

КОЛОБОВ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ НА
ПРИМЕРЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА
ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСАМИ СЕМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE**

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научный консультант:

Цинзерлинг Всеволод Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт экспериментальной медицины, научно-исследовательский отдел экспериментальной патоморфологии, заведующий

Официальные оппоненты:

НАДЕЕВ Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующий

ПАВЛОВА Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, заведующая

НИЗЯЕВА Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, лаборатория патологии репродукции, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «24» июня 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2; <http://www.almazovcentre.ru>)

Автореферат разослан «___» марта 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
21.1.028.04,
доктор медицинских наук, профессор

ЛЕЙДЕРМАН
Илья Наумович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Многолетний научный и практический опыт показывает, что особенности внутриутробного развития плода определяют состояние здоровья новорождённых детей, а также, в дальнейшем, и взрослых людей (Трошина И.Н., 2012; Чернышева М.Л., 2014; Dyer J.S., Rosenfeld C.R., 2011; Leach L., Mann G. E., 2011; Stallmach T., Hebisch G., 2004; Saw S.N. et al., 2021; von Ehr J., von Versen-Höynck F., 2016; Yong H.E.J. et al., 2020).

Морфологические характеристики плаценты и внеплацентарных оболочек определяют их функциональное состояние, что важно как для физиологически протекающей, так и для осложнённой беременности (Милованов А.П., Кириченко А.К., 2009; Милованов А.П., Серова О.Ф., 2011; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Battistelli M. et al., 2004; Bekmukhambetov Y. et al., 2016; Conroy A.L. et al., 2017; Dancey S.R. et al., 2023; Forbes K., Westwood M., 2010; Jansson T., Powell T.L., 2007; Kim C.J., 2015; Maren-Helene L. et al., 2022). В рекомендациях Amsterdam placental workshop group consensus statement отмечается важность макро- и микроскопического исследования плаценты и внеплацентарных оболочек для определения риска постнатальных нарушений у новорождённых детей (Khong T. Y. et al., 2016).

В многочисленных исследованиях показано, что инфекции у беременных женщин являются важной причиной хронической плацентарной недостаточности, следствием которой является нарушение внутриутробного развития плода (Агафонова А.В. и соавт., 2021; Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., 2005; Островская О.В., 2009; Посисеева Л.В., 2020; Megli Ch.J., Coyne C.B., 2021; Silasi M., 2015).

В контексте трансплацентарной передачи инфекционных агентов научный интерес представляют механизмы формирования и выраженность плацентарной недостаточности (Beltrami S. et al., 2023; Darteh E.K.M. et al., 2021; Megli Ch.J., Coyne C.B., 2021). Однако, особенности ангиогенеза и васкуляризации ворсин хориона, патогенетические механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при инфекционном поражении плаценты изучены недостаточно для определения патологических детерминант повреждения плаценты и прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода у новорождённых детей.

Важной и сложной задачей на текущем этапе развития медицины является поиск объективных критериев внутриутробного инфицирования плода (Захаренкова Т.Н. и соавт., 2021).

Степень разработанности темы исследования

Встречаемость внутриутробной инфекции у новорождённых детей достигает 22% и в структуре разнообразных причин младенческой смертности варьирует от 10% до 61% случаев (Овсянникова Н. И. и соавт., 2010; Садова Н. В. и соавт., 2013; Macedo-da-Silva J. et al., 2020).

Проблема внутриутробных инфекций в Российской Федерации определяется чёткой тенденцией к росту заболеваемости беременных женщин инфекциями, передающимися преимущественно половым путём, в частности, вызванными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусами семейства герпеса (Аллахьяров Д.З. и соавт., 2022; Викулов Г.Х., 2014; Лагоша Р.Ю. и соавт., 2022; Покровский В. В., 2013; Darteh E.K.M. et al., 2021).

В Российской Федерации в начале 2010-х годов женщины составляли 41-43% от общего числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, чего не было в начале 2000-х годов (Аржанова О.Н. и соавт., 2001; Беляков Н.А. и соавт., 2012). По мере развития эпидемии растет число беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин. Федеральный центр СПИД по состоянию на 31 декабря 2015 года показал, что число новорождённых в Российской Федерации, родившихся инфицированными вирусом иммунодефицита человека, составило 7617 человек, из них 483 – в Санкт-Петербурге. При этом умерло в целом по России 727 ВИЧ-инфицированных детей, из них 16 – в Санкт-Петербурге (Мозалева О.Л., Самарина А.В., 2019). По оценке UNAIDS на 2018 год число новых случаев ВИЧ-инфекции в мире сокращалось, но недостаточно быстро и к 2020 году целевой показатель – менее 500000 новых случаев ВИЧ-инфекции в год – не был достигнут.

В период с 2014 по 2017 годы в Санкт-Петербурге у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся в Санкт-Петербургском Центре СПИД, произошло 2524 родов (Мозалева О.Л., Самарина А.В., 2019). В 2017 году в Санкт-Петербурге ВИЧ-инфекция была установлена у 26 детей, в том числе – у 6 детей на первом году жизни. В 2023 году ВИЧ-инфекция впервые зарегистрирована на территории Санкт-Петербурга у 15 детей, в том числе, в возрасте до 1 года – у 4 человек (из них 3 ребёнка родились в 2023 году) (Виноградова Т.Н. и соавт., 2024). Также вирус иммунодефицита человека является фетогенным фактором, ассоциированным с задержкой внутриутробного роста плода и нарушением адаптации к внеутробному существованию вследствие недостаточности плаценты (Самарина А.В., 2014; Самарина А.В., Беляков Н.А., 2014; Mwanyumba F. et al., 2001; Slyker J.A. et al., 2014).

На сегодняшний день не удаётся полностью предотвратить вертикальную передачу инфекционного агента (Astill N. et al., 2019; Darteh E.K.M. et al., 2021; Jin Q. et al., 2017; Ka'e A.C. et al., 2023; Wilson N., 2019; Zegeye E.A. et al., 2018; 2019). В то же время, прослеживается тенденция к снижению этого показателя. Так, в 2021 году средняя частота перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека в Санкт-Петербурге составила 0,6%, что в 2 раза ниже среднего показателя по Российской Федерации за 2020 год (Виноградова Т.Н. и соавт., 2022).

Проблемой иммуносупрессии, вызванной вирусом иммунодефицита человека, являются оппортунистические инфекции. В свою очередь, жизнеугрожающими оппортунистическими инфекциями являются пневмоцистная пневмония, кандидамикоз, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты В и С (Candiani T.M.S. et al., 2007; Lloyd J. et al., 2019; Meng S. et al., 2023). При беременности инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, в 84,5% случаев сочетается с другими генитальными инфекциями (Aebi-Popp K., et al., 2016; Fu C. et al., 2016; Gumbo H. et al., 2014; Ocheke A.N. et al., 2016; Péré H. et al., 2016). Среди последних лидирующее место занимают вирусные инфекции: цитомегаловирус (30,3%) и вирусы простого герпеса I и II типа (18,3%) (Горленко А.В., 2005; Adachi K. et al., 2018; Chen K.T. et al., 2005). По литературным данным, вирусом простого герпеса II типа инфицировано около 20% женщин и от 1 до 5% заражаются генитальным герпесом во время беременности (Исаков В.А. и соавт., 2013; Kriebs J.M., 2008; Sénat M.V. et al., 2018; Vauloup-Fellous C., 2017). Кроме того, многочисленные исследования показывают, что специфические антитела к цитомегаловирусу у беременных женщин определяются в 40% случаев в развитых странах и до 100% – в развивающихся (Lazzarotto T. et al., 2020; van Zuylen W.J. et al., 2014; Walker S.P. et al., 2013; Yamamoto A.Y. et al., 2013). При этом первичная цитомегаловирусная инфекция встречается примерно у 1 – 4% беременных женщин и в большинстве случаев протекает бессимптомно (Davis N.L. et al., 2017; Navti O.B. et al., 2021).

К настоящему времени отсутствуют данные о системном анализе взаимоотношений между клетками иммунной системы организма беременной женщины, эндотелием сосудистого русла, эндотелиальными и иными клетками плаценты при физиологическом развитии и осложнённом течении беременности, в частности – при вирусной патологии.

Несмотря на большое количество научных работ, опубликованных в последнее время, до сих пор не было проведено комплексного исследования, направленного на выяснение роли ангиогенеза и апоптоза в формировании недостаточности плаценты при инфекционной патологии, а взаимосвязь этих молекулярно-биологических факторов до сих пор не имеет единого и четкого понимания (Колобов А.В., 2015). В доступной литературе мало конкретных данных о структурных изменениях в плацентах ВИЧ-инфицированных женщин, получавших антиретровирусную терапию.

Для решения проблемы внутриутробных инфекций необходим новый подход к систематической оценке роли плаценты и повреждений актуальными вирусными агентами в развитии перинатальных осложнений.

Цель исследования

Установить закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и структуры инфекционных поражений плаценты и внеплацентарных оболочек при скрининговом исследовании последов.
2. Определить частоту встречаемости и варианты плацентарной недостаточности при скрининговом исследовании плацент.
3. Установить морфологические изменения и закономерности повреждения плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).
4. Оценить экспрессию факторов, характеризующих ангиогенез и апоптоз в плацентах при поражении вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*.
5. Установить значение изменений плаценты в вертикальной передаче возбудителя при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*.
6. Установить структурные изменения в плаценте при трансплацентарной передаче вируса иммунодефицита человека.
7. Предложить возможные механизмы патогенеза плацентарной недостаточности и трансплацентарной передачи инфекционного агента при вирусных инфекциях.
8. Предложить возможные предикторы вертикальной передачи инфекционного агента и сформулировать научно обоснованные критерии прогноза неблагоприятного течения перинатального периода новорождённого при внутриутробном инфицировании.

Научная новизна исследования

Впервые в условиях ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*, на основании комплексного морфологического и иммуноморфологического исследования последов установлены закономерности ангиогенеза и апоптоза в плаценте.

Впервые выявлены типы плацентарной недостаточности при поражениях, обусловленных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*.

Определено, что в основе поражения последа при вирусных инфекциях лежат не только изменения, непосредственно связанные с патогеном, но и нарушения в процессах ангиогенеза, апоптоза и клеточной пролиферации.

Выявлены морфологические маркеры повреждения клеток плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* и сформулированы критерии прогноза реализации вертикальной передачи возбудителей.

Полученные данные показали различные механизмы передачи вирусов от матери к плоду и определили основные направления дальнейших исследований патогенеза трансплацентарной передачи инфекционных заболеваний.

Впервые показано, что при ВИЧ-инфекции баланс ангиогенных факторов (VEGF, bFGF, CD31) и факторов, ингибирующих ангиогенез (TGF- β 1, Tsp-1), нарушается в пользу последних как в случаях внутриутробной ВИЧ-инфекции, так и при её отсутствии, что является причиной диссоциированного созревания ворсин и хронической недостаточности плаценты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана возможность ориентировочного определения этиологии плацентита при скрининговом гистологическом исследовании.

Изучены возможности дополнительных методов исследования для оценки риска вертикальной передачи инфекционных агентов.

Показано, что при ВИЧ-инфекции у беременной женщины частицы вируса иммунодефицита человека выявляются в клетках плаценты во всех наблюдениях, однако вертикальная передача отмечается только при наличии предикторов.

Доказано, что при ВИЧ-инфекции основную роль играет поражение синцитиокапиллярных мембран, которое подтверждено морфологическими изменениями в эндотелиоцитах, плацентарных макрофагах и результатами иммуногистохимического исследования, демонстрирующими преобладание экспрессии антиангиогенного фактора TGF- β 1.

Установлено, что идентификация морфологических маркеров ангиогенеза и апоптоза в плацентах служит дополнительным критерием в оценке функционального состояния плаценты, позволяющим оценивать антенатальное развитие плода при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).

Определено, что локализация и степень выраженности структурных изменений плаценты позволяют оценить риск вертикальной передачи инфекционного агента.

Раскрытие закономерностей ангиогенеза и апоптоза при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом) позволило улучшить диагностику и расширить комплекс диагностических критериев инфекционного поражения плаценты и, в частности, вирус-зависимой плацентарной недостаточности.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологии, патологической анатомии, акушерства, гинекологии и репродуктологии, практической работе патологоанатомов, неонатологов, акушеров-гинекологов и инфекционистов.

Методология и методы исследования

Анализ отечественных и зарубежных источников литературы предопределил основные направления и части исследования – анамнестическую, клинико-лабораторную и морфологическую. Анамнестическое и клинико-лабораторное исследование проводилось на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета и включало в себя анамнестические, клинические и лабораторные данные 239 женщин (из них – 78 человек, инфицированных ВИЧ; 81 человек, инфицированный вирусами семейства *Herpesviridae*; 80 женщин без признаков инфекционных заболеваний) и их новорождённых детей (в том числе – 12 детей с врождённой ВИЧ-инфекцией и 56 детей с врождённой герпесвирусной инфекцией).

Морфологическая часть исследования проводилась на базе кафедры патологии Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета и заключалась в морфологическом анализе 239 плацент.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ «ИЭМ» (протокол заседания № 4/21 от 10 декабря 2021 года).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота инфекционных поражений плаценты и внеплацентарных оболочек независимо от способа и срока родоразрешения, сопоставима с встречаемостью плацентарной недостаточности.

2. Характер структурных изменений в плаценте позволяет оценить её недостаточность и выраженность компенсаторных механизмов, которые могут быть детально проанализированы с использованием иммуногистохимических методик.

3. Структурные изменения плаценты при вирусных инфекциях не однотипны: при ВИЧ-инфекции преобладает плацентарно-мембранный вариант плацентарной недостаточности, при герпетической инфекции – трофобластный. При реализованной вертикальной передаче ВИЧ-инфекции в плацентах отмечается статистически значимое снижение экспрессии CD14.

4. При поражении вирусом иммунодефицита человека клеток ворсин плаценты наблюдается дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- β 1, Tsp-1 и снижения экспрессии FasL, что является патогенетической основой диссоциированного созревания ворсин и формирования хронической плацентарной недостаточности.

5. При герпетической инфекции в клетках ворсин происходит угнетение проангиогенного фактора bFGF, усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1 и активация апоптоза. Основным патогенетическим фактором развития плацентарной недостаточности является характерная воспалительная реакция против возбудителя и индукция апоптоза в клетках – мишенях, заражённых вирусом.

6. Критериями прогноза неблагоприятного течения перинатального периода новорождённого ребенка, обусловленного трансплацентарным инфицированием плода вследствие реализации вертикальной передачи является сочетание плацентарной недостаточности и инфекционного процесса.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования достоверны и обоснованы, что обеспечено репрезентативностью и достаточным объёмом изученного материала, использованием широкого спектра традиционных методов исследования, адекватных решению поставленных задач, корректным применением современных статистических методов обработки полученных данных. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа AtteStat (версия 13.1), для визуализации (графического представления) исходных данных и результатов их статистического описания использовалась функция построения диаграмм пакета MS Office.

Для данных, относящихся к непрерывной шкале измерения, описание меры центральной тенденции производилось в виде среднего арифметического (M), для оценки точности среднего арифметического использовалась стандартная ошибка среднего (m). С целью большей наглядности в некоторых случаях приводилось значение меры рассеяния – стандартное отклонение (σ). Для дискретных данных описание производилось с помощью абсолютных значений, процентов (%) либо долями от единицы. Округление получаемых значений осуществлялось до десятых, при необходимости до сотых.

Для непрерывных данных, при проверке нулевой гипотезы равенства средних в исследуемых подгруппах, использовался критерий Фишера в случае неотклонения нулевых гипотез равенства дисперсий критерием Ливене и нормальности распределения остатков критерием Шапиро-Франка. В случае отклонения допущений дисперсионного анализа использовался критерий Краскела-Уоллиса. При парных сравнениях использовалась поправка Бонферрони в критериях Шеффе и Данна. В случае сравнения двух групп, сравнение проводилось критерием Стьюдента или критерием Манна-Уитни согласно вышеизложенной процедуре. Для проверки нулевой гипотезы о независимости распределения дискретных признаков использовался критерий хи-квадрат.

Для проверки нулевой гипотезы равенства долей использовалась процедура сравнения долей с аппроксимацией статистикой хи-квадрат. Нулевые гипотезы тестов отклонялись при значении вероятности ошибки первого рода менее 0,05.

Основные положения работы представлены в виде докладов и обсуждены на I междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорождённый», Санкт-Петербург, 2006; XI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2007; 21 Европейском конгрессе по патологии, Стамбул, Турция, 2007; научно-практической конференции и школе по инфекционной патологии (с международным участием), Москва, 2007; II Съезде физиологов СНГ, Кишинёв, Молдова, 2008; III съезде Российского общества патологоанатомов «Актуальные вопросы патологической

анатомии», Самара, 2009; IV съезде Российского общества детских патологов, Выборг, 2010; 23 Европейском конгрессе по патологии, Хельсинки, Финляндия, 2011; Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологической анатомии: четвёртые научные чтения, посвящённые памяти член-корреспондента РАМН, з.д.н. РФ, профессора О.К. Хмельницкого», Санкт-Петербург, 2011; VI междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорождённый», Санкт-Петербург, 2011; V съезде Российского общества детских патологов, Санкт-Петербург – Зеленогорск, 2012; VI пленуме президиума Российского общества патологоанатомов, Нижний Новгород, 2012; 24 Европейском конгрессе по патологии, Прага, Республика Чехия, 2012; международной конференции «Женщина, ребёнок и ВИЧ», Санкт-Петербург, 2012; 25 Европейском конгрессе по патологии, Лиссабон, Португалия, 2013; международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку», Санкт-Петербург, 2015; 27 Европейском конгрессе по патологии, Белград, Сербия, 2015; IX междисциплинарной Всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный», Санкт-Петербург, 2016; научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Тяжёлые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и современные стратегии», Санкт-Петербург, 2016; V съезде Российского общества патологоанатомов, Челябинск, 2017; IV национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт-Петербург, 2017; 31 Европейском конгрессе по патологии, Ницца, Франция, 2019; VI Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием, Санкт-Петербург, 2021; XIII научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Социально-значимые инфекции, как причина медицинских и социальных проблем», Санкт-Петербург, 2021; VII Петербургском медицинском инновационном форуме, Санкт-Петербург, 2024; международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции у детей», Санкт-Петербург, 2024.

Диссертация выполнена в Медицинском институте ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр патологии, акушерства и гинекологии с курсом репродуктологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», практическую и научную деятельность лаборатории патоморфологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», научно-исследовательской лаборатории патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдела эпидемиологии и отдела новых технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

По теме диссертации опубликовано 52 работы, в том числе 21 статья в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, 1 учебно-методическое пособие, 1 учебное пособие, 1 глава в монографии, 28 тезисов докладов на научных конгрессах, конференциях и съездах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки), на современном этапе занимающейся решением проблем теории (общая и частная патология человека и животных) и практики (диагноз, эффективность лечения, прогноз заболевания, ятрогении и др.) медицины, в частности, областям исследования патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии (пункт 3), исследованию морфо– и танатогенеза заболеваний, причастности различных органных и тканевых систем к становлению основного заболевания (полиорганность патологии) и исходу его (пункт 4).

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор участвовал в исследовании на всех этапах работы, а именно: самостоятельно набирал материал, создавал электронную базу данных, проводил морфологический (макроскопический, гистологический, в том числе – иммуногистохимический) и морфометрический анализ, обобщение и статистическую обработку полученных результатов, сформулировал цель, задачи, выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Объём и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирован 11 таблицами и 69 рисунками. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала, включающего список Таблиц и список Рисунков. Библиографический указатель включает 261 источник, из них 74 – отечественной и 187 – зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Общая характеристика материала

Проведён ретроспективный анализ результатов скринингового патоморфологического исследования плаценты и внеплацентарных оболочек, полученных в 2009 – 2012 годах из стационаров Санкт-Петербурга – родильного дома № 16, городской больницы № 33, городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко. Всего проанализировано 12371 заключение.

Проведено углублённое исследование 239 плацент, полученных с 2005 по 2011 годы в Санкт-Петербурге при родах в родильном отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», родильном доме № 16 и клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. Весь материал был разделен на 3 группы:

1) плаценты при ВИЧ-инфекции у матери – 78 наблюдений (в том числе, 12 плацент от ВИЧ-инфицированных новорождённых); 2) плаценты с инфекцией, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae* – 81 наблюдение (в том числе, 32 – с вирусом простого герпеса, 43 – с цитомегаловирусом, сочетание двух вирусов – 6 наблюдений); 3) плаценты женщин без ВИЧ-инфекции или инфекционной патологии, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae* – 80 плацент (группа контроля).

Методы исследования

Анализ анамнестических данных в группах углублённого изучения проводился при участии к.м.н. Л.И. Королёвой на основании первичной медицинской документации с оценкой социально-демографических данных женщин (возраст, употребление алкоголя и психоактивных веществ во время беременности и в анамнезе); акушерско-гинекологического анамнеза (количество беременностей и их исходы, особенности родоразрешения, гинекологические заболевания); эпидемиологического анамнеза (сроки установления диагноза ВИЧ-инфекции и/или инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*, а также предполагаемый срок и путь инфицирования); анамнеза заболевания (стадия ВИЧ-инфекции, наличие коинфекций и оппортунистических заболеваний, получаемая терапия, включая антиретровирусную терапию), антропометрических и функциональных показателей новорождённых детей (масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар). В отдельных наблюдениях анализировались доступные данные анамнеза.

Лабораторное обследование беременных женщин и новорождённых детей включало следующие исследования: клинический анализ крови, определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК вируса иммунодефицита человека, исследование иммунного статуса с определением CD4+ лимфоцитов, определение маркеров вирусных гепатитов В, С методом иммуноферментного анализа (ИФА) и ПЦР.

Качественную ПЦР ДНК вируса иммунодефицита человека проводили с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы «Roche» – «Amplicor HIV-1 Monitor test».

Количественная оценка РНК вируса иммунодефицита человека проводилась с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 RealTime System методом полимеразной цепной реакцией на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 10 – 20 млн копий/мл. Диагноз инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, устанавливался на основании двух положительных результатов, полученных при иммуноферментном анализе с использованием двух альтернативных тест-систем в сочетании с положительным тестом в реакции иммунного блоттинга. Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4). В качестве материала исследований использовали сыворотку крови пациентов, полученную стандартным методом. Исследования осуществляли с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

При герпесвирусной инфекции для обнаружения специфических антител классов IgG, IgM к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу у матерей проводилось серологическое исследование. Диагноз внутриутробной инфекции герпесвирусной этиологии ставили на основании выявления у детей в крови ДНК HSV I/II типа и/или CMV методом ПЦР. Кровь для выявления антител классов IgG, IgM к HSV и CMV у матерей брали из подкожной вены локтевого сгиба в количестве 2 мл в раннем послеродовом периоде. У детей кровь брали из поверхностных вен головы в количестве 2 мл в первые сутки жизни и повторно на седьмые сутки после рождения.

Морфологическое исследование плацент проводилось стандартизированным методом согласно «Методическим рекомендациям по проведению массовых морфологических исследований последов» (1998). Материал сразу после родов упаковывался и впоследствии доставлялся в патолого-анатомическое отделение, где осуществлялась вырезка фрагментов из различных частей плаценты (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах), внеплацентарных оболочек и пуповины с последующей фиксацией образцов 10% нейтральным (рН 7,2) раствором формалина. В дальнейшем фрагменты последа подвергались обезвоживанию, обезжириванию и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании в светоптическом микроскопе оценивались зрелость плаценты, степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и инволютивно-дистрофических изменений. Для оценки степени выраженности тех или иных признаков был использован полуколичественный метод: обозначение в виде (+++) свидетельствует о высокой выраженности признака, (++) – об умеренной, (+) – о низкой. Отрицательный результат обозначается минусом (-).

Кроме того, анализировались клинико-анамнестические данные, приведённые в направлениях, поступавших из родильных домов.

По совокупности выявленных морфологических признаков выделяли следующие варианты морфофункционального состояния плаценты:

- компенсированное состояние (плацента без патологии);
- острая плацентарная недостаточность;
- хроническая компенсированная недостаточность;
- хроническая субкомпенсированная недостаточность;
- хроническая декомпенсированная недостаточность.

В компенсированной плаценте преобладали зрелые терминальные ворсины с 3 – 5 капиллярами, среди которых ворсины с синцитиокапиллярными мембранами составляли не менее 50,0%. Активные синцитиальные узелки мелких и средних размеров встречались не менее, чем в 40,0% терминальных ворсин. Отмечались слабо выраженные инволютивно-дистрофические изменения.

Проявлениями острой плацентарной недостаточности была диффузная гиперемия, связанная с парезом сосудов, и очаговые кровоизлияния.

При хронической компенсированной недостаточности плаценты зрелость ворсинчатого хориона в целом соответствовала сроку гестации. Однако, более 50,0% ворсин было с избыточной васкуляризацией и активными синцитиальными узелками средних и крупных размеров. Инволютивно-дистрофические изменения были выражены умеренно, преимущественно за счет отложения фибриноида в субхориальном межворсинчатом пространстве.

Хроническая субкомпенсированная недостаточность характеризовалась нарушением ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием зрелых промежуточных ворсин, наличием очагов с диссоциированным созревaniem ворсинчатого хориона, утолщением синцитиокапиллярных мембран, инволютивно-дистрофическими процессами – перивиллёзным отложением фибриноида и кальцинозом.

При хронической декомпенсированной недостаточности отмечалась выраженная патологическая незрелость ворсинчатого хориона – наличие эмбриональных или незрелых промежуточных ворсин, хаотичное ветвление ворсин, инволютивно-дистрофические процессы при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях, как клеточных – инволютивные, в том числе, обызвествлённые синцитиальные узелки, так и сосудистых – редукция сосудистого русла и наличием полей хаотически склерозированных ворсин. Также встречалось сочетание варианта хаотически склерозированных ворсин с их преждевременным созреванием. В дополнение к этим изменениям в плацентах отмечено нарушение кровообращения.

Постановка иммуногистохимических реакций проводилась в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» (руководитель отдела – д.м.н. Карев В.Е.). Проведение иммуногистохимических реакций осуществлялось согласно рекомендациям производителей, содержащимся в протоколах, приведённых в сопроводительных документах к реагентам и руководстве «Иммуногистохимические методы» (2011).

Высокотемпературная демаскировка антигенов (ВТДА) проводилась путём обработки материала с 10 ммоль/л цитратным буфером, pH 6,0 в водяной бане при температуре 97°C в течение 20 минут. Экспрессия антигенов выявлялась при

постановке иммуногистохимической реакции по стандартному одноэтапному протоколу. Использовалась универсальная полимерная ИГХ система визуализации EnVision Quanto (Thermo, США). В качестве оптически плотной метки применялся диаминобензидин. Исследования выполнялись аппаратным методом с использованием аппарата для автоматического иммуноцитохимического и иммуногистохимического окрашивания (Autostainer A360, Thermo, США).

Во всех случаях иммуногистохимического исследования проводилась оценка качества антител и иммуногистохимической системы путём постановки контрольных реакций. На основании рекомендаций производителей антител осуществлялся как положительный, так и отрицательный контроль одновременно с исследуемым материалом.

Рекомендованный отрицательный контроль – моноклональный мышиный IgG в той же концентрации, что и первичные антитела. Кроме того, при проведении негативного контроля исключались вторичные антитела, а первичные антитела замещали 0,1% раствором бычьего сывороточного альбумина.

Наличие и локализация инфекционного агента в плацентах определялось иммуногистохимическим методом с использованием антител к белку p24 вируса иммунодефицита человека, вирусам простого герпеса I и II типов и цитомегаловирусу.

Также после проведения иммуногистохимической обработки материала изучалась экспрессия в препаратах плацент как проангиогенных факторов ангиогенеза (VEGF, bFGF, CD31), так и антиангиогенных факторов – TGF- β 1, Tsp-1, маркера апоптоза FasL и макрофагального антигена CD14.

Полуколичественная оценка результатов иммуногистохимического исследования проводилась с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Leica DMR, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программы Leica QWin. В каждом случае анализировалось 10 полей зрения при увеличении $\times 400$, определялась относительная площадь экспрессии сигнальных молекул, которая представляет собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа AtteStat (версия 13.1), для визуализации (графического представления) исходных данных и результатов их статистического описания использовалась функция построения диаграмм пакета MS Office.

Для данных, относящихся к непрерывной шкале измерения, описание меры центральной тенденции производилось в виде среднего арифметического (M), для оценки точности среднего арифметического использовалась стандартная ошибка среднего (m). С целью большей наглядности в некоторых случаях приводилось значение меры рассеяния – стандартное отклонение (σ). Для дискретных данных описание производилось с помощью абсолютных значений, процентов (%) либо

долями от единицы. Округление получаемых значений осуществлялось до десятых, при необходимости до сотых.

Для непрерывных данных, при проверке нулевой гипотезы равенства средних в исследуемых подгруппах, использовался критерий Фишера в случае неотклонения нулевых гипотез равенства дисперсий критерием Ливене и нормальности распределения остатков критерием Шапиро-Франсиа. В случае отклонения допущений дисперсионного анализа использовался критерий Краскела-Уоллиса. При парных сравнениях использовалась поправка Бонферронни в критериях Шеффе и Данна. В случае сравнения двух групп, сравнение проводилось критерием Стьюдента или критерием Манна-Уитни согласно вышеизложенной процедуре. Для проверки нулевой гипотезы о независимости распределения дискретных признаков использовался критерий хи-квадрат. Для проверки нулевой гипотезы равенства долей использовалась процедура сравнения долей с аппроксимацией статистикой хи-квадрат. Нулевые гипотезы тестов отклонялись при значении вероятности ошибки первого рода менее 0,05.

Результаты собственных исследований

Анамнестические, клинико-лабораторные и катамнестические данные

В группе контроля средний возраст женщин составил $24,4 \pm 3,8$ года. Течение беременности не было осложнено. Все новорождённые дети появились на свет в результате срочных естественных родов. Средняя масса новорождённых детей составила $3346,11 \pm 104,35$ г при средней длине тела $50,10 \pm 0,36$, оценка по шкале Апгар у всех детей была 8/9 баллов. Дети контрольной группы имели нормальный период ранней постнатальной адаптации, характеризовались гармоничным физическим развитием. Все они были приложены к груди матери в родильном зале и выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4 – 5 день жизни.

В группу I был включён материал (плацента и внеплацентарные оболочки) полученные в результате родов у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (78 наблюдений). В зависимости от реализации вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека, исследованный материал был разделён на 2 подгруппы: подгруппа IA – плаценты при наличии ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (66 наблюдений); и подгруппа IB – плаценты при наличии как ВИЧ-инфекции у матерей, так и у новорождённых детей (12 наблюдений).

Положительный ВИЧ статус в подгруппе IA был выявлен у 52 женщин (78,8%) до беременности, у 14 (21,2%) – при беременности. В подгруппе IB положительный ВИЧ статус до беременности был установлен у 11 женщин (91,7%). Одна женщина данной подгруппы до наступления беременности на ВИЧ-инфекцию не обследовалась и во время беременности на учёте в женской консультации не состояла, а родоразрешение было проведено на дому.

Средний возраст женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, составил $27,1 \pm 0,5$ лет. Среди женщин подгруппы IB по сравнению с

женщинами подгруппы IA статистически значимо преобладают потребители инъекционных наркотиков ($\chi^2=3,9$; $p<0,05$). В обеих подгруппах отмечено, что у большинства женщин была 3 стадия ВИЧ-инфекции – у 37 пациенток (56,0%) в подгруппе IA и у 8 человек (66,7%) в подгруппе IB.

На учёт в женской консультации на ранних сроках беременности встали 48 женщин (72,7%) подгруппы IA и только 2 женщины (16,7%) подгруппы IB ($\chi^2=13,9$; $p<0,001$). Кроме того, 3 женщины (25,0%) из подгруппы IB в течение всего срока беременности не наблюдались специалистами женской консультации.

Все женщины подгруппы IA, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, получали антиретровирусную терапию, причём 63 женщины (95,5%) получили полноценное этиотропное лечение во время беременности. В подгруппе IB несмотря на то, что до наступления беременности были извещены о своем позитивном вирусном статусе 11 женщин, ни у одной из них антиретровирусная терапия не была завершена. При этом в трёх случаях отмечено позднее начало профилактики в 26, 28 и 34 недели, у двух пациенток прием препаратов был нерегулярным с многократной приостановкой лечения, а одна женщина самостоятельно прервала лечение. Химиопрофилактика в процессе родов проводилась 11 женщинам подгруппы IB (имелся один случай родов на дому) при том, что девять из них поступили в родовспомогательное учреждение после начала родовой деятельности, что воспрепятствовало полноценному проведению профилактики.

Среди женщин подгруппы IA иммуносупрессия (CD4+ менее 350 кл/мкл) была отмечена в 27 случаях из 66 наблюдений (40,9%). Сочетание высокой вирусной нагрузки с иммуносупрессией было в 33,3% (9 беременных), а среди пациенток без иммуносупрессии высокая вирусная нагрузка выявлена лишь в пяти случаях (12,8%) ($\chi^2=4,0$; $p<0,05$).

Из неинфекционных осложнений беременности наиболее часто встречалась анемия беременных наряду с несвоевременным излитием околоплодных вод и угрозой самопроизвольного прерывания беременности.

В структуре гинекологических заболеваний у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, значительное место занимают инфекции, передающиеся половым путём, в частности – микоплазмоз, уреаплазмоз, хламидиоз, сифилис, гонорея, составляя 51,9% у пациенток с иммуносупрессией и 61,5% у женщин без иммуносупрессии. Кроме того, у женщин с выраженным иммунодефицитом в 25,9% случаях отмечался кандидамикоз, в то время как у пациенток с числом CD4-позитивных клеток более 350 кл/мкл данное заболевание не встречалось вообще.

Болезни мочевыделительной системы, в том числе – хронический пиелонефрит в состоянии обострения, были диагностированы у 18,5% беременных женщин с иммуносупрессией, в то время как у ВИЧ-инфицированных пациенток без иммуносупрессии этот показатель составил 30,8%.

Таким образом, у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека с лабораторными признаками иммуносупрессии, по сравнению женщинами без иммуносупрессии акушерско-гинекологический анамнез был более отягощен, главным образом за счёт преобладания инфекционно-воспалительных и грибковых заболеваний.

У женщин подгруппы IB вирусная нагрузка была хотя бы один раз определена за время беременности у 9 человек и в 5 наблюдениях (41,7%) она превышала 50000 коп/мл. В половине наблюдений (6 человек) осложнением беременности стала

железодефицитная анемия, а преэклампсия была диагностирована в четырёх случаях, составив 33,3%. У четырёх пациенток (33,3%) во время гестации, родов или в раннем послеродовом периоде встречалось кровотечение. С такой же частотой, 33,3%, отмечалось обострение хронических урогенитальных заболеваний (микоплазменный, уреаплазменный кольпит, бактериальный вагиноз). Несвоевременное (раннее или преждевременное) излитие околоплодных вод было у пяти женщин (41,7%).

Лишь одна женщина подгруппы IB была родоразрешена путём экстренного кесарева сечения, причём причиной стала вторичная слабость родовой деятельности при тазовом предлежании плода. Девять женщин поступили в родовспомогательное учреждение уже в родах, одна была доставлена после самопроизвольных родов на дому, что не позволило провести плановое кесарево сечение в качестве метода профилактики передачи вируса иммунодефицита человека. Кроме того, одна пациентка, поступившая до начала родовой деятельности, родоразрешилась естественным путём.

Средняя масса новорождённых с ВИЧ-инфекцией (подгруппа IA) составила $3078,0 \pm 51,1$ г, в подгруппе IB – $2885,0 \pm 198,9$ г. По шкале Апгар большинство новорождённых было оценено на 7/8 баллов. Но, среди ВИЧ-инфицированных новорождённых детей было статистически значимо больше, чем в подгруппе IA, детей с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов – 41,7% и 15,2% соответственно ($\chi^2=4,6$; $p<0,05$).

В группу, где у женщин во время беременности была выявлена инфекция, вызванная вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) – группа II, была включена 81 плацента, которым соответствовали доношенные новорождённые дети, инфицированные герпесвирусами. Весь материал был сгруппирован в зависимости от морфофункционального состояния плацент: 43 – с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (подгруппа IIA), 13 – с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью (подгруппа IIB) и 25 – без морфологических признаков плацентарной недостаточности (подгруппа IIV).

В подгруппе IIA в развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности существенную роль играло наличие у матерей патологии эндокринной (69,7%), сердечно-сосудистой систем (65,7%), органов дыхания (34,0%), урогенитального тракта (88,4%). Причём у каждой второй из них был отягощён акушерский анамнез за счёт искусственных и самопроизвольных выкидышей, а также преждевременных родов. Во всех случаях в данной подгруппе беременность осложнилась угрозой прерывания, а у каждой второй – преэклампсией. Нарастание степени тяжести преэклампсии и прогрессирование хронической гипоксии плода послужили показаниями для родоразрешения путём кесарева сечения одиннадцати женщин подгруппы IIA.

Анализ показал, что в подгруппе IIB, где имела место хроническая компенсированная плацентарная недостаточность, у матерей отсутствовала сочетанная соматическая патология. При этом у всех имелась патология урогенитальной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, воспалительные заболевания гениталий). Только у двух из них течение беременности осложнилась преэклампсией, у троих – угрозой прерывания. В 10 случаях матери родили самостоятельно, еще в трёх – роды завершились

оперативным родоразрешением путём кесарева сечения, причём показаниями к операции стали в двух случаях рубец на матке и в одном наблюдении – слабость родовой деятельности у первородящей старшего возраста.

Следует отметить, что в подгруппе ПБ без недостаточности плаценты у женщин соматический и акушерский анамнез не были отягощены. Однако, в половине случаев в анамнезе были отмечены воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы. При этом в 19 наблюдениях женщины родоразрешились самостоятельно, а в 6 случаях было проведено оперативное вмешательство в связи с рубцом на матке (3 случая) и миопией высокой степени (3 случая).

Изучены особенности ранней неонатальной адаптации у 81 доношенных новорождённых детей второй группы. Показано, что средние показатели массы тела детей подгрупп ПА ($2627,67 \pm 43,79$ г) и ПБ ($2802,30 \pm 70,34$ г) были ниже, чем в контрольной группе ($3346,11 \pm 104,35$ г, $p < 0,001$), средние показатели длины тела детей подгрупп ПА ($48,18 \pm 0,26$ см) и ПБ ($48,84 \pm 0,50$ см) также были ниже, чем в контрольной группе ($50,10 \pm 0,36$ см, $p < 0,001$; $p < 0,05$ соответственно).

При этом средние значения массы тела у детей подгруппы ПБ ($3400,0 \pm 71,80$ г) и контрольной группы ($3346,11 \pm 104,35$ г) не отличались между собой, а показатели средних значений длины тела составили $51,40 \pm 0,37$ см и были выше, чем в контрольной группе ($50,10 \pm 0,36$ см, $p < 0,05$).

Из особенностей клинического состояния 43 детей подгруппы ПА следует отметить наличие у 31 ребенка (72,1%) асимметричной формы задержки внутриутробного развития на фоне дисгармоничного физического развития (гипотрофия III степени). У всех этих детей сосательный рефлекс был сохранён, однако отмечались умеренные транзиторные неврологические расстройства в виде синдрома гипервозбудимости центральной нервной системы (раздражённый крик, тремор конечностей и подбородка, оживление врождённых рефлексов). По данным нейросонографии отмечалась повышенная гиперэхогенность в перивентрикулярных зонах головного мозга, которая регрессировала к исходу 3 – 4 суток жизни. Неврологические нарушения регрессировали к 5 – 7 дню жизни на фоне проведения симптоматической терапии.

Клиническое состояние еще 12 детей (27,9%) подгруппы ПА, а также всех детей подгрупп ПБ и ПВ в раннем периоде новорождённости не имели каких-либо клинических проявлений заболевания. С первых суток жизни они находились на грудном вскармливании, а максимальная убыль массы тела к четвёртым суткам не превышала 6%. Причём дети восстановили массу, которая была при рождении, к 5 – 7-м суткам. При нормальном течении раннего неонатального периода все новорождённые были выписаны без этиотропного лечения.

Персистенции вирусов простого герпеса и цитомегаловируса по результатам трёхлетнего катамнестического наблюдения у этих детей отмечено не было, равно как констатирована редкая заболеваемость при хорошем физическом и психомоторном развитии.

Результаты морфологической оценки плаценты и внеплацентарных оболочек

При ретроспективном анализе результатов патоморфологического исследования последов живорождённых, полученных в 2009 – 2012 гг. из стационаров Санкт-Петербурга – родильного дома № 16, городской больницы № 33, городской больницы № 38 им. Н. А. Семашко (12371 заключений), показано, что 11665 (94,2%) беременностей закончилось срочными родами, а в 706 случаях (5,7%) были отмечены преждевременные роды: из них – 39 (0,3%) 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 (4,3%), преждевременные роды при сроке беременности 28 – 36 недель путём кесарева сечения – 141 (1,1%).

Инфицирование последа отмечалось при ранних преждевременных родах во всех случаях (100%), а при преждевременных родах на сроке беременности 28 – 36 недель: в 97,4% при естественном родоразрешении и 92,1% при родоразрешении путём кесарева сечения. В последах при срочных родах воспалительные инфекционные изменения были в 56,4% наблюдений.

Признаки восходящей амниотической инфекции (гнойный хориоамнионит, интервиллезит) на нашем материале отмечены в 80,7% случаев при естественных ранних преждевременных родах, в 62,5% – при индуцированных ранних преждевременных родах, в 58,6% – при естественных преждевременных родах и в 51,54% – при преждевременных родах путём кесарева сечения. В то же время при срочных родах гнойный хориоамнионит был выявлен в 31,4% последов.

В результате микробиологического исследования 115 последов при стандартных посевах на аэробную микрофлору наиболее часто выявляемыми бактериями были: *Escherichia coli* (46 наблюдений – 40%), энтерококки (32 наблюдения – 27,8%), их сочетание (22 наблюдения – 19,1%). В 6 случаях (5,2%) отмечался высеv *Staphylococcus aureus*, а в 2 случаях (1,7%) – *Streptococcus viridans*.

Инфекционные процессы, вызванные вирусами и другими, преимущественно внутриклеточными, микроорганизмами (микоплазмами и/или хламидиями), выявлялись при естественных ранних преждевременных родах 19,4%, при индуцированных ранних преждевременных родах – в 37,5%, при естественных преждевременных родах – в 41,4%, при преждевременных родах путём кесарева сечения – 48,5%, при срочных родах – в 24,6%.

При естественных ранних преждевременных родах хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность составила 61,3%, хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность – 3,2%.

При индуцированных ранних преждевременных родах острая плацентарная недостаточность отмечена в 12,5% случаев, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 50,0%.

При естественных преждевременных родах острая плацентарная недостаточность выявлена в 0,6% наблюдений, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 58,4%, хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность – в 0,2%.

При преждевременных родах путём кесарева сечения острая плацентарная недостаточность была в 3,5% плацент; хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 49,7%.

При срочных родах острая плацентарная недостаточность отмечена в 17,5% случаев, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 15,0%.

При морфологическом исследовании в плацентах из контрольной группы зрелость ворсин хориона соответствовала сроку гестации. Морфофункциональное состояние в 65,0% было расценено как хроническая компенсированная недостаточность плаценты на основании выявленных умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных реакций за счёт активных синцитиальных узлов средних и крупных размеров, достаточной васкуляризации терминальных ворсин, а также умеренно выраженных инволютивно-дистрофических изменений, представленных отложениями фибриноида и кальция в периферических отделах плаценты.

Кроме того, в 35,0% наблюдений морфологических признаков плацентарной недостаточности не было выявлено.

В плацентах при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, отмечено нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, перивиллёзное отложение фибриноида с петрификатами, которые являлись морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации. Так, диссоциированное созревание ворсин было отмечено в 66,7% наблюдений в подгруппе IA с иммуносупрессией, в 59,0% – без иммуносупрессии и только в 10,0% в группе контроля ($p < 0,01$).

Фиброз стромы ворсин отмечался исключительно в плацентах подгруппы IA и статистически значимо чаще выявлялся в материале случаев с иммуносупрессией (в 33,3%) по сравнению с материалом без иммуносупрессии – 10,3% ($\chi^2=11,8$; $p < 0,01$). Кроме того, в плацентах подгруппы IA с иммуносупрессией в 66,7% выявлялись инволютивные синцитиальные узелки и утолщенные синцитиокапиллярные мембраны (в 33,3%): при сопоставлении данных с группой контроля – $\chi^2=14,7$ ($p < 0,01$).

Нарушение ангиогенеза статистически значимо чаще выявлялось в плацентах подгруппы женщин с иммуносупрессией во время беременности и проявлялось как сниженной (40,7% – при сопоставлении данных с контрольной группой $\chi^2=10,2$; $p < 0,01$; при сравнении с плацентами подгруппы женщин без иммуносупрессии во время беременности $\chi^2=12,8$; $p < 0,01$), так и избыточной (40,7% – при сравнении с плацентами в случаях без иммуносупрессии $\chi^2=10,4$; $p < 0,01$) васкуляризацией терминальных ворсин. При этом диффузное перивиллёзное отложение фибриноида статистически значимо чаще отмечалось в плацентах с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, чем в плацентах контрольной группы – в 33,3% материала в случаях с иммуносупрессией (при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=13,0$; $p < 0,01$) и 51,3% материала в случаях без иммуносупрессии (при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=32,0$; $p < 0,001$).

В плацентах подгруппы женщин с иммуносупрессией во время беременности статистически значимо чаще (в 88,9%) отмечались морфологические признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в сравнении с плацентами подгруппы женщин без иммуносупрессии во время беременности (53,8%) – $\chi^2=9,0$; $p < 0,01$.

Кроме того, в плацентах и внеплацентарных оболочках подгруппы женщин с иммуносупрессией во время беременности статистически значимо чаще (в 88,9%), чем в плацентах и внеплацентарных оболочках подгруппы женщин без иммуносупрессии (в 30,8%), выявлялись воспалительные изменения – $\chi^2=21,7$; $p<0,01$. Так, морфологические признаки поражения плаценты и внеплацентарных оболочек РНК-содержащим вирусом были выявлены в 44,4% случаев с иммуносупрессией и в 10,3% случаев без иммуносупрессии ($\chi^2=8,7$; $p<0,01$). Морфологические признаки поражения плаценты и внеплацентарных оболочек бактериями были выявлены в 55,6% случаев с иммуносупрессией и в 20,5% случаев без иммуносупрессии ($\chi^2=8,3$; $p<0,01$).

Для плацент женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, при реализации вертикальной передачи инфекционного агента характерно нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы и перивилллёзное отложение фибриноида, что можно расценить в качестве морфологического субстрата хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты.

Так, диссоциированное созревание ворсин отмечалось статистически значимо чаще, чем в группе контроля – в 41,7% и 10,0% соответственно ($\chi^2=8,6$; $p<0,01$). Кроме того, в плацентах подгруппы ИБ статистически значимо чаще выявлялись инволютивные синцитиальные узелки (в 75,0%) при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=8,6$ ($p<0,01$). Во всех случаях отмечалось утолщение синцитиокапиллярных мембран. Наряду с этим, в плацентах подгруппы ИБ статистически значимо чаще выявлялись признаки нарушения ангиогенеза в виде сниженной (при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=19,5$; $p<0,01$) или избыточной васкуляризации ворсин.

Диффузное отложение фибриноида статистически значимо чаще отмечалось в плацентах подгруппы ИБ (58,3%), чем в группе контроля (6,2%) – $\chi^2=25,0$; $p<0,01$. Также статистически значимо чаще в подгруппе ИБ при сопоставлении данных с группой контроля выявлялась петрификация умеренной степени – 83,3% и 13,8% соответственно ($\chi^2=28,7$; $p<0,01$).

Морфологические признаки плацентарной недостаточности были выявлены в 100,0% наблюдений, причем во всех случаях это была хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты.

Инфицирование плаценты и внеплацентарных оболочек отмечалось во всех случаях, причём воспалительные изменения бактериальной этиологии (хориоамниониты, мембраниты) составили 9 случаев (75,0%), 5 из них – в сочетании с вирусным поражением, а у 3 пациенток были выявлены изолированные вирусные поражения.

Гистологические признаки вирусного поражения сопровождались гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и плацентарных макрофагов с лимфоцитарной инфильтрацией как стромы ворсин, так и базальной пластинки. В результате иммуногистохимического исследования в клетках трофобласта, стромы ворсин и децидуальных клетках были отмечены признаки экспрессии p24.

В плацентах подгруппы ПА с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) имелись характерные морфологические признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Так, для данной подгруппы было характерным несоответствие зрелости плаценты сроку гестации с нарушением созревания ворсин преимущественно по диссоциированному типу, а доля таких нарушений составила

0,9 с 95% ДИ от 0,7 до 1,0 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,4 в контроле ($p < 0,001$). Кроме зрелых, хорошо васкуляризированных терминальных ворсин в препаратах выявлялись зрелые и незрелые промежуточные ворсины. Встречались участки с тесно расположенными ворсинами, многие из которых были лишены трофобласта с массивными перивиллёзными отложениями фибриноида. В отдельных местах ворсины были «замурованы» в фибриноиде, толщина которого достигала половины диаметра ворсин. В таких наблюдениях синцитиальные узелки находились в нефункционирующем состоянии и были петрифицированы.

Инволютивно-дистрофические изменения были значительны, в том числе и за счёт диффузного отложения фибриноида, доля таких нарушений составила 0,7 с 95% ДИ от 0,5 до 0,8 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,4 в контроле ($p < 0,001$). Отмечалась сниженная васкуляризация фиброзированных ворсин, доля таких нарушений составила 0,6 с 95% ДИ от 0,4 до 0,8 против 0,0 с 95% ДИ от 0,0 до 0,2 в контроле ($p < 0,001$).

При этом в достаточной степени были выражены компенсаторно-приспособительные реакции, прежде всего – за счёт гиперплазии капилляров с утолщением синцитиокапиллярных мембран, доля которых составила 0,8 с 95% ДИ от 0,6 до 0,9 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,3 в контроле ($p < 0,001$).

В плацентах также были признаки вирусного плацентита, представленные диффузной моноклеарной инфильтрацией септ, стромы ворсин и внеплацентарных оболочек. Характерные для ДНК-вирусной инфекции изменения в виде гигантоклеточного метаморфоза и гиперхроматоза ядер клеток отмечались в экстравиллёзном цитотрофобласте и синцитиотрофобласте ворсин, в эндотелии сосудов и в внеплацентарных оболочках. Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, прежде всего – базальной пластинки, с формированием базофильных некрозов.

В подгруппе ПБ отмечены морфологические признаки компенсированной плацентарной недостаточности. Степень зрелости ворсинчатого хориона в основном соответствовала сроку доношенной беременности. Инволютивно-дистрофические изменения были выражены умеренно за счёт перивиллёзного отложения фибриноида в периферических отделах плаценты. В строме ряда ворсин отмечались фиброз и отложение кальция в межворсинчатом пространстве. Степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций была преимущественно высокой за счёт активных синцитиальных узелков, доля которых составила 0,8 с 95% ДИ от 0,4 до 1,0 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,4 в контроле ($p < 0,05$). Воспалительные изменения носили очаговый характер и характеризовались специфическими ДНК-вирусной трансформацией клеток экстравиллёзного цитотрофобласта с моноклеарной инфильтрацией в септах.

В плацентах подгруппы ПВ морфологические признаки плацентарной недостаточности отсутствовали. Ворсинчатый хорион во всех наблюдениях соответствовал по степени зрелости сроку доношенной беременности. Морфофункциональное состояние было расценено как компенсированное на основании умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных реакций за счёт активных синцитиальных узелков и достаточной васкуляризации терминальных ворсин. Инволютивно-дистрофические изменения были слабо выражены и представлены незначительными отложениями фибриноида и кальция в периферических отделах плаценты. Воспалительные изменения в этой подгруппе

характеризовались очаговыми инфильтратами преимущественно в базальной пластинке.

Таким образом, при морфологическом исследовании плацент детей с внутриутробной герпесвирусной инфекции в 53,1% случаев выявлена хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, в 16,0% – хроническая компенсированная плацентарная недостаточность и еще 30,9% случаев плацентарная недостаточность отсутствовала.

Установлено, что доношенные дети рождались инфицированными вирусом простого герпеса и/или цитомегаловирусом независимо от наличия и выраженности характерных для герпесвирусной инфекции воспалительных изменений в плаценте (плацентит, очаговые воспалительные изменения или отсутствие воспалительных изменений). Это свидетельствует в пользу гематогенного пути инфицирования плода герпесвирусами. Выраженные компенсаторно-приспособительные реакции (повышенная васкуляризация терминальных ворсин, увеличение числа и размеров синцитиальных узлов, утолщение синцитиокапиллярных мембран) препятствовали реализации инфекционного процесса в период внутриутробного развития.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к вирусам простого герпеса I и II типов в инфицированных клетках отмечалась положительная реакция.

В наблюдениях с цитомегаловирусной инфекцией в клетках стромы ворсин и в клетках Лангханса отмечался гигантоклеточный метаморфоз по типу «совиного глаза» с положительной иммуногистохимической реакцией с антителами к цитомегаловирусу.

Результаты иммуногистохимического исследования плаценты

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия VEGF в плацентах контрольной группы отмечалась в эндотелиоцитах, клетках трофобласта и плацентарных макрофагах. Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах. Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин. Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона. Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран. Экспрессия FasL была представлена преимущественно в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах. Экспрессия провоспалительного фактора CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов. Относительная площадь экспрессии проангиогенных (VEGF, bFGF, CD31), антиангиогенных факторов (TGF- β 1, FasL) и провоспалительного фактора CD14 представлена в Таблице 1 и на Рисунке 1А. Для плацент группы контроля характерен баланс в экспрессии проангиогенных (bFGF, CD31) и антиангиогенных факторов (TGF- β 1, FasL) при низкой степени экспрессии VEGF и Tsp-1 (Рисунок 1А).

Таблица 1 – Относительная площадь экспрессии проангиогенных (VEGF, bFGF, CD31), антиангиогенных факторов (TGF- β 1, FasL) и провоспалительного фактора CD14 клетками плацент контрольной группы

Экспрессируемый фактор	Относительная площадь экспрессии, %
VEGF	1,5 \pm 0,1%
bFGF	3,8 \pm 0,5%
CD31	3,7 \pm 0,5%
TGF- β 1	2,7 \pm 0,6%
Tsp-1	0,08 \pm 0,01%
FasL	4,0 \pm 0,3%
CD14	3,2 \pm 0,4%

В плацентах группы с ВИЧ-инфекцией экспрессия VEGF отмечалась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах. Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии VEGF между подгруппами не отмечено. В то же время, при сопоставлении показателей относительной площади экспрессии VEGF в плацентах подгрупп с ВИЧ-инфекцией и группой контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии VEGF в плацентах подгрупп IA и IB: относительная площадь экспрессии VEGF в подгруппе IA составила $3,3 \pm 0,8\%$, в подгруппе IB – $4,6 \pm 0,2\%$, а в группе контроля – $1,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$). Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах. Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии bFGF между подгруппами при сравнении с плацентами группы контроля не отмечено. Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин. При сравнении относительной площади экспрессии CD31 в плацентах подгруппы с вертикальной передачей вируса иммунодефицита человека установлено статистически значимое снижение относительной площади экспрессии CD31 ($1,0 \pm 0,2\%$), в то время как в подгруппе без инфицирования новорождённых вирусом иммунодефицита человека относительная площадь экспрессии CD31 составила $4,2 \pm 0,9\%$, а в группе контроля – $3,7 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсин хориона. Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии TGF- β 1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии TGF- β 1 в подгруппе IA составила $6,1 \pm 1,3\%$, в подгруппе IB – $11,2 \pm 3,6\%$, а в группе контроля – $2,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$). Кроме того, отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии TGF- β 1 между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин (подгруппа IA – $6,1 \pm 1,3\%$; подгруппа IB – $11,2 \pm 3,6\%$; $p < 0,01$). Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран. Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-

инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии Tsp-1 в подгруппе IA составила $0,2 \pm 0,1\%$, в подгруппе IB – $0,7 \pm 0,2\%$, а в группе контроля – $0,08 \pm 0,01\%$ ($p < 0,01$). Кроме того, между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии Tsp-1 в сторону усиления в подгруппе IB ($p < 0,01$). Экспрессия FasL была представлена в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах. Установлено статистически значимое уменьшение относительной площади экспрессии FasL в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии FasL в подгруппе IA составила $0,9 \pm 0,1\%$, в подгруппе IB – $1,4 \pm 0,1\%$, а в группе контроля – $4,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$). Экспрессия маркера макрофагов CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов. Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии CD14 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при отсутствии вертикальной передачи вируса по сравнению с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии CD14 в подгруппе IA составила $9,2 \pm 1,2\%$, а в группе контроля – $3,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$). Кроме того, между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии CD14 в сторону увеличения в подгруппе IA: относительная площадь экспрессии CD14 в плацентах подгруппы IA составила $9,2 \pm 1,2\%$, а в плацентах подгруппы IB – $2,8 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$).

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления отмечено, что в плацентах из подгруппы IA (Рисунок 1Б) происходит дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами в сторону усиления экспрессии последних.

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления в плацентах из подгруппы IB (Рисунок 1В) отмечен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами в сторону значительного усиления экспрессии антиангиогенного фактора TGF- β 1.

Кроме того, в подгруппе IA отмечено увеличение в плацентах числа плацентарных макрофагов, в то время как при реализации вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека число CD14+ макрофагов значительно снижено.

В плацентах группы с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) экспрессия VEGF отмечалась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах. При сравнении относительной площади экспрессии VEGF в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии VEGF в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии VEGF в группе II составила $2,8 \pm 0,5\%$, а в группе контроля – $1,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах. При сравнении относительной площади экспрессии bFGF в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое уменьшение относительной площади экспрессии bFGF в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии bFGF в группе II составила $1,2 \pm 0,5\%$, а в группе контроля – $3,8 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$). Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин. При сравнении относительной площади экспрессии CD31 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля

выявлена тенденция угнетения данного проангиогенного фактора в условиях герпетической инфекции, однако статистически значимых различий не выявлено. Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона. При сравнении относительной площади экспрессии TGF- β 1 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля статистически значимых различий не выявлено. Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран. При сравнении относительной площади экспрессии Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии Tsp-1 в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии Tsp-1 в группе II составила $0,4 \pm 0,1\%$, а в группе контроля – $0,08 \pm 0,01\%$ ($p < 0,05$). Экспрессия FasL была представлена преимущественно в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах. При сравнении относительной площади экспрессии FasL в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии FasL в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии FasL в группе II составила $6,0 \pm 0,5\%$, а в группе контроля – $4,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Экспрессия CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов. При сравнении относительной площади экспрессии CD14 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии CD14 в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии CD14 в группе II составила $14,1 \pm 1,1\%$, а в группе контроля – $3,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$).

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления в плацентах группы с герпетической инфекцией отмечено угнетение факторов ангиогенеза и активация фактора апоптоза FasL и макрофагов (Рисунок 1Г).

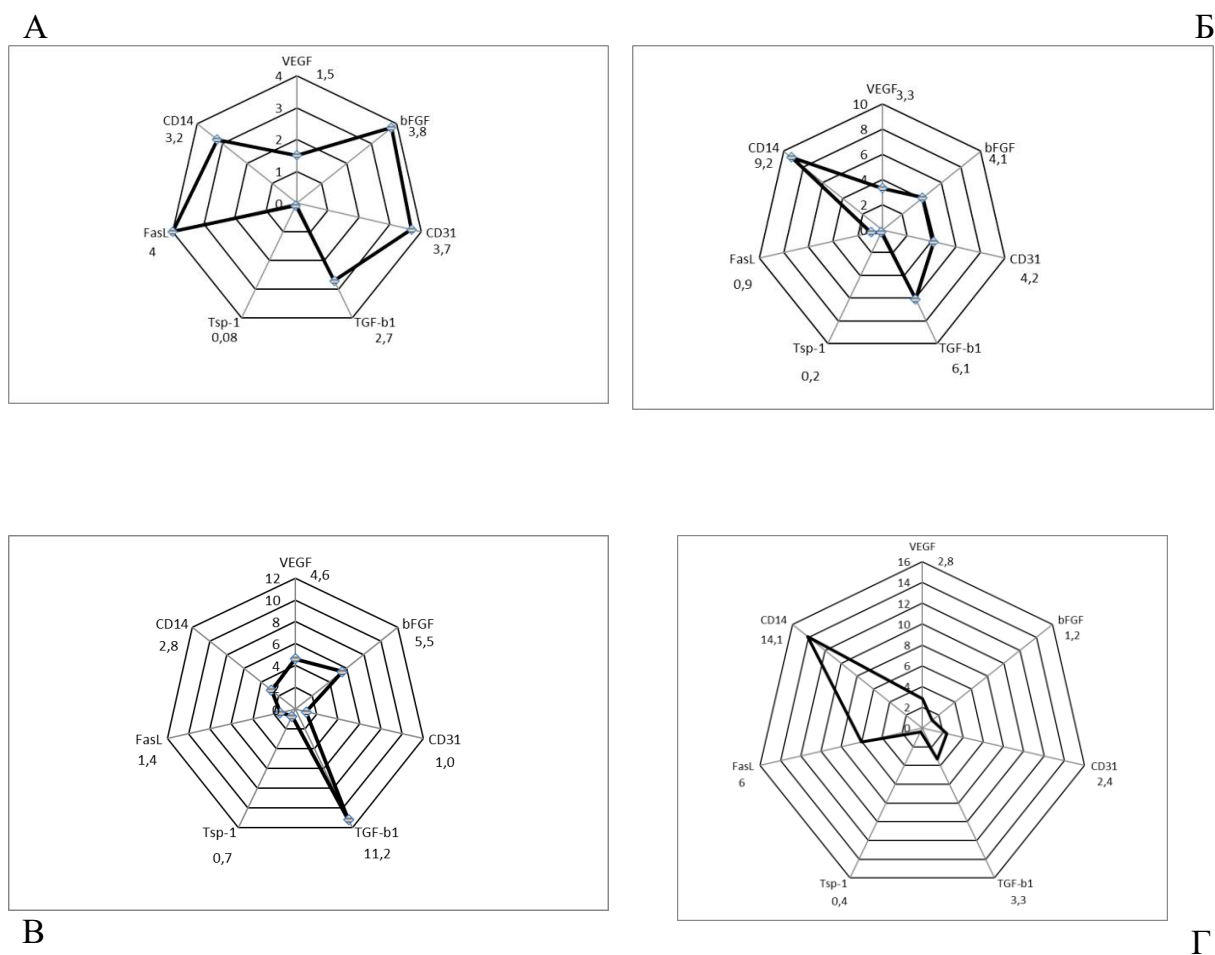


Рисунок 1 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в клетках плацент:

А – группы контроля; Б – подгруппы с ВИЧ-инфекцией при отсутствии вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека; В – подгруппы с ВИЧ-инфекцией при вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека; Г – с герпетической инфекцией

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными жизнеугрожающими заболеваниями в педиатрии, особенно – в периоде ранней новорождённости, являются внутриутробные инфекции с инфекционно-токсическими осложнениями и неблагоприятными вариантами исхода с инвалидизацией и высокими показателями смертности.

Под внутриутробными инфекциями в большинстве случаев подразумевают лишь те формы заболевания, которые клинически проявляются в раннем неонатальном периоде. Данный факт обуславливает недостаточный интерес к этой проблеме многих, особенно зарубежных исследователей.

Инфекционный процесс как проявление взаимодействия микроорганизма и макроорганизма и инфекционную болезнь как крайнюю степень развития процесса наряду с «инфицированием» и «инфекцией» пытаются разграничить на основании наличия клинических симптомов, которые, в свою очередь, нельзя считать достоверным критерием. Теоретически важным является выявление и оценка степени альтерации, связанной как напрямую, так и косвенно, с особенностями флогогенного агента и реактивностью макроорганизма. Это вполне возможно при полноценном использовании разнообразных методов, таких как электронно-микроскопический, биохимический, иммунологический и молекулярно-биологический, что практически невоспроизводимо. Первоочередным является то, что широкая вариабельность взаимного влияния макро- и микроорганизма обусловлена многочисленными двусторонними факторами и многоликостью патологических состояний вследствие воздействия извне. В то же время существуют различные мнения относительно достоверности подтверждения этиологии инфекционного процесса. В частности, декларируется необходимость применения актуальных на сегодняшний день методов, таких как полимеразная цепная реакция и гибридизация *in situ*. С другой стороны, в многочисленных научных исследованиях под руководством А.В. Цинзерлинга продемонстрировано, что совпадение результатов минимум двух из трёх традиционных – гистологического, иммунофлюоресцентного и серологического, методов является достаточным для верификации инфекционного агента, а важную для клиницистов информацию можно извлечь, в частности, при скрининговом исследовании материала гистологическим и/или цитологическим методом. Использование же исключительно молекулярно-биологических методов, например, качественной полимеразной цепной реакции для выявления генетического материала микроорганизма – это путь к гипердиагностике.

Хотя понимание фундаментальных механизмов взаимоотношений на молекулярном уровне микро- и макроорганизма крайне важно, обнаружение очень малого количества патогена в тканях и жидкостях новорождённого ребёнка не является поводом ни для постановки диагноза инфекционного заболевания, ни для проведения этиотропной терапии, особенно, если это требует применения противовирусных препаратов с цитотоксическим эффектом. Важно понимать, что биологические возбудители способны вмешиваться и во многие процессы, определяющие как созревание, так и функционирование органов – ангиогенез, коллагеногенез, клеточную пролиферацию, апоптоз. В отношении этих процессов в литературе имеются лишь очень немногочисленные данные.

Также следует акцентировать внимание на том, что не всякое альтеративное изменение в плаценте или внеплацентарных оболочках – результат воздействия инфекционного агента. При этом в подавляющем большинстве случаев исходом беременности являются срочные роды, а новорождённые дети являются клинически здоровыми, в связи с чем крайне необходимо исследование плаценты, в частности, её компенсаторных реакций и защитных функций, в том числе – специфических иммунных реакций, тем более что информация о данных процессах скудная, а морфологические исследования малочисленны.

У беременной женщины острый инфекционный процесс в большинстве случаев сопровождаются гематогенной диссеминацией микроорганизма с поражением, в том числе, плаценты. При этом проблема гематогенного инфицирования плаценты и плода остаётся малоизученной.

В настоящей работе при скрининговом исследовании была показана высокая частота воспалительных изменений в последах: при срочных родах – в 56,4% наблюдений, а при преждевременных родах – до 100,0%. При этом они коррелировали с плацентарной недостаточностью. Эти показатели существенно превышают данные ряда авторов, но практически совпадают с числами, приводимыми другими исследователями (Агафонова А.В. и соавт., 2021; Жидкова М.Л., 2010; Надеев А.П. и соавт., 2022; Синюкова Т.А. и соавт., 2023). Представляется, что столь выраженные различия в частоте плацентитов по данным различных исследователей могут быть объяснены как особенностями здоровья беременных в разных регионах, так и отсутствием общепринятых чётких критериев для диагностики плацентита. По данным ряда исследователей только выраженная лейкоцитарная инфильтрация рассматривается в качестве признака воспаления (Надеев А.П. и соавт., 2022; Синюкова Т.А. и соавт., 2023).

Внутриутробные инфекции могут быть вызваны разнообразными возбудителями, относящимися ко всем классам. К числу самых частых, но недостаточно изученных процессов относятся вирусные. Нами для углубленного исследования были выбраны две часто встречающиеся нозологические формы, в отношении которых существуют доступные методы диагностики, в том числе морфологические и существенно отличающиеся между собой по клинко-морфологическим проявлениям – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и герпесвирусная инфекция.

При формировании групп для исследования мы столкнулись с трудностью подбора группы контроля. Выбрать необходимое число наблюдений с физиологическим течением беременности и полным отсутствием воспалительных изменений оказалось невозможным. Пришлось сформировать группу, в которой родились здоровые дети, а клинко-морфологические признаки повреждения последа оказались минимальными. В ходе проведённых исследований нами впервые в мировой литературе удалось охарактеризовать экспрессию изученных факторов ангиогенеза, апоптоза и макрофагов в «норме». В нашем исследовании в последах при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, отмечена высокая частота выявления морфологических признаков восходящей бактериальной интраамниотической инфекции – гнойных хориоамнионитов, мембранитов, субхориальных виллузитов. В наблюдениях, где дети не были инфицированы вирусом иммунодефицита человека (76 случаев), в плацентах и внеплацентарных оболочках сочетанная РНК-вирусно-бактериальная инфекция выявлялась с частотой 36,8%, а в плацентах детей с внутриутробной ВИЧ-инфекцией (12 наблюдений) –

75,0%. Углублённое изучение смешанных инфекционных поражений в задачи настоящего исследования не входило.

По нашим данным, в плацентах с признаками инфекционного поражения были проявления хронической плацентарной недостаточности наряду неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острым нарушением кровообращения. В то же время, есть данные, что воспалительные процессы не играют принципиальной роли в патогенезе плацентарной недостаточности (Волощук И.Н., 2002). С другой стороны, она может быть результатом косвенного влияния микроорганизмов на процессы дифференцировки ворсинчатого хориона, прежде всего – ангиогенеза сосудов ворсин (Колобов А.В., 2015). Признаками, свойственными собственно плацентарному звену недостаточности плаценты, являются патологические варианты строения ворсинчатого хориона, степень васкуляризации ворсин, сосудосуживающая патология с тромбозом артерий стволовых ворсин (Волощук И.Н., 2002).

Плацентарная недостаточность является главным звеном в патогенетической цепочке внутриутробного инфицирования. Для снижения показателя перинатальной передачи инфекционного агента необходимо учитывать, в частности, морфофункциональное состояние поражённой вирусом плаценты, особенно в условиях коморбидности. Следует заметить, что в нашем исследовании среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин с реализованной вертикальной передачей вируса в акушерском анамнезе отмечалась высокая частота преждевременных родов, а также продолжительного безводного промежутка. Наряду с этим, даже если инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, выявлена у женщины своевременно, это не равнозначно адекватному лечению и вследствие виремии происходит поражение клеток плаценты с нарушением её защитных функций и трансплацентарной передачей инфекционного агента внутриутробно развивающемуся плоду.

Этому способствует ко-инфекция, как герпесвирусная, так и вызванная разнообразными вирусами гепатита, а также являющаяся результатом хронических заболеваний женской мочеполовой системы.

Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали значительное уменьшение при внутриутробной ВИЧ-инфекции числа плацентарных макрофагов, презентующих CD14. На основании этого факта можно постулировать высокую значимость клеток Кащенко-Гофбауэра в передаче вируса от матери к ребёнку. При этом дальнейшему изучению подлежит функция разнообразных популяций макрофагов. Также в данном исследовании впервые показано, что как при внутриутробной ВИЧ-инфекции, так и нереализованном внутриутробном инфицировании баланс ангиогенных (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенных факторов (TGF- β 1, Tsp-1) нарушается в пользу последних. Это сопровождается диссоциированным созреванием ворсин с формированием хронической недостаточности плаценты. Данный факт перекликается с результатами исследования И.Н. Волощук (2002), где показано, что внутриутробная гипоксия плода патогенетически является следствием гиповаскуляризации терминальных ворсин.

Для верификации инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, используется иммуногистохимический метод, при котором экспрессия антигена p24 отражает внутриклеточную репликацию вируса, причём, по нашим данным, она чаще проявляется именно в клетках Кащенко-Гофбауэра, хотя также присутствует и

в клетках трофобласта. На основании многочисленных сообщений последних лет о том, что возникновение синцитиотрофобласта обусловлено встраиванием в геном человека элементов ретровирусных нуклеиновых кислот, реальная частота нахождения вируса в этих клеточных популяциях может быть еще выше. В этом контексте следует отметить, что при хроническом течении инфекции с интегрированными вирусными формами результат изначально бывает негативным.

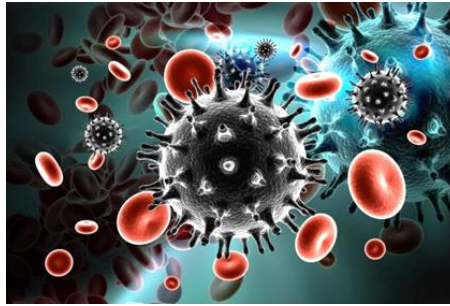
В настоящем исследовании отмечено, что вирус иммунодефицита человека вызывает структурные изменения в синцитиокапиллярной мембране, а также дисфункцию эндотелиальных клеток и клеток Кащенко-Гофбауэра. Таким образом, патогенетически для недостаточности плаценты при данной инфекции характерен плацентарно-мембранный тип. Схема поражения плаценты при ВИЧ-инфекции может быть представлена следующим образом (Рисунок 2).

Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, является сравнительно хорошо изученным и широко распространенным заболеванием, значение которого общепризнано и в перинатальной патологии. В настоящее время хорошо известны свойства основных возбудителей и показано, что поражения плода и плаценты могут практически равнозначно вызывать вирусы простого герпеса как первого, так и второго типов, что позволяет в диагностике, в том числе базирующейся на иммуногистохимическом методе исследования, не проводить дифференцирование между ними. Вирусы простого герпеса характеризуются пантропностью и способностью вызывать латентные, острые и хронические поражения. Морфологические изменения при остро протекающей герпетической инфекции любой локализации сходны и весьма характерны (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Все авторы, изучавшие этот вопрос, отмечают гиперхроматоз ядер поражённых клеток, нередко содержащих базофильные включения. Весьма характерным считается также коагуляционный некроз клеток с выраженным кариорексисом. Воспалительный экссудат, как правило, представлен мононуклеарами с примесью нейтрофилов. Учитывая, что вирусы простого герпеса не способны вызывать прямой цитопатический эффект, а другие теоретически возможные механизмы альтерации не имеют фактических подтверждений, В.А. Цинзерлингом (2014) выдвигалась гипотеза о вероятной роли апоптоза. В пользу такого механизма свидетельствует и явное сходство морфологических изменений при тяжёлой герпетической инфекции с классическими описаниями апоптоза. Вместе с тем, в доступной литературе нам не удалось найти специальных морфологических исследований, посвящённых данному вопросу.

В настоящей работе нами были полностью подтверждены представления о характере структурных изменений в плаценте при тяжёлой герпетической инфекции, сложившиеся в школе А.В. Цинзерлинга (Мельникова В.Ф., 1992). Вместе с тем, благодаря использованию ряда ранее недоступных методических приемов, были получены и принципиально новые факты, касающиеся патогенеза этого заболевания. Результаты нашего исследования показывают, что герпесвирусная инфекция сопровождается характерным специфическим воспалительным ответом против возбудителя и активацией механизмов апоптоза в поражённых инфекционным агентом клетках-мишенях, что подтверждается статистически значимым увеличением экспрессии FasL.

Вирус иммунодефицита человека



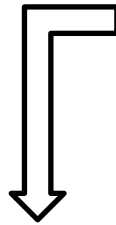
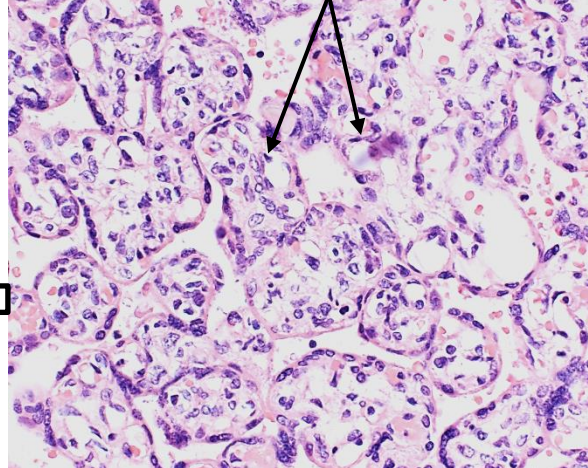
Вовлечение в процесс CD14+ плацентарных макрофагов



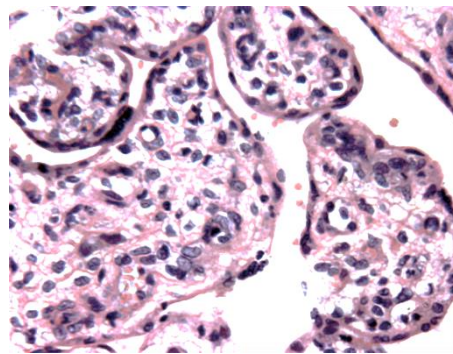
Усиление экспрессии TGF- β 1, Tsp-1



повреждение синцитиокапиллярной мембраны



Нарушение проницаемости синцитиокапиллярной мембраны



Результат: плацентарно-мембранный тип недостаточности плаценты

Рисунок 2 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при ВИЧ-инфекции

Типичным для этой инфекции является угнетение проангиогенного фактора bFGF и усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1. Эти данные подтверждают ранее высказывавшиеся предположения, что вирусы простого герпеса способны приводить к патологической незрелости плаценты с развитием её хронической недостаточности.

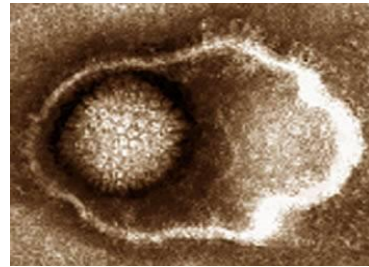
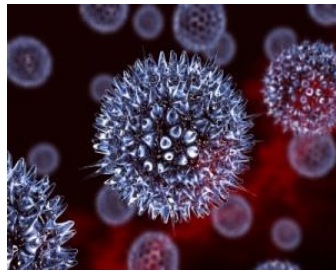
Хотя в задачи настоящего исследования и не входила детальная характеристика всех звеньев апоптоза, можно с уверенностью говорить об его активации. Этот факт позволяет обосновать тезис, что при тяжёлом течении герпетической инфекции выраженная альтерация связана не с истинным некрозом, а апоптозом.

В настоящем исследовании показано также резкое увеличение при герпетической инфекции относительной площади, занимаемой CD14+ макрофагами.

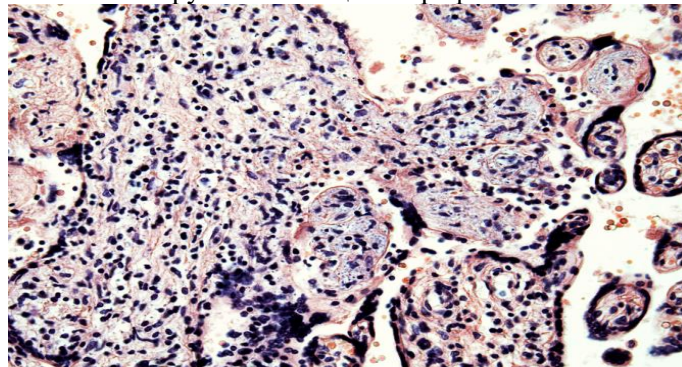
В группу герпетических поражений нами наряду с обусловленными вирусами простого герпеса был включен и ряд наблюдений цитомегаловирусной инфекции. Несмотря на некоторые характерные клинические и морфологические особенности цитомегаловирусной инфекции у новорождённых детей, изменения в плаценте, связанные с представителями разных типов семейства Herpesviridae, оказались сопоставимыми.

Совокупность проведённых нами исследований перинатальных герпетических инфекций позволяет говорить об их определенных клинических и морфологических особенностях, а типом плацентарной недостаточности рассматривать клеточно-паренхиматозный. Наши представления о патогенезе поражения плаценты при герпетических инфекциях обобщены на Рисунке 3.

Вирусы герпеса



Разрушение синцитиотрофобласта



Нарушение ангиогенеза:
снижение экспрессии проангиогенного фактора bFGF;
усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1;
усиление экспрессии FasL – активация апоптоза.



Активация плацентарных макрофагов



Перивиллёзное отложение фибриноида

Результат: трофобластный тип недостаточности плаценты

Рисунок 3 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при герпетической инфекции

ВЫВОДЫ:

1. В плаценте и внеплацентарных оболочках выявляется высокая частота инфекционных поражений: признаки восходящей амниотической инфекции были отмечены в 80,7% случаев при естественных ранних преждевременных родах, в 62,5% – при индуцированных ранних преждевременных родах, в 58,6% – при естественных преждевременных родах и в 51,5% – при преждевременных родах путём кесарева сечения. При срочных родах гнойный хориоамнионит и интервиллезит встретились в 31,4% случаев.

2. Выявлена корреляционная связь между инфекционными поражениями плаценты и плацентарной недостаточностью. При естественных ранних преждевременных родах плацентарная недостаточность составляет 64,5%; при индуцированных ранних преждевременных родах – 62,5% случаев; при естественных преждевременных родах – 59,2%; при преждевременных родах путём кесарева сечения – 53,2%; при срочных родах – 32,5%.

3. Во всех наблюдениях среди беременных женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в клетках плаценты определяется присутствие вируса. При реализованной вертикальной передаче отмечается высокая частота ассоциации ВИЧ с восходящей амниотической инфекцией, которую следует рассматривать, как предиктор внутриутробного инфицирования плода вируса иммунодефицита человека.

4. В плаценте при ВИЧ-инфекции у матери выражен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- β 1 и снижения экспрессии FasL, причём экспрессия TGF- β 1 значительно выше в клетках плаценты при реализованной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека, чем при отсутствии вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека (относительная площадь экспрессии $11,2 \pm 3,6$ и $6,1 \pm 1,3\%$ соответственно). В плацентах при реализованной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека отмечается выраженное угнетение ангиогенеза, что подтверждается низкой экспрессией маркера эндотелиоцитов CD31.

5. При герпетической инфекции в плаценте происходит угнетение проангиогенного фактора bFGF (относительная площадь экспрессии $1,2 \pm 0,5\%$), усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1 (относительная площадь экспрессии $0,4 \pm 0,1\%$) и активация апоптоза (относительная площадь экспрессии FasL – $6,0 \pm 0,5\%$).

6. При герпетической инфекции выражена реакция плацентарных макрофагов – относительная площадь экспрессии CD14 составила $14,1 \pm 1,1\%$. При ВИЧ-инфекции у матери и реализованной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека выявлено значительное уменьшение числа CD14+ клеток с относительной площадью экспрессии CD14 – $2,8 \pm 0,1\%$.

7. При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в плаценте структурное изменение синцитиокапиллярной мембраны сопровождается функциональными нарушениями эндотелиальных клеток и плацентарных макрофагов. При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, основным типом плацентарной недостаточности является плацентарно-мембранный.

8. При герпесвирусной инфекции специфическая воспалительная реакция против возбудителя наряду с активацией апоптоза в клетках-мишенях, поражённых инфекционным агентом, является ведущей в патогенезе трофобластного типа плацентарной недостаточности.

9. Критериями неблагоприятного течения перинатального периода новорождённого ребенка, обусловленного трансплацентарным инфицированием плода вследствие реализации вертикальной передачи вируса является симптомокомплекс «плацентарная недостаточность и инфекция» с определением маркеров инфекционного процесса и механизма плацентарной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При морфологическом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек необходимо обращать внимание на изменения, характерные для повреждения вирусами (вирусный децидуит, плацентит). При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в незрелых ворсинах с отёчной стромой отмечается гигантоклеточная трансформация клеток трофобласта и плацентарных макрофагов с инфильтрацией стромы ворсин иммунокомпетентными клетками. В базальной пластинке при этом выявляются многочисленные симпласты, как правило, с крупными просветленными ядрами. При инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, поражённые клетки крупные, с интрануклеарным бесструктурным базофильным включением со светлым ободком. Часть клеток может подвергаться коагуляционному некрозу с рексисом ядер и перифокальным воспалением, представленным лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Цитомегаловирусная инфекция проявляется как очаговым, так и диффузным поражением ворсин с некротическими изменениями и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с последующим склерозом ворсин. В ряде случаев клетки трофобласта и плацентарные макрофаги подвергаются гигантоклеточному метаморфозу по типу «совиного глаза». При выявлении признаков бактериального воспаления (гнойный мембранит, гнойный плацентит и фуникулит) риск внутриутробного инфицирования плода увеличивается.

2. При выявлении морфологических признаков инфекционного поражения плаценты целесообразно осуществлять верификацию этиологии патологического процесса, при необходимости проводить иммуногистохимическую верификацию флогогенного агента с использованием специфических антител к белку р24 вируса иммунодефицита человека, вирусам простого герпеса I и II типов и цитомегаловирусу.

3. При прогнозировании вероятности трансплацентарной передачи инфекционного агента важно определить наличие, тип и выраженность плацентарной недостаточности с использованием иммуногистохимического метода и оценке экспрессии TGF- β 1, bFGF и CD14.

4. Исходя из установленной высокой частоты трансплацентарный передачи вируса иммунодефицита человека в условиях восходящей амниотической инфекции, ее наличие у ВИЧ-инфицированной женщины следует рассматривать как высокий риск вертикальной передачи инфекционного агента.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертационном исследовании акцентируется внимание на исключительной важности для инфекционной перинатологии морфологических исследований плаценты. В части случаев, как, например, при ВИЧ-инфекции, результаты таких исследований должны учитываться при обосновании лечебной стратегии у конкретного ребёнка. Кроме того, без учёта данных морфологических исследований, базирующихся на современных методах, невозможно получить достоверные данные как по патогенезу внутриутробного инфицирования, так и по формированию различных видов плацентарной недостаточности. Материалы настоящего исследования показывают, что многие исключительно важные вопросы нуждаются в дальнейшем комплексном мультидисциплинарном изучении.

Необходимым является продолжение изучения проблемы перинатальной передачи инфекционного агента, на который можно воздействовать этиотропным лечением оппортунистических инфекций как во время подготовки женщины к беременности, так и в течение гестации.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией
при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для
опубликования основных результатов диссертаций:

1. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / О.Н. Аржанова, И.М. Кветной, А.В. Колобов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Том LV, выпуск 1. – С.44-49.
2. Королева, Л.И. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами / Л.И. Королева, А.В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Том LV, выпуск 3. – С.25-30.
3. 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. – Том LVI, выпуск 3. – С.30-36.
4. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции / А.В. Колобов, Д.И. Соколов, Л.И. Королева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – Вып. 2. – С.157-167.
5. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, Л.В. Печерина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 3. – С.321-325.
6. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, М.В. Лесничия [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т.10, № 4-5. – С.347-352.
7. Механизмы регуляции апоптоза в ткани плаценты при физиологической беременности и при беременности, осложненной гестозом / Д. И. Соколов, А.В. Колобов, М.В. Лесничия [и др.]// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 11. – С.519-523.
8. Роль апоптоза в развитии плаценты / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, М.В. Лесничия [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – № 4. – С.12-18.
9. Ходжаева, Ф.Х. Морфофункциональные аспекты плацент у женщин с дефицитом массы тела и задержкой внутриутробного развития / Ф.Х. Ходжаева, А.В. Колобов, М.Ф. Додхоева // Доклады АН Республики Таджикистан. – 2010. – Т. 53, № 4. – С. 310-316.
10. Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин / А.В. Колобов, Д.А. Ниаури, Е.В. Мусатова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С.42-50.

11. Колобов, А.В. Место ретровирусов в перинатальной патологии (обзор литературы) / А.В. Колобов // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С.13-19.
12. Роль социальных и репродуктивных факторов в перинатальной передаче ВИЧ / Д.А. Ниаури, Е.В. Мусатова, А.В. Колобов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Том LXII, выпуск 3. – С.50-57.
13. Неиммунный отек плода при внутриутробной инфекции / А.В. Колобов, В.Е. Карев, И.Н. Воробцова [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С.109-112.
14. Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов, Е.В. Мусатова, В.Е. Карев [и др.] // Архив Патологии. – 2014. – Т. 76, № 1. – С.22-26.
15. Колобов, А.В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А.В. Колобов, А.И. Меркулова, В.А. Цинзерлинг // Журнал Инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С.47-52.
16. Колобов, А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности / А.В. Колобов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2015. – № 2. – С.5-18.
17. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности / Д.А. Ниаури, А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг [и др.] // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С.7-16.
18. Колобов, А.В. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации / А.В. Колобов, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С.24-29.
19. Колобов, А.В. Морфологические особенности плаценты при неблагоприятных исходах беременности в условиях пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.В. Колобов // Medline.ru. – 2024. – Т. 25. – С.102-111.
20. Колобов, А.В. Перинатальная ВИЧ-инфекция и оппортунистическая инфекционная патология: морфологические особенности плаценты / А.В. Колобов // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, № 2. – с.94-99.
21. Колобов, А.В. Методические особенности морфологического исследования плаценты, внеплацентарных оболочек и пуповины при инфекционной патологии / А.В. Колобов // Архив Патологии. – 2024. – Т. 86, № 5. – С.53-59.

Учебно-методические и учебные пособия:

22. Плацентарная недостаточность: учебно–методическое пособие / Н.Г. Павлова, О.Н. Аржанова, М.С. Зайнулина [и др.] / Под ред. акад. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Издательство Н–Л, 2007. – 32 с.
23. Плацента человека. Морфофункциональные основы: Учебное пособие / **А.В. Колобов**, В.А. Цинзерлинг, Е.А. Смирнова [и др.]. – СПб.: Элби-СПб, 2011. – 80 с.

Глава в монографии:

24. Ниаури, Д.А. Плацента человека и ВИЧ / Д.А. Ниаури, **А.В. Колобов**, В.А. Цинзерлинг / Женщина, ребенок и ВИЧ. / Под ред. Н.А. Беякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – Гл. 7. – с.185-203.

Список публикаций по теме диссертации, опубликованных в других научных изданиях:

25. **Колобов, А.В.** Апоптозные и антиапоптозные маркеры в плацентах при инфекции, вызванной вирусами семейства герпеса / А.В. Колобов // Труды II Съезда российского общества патологоанатомов. – Т.1. – М.: МДВ, 2006. – С.221-223.
26. Королева. Л.И. Особенности состояния плаценты у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, инфицированных внутриклеточными возбудителями / Л.И. Королева, **А.В. Колобов** // Материалы I междисциплинарного конгресса «Ребенок и лекарство». – 2006. – С.109-112.
27. Экспрессия проангиогенных и антиангиогенных факторов в плаценте / Д.И. Соколов, **А.В. Колобов**, М.В. Лесничия [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, №2-3. – С.262-263.
28. **Колобов, А.В.** Роль апоптоза и нарушений ангиогенеза плаценты в формировании плацентарной недостаточности при инфекции, вызванной вирусами семейства герпеса / А.В. Колобов, Л.И. Королева, Д.И. Соколов // Материалы II междисциплинарного конгресса «Ребенок, врач, лекарство». – СПб, 2007. – 81 с.
29. **Колобов, А.В.** Факторы ангиогенеза в плаценте при герпетической инфекции / А.В. Колобов, Л.И. Королева, Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Том LVII, Спецвыпуск. – С.85.

30. **Колобов, А.В.** Экспрессия FGF и Tsp-1 в плаценте при герпетической инфекции / А.В. Колобов, Д.И. Соколов, Л.И. Королева // В сб.: Научно–практическая конференция и школа по инфекционной патологии (с международным участием). – Москва, 2007. – С.54-55.
31. Expression factors of angiogenesis in the placenta / D. Sokolov, **A. Kolobov**, M. Lesnichiya [et al.] // Virchows Archiv. – 2007. – Vol. 451, № 2. – P.385.
32. **Kolobov, A.** Herpesvirus infection – apoptosis and angiogenesis in human placenta / A. Kolobov, D. Sokolov, L. Koroleva // Virchows Archiv. – 2007. – Vol. 451, № 2. – P.386.
33. Королева, Л.И. Особенности ангиогенеза в плаценте человека при герпесвирусной инфекции / Л.И. Королева, **А.В. Колобов**, Д.И. Соколов // Научные труды II съезда физиологов СНГ. – Кишинэу, Молдова, 2008. – С.180.
34. Изучение факторов ангиогенеза в плаценте человека и их роли в формировании плацентарной недостаточности / **А.В. Колобов**, Д.И. Соколов, К.В. Боля [и др.] // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов (26–30 мая 2009). – Т. 2. – Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2009. – С.235-237.
35. **Kolobov, A.** Intra-amniotic inflammation can influence late abortion and preterm labor / A. Kolobov, A. Merkulova, V. Zinserling // Virchows Archiv. – 2011. – Vol. 459, Suppl. 1. – P.S124.
36. Expression of CD14 in human placenta with HIV infection / **A. Kolobov**, V. Karev, N. Khubulava [et al.] // Virchows Archiv. – 2011. – Vol. 459, Suppl. 1. – P.S303.
37. CD68+ cells in human placenta with herpes virus infection / **A. Kolobov**, V. Karev, N. Khubulava [et al.] // Virchows Archiv. – 2011. – Vol. 459, Suppl. 1. – P.S303.
38. **Колобов, А.В.** Невынашивание беременности: статистика и причины / А.В. Колобов, А.И. Меркулова // Актуальные вопросы патологической анатомии: сборник научных трудов четвертых научных чтений Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти член–корреспондента РАМН, з.д.н. РФ профессора О.К. Хмельницкого (14-15 октября 2011 г., Санкт-Петербург). – СПб.: Медпресса, 2011. – С.107-108.
39. Сравнительная характеристика экспрессии CD14 и CD68 в ворсинчатом хорионе плаценты человека при герпетической и ВИЧ-инфекции / **А.В. Колобов**, В.Е. Карев, Н.В. Хубулава [и др.] // Актуальные вопросы патологической анатомии: сборник научных трудов четвертых научных чтений Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти член–корреспондента РАМН, з.д.н. РФ профессора О.К. Хмельницкого (14-15 октября 2011 г., Санкт-Петербург). – СПб.: Медпресса, 2011. – С.108-110.
40. Expression of the CD14+ and CD68+ receptors in placenta of Russian HIV-infected women / **A. Kolobov**, E. Musatova, V. Karev [et al.] // Reviews in antiviral therapy and infectious diseases. – 2012. – № 1. – P.6.
41. **Колобов, А.В.** Структура и морфологическая оценка плацентарной недостаточности при инфекционной патологии / А.В. Колобов // Ремедиум Приволжье. – 2012. – Спецвыпуск, май. – С.39-41.
42. **Колобов, А.В.** Морфологическая характеристика последствий доношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Колобов, С.И. Норемян //

- Труды V съезда Российского общества детских патологов. – СПб., Зеленогорск, 2012. – С.51-53.
43. Королева, Л.И. Защитная роль плаценты при внутриутробной герпесвирусной инфекции / Л.И. Королева, **А.В. Колобов**, Д.И. Соколов // Труды V съезда Российского общества детских патологов. – СПб, Зеленогорск, 2012. – С.143-146.
 44. Expression of angiogenesis factors in placentas with intrauterine transmission of HIV / **A. Kolobov**, E. Musatova, V. Karev [et al.] // Virchows Archiv. – 2012. – Vol. 461, Suppl. 1. – P.S330.
 45. Placental insufficiency in placentas with viral infection / **A. Kolobov**, E. Musatova, D. Niauri [et al.] // Virchows Archiv. – 2013. – Vol. 463, № 2. – P.186-187.
 46. **Колобов, А.В.** Механизмы ангиогенеза и апоптоза в плаценте при герпесвирусной инфекции и гестозе / А.В. Колобов, Д.И. Соколов, Л.И. Королева // Библиотека патологоанатома. – 2013. – Вып. 139. – С.9-15.
 47. Значение инфекционной патологии в формировании плацентарной недостаточности / **А.В. Колобов**, Д.А. Ниаури, Е.В. Мусатова [и др.] // Библиотека патологоанатома. – 2013. – Вып. 139. – С.16-20.
 48. Патогенетические механизмы трансплацентарной передачи ВИЧ / **А.В. Колобов**, В.Е. Карев, В.А. Цинзерлинг [и др.] // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием. – Челябинск, 1-4 июня 2017 г. – с.147-148.
 49. Роль апоптоза и ангиогенеза в развитии задержки внутриутробного развития плода при герпесвирусной инфекции / Л.И. Королева, **А.В. Колобов**, Ф.П. Романюк [и др.] // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С.148-149.
 50. **Kolobov, A.** Co-infection of the human placenta and problem of the mother-to-child transmission of HIV / A. Kolobov // Virchows Archiv. – 2019. – Vol. 475, Suppl. 1. – <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02631-8>
 51. Чхаидзе, И.З. Нарушение плацентарных барьеров и перинатальная передача ВИЧ / И.З. Чхаидзе, **А.В. Колобов**, Д.А. Ниаури // Журнал Инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 3, приложение 1. – С.169.
 52. **Колобов, А.В.** Морфологические особенности плаценты в условиях ВИЧ-инфекции с оппортунистической инфекционной патологией / А.В. Колобов // Трансляционная медицина. – 2024. – Приложение 2. – С.70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

bFGF – фактор роста фибробластов (основной)

CMV – цитомегаловирус

HIV – вирус иммунодефицита человека

HSV – вирус простого герпеса

Ig – иммуноглобулин/-ы

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1

Tsp-1 – тромбоспондин 1

UNAIDS WHO – Объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) Всемирной организации здравоохранения

VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов