сечения. В то же время при срочных родах гнойный хориоамнионит был выявлен в 31,4% последа.

В нашей практической деятельности с невысокой частотой (около 0,2%) встречаются плаценты с признаками сифилитической инфекции. В большинстве наблюдений они соответствуют описаниям сифилитического плацентита, приведенных в трудах как отечественных, так и зарубежных авторов [16, 17]. В частности, гистопатологическая триада признаков в плаценте (увеличенные для срока беременности «толпящиеся» ворсинки с плотной клеточной стромой, пролиферативные эндovasкулиты ворсинок и виллузиты, рис. 2) в сочетании с плазмоцитарной инфильтрацией базальной пластинки являются патогномоничными для сифилиса [17, 18]. При импрегнации серебром ткани плаценты по методике Вартинга — Стерри в ворсинчатом хорионе выявляются спирохеты.

Инфекционные процессы, вызванные микроорганизмами с внутриклеточным размножением (вирусами, хламидиями, микоплазмами), на нашем материале суммарно выявлялись при ранних преждевременных родах в 19,35%, при искусственном



**Рис. 1.** Гнойный хориоамнионит. Окраска гематоксилин — эозин. Ув. ×200



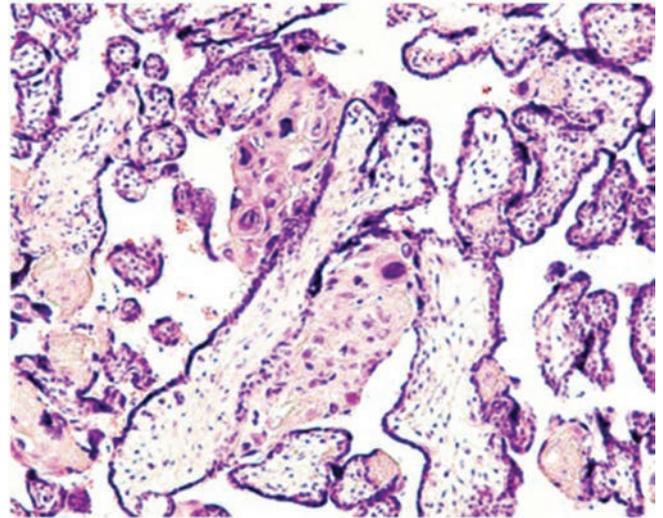
**Рис. 2.** Сифилитический плацентит. Окраска гематоксилин — эозин. Ув. ×100

прерывании беременности в сроке до 28 недель — в 37,5%, преждевременных родах через естественные родовые пути на сроке беременности 28 — 36 недель — в 41,4%, преждевременных родах путем кесарева сечения — 48,46%, при срочных родах — в 24,6% случаев.

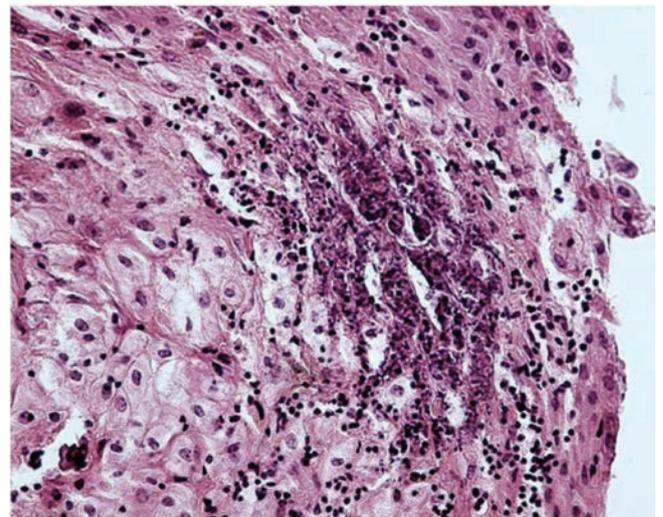
Наиболее часто в нашем материале документирована инфекция, вызванная вирусами семейства *Herpesviridae*. При гистологическом исследовании плацент при ней отмечалось несоответствие зрелости плаценты сроку беременности с нарушением созревания ворсинок хориона преимущественно по диссоциированному типу. Встречались участки с тесно расположенными ворсинками, многие из которых были лишены трофобласта, а также массивные отложения фибриноида. Кроме того, наблюдалась как диффузная, так и очаговая мононуклеарная инфильтрация с вовлечением септ,

стромы ворсинок и экстраплацентарных оболочек. Характерные для ДНК-вирусных инфекций изменения в виде гигантоклеточного метаморфоза и гиперхроматоза ядер клеток отмечались во вневорсинчатом цитотрофобласте и синцитиотрофобласте ворсинок, в эндотелии сосудов и в экстраплацентарных оболочках (рис. 3). Эти изменения сопровождалось мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, прежде всего в базальной пластинке, с формированием базофильных некрозов (рис. 4).

Несмотря на очевидную актуальность ВИЧ-инфекции, работ с гистологической характеристикой изменений плацент при ВИЧ-инфекции



**Рис. 3.** Гигантоклеточный метаморфоз и гиперхроматоз ядер клеток вневорсинчатого цитотрофобласта. Окраска гематоксилин — эозин. Ув. ×100

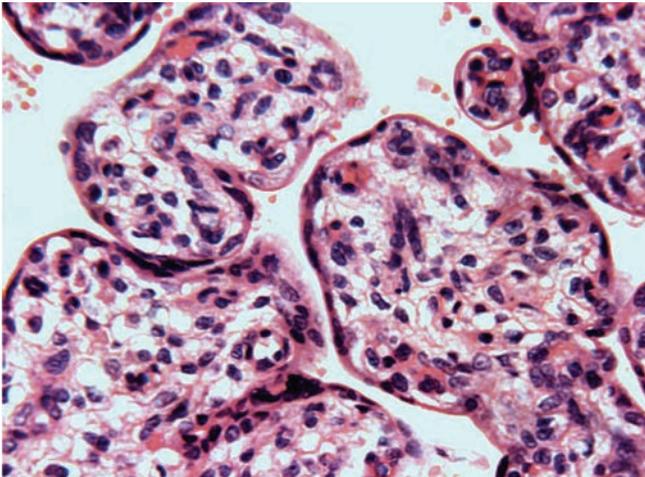


**Рис. 4.** Базофильный некроз в базальной пластинке с формированием перифокального воспаления. Окраска гематоксилин — эозин. Ув. ×200

немного [17]. Так, E. Jauniaux et al. (1988) отметили лишь достоверное снижение плацентарно-плодного индекса [19]. В ворсинчатом хорионе описывались васкулопатии с образованием фибриновых тромбов, диффузной лимфоидной инфильтрацией и отеком стромы ворсинок [17, 20].

Нами отмечена разная степень нарушения созревания ворсинок, чаще с очаговой диссоциацией их развития. Определялись группы незрелых ворсинок, отечная строма которых содержала повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами (рис. 5). Синцитиальные узелки при выраженных изменениях были увеличены и состояли из относительно крупных светлых ядер. Закономерно определялись неравномерно выраженная лимфоидная инфильтрация в различных частях последа и васкулиты. Аналогичные изменения определялись со стороны синцитио- и цитотрофобласта как зрелой, так и незрелой плаценты. В измененных участках отмечались фокусы нарушения выстилки трофобласта ворсинок с перивиллезными отложениями фибриноида.

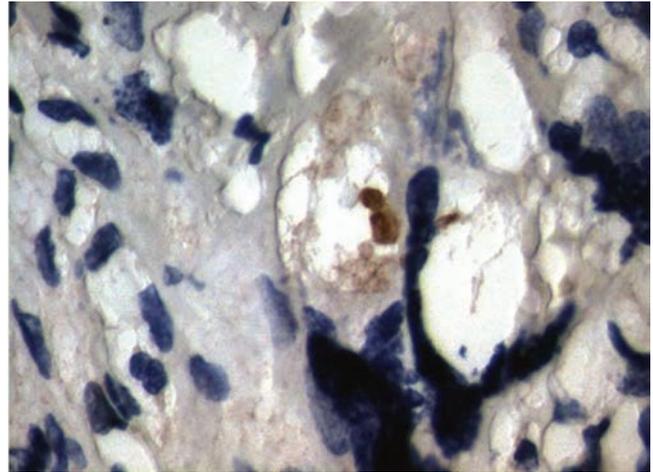
В децидуальной ткани также встречались многочисленные симпластические структуры, как правило, с крупными светлыми ядрами. В клетках



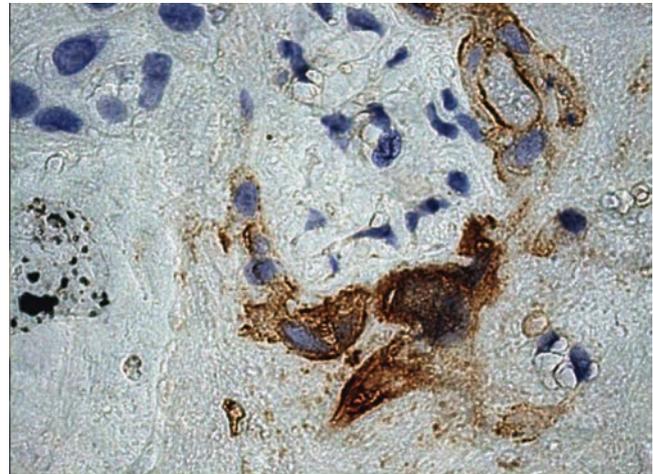
**Рис. 5.** Морфологические изменения ворсинчатого хориона при ВИЧ-инфекции. Окраска гематоксилин — эозин. Ув.  $\times 400$

трофобласта, стромы ворсинок и децидуальных клетках при иммуногистохимическом исследовании была отмечена экспрессия p24 (рис. 6). Данный белок является основным структурным сердцевинным белком вириона ВИЧ и позволяет при обнаружении p24, в частности, в гистологическом материале верифицировать ВИЧ-инфекцию.

В одном наблюдении нами была выявлена парвовирусная инфекция. Макроскопически плацента была гиперплазирована с массой 700 г при

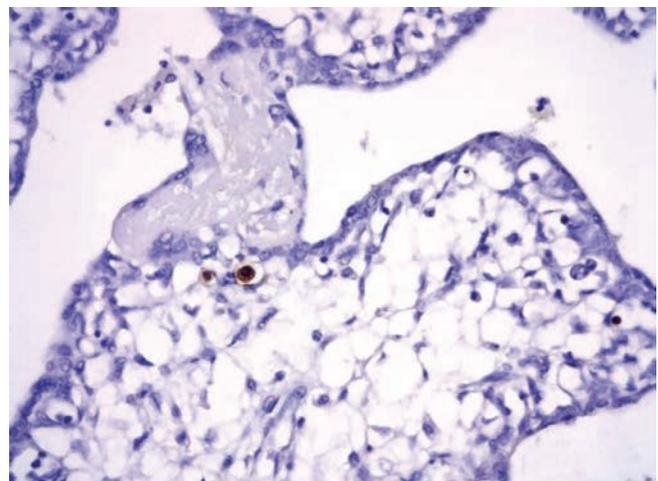


А



Б

**Рис. 6.** Экспрессия p24 в строме ворсинок (А) и децидуальных клетках (Б). ИГХ. Ув.  $\times 600$



**Рис. 7.** Парвовирусный плацентит. ИГХ. Ув.  $\times 200$

сроке беременности 22 недели и массе плода 630 г. На разрезе ткань ворсинчатого хориона была серо-красная, отёчная. При гистологическом исследовании на фоне отёчных изменений выявлялись специфические для В19V инфекции клетки («цветной фонарик» — по сходству с праздничными фонариками у буддистов). При иммуногистохимическом исследовании с антителами NCL-PARVO (Novocastra) была отмечена положительная реакция в клетках, инфицированных В19V (рис. 7).

Возможности достоверной верификации этиологии поражений, вызванных другими возбудителями, были ограничены.

### Заключение

При преждевременном родоразрешении в последах в большинстве случаев отмечаются признаки восходящей амниотической инфекции, которая может рассматриваться как одна из ведущих причин невынашивания. Существенную роль может играть и гематогенная инфекция. Наши наблюдения подчеркивают важность и информативность морфологического исследования плаценты для верификации, в частности, инфекционных причин преждевременного родоразрешения. Многие аспекты этой важнейшей проблемы нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

### Литература

- Pararas, M.V. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention / M. V. Pararas, C. L. Skevaki, D. A. Kafetzis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2006. — № 9. — P. 562–569.
- Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // *Акушерство и гинекология.* — 2007. — № 5. — С. 24–27.
- Mendz, G. L. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women / G.L.Mendz, N.O. Kaakoush, J.A. Quinlivan // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2013. — № 3. — P. 58.
- Verma, I. Urogenital infections as a risk factor for preterm labor: a hospital-based case-control study / I. Verma, K. Avasthi, V. Berry // *J. Obstet. Gynaecol. India.* — 2014. — V. 64, № 4. — P. 274–278.
- Muglia, L.J. The enigma of spontaneous preterm birth / L.J. Muglia, M. Katz // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — V. 362, № 6. — P. 529–535.
- Цинзерлинг, В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В.А. Цинзерлинг // *Журнал инфектологии.* — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 5–10.
- Fuchs, F. Syphilis Infection: An Uncommon Etiology of Infectious Nonimmune Fetal Hydrops with Anemia / F. Fuchs [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* — 2014. — V. 14. [Epub ahead of print].
- Taillefer, C. Perinatal listeriosis: Canada's 2008 outbreaks / C. Taillefer [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2010. — V. 32, № 1. — P. 45–88.
- Веревкина, Е. В. Дифференцированный подход к диагностике и профилактике плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции :

автореф. дис. канд. мед. наук / Е.В. Веревкина. — Челябинск, 2009. — 22 с.

10. Женщина, ребенок и ВИЧ / под. ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. — СПб, Вашингтон.: БМОЦ, 2012. — 600 с.

11. Ястребова, Е.Б. Анализ клинико-эпидемиологических характеристик ВИЧ-инфицированных детей в Санкт-Петербурге / Е.Б. Ястребова, А.В. Самарина // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 74–79.

12. Mwanjumba, F. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1 / F. Mwanjumba [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2002. — V. 29, № 3. — P. 262–269.

13. Temmerman, M. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection / M. Temmerman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — V. 172, № 2 Pt 1. — P. 700–705.

14. Ergaz, Z. Parvovirus B19 in pregnancy / Z. Ergaz, A. Ornoy // *Reprod. Toxicol.* — 2006. — V. 21, № 4. — P. 421–435.

15. Bonvicini, F. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis / F. Bonvicini [et al.] // *J. Clinical. Microbiol.* — 2011. — V. 49, № 10. — P. 3514–3518.

16. Шперлинг, И.Д. Патологическая анатомия сифилиса новорождённых и ее особенности, связанные с применением специфического лечения : автореф. дис... канд. мед. наук / И.Д. Шперлинг. — Л., 1956. — 11 с.

17. Benirschke, K. Pathology of the human placenta: 6th ed. / K. Benirschke, G.J. Burton, R. N. Baergen. — Springer, 2012. — 941 p.

18. Колобов, А.В. Особенности морфологических изменений в последах и у плодов, рождённых матерями, болевшими или больными сифилисом : автореф. дис... канд. мед. наук / А.В. Колобов. — СПб, 2002. — 22 с.

19. Jauniaux, E. Morphological aspects of the placenta in HIV pregnancies / E. Jauniaux [et al.] // *Placenta.* — 1988. — № 6. — P. 633–642.

20. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.

### References

- Pararas M.V., Skevaki C. L., Kafetzis D. A. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2006, 9: 562-9.
- Sidelnikova V. M. Preterm labor — modern view upon the problem. *Akush Ginekol (Mosk)*, 2007, 5: 24-7 [Rus].
- Mendz G. L., Kaakoush N. O., Quinlivan J. A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2013, 3: 58.
- Verma I., Avasthi K., Berry V. Urogenital infections as a risk factor for preterm labor: a hospital-based case-control study. *J. Obstet. Gynaecol. India*, 2014, 64 (4): 274-8.
- Muglia L. J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362 (6): 529-35.
- Tsinzerling V.A. Intrauterine infections: modern view upon the problem. *J. Infectol.*, 2014, 6 (4): 5-10 [Rus].
- Fuchs F., Michaux K., Rousseau C., Ovetchkine P., Audibert F. Syphilis infection: an uncommon etiology of infectious nonimmune fetal hydrops with anemia. *Fetal Diagn. Ther.*, 2014, 14 [Epub ahead of print]
- Taillefer C., Boucher M., Laferrière C., Morin L. Perinatal listeriosis: Canada's 2008 outbreaks. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2010, 32 (1): 45-88.

9. Verevkina E. V. Differentiated approach to the diagnosis and prevention of placental insufficiency in pregnant women with acute herpes virus infection. Chelyabinsk, 2009, 22 p [Rus].
10. Woman, child and HIV. Ed. by N. A. Belyakov, N. Yu. Rakhmanina, A. G. Rakhmanova. SPb, Washington: BMEC, 2012, 600 p [Rus].
11. Yastrebova Ye. B., Samarina A. V. Clinical and epidemiological characteristics of HIV-infected children in Saint-Petersburg. HIV-Infection and Immunosuppressive Disorders, 2014, 6 (2): 74-9 [Rus].
12. Mwanyumba F., Gaillard P., Inion I., Verhofstede C., et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., 2002, 29 (3): 262-9.
13. Temmerman M., Nyong'o A. O., Bwayo J., Fransen K., et al. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection. Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, 172 (2): 700-5.
14. Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. Reprod. Toxicol., 2006, 21 (4): 421-35.
15. Bonvicini F., Puccetti C., Salfi N. C., Guerra B., et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. J. Clinical. Microbiol., 2011, 49 (10): 3514-8.
16. Shperling I. D. Pathologic anatomy of treated congenital syphilis in infants. Leningrad, 1956, 11 p. [Rus]
17. Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. Pathology of the human placenta: 6th ed. Springer, 2012, 941 p.
18. Kolobov A. V. Features of morphological changes in the subsequent and fetuses born to mothers with a history of syphilis or sick. SPb, 2002, 22 p [Rus].
19. Jauniaux E., Nessmann C., Imbert M. C., Meuris S., et al. Morphological aspects of the placenta in HIV pregnancies. Placenta, 1988, 6: 633-42.
20. Tsinzerling V. A., Melnikova V. F. Perinatal Infections: Questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinic-pathological correlations. Practical Manual. SPb Elbi-SPb, 2002, 352 p. [Rus]

*Авторский коллектив:*

*Колобов Андрей Викторович* — доцент кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: +7-921-978-48-37, e-mail: pathandrey@rambler.ru

*Меркулова Александра Игоревна* — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: +7-911-799-99-35.

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru