

На правах рукописи

КОЛОБОВ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ
ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА
ЧЕЛОВЕКА И СЕМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт–Петербург 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	18
1.1. Проблема инфекционных осложнений течения беременности и внутриутробных инфекций.....	18
1.2. Особенности структурных изменений в плаценте и экстраплацентарных оболочках при инфекционной патологии.....	20
1.3. Нарушения морфогенеза плаценты человека при инфекционной патологии как морфологический субстрат плацентарной недостаточности.....	25
1.3.1. Морфогенез плаценты человека.....	25
1.3.2. Понятие «плацентарная недостаточность».....	34
1.3.3. Плацентарная недостаточность при инфекционной патологии.....	38
1.4. Проблема трансплацентарного инфицирования плода.....	40
Глава 2. Материал и методы исследования.....	44
2.1. Общая характеристика материала.....	44
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Методы обследования женщин и новорождённых детей.....	45
2.2.2. Гистологическое исследование плаценты и экстраплацентарных оболочек.....	46
2.2.3. Иммуногистохимическое исследование плаценты.....	53
2.3. Статистическая обработка данных.....	60

Глава 3. Результаты собственных исследований.....	61
3.1. Анамнестические, клинико–лабораторные и катamnестические данные.....	61
3.1.1. Анамнестические данные у женщин и новорождённых детей контрольной группы.....	61
3.1.2. Анамнестические и клинико–лабораторные данные у женщин группы с ВИЧ–инфекцией.....	61
3.1.3. Антропометрические показатели и клинические данные у новорождённых детей группы с ВИЧ–инфекцией.....	67
3.1.4. Анамнестические и клинико–лабораторные данные у женщин с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом).....	68
3.1.5. Антропометрические показатели и особенности течения ранней неонатальной адаптации у новорождённых детей группы с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом).....	69
3.2. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек.....	72
3.2.1. Анализ результатов скринингового исследования.....	72
3.2.2. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек в контрольной группе.....	76
3.2.3. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек в группе с ВИЧ–инфекцией.....	79

3.2.4. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек в группе с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом).....	92
3.3. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты.....	102
3.3.1. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты контрольной группы.....	102
3.3.2. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты в группе с ВИЧ–инфекцией.....	113
3.3.3. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты в группе с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом).....	128
Заключение.....	144
Выводы.....	155
Практические рекомендации.....	157
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	159
Список сокращений.....	160
Список литературы.....	162

Введение

Актуальность проблемы

Многолетний научно–практический опыт свидетельствует, что особенности внутриутробного развития плода определяют состояние здоровья как новорождённого ребёнка, так и, в последующем, взрослого человека (Трошина И. Н., 2012; Чернышева М. Л., 2014; Dyer J. S., Rosenfeld C. R., 2011; Khong T. Y. et al., 2016; Leach L., Mann G. E., 2011; Stallmach T., Hebisch G., 2004; Saw Sh. N. et al., 2021; von Ehr J., von Versen–Höynck F., 2016).

Ключевое значение в реализации как физиологического, так и осложнённого течения беременности имеет функциональное состояние плаценты и экстраплацентарных оболочек, обусловленное их морфологическими особенностями (Милованов А. П., 1999; 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; Forbes K., Westwood M., 2010; Jansson T., Powell T. L., 2007; Kim C. J., 2015; Conroy A. L. et al., 2017; Saw Sh. N. et al., 2021; Stallmach T. et al., 2001). Значение макро– и микроскопического исследования плаценты с экстраплацентарными оболочками для определения рисков нарушения постнатального развития новорождённого отмечено в рекомендациях Amsterdam placental workshop group consensus statement (Khong T. Y. et al., 2016).

В настоящее время доказана важная роль инфекционной патологии у беременных женщин в развитии хронической плацентарной недостаточности, оказывающей непосредственное неблагоприятное воздействие на состояние плода (Агафонова А. В. и соавт., 2021; Кузьмин В. Н., Адамян Л. В., 2005; Островская О. В., 2009; Савельева Г. М. и соавт., 1991; Greenwood P. L. et al., 2003; Megli Ch. J., Coyne C. B., 2021; Silasi M., 2015).

Кроме того, выраженный научный интерес проявляется и к значению плацентарной недостаточности – как механизма её формирования, так и степени выраженности, в вертикальной передаче инфекционных агентов (Darteh E. K. M. et al., 2021; Megli Ch. J., Coyne C. B., 2021).

Степень разработанности темы исследования

По данным ряда авторов, распространённость внутриутробной инфекции у новорождённых детей достигает 22% и в структуре разнообразных причин младенческой смертности составляет от 10% до 61% случаев (Овсянникова Н. И. и соавт., 2010; Садова Н. В. и соавт., 2013; Чернышева М. Л., 2014; Macedo–Silva J. et al., 2020).

Актуальность проблемы внутриутробных инфекций в РФ определяется отчётливой тенденцией к возрастающей заболеваемости беременных женщин инфекциями, передающимися преимущественно половым путём, в частности – вызванными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и герпесвирусами (Викулов Г. X., 2014; Покровский В. В., 2013; Darteh E. K. M. et al., 2021).

В России доля женщин среди вновь выявленных случаев ВИЧ–инфекции в начале 2010–х годов составляла 41–43%, что было не характерным ещё в 2000–х годах (Беляков Н. А., 2012). На фоне развития эпидемии увеличивалось число беременностей и родов у ВИЧ–инфицированных женщин. По данным Федерального центра СПИД на 31 декабря 2015 года в Российской Федерации число новорождённых от ВИЧ–инфицированных матерей с реализованным вертикальным механизмом инфицирования составило 7617 детей, из них в Санкт–Петербурге – 483. В Российской Федерации умерло 727 ВИЧ–инфицированных детей, из них в Санкт–Петербурге – 16. 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 течение четырёх лет (2014–2017 годы) в Санкт–Петербурге у ВИЧ–инфицированных женщин, наблюдавшихся при беременности в Санкт–Петербургском Центре СПИД, произошло 2524 родов (Мозалева О. Л., Самарина А. В., 2019). В 2017 году в Санкт–Петербурге выросло число ВИЧ–инфицированных детей в возрасте до 17 лет. ВИЧ–инфекция была установлена у 26 детей, в том числе – у 6 детей на первом году жизни. В 2020 году ВИЧ–инфекция впервые установлена на территории Санкт–Петербурга у 15 детей, в то время как в 2018 году было выявлено 25 детей с ВИЧ–инфекцией. Среди них: в возрасте 0–14 лет – 11 детей (в 2018 – 21 ребёнок), в том числе до 1 года – 6 человек (в 2018 – 9 детей), из них родились в 2020 году – 6 человек (Пантелеева О. В. и соавт., 2021). В свою очередь, ВИЧ способствует формированию плацентарной недостаточности, что сопровождается синдромом задержки внутриутробного развития плода и постнатальным нарушением адаптации к внеутробному существованию (Самарина А. В., 2014; Mwanjumba F. et al, 2001; Slyker J. A. et al., 2014).

Герпесвирусная инфекция, по данным различных авторов, среди беременных встречается в 7–25% случаев (Исаков В. А. и соавт., 2013; Исаков В. А., Исаков Д. В. 2015). Особенно неблагоприятное влияние на плод отмечается при первичной и реактивации латентной инфекции непосредственно во время беременности (Веревкина Е. В., 2009). Герпесвирусная инфекция может быть причиной невынашивания беременности (Веревкина Е. В., 2009; Edwards M. S. et al., 2015; Oliveira G. M. et al., 2019). В частности, встречаемость самопроизвольных абортов в анамнезе у беременных с инфекцией, вызванной вирусами герпеса, составляет 20%, причём в 2% наблюдений в анамнезе отмечается искусственное прерывание беременности в связи с врождёнными пороками развития плода, несовместимыми с жизнью (Веревкина Е. В., 2009).

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; Wilson N., 2019; Zegeye E. A. et al., 2018; Zegeye E. A. et al., 2019). В то же время, прослеживается тенденция к снижению этого показателя. Так, в 2021 году средняя частота перинатальной передачи ВИЧ 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).

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.

До сих пор не проводились комплексные исследования, раскрывающие роль молекулярно–биологических факторов в формировании плацентарной недостаточности при инфекционной патологии.

Несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, нет единых чётких представлений о взаимоотношении процессов ангиогенеза и апоптоза в плацентах при вирусной патологии, определяющих развитие плацентарной недостаточности. В доступной литературе практически нет данных об особенностях структурных изменений в плацентах ВИЧ–инфицированных женщин, получивших антиретровирусную терапию.

Решение проблемы внутриутробных инфекций диктует необходимость поиска новых подходов к патогенетически обоснованной системной оценке роли плаценты в развитии перинатальных осложнений.

Цель исследования

Выявить закономерности морфогенеза повреждения плаценты при инфекции, вызванной вирусами иммунодефицита человека и семейства *Herpesviridae*.

Задачи исследования

1. Провести анализ встречаемости и структуры инфекционных повреждений плаценты и экстраплацентарных оболочек при скрининговом исследовании материала.
2. Определить встречаемость и варианты плацентарной недостаточности при скрининговом исследовании материала.
3. Оценить морфологические закономерности повреждения плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).
4. Провести сравнительную оценку экспрессии факторов, реализующих ангиогенез и апоптоз в плацентах в условиях поражения вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).
5. Выяснить роль повреждения плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae* в вертикальной передаче возбудителя.
6. Определить значение материнских факторов риска вертикальной передачи при повреждении плаценты в условиях инфицирования вирусом иммунодефицита человека.
7. Выделить маркеры повреждения плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства *Herpesviridae*, значимые для прогнозирования течения перинатального периода.

Научная новизна исследования

Впервые в условиях ВИЧ–инфекции и инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*, установлены закономерности ангиогенеза и апоптоза в плаценте.

Впервые обоснованы типы плацентарной недостаточности при поражениях, обусловленных ВИЧ и вирусами семейства *Herpesviridae*.

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

Оценены факторы, способствующие вертикальной передаче возбудителей. Научные данные расширили представление о механизме передачи вирусов от матери к плоду.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Показано, что при ВИЧ–инфекции у беременной женщины частицы ВИЧ 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, что подтверждается выраженностью морфологических изменений 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 ВИЧ и вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).

Определено, что морфогенез поражения плаценты и экстраплацентарных оболочек позволяет оценить риск вертикальной передачи инфекционного агента.

Закономерности ангиогенеза и апоптоза при инфицировании ВИЧ и вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом) позволили 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 predetermined основные направления и части исследования – анамнестическую, клинико–лабораторную и морфологическую. Анамнестическое и клинико–лабораторное исследование проводилось на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета 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 факультета 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 инфекционного поражения плаценты и экстраплацентарных оболочек при проведении скринингового анализа независимо от способа и срока родоразрешения, сопоставима с показателем встречаемости плацентарной недостаточности.
2. Патоморфология поражения плаценты в условиях вирусной инфекции не однотипна и зависит от флогогенного фактора: 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 площади экспрессии маркера CD14+.
3. 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 может являться патогенетической основой диссоциированного созревания ворсин и формирования хронической плацентарной недостаточности.

4. 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, индукция апоптоза в клетках-мишенях, заражённых вирусом.

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 новорождённый», 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.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургский государственный университет» на медицинском факультете. Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр патологии, акушерства и гинекологии с курсом репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургский государственный университет», практическую и научную деятельность лаборатории патоморфологии ФГБУ «Детский 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 48 работ, в том числе 18 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 1 учебно–методическое пособие, 1 учебное пособие, 1 глава в монографии, 27 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 195 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 и списка использованной литературы. Библиографический указатель включает 276 источников, из них 71 – отечественной и 205 – зарубежной литературы.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема инфекционных осложнений течения беременности и внутриутробных инфекций

Беременность сопровождается состоянием физиологической иммуносупрессии с формированием, в том числе – условий для реактивации инфекции (Исаков В. А., Исаков Д. В., 2015; Маянский А. Н., 2009; Соловьева А. С., 2006; Mutucumarana C. P. et al., 2017; Sisti G. et al., 2016). Так, у беременных женщин с большей частотой встречаются клинические проявления кандидоза, бактериального вагиноза, неспецифического кольпита (Africa C. W. et al., 2014; Mendz G. L. et al., 2013; Verma I. et al., 2014; Witkin S. S., Linhares I. M., 2015). При этом воспалительные заболевания у беременных, приводящие к интраамниотической инфекции, протекают, как правило, в латентной или субклинической форме. По данным С. В. Сердюкова (2005), инфекционно–воспалительная патология гениталий встречается у 36,7% женщин в первую и у 44,7% – во вторую половину беременности. Часто она представлена сочетанным поражением влагалища и шейки матки. Причём неблагоприятное течение и исходы беременности отмечаются у 98,1% женщин с данной патологией: в 76,1% случаях регистрируется угроза прерывания беременности, в 80,7% – гипоксия, а в 9,1% – гипотрофия плода. Кроме того, в 2,5 раза чаще регистрируется осложнённое течение родов. Так, аномалии родовой деятельности встречаются у 30,0%, травмы мягких родовых путей – у 36,0% рожениц, несвоевременное излитие околоплодных вод – в 38,0% случаев. Частота преждевременных родов достигает 18,0%, а внутриутробного инфицирования плода – 6,0% (Сердюков С. В., 2005).

В 2000–х годах произошло повышение удельного веса невынашивания беременности вследствие инфицирования плаценты и экстраплацентарных оболочек. Так, частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе у

беременных с герпетической инфекцией составляет 20,0%, причём в 2% наблюдений в анамнезе фигурирует искусственное прерывание беременности ввиду врождённых пороков развития плода, несовместимых с жизнью (Веревкина Е. В., 2009). В то же время, внутриутробное инфицирование плода в сочетании с досрочным родоразрешением является основной причиной младенческой смертности (Mendz G. L. et al., 2013; Muglia L. J., Katz M., 2010; Verma I. et al., 2014).

Для герпесвирусной инфекции в целом свойственна ассоциация с другими инфекционными агентами – хламидиями, условно–патогенными бактериями (Singh L. et al., 2015). При этом возрастает угроза раннего выкидыша, в частности, при сочетании с хламидийной инфекцией – в 1,7 раза (Веревкина Е. В., 2009). Кроме того, многочисленные исследования показывают, что специфические антитела к цитомегаловирусу среди 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).

У женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 17,1% случаев исходом беременности являются преждевременные роды. Причём в случаях перинатального инфицирования плода риск досрочного родоразрешения возрастает до 43,9% (Самарина А. В., 2014). Кроме того, ВИЧ–инфекция у беременных 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 вирус простого герпеса I и II типа (18,3 %) (Горленко А. В., 2005).

1.2. Особенности структурных изменений в плацентах и экстраплацентарных оболочках при инфекционной патологии

Плацентарный микробиом, по данным К. Aagaard et al. (2014), является уникальным и состоит из непатогенной комменсальной микрофлоры типов Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroides и Fusobacteria. В то же время, микробиом плаценты наиболее близок микрофлоре полости рта (К. Aagaard et al., 2014). Кроме того, при беременности эти микроорганизмы вследствие иммуносупрессии могут являться этиологическими факторами восходящей интраамниотической инфекции (Antony K. M. et al., 2015; Theis K. R. et al., 2019). Возникающие же при гематогенном инфицировании бактериальные плацентиты могут вызываться коагулазопозитивными стафилококками, стрептококками, пневмококками, гемофильной палочкой, эшерихиями, сальмонеллами, *Clostridium perfringens*, коринебактериями, фузобактериями, бактероидами, *Campylobacter fetus*, стрептобациллами, гарднереллой (Mendz G. L. et al., 2013; Verma I. et al., 2014).

Воспалительные изменения в плацентах и экстраплацентарных оболочках отмечаются в 96,0% случаев, причём базальный децидуит выявляется в 54,0% наблюдений, мембранит – в 46,2%, а виллузит – в 17,0% (Надеев А. П. и соавт., 2014).

В последах плодов, погибших антенатально, согласно исследованию Л. П. Перетятко и Л. В. Кулида (2010), этиология инфекционного поражения представлена преимущественно сочетанной вирусно–бактериальной флорой (52,3%), при этом герпетическая инфекция встречается в 35,4% наблюдений.

Обнаружение антигенов возбудителей в плаценте по мнению М. Л. Жидковой и соавт. (2007) является свидетельством выполненной роли плаценты как барьера для микроорганизмов. В то же время, в связи с возможностью репродукции вирусов и хламидий в клетках цитотрофобласта, плацента сама может быть резервуаром инфекции для плода, поэтому

определяющим при обнаружении в плаценте антигенов инфекционных агентов являются данные углублённого морфологического исследования плаценты. Так, антигены вирусов, микоплазм и хламидий в плацентах при срочных родах в случаях живорождения выявляются в 25,0%. Этиологическая структура представлена следующим образом: вирусы простого герпеса – 8,0% наблюдений, *Ureaplasma urealytica* – 13,9%, *Chlamydia trachomatis* – 3,1%, а одновременное обнаружение нескольких инфекционных агентов в плацентах составляет 6,4% (Жидкова М. Л. и соавт., 2007).

При мертворождениях антигены возбудителей TORCH-инфекций отмечаются в плацентах в 69,7%. Этиологическая структура представлена следующим образом: вирусы простого герпеса выявляются в 23,1% наблюдений (ВПГ 2 типа составляют 20,8%), цитомегаловирусная инфекция – в 9,6%, вирус краснухи – в 1,1%, *Chlamydia trachomatis* – в 6,5%, *Mycoplasma hominis* – в 10,7%, *Ureaplasma urealytica* – в 11,2%, возбудители ОРВИ – в 7,5%. Одновременное обнаружение нескольких инфекционных агентов в плацентах и экстраплацентарных оболочках составляет 20% (Жидкова М. Л. и соавт., 2010).

При ВИЧ-инфекции морфологические изменения выявляются в клетках трофобласта, эндотелиоцитах фетальных сосудов и клетках стромы ворсин, в том числе – клетках Кащенко–Гофбауэра. Клетки, поражённые ВИЧ, претерпевают гигантоклеточный метаморфоз преимущественно за счёт светлых, крупных ядер, частью – неправильной формы (Benirschke K. et al., 2012; Jauniaux et al. E., 1988; Jimenez E., et al., 1988; Martin A. W. et al., 1992). В исследованиях с использованием иммуногистохимии и гибридизации *in situ* была показана возможность выявления ВИЧ в клетках амниона, децидуальной ткани и лимфоцитах (Backe E. et al., 1992; Katz J. M. et al., 1997). Кроме того, при ВИЧ-инфекции в ворсинах встречаются васкулопатии с образованием фибриновых тромбов, диффузной лимфоцитарной инфильтрацией и отёком стромы ворсин (Mwanyumba F. et al., 2002). Выявляется нарушение созревания ворсин, чаще – с очаговой диссоциацией их дифференцировки и группами

незрелых ворсин, в том числе, со скоплениями клеток Кащенко–Гофбауэра в отёчной строме (Burton G. J. et al., 1996; 1997). Морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности с выраженными в различной степени неспецифическими инволютивно–дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами есть во всех плацентах, инфицированных ВИЧ (Попова И. А. и соавт., 2000). Кроме того, в исследовании E. Jauniaux et al. (1988) на материале из 50 наблюдений было отмечено достоверное снижение плацентарно–плодного индекса. A. Vermaak et al. (2012) также выявили статистически значимое снижение массы плаценты при беременности, протекавшей с ВИЧ–инфекцией. В этом же исследовании было акцентировано внимание на увеличении частоты краевых инфарктов в ВИЧ–инфицированных плацентах (Vermaak A. et al., 2012).

По данным Э. С. Бурячковского (2011) в плацентах при ВИЧ–инфекции нарушен синтез коллагена. В частности, коллаген III типа («молодой коллаген») выявляется в терминальных ворсинках не только в строме, но и в синцитиокапиллярной базальной мембране, что приводит к её утолщению. Кроме того, усиленное коллагенообразование отмечается и в стенках сосудов стволых и промежуточных ворсин. При леченой ВИЧ–инфекции отмечается повышение содержания коллагена I типа, а в случае отсутствия антиретровирусной терапии показатели оптической плотности этого типа коллагена соответствуют нормальным величинам. В то же время, в плацентах ВИЧ–инфицированных женщин, не получавших антиретровирусной терапии, снижена оптическая плотность коллагена IV типа, а при леченой ВИЧ–инфекции содержание коллагена IV типа в стенке сосудов и в составе синцитиокапиллярной базальной мембраны превышает нормативные показатели (Бурячковский Э. С., 2011).

Морфологические исследования плаценты и экстраплацентарных оболочек при герпесвирусной инфекции подробно изучены В. Ф. Мельниковой (1992). В частности, в базальной пластинке выявляются клетки с неровными контурами ядер, неравномерным периферическим

распределением хроматина и гомогенным сероватым окрашиванием центральных участков. Постепенное увеличение размеров ядер с усилением их базофильности происходит при прогрессировании процесса. Типичные «герпетические» клетки, как правило, крупных размеров, с бесструктурным базофильным включением в ядре, окружённым ободком просветления (Мельникова В. Ф., 1992). При иммунофлюоресценции в ядрах этих клеток выявляется антиген ВПГ–1 или 2, а при окраске основным фуксином и метиленовым синим – как фуксинофильные, так и базофильные внутриядерные и цитоплазматические включения. Причём цитоплазма клеток вначале слабо базофильная, затем резко ацидофильна. В дальнейшем клетки некротизируются, ядра подвергаются рексису с последующим развитием перифокального воспаления, представленного лимфоплазмочитарными инфильтратами. В случаях с длительным течением инфекции в местах поражения выявляются участки склероза (Мельникова В. Ф., 1992).

Как правило, при сочетанном поражении плаценты обоими типами вируса герпеса альтеративные изменения плаценты выявляются реже, чем при моноинфекции ВПГ–1 или 2. С другой стороны, при более длительном течении плацентита без альтеративных изменений сохраняются клеточные воспалительные реакции, наиболее выраженные в ворсинчатом хорионе и слабые – в базальной пластинке (Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф., 2002).

Цитомегаловирус (ЦМВ, CMV), входящий в семейство Herpesviridae, также поражает клетки плаценты. Цитомегаловирусные плацентиты описаны многими исследователями (Пьянов Р. П., 1974; Altshuler G., Russell P., 1975; Benirschke K. et al., 2012; Fox H., 2007; Garcia A. G. et al., 1989; Monif G. R., Dische R. M., 1972; Mühlemann K. et al., 1992, 1995). Макроскопические описания свидетельствуют, что масса плаценты может незначительно превышать нормативные показатели. Морфологическая картина поражения плаценты ЦМВ характеризуется виллузитом – как очаговым, так и диффузным. В ворсинах отмечаются как острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией, так и склероз ворсин, причём строма

повреждается в большей степени, нежели трофобласт и синцитиальные узелки (Мельникова В. Ф., 1992). Является характерной лимфоплазмоцитарная инфильтрация, чаще – периваскулярная. Реже выявляются тромбы в сосудах и отёк стромы ворсин. Кроме того, в ворсинах часто обнаруживаются зерна гемосидерина. Свойственные цитомегаловирусу включения в клетках плаценты выявляются редко. Обычно их обнаруживают в эндотелиоцитах фетальных сосудов, и крайне редко – в трофобласте ворсин. Патогномоничным для цитомегаловирусного плацентита признаком W. A. Blanc (1978) считал плазмоцитарные инфильтраты в строме ворсин. С помощью ИФА им были идентифицированы антигены вируса в плазмоцитах, а также в клетках стромы ворсин. Наиболее подробное гистологическое и иммуногистохимическое исследование было проведено K. Mühlemann et al. (1992), в котором типичные для цитомегаловирусного поражения клетки были лишь в одном наблюдении, а в 5 случаях антиген ЦМВ обнаруживался в стромальных клетках ворсин, реже – в клетках синцитиотрофобласта и эндотелиоцитах (Mühlemann K. et al., 1992). Также была показана активная репликация вируса и экспрессия вирусных белков в синцитио– и цитотрофобласте терминальных ворсин, как в интрануклеарно, так и в цитоплазме. В отличие от клеток трофобласта, плацентарные макрофаги экспрессируют вирусные белки исключительно в цитоплазматических везикулах, что отражает фагоцитоз (Pereira L. et al., 2003). Высокая концентрация гликопротеина В цитомегаловируса и высокая степень экспрессии DC–SIGN макрофагами и дендритными клетками указывают на ведущую роль этих клеток в распространении возбудителя, в частности – в вовлечении клеток ворсинчатого хориона. Кроме того, в репликации вируса участвуют IGFBP–1–позитивные (insulin–like growth factor 1 and its binding protein) децидуальные клетки (Pereira L. et al., 2013).

1.3. Нарушения морфогенеза плаценты человека при инфекционной патологии как морфологический субстрат плацентарной недостаточности

1.3.1. Морфогенез плаценты человека

На ранних сроках беременности последовательно осуществляется ряд ключевых процессов, определяющих дальнейшее благополучное развитие беременности: имплантация, плацентация, первая волна цитотрофобластической инвазии (Кузнецов Р. А. и соавт., 2011; Милованов А.П., Кириченко А.К., 2009).

После оплодотворения и образования зиготы в результате дробления бластомеров в периоде бластогенеза образуется морула. Примерно на стадии 58 бластомеров внутри морулы появляется жидкость, образуется полость (бластоцель) и зародыш превращается в бластоцисту, в которой формируется наружный слой клеток – трофобласт, дающий начало плаценте и экстраплацентарным оболочкам, и внутренняя клеточная масса – зародышевый узелок, или эмбриобласт, из которого в дальнейшем развивается плод (Benirschke K. et al., 2012) (рис. 1).

При имплантации плодное яйцо полностью погружается в эндометрий (Benirschke K. et al., 2012). В свою очередь, образование зиготы и имплантацию относят к критическим фазам эмбриогенеза, предопределяющим становление функций организма и его систем на последующий этап развития (Светлов П.Г., 1966; Тельцов Л.П. и соавт., 2008).

Ворсины хориона – это производная трофобласта, который на ранних этапах онтогенеза образует протоплазматические выросты, состоящие из клеток цитотрофобласта (первичные ворсины). Первичные ворсины бессосудистые, а поступление питательных веществ и кислорода к зародышу из материнской крови в межворсинчатом пространстве происходит по законам

осмоса и диффузии. Дифференцировка вторичных ворсин происходит к концу 2-й недели гестации, причём их основу составляет соединительная ткань, а наружный покров представлен эпителием – синцитио– и цитотрофобластом. Первичные и вторичные ворсины равномерно распределяются по поверхности плодного яйца, в результате чего вокруг зародыша формируется оболочка – хорион (Benirschke K. et al., 2012).

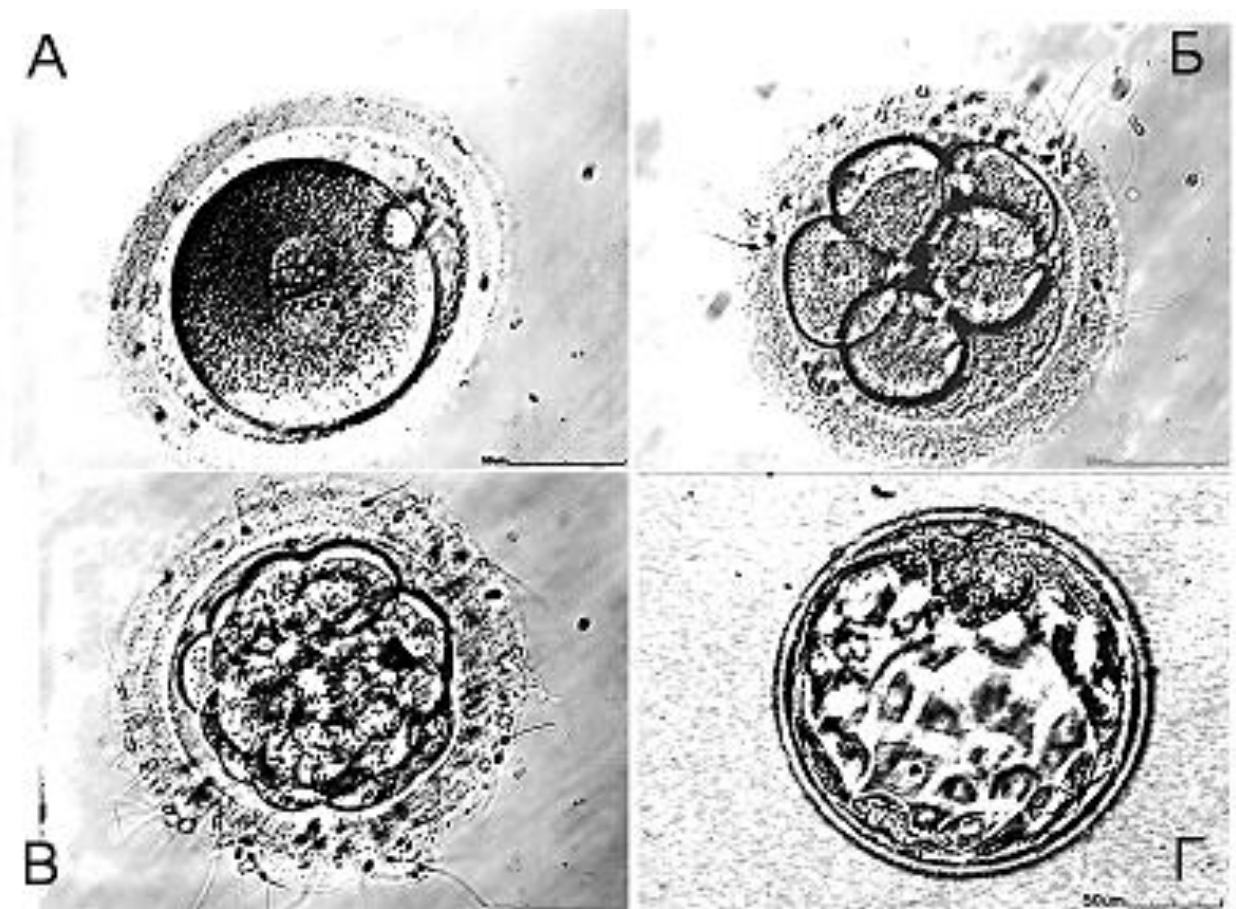


Рисунок 1 – Стадии развития зародыша в периоде бластогенеза

А – зигота, ув. 400; Б – 3-х дневный зародыш (7 бластомеров), ув. 400;

В – морула, ув. 400; Г – бластоциста, ув. 200

(цит. по: Женщина, ребенок и ВИЧ / Под. ред. Н.А. Белякова, Н.Ю.

Рахманиной, А.Г. Рахмановой, 2012)

В течение беременности ворсинчатый хорион (*chorion frondosum*) локализуется преимущественно в области полюса имплантации и именно из него развивается плодная часть плаценты – хориальная пластинка и ворсины. В остальных же участках ворсины редуцируются и эта часть носит название гладкого хориона (*chorion laeve*) (Benirschke K. et al., 2012).

Часть мезенхимных клеток стромы вторичных ворсин примерно с 3–й недели внутриутробного развития дифференцируется в клеточные элементы стенок кровеносных капилляров (аутохтонный ангиогенез). С этого момента условно начинается период плацентации, который длится до 12–й недели гестации. Одновременно осуществляется рост кровеносных сосудов со стороны аллантаоиса. Соединение аллантаоисных сосудов с капиллярами ворсин происходит, в среднем, на 32–й день после оплодотворения яйцеклетки. Ворсины дифференцируются в третичные и устанавливается кровообращение между плодом и плацентой (Benirschke K. et al., 2012).

Мезенхимальные ворсины, которые соответствуют третичным ворсинкам, возникающим в ходе ранних стадий плацентации, являются предшественницами всех типов ворсин. Эти ворсины по мере роста и удлинения в течение первого и второго триместров беременности постепенно дифференцируются сначала в незрелые промежуточные, а затем и в стволовые. Трофобластические почки появляются на поверхности мезенхимальных и незрелых промежуточных ворсин и являются источником новых генераций ворсин развивающейся плаценты. Они формируют отростки и превращаются в новые ветви мезенхимальных ворсин. Деление ворсин имеет преимущественно дихотомический характер (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г., 2002).

Таким образом, большинство ворсин после 3–й недели беременности должны содержать кровеносные сосуды. Формируется основной каркас ворсинчатого дерева, который в первой половине беременности представлен тремя разновидностями ворсин: стволовыми, промежуточными незрелыми и

мезенхимальными. При этом в период плацентации преобладают крупные стволовые (опорные) ворсины диаметром от 160 мкм до 2 мм. Их сосудистая сеть представлена как плодовыми артериями и венами, так и капиллярами. Синцитиотрофобласт на 5–6–й неделях беременности составляет 2/3 эпителиального пласта ворсин. Мезенхима стромы ворсин дифференцируется с появлением в ней тонких ретикулярных волокон, фибробластических клеток различной степени зрелости, плацентарных макрофагов (клеток Кащенко–Гофбауэра) (Benirschke K. et al., 2012). Клетки Кащенко–Гофбауэра – крупные (10–40 мкм в диаметре), округлой формы. Они в процентном отношении могут составлять до 40% от всех нетрофобластных клеток ворсин и присутствуют в ворсинах хориона в течение всей беременности, располагаясь в зоне стромальных каналов (Сельков С.А., Павлов О.В., 2007). Популяция плацентарных макрофагов в строме незрелых ворсин прогрессивно увеличивается к 18–й недели беременности, что соответствует периоду максимальной скорости роста плаценты (Ingman K. et al., 2010). В третьем триместре беременности с физиологическим течением число плацентарных макрофагов в ворсинках снижается (Vinnars M. T. et al., 2010).

«Универсальным» маркером моноцитов и макрофагов является CD14. Макрофаги плаценты, как и макрофаги других органов, несут эту молекулу на клеточной мембране. При изучении плаценты или выделенных из неё клеток экспрессия CD14 рассматривается как достаточный критерий принадлежности к макрофагам (Cupurdija K. et al., 2004; Phillips T. A. et al., 2001; Vince G. S., Johnson P. M., 1996). Однако, в работах некоторых авторов отмечено, что в зрелой плаценте клетки Кащенко–Гофбауэра имеют фенотип CD14^{low} и даже CD14[–] (Blaschitz A. et al., 2000; Kim J. S. et al., 2007; McIntire R. H. et al., 2006). Кроме того, для плацентарных макрофагов характерна экспрессия CD68 (макросиалина), CD136 и лектина (Ingman K. et al., 2010; Holness C. L., Simmons D. L., 1993; van der Kooij M. A. et al., 1997). Есть мнение о недостаточной специфичности CD68 как маркера макрофагов, поскольку его экспрессия обнаруживается в других типах клеток, в частности, фибробластах

(Kunisch E. et al, 2004; Pilling D. et al., 2009). Также клетки Кашенко–Гофбауэра экспрессируют, хотя и в более низкой степени, чем другие макрофаги, CD4 и CCR5 (García K. et al., 2009; Melendez J. et al., 2001; García–Crespo K. et al, 2010).

Наблюдается волнообразное усиление притока материнской крови к плаценте в период с 4–й по 6–ю, а затем с 8–й по 12–ю недели внутриутробного развития за счёт активности вневорсинчатого цитотрофобласта. Свободно расположенные островки цитотрофобласта продолжают разрушение эндометрия за счёт их пролиферации и ферментативной активности как в строме эндометрия (интерстициальный трофобласт), так и внутри эндометриальных сосудов (внутрисосудистый трофобласт). В результате этого вскрываются эндометриальные сегменты спиральных артерий эндометрия, вследствие чего устанавливается постоянный маточно–плацентарный кровоток (Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. 2002). Этот этап плацентации также отнесён к критическим фазам эмбриогенеза человека (Тельцов Л. П. и соавт., 2008).

Хориальный эпителий, или трофобласт, на ранних стадиях развития представлен клетками Лангханса (цитотрофобластом) – однослойным эпителием с овальными ядрами. Эти клетки размножаются митотическим путём. Из них развивается синцитиотрофобласт – многоядерная структура, покрывающая редуцирующийся цитотрофобласт, причём синцитиотрофобласт возникает в результате слияния и дифференцировки митотически активных клеток цитотрофобласта (Midgley A. R. et al., 1963). Трофобласт с течением беременности становится однослойным и непрерывным (Benirschke K. et al., 2012).

Регуляцию межклеточного слияния элементов цитотрофобласта и формирования синцитиотрофобласта осуществляют, в том числе, гены эндогенных ретровирусов человека семейства HERVs (human endogenous retroviruses), представляющие собой остатки предков ретровирусов, которые закрепились в ДНК человека. О существовании HERVs стало известно во

второй половине XX века, но их представительство в геноме человека и функции до последнего времени не были выяснены. К началу XXI века было выявлено более 30 новых семейств (Boeke J. D., Stoye J. P., 1997; Tristem M., 2000; van der Kuyl A. C., 2012).

Первым белком из семейства HERV, для которого была доказана роль в слиянии клеток плаценты стал синцитин-1 (ERVWE1 – Endogenous Retroviral family W, Env(C7), member 1). Синцитин-1 при физиологических условиях экспрессируется исключительно в клетках трофобласта – как цито-, так и (в большей степени) синцитиотрофобласта (Noorali S. et al., 2009; Rote N. S. et al., 2004). Тот факт, что синцитин-1 экспрессирован на клеточной мембране вневорсинчатого трофобласта, который внедряется в спиральные артерии эндометрия, не исключает иммуносупрессии. В свою очередь, экспрессия синцитина-1 может активировать провоспалительные цитокины, например, IL- β , и iNOS. Кроме того, вирусы, в частности – вирус простого герпеса I типа и вирус гриппа A/WSN/33 в свою очередь способствуют активации ERVWE1 5'LTR.

Синцитин-1 посредством феномена рецепторной интерференции обеспечивает защиту клеток хозяина от экзогенных ретровирусов, а через взаимодействие с рецепторами hASCT1 и hASCT2 может регулировать тропность ВИЧ-1 к CD4-негативным клеткам (van der Kuyl A. C., 2012). Предполагается, что клетки трофобласта могут экспрессировать на низком уровне CD4 и два его корецептора CCR5 и CXCR4, а степень экспрессии варьирует в зависимости от срока беременности (Douglas G. C., King B. F., 1992). С другой стороны, при ВИЧ-инфекции нарушается продукция цитокинов субпопуляциями CD4⁺ Т-лимфоцитов (Kumar A., 2004; Mognetti B. et al., 2000). Также есть данные, что ВИЧ использует CD4 рецептор и корецепторы для прохождения через клеточную мембрану (David F. J. et al., 1992; Denner J., 2014). Однако другие исследователи предполагают, что ВИЧ-1 проникает в клетки независимо от CD4 рецептора или путём клатрин-

опосредованного эндоцитоза и макропиноцитоза с использованием свободного холестерина (Vidricaire G. et al., 2007).

Синцитин-1 совместно с TGF- β 1 или TGF- β 3, а также через механизм задержки апоптоза синцитиотрофобласта участвует в регуляции пролиферации трофобласта ворсин и вневорсинчатого цитотрофобласта. Эта антиапоптотическая функция опосредована Bcl-2 (Forbes K. et al., 2010).

В работе S. Y. Dai et al. (2004) было показано, что в клетках плаценты, находящихся в условиях кислородного голодания, апоптотические изменения могут регулироваться факторами, активирующимися в условиях гипоксии (hypoxia-inducible factor), – HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-1 β .

Кроме того, регулятором апоптоза является Fas-система – Fas-лиганд (FasL) и его рецептор Fas. Причём важное значение имеют сообщения о том, что толерантность плода к ВИЧ при инфекции у матери обеспечивается активацией рецептора Fas при взаимодействии с FasL, трансмембранным белком Т-киллера, и запуском программы смерти клетки, инфицированной ВИЧ (Laforge M. et al., 2011; Lee C. L. et al., 2011).

Активное участие в формировании симпластов клеток трофобласта также принимает и синцитин-2, относящийся к семейству HERV-FRD (Chen C. P. et al., 2008; Mangeney M. et al., 2007). Кроме того, для синцитина-2 характерна и иммуносупрессивная активность, причем, по мнению M. Mangeney et al. (2007), она выше, чем у синцитина-1.

В своей работе U. Kämmerer et al. (2011) изучили эндогенный ретровирус HERV-K. Так, было показано, что TM белок HERV-K экспрессируется исключительно элементами цитотрофобласта – как ворсинчатого, так и периферического. Авторы также считают, что HERV-K принимает активное участие в иммунной защите плода (Kämmerer U. et al., 2011).

Иммунная толерантность, особенно на ранних сроках беременности, может быть опосредована DC-SIGN (+) дендритными клетками децидуальной оболочки (Geijtenbeek T. et al., 2000). DC-SIGN экспрессирован на поверхности мембран специализированных плацентарных макрофагов

(Soilleux E. J. et al., 2002). Кроме того, было показано, что DC–SIGN (dendritic cell–specific ICAM–grabbing non–integrin, CD209) взаимодействует с ICAM–3 Т–лимфоцитов (Mummidi S. et al., 2001).

В свою очередь, S. Mummidi et al. (2001) отметили наличие DC–SIGN2 гена, в то время как оригинальный ген обозначен DC–SIGN1. Авторы выявили экспрессию мРНК DC–SIGN1 в THP–1 моноцитарных клетках, мононуклеарных клетках периферической крови, плаценте, в частности – на эндотелиальных клетках и CCR5–позитивных плацентарных макрофагах (Mummidi S. et al. 2001; Soilleux E. J. et al., 2001).

Существенное значение имеет и межклеточная кооперация. Есть данные, что активация НК клеток происходит под влиянием интерферона, продуцируемого трофобластом. Однако, широко распространенные антигены группы HLA – А, В, функционально тесно связанные с НК–клетками, на поверхности трофобласта не экспрессированы. В качестве важнейшего антигена этой локализации рассматривают HLA–G. Кроме того, на мембранах синцитиотрофобласта есть рецепторы для Fc–фрагмента иммуноглобулина G (Schust D. J. et al., 1999).

Рост, дифференцировка, инвазия, а также миграция трофобласта регулируются, в том числе – фактором роста плаценты (placenta growth factor – PlGF), инсулиноподобным фактором роста IGF, эндотелиального фактора роста сосудов VEGF (включающего изоформы VEGF–А VEGF–В, VEGF–С, VEGF–D, VEGF–Е) и трансформирующим фактором роста TGF– β 2 (Bhattacharjee J. et al., 2021; Li X., Eriksson U., 2001; Lymboussaki A. et al., 1999; Nagy J. A. et al., 2003).

На ранних сроках гестации ангиогенез осуществляется путём ветвления, происходит в условиях гипоксии и контролируется VEGF через VEGFR–2 (Nagy J. A. et al, 2003; Regnault T. R., 2002). Рецепторная стимуляция VEGFR–2 приводит к угнетению ангиогенеза и к эндотелиальной дисфункции. Так, при плацентарной недостаточности повышается содержание VEGFR–2, ангиогенина, являющегося посредником между VEGF и VEGFR–2, и

ангиопоэтина-2, являющегося посредником между VEGF и VEGFR-1 (Климов В. А., 2009).

Ангиогенез на поздних сроках беременности протекает без ветвления при достаточном обеспечении тканей кислородом и контролируется PlGF через VEGFR-1. В случае увеличения парциального давления кислорода степень экспрессии PlGF повышается, а уменьшается – при понижении парциального давления. В то же время, максимально высокая экспрессия VEGF отмечается при низком парциальном давлении кислорода (Regnault T. R., 2002).

К проангиогенным веществам относят и фактор роста фибробластов (fibroblast growth factors – FGF). Семейство FGF в настоящее время представлено девятью членами. Представители FGF-семейства FGF-1 (кислый: acid fibroblast growth factor – aFGF) и FGF-2 (основной: basic fibroblast growth factor – bFGF) являются продуктами различных генов и имеют до 53,0% аминокислотной гомологии. Помимо aFGF и bFGF семейство включает онкобелки int-2 (FGF-3) и hst (FGF-4), FGF-5, фактор роста кератиноцитов, фактор роста эндотелия сосудов и другие факторы (Пальцев М. А., Иванов А. А., 1995). bFGF контролирует различные этапы ангиогенеза, способствует выживанию эндотелиальных клеток и их защите от апоптоза, что также связано с усилением экспрессии Vc1-2. FGF стимулирует синтез ДНК и деление различных клеток мезенхимального происхождения, в частности – гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов (Stoker M., Gherardi E., 1991). Оба типа этих клеток участвуют в образовании сосудистых стенок. bFGF способен как активатор пролиферации действовать внутриклеточно. Также в исследованиях *in vitro* обнаружена возможность синергизма между VEGF и bFGF в индукции ангиогенеза (Goto F. et al., 1993, Pepper M. S. et al., 1992).

Тромбоспондин (Tsp-1) является одним из основных ингибиторов ангиогенеза, влияющим на адгезию и рост эндотелиальных клеток. Кроме того, Tsp-1 конкурирует с FGF за связывание с клетками (Tolsma S. S. et al., 1993).

Необходимые плоду питательные вещества и инфекционные агенты должны преодолеть плацентарный барьер для того, чтобы достичь кровеносной системы плода. Плацентарный барьер в функциональном смысле рассматривается как эквивалент диффузионных свойств плаценты, а в узком значении – как ультраструктурные части синцитиокапиллярной мембраны. При электронно–микроскопическом исследовании было показано, что мембрана имеет семь слоёв – синцитиотрофобласт, светлое пространство, две базальные мембраны трофобласта с коллагеновой тканью между ними, базальная мембрана эндотелия зародышевого капилляра, эндотелий. Ультраструктурное и молекулярное строение плацентарного барьера максимально приспособлено для интенсивных процессов диффузии (Amstutz E., 1960; Benirschke K. et al., 2012).

Нарушение плацентарного барьера создаёт предпосылки для внутриутробного инфицирования плода.

1.3.2. Понятие «плацентарная недостаточность»

Недостаточность плаценты – это синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в, прежде всего, ворсинчатом хорионе, что в результате приводит к неспособности плаценты поддерживать адекватный обмен между организмом матери и плода. Принципиально важным является отношение к плацентарной недостаточности, как к самостоятельному симптомокомплексу, сопровождающему основное патологическое состояние.

Функциональная несостоятельность плаценты влечёт за собой внутриутробную гипоксию плода, задержку его внутриутробного развития и повреждения в процессе родов (Аржанова О. Н. и соавт., 2001; Краснопольский В. И. и соавт., 2008).

Выделяют, в зависимости от срока гестации, первичную (до 16 недель беременности) и вторичную плацентарную недостаточность.

Исходом первичной недостаточности плаценты является, как правило, несостоявшийся выкидыш в I триместре беременности и самопроизвольный аборт. Морфологическими критериями первичной ПН являются неполноценная инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа; реологические нарушения; патологическая незрелость ворсин; нарушение перфузии ворсин; патология плацентарного барьера; эндокринная дисфункция (Кузнецов Р. А. и соавт., 2011; Милованов А. П. и соавт., 1995). Кроме того, при первичной плацентарной недостаточности значительно снижены уровни VEGFR-1 и PlGF, а уровень VEGF повышен (Климов В. А., 2009). В исследовании Л. П. Перетятко и соавт. (2010) было отмечено, что к маркерам первичной ПН можно отнести и выраженность экспрессии TGF- β 2.

Нарушение функции плаценты по механизму подразделяют на:

- плацентарно–мембранную недостаточность (снижение способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов);
- клеточно–паренхиматозную недостаточность (нарушение клеточной активности трофобласта и плаценты);
- гемодинамическую недостаточность (нарушения в сосудах маточно–плацентарного и плодово–плацентарного бассейнов);
- смешанную недостаточность (Савельева Г. М. и соавт., 1991).

Вариантами функционального состояния плаценты являются:

- компенсированное состояние (плацента без патологии);
- острая плацентарная недостаточность;
- хроническая компенсированная недостаточность;
- хроническая субкомпенсированная недостаточность (как со ЗВУР, так и без нее);
- хроническая декомпенсированная недостаточность (Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф., 2002).

Острая ПН встречается, как правило, при патологии родового акта. Морфологическими признаками острой ПН являются нарушения маточно–

плацентарного кровообращения в виде усиленного кровенаполнения фетальных сосудов. При макроскопическом исследовании цвет плаценты на разрезе тёмно–красный или вишнёвый, на материнской поверхности и под амнионом выявляются крупные гематомы. При исследовании в светооптическом микроскопе отмечается диффузная гиперемия ворсинчатого хориона (Мельникова В. Ф., 2013).

Морфологическими маркерами хронической ПН являются патологическая незрелость ворсин, проявляющаяся в их диссоциированном созревании, инволютивно–дистрофические изменения и циркуляторные расстройства с редукцией сосудистого русла и наличием полей хаотически склерозированных ворсин (Савельева Г. М. и соавт., 1991).

Термин «незрелость» применяется по отношению к плацентам начиная с 36 недель гестации (Fox H., Sebire N. J., 2007). Критерием незрелости ворсин (синонимы: задержка созревания ворсин, дефект созревания) является малое число синцитиокапиллярных мембран в сравнении со зрелыми ворсинами, для которых характерно нарастающее увеличение числа капилляров и формирование синцитиокапиллярных мембран (Stallmach T., 2004). Незрелыми в 36 недель беременности и более являются плаценты с преобладающими ворсинами промежуточного типа – относительно большого диаметра, с мелкими сосудами и обильной стромой, трофобластом равномерной толщины, лишённым синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узлов (Stallmach T., 2004).

Изучение соотношения ворсин разных типов позволяет получить представление о морфогенетических механизмах формирования вариантов патологического строения ворсинчатого дерева (Волощук И. Н., 2002).

Так, для варианта недифференцированных промежуточных ворсин характерно достаточно большое число как терминальных, так и промежуточных ворсин. Следовательно, при данном варианте строения ворсинчатого дерева не происходит нарушения развития какого–либо одного типа ворсин (Волощук И. Н., 2002).

Варианты дифференцированных промежуточных и хаотически склерозированных ворсин характеризуются образованием преимущественно промежуточных ветвей при недостаточном образовании терминальных ворсин, особенно выраженном при последнем варианте (Волощук И. Н., 2002).

Для варианта, обозначенного в литературе как преждевременное созревание ворсин, характерно значительное снижение числа промежуточных ветвей. Следует отметить, что число недифференцированных промежуточных ворсин при преждевременном созревании бывает очень низким несмотря на то, что срок беременности при данном варианте составляет 31–32 недели (Волощук И. Н., 2002).

Наиболее тяжёлые формы ПН формируются при сочетании варианта хаотически склерозированных ворсин с их преждевременным созреванием (Милованов А. П., 1999). Кроме того, при вариантах недифференцированных промежуточных и хаотичных склерозированных ворсин чаще встречается преждевременное родоразрешение (Волощук И. Н., 2002).

В строме ворсин зрелой плаценты при ИГХ определяется умеренное содержание коллагенов I и III типов с некоторым преобладанием коллагена III типа. Незначительное содержание коллагенов I и III типов характерно для вариантов дифференцированных и недифференцированных промежуточных ворсин, а в случаях варианта хаотичных склерозированных ворсин происходит интенсивное окрашивание их стромы антителами к интерстициальным коллагенам. При варианте хаотичных склерозированных ворсин реакция с антителами к коллагену IV типа очень слабая. Несоответствие между процессами ангио- и коллагеногенеза при варианте хаотичных склерозированных ворсин визуализируется в результате электронно-микроскопического исследования. Таким образом, вариант хаотичных склерозированных ворсин сопровождается значительной активизацией образования интерстициальных коллагенов в сочетании с нарушенным васкулогенезом (Волощук И. Н., 2002).

Кроме того, общее снижение экспрессии VEGF закономерно при уменьшении степени васкуляризации ворсин с нарушением их дифференцировки (Перетятко Л. П. и соавт., 2010). В то же время, уровень VEGF в сыворотке крови беременных во II триместре при субкомпенсированной ПН выше в 1,9 раз, при декомпенсированной ПН – в 3 раза, а в III триместре – в 3 и 1,5 раза соответственно, чем при неосложненной беременности (Тимохина Е. В., Тарабрина Т. В., 2009).

Для оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности рекомендуют использовать комплексную шкалу с балльной градацией следующих диагностических критериев: степени несоответствия данных ультразвуковой фетометрии гестационному возрасту плода, оценки по диагностической шкале ПН (ультразвуковая составляющая и лабораторное тестирование), степени нарушения кровотоков, интегрального показателя состояния плода, реакции сердечно–сосудистой системы плода. При расчете по комплексной балльной шкале итогового показателя от 1 до 3 баллов диагностируют I степень тяжести ХПН (дисфункция плаценты); от 4 до 9 баллов – II степень тяжести ХПН (декомпенсированная ПН); от 10 до 13 баллов – III степень тяжести ХПН (прогрессирующая декомпенсированная ПН); 14 баллов и более – IV степень тяжести ХПН (критическая плацентарная недостаточность) (Краснопольский В. И. и соавт., 2008; Стрижаков А. Н. и соавт., 2012).

1.3.3. Плацентарная недостаточность при инфекционной патологии

К выраженной плацентарной недостаточности может привести как лёгкая, так и малосимптомная, а также бессимптомная инфекция у беременной женщины (Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф., 2002). Показано, что частота ПН у пациенток с вирусной и бактериальной инфекцией достигает 60,0% (Тютюнник В. Л., 2002).

В плацентах ВИЧ–инфицированных родильниц, по данным Горленко А. В. (2005), морфологические признаки ХПН отмечаются в 6 раз чаще. Кроме того, в плацентах при сопутствующих инфекциях вирусной этиологии (цитомегаловирус, вирус простого герпеса I и II типа) в 1,6 раза чаще выявляется продуктивное воспаление.

При ВПГ–1,2 в ассоциации с ЦМВ и хламидийной инфекцией чаще выявляется преждевременное созревание ворсин, а с условно–патогенной инфекцией – задержка созревания (Веревкина Е. В., 2009). Также в случаях с герпетической инфекцией часто отмечается несоответствие зрелости ворсин сроку гестации с нарушением их созревания преимущественно по диссоциированному типу.

В исследовании И. Г. Квиткиной (2009) представлен один из вариантов патогенеза ПН, асфиксии плода и новорождённого у матерей с герпетической инфекцией в ассоциации с цитомегаловирусной, условно–патогенной и хламидийной инфекциями. Он заключается в развитии гемической и тканевой гипоксии в организме женщины за счёт угнетения эритропоэза и функциональной активности эритроцитов по показателям газотранспортной функции (I этап), поступлении низкооксигенированной крови в межворсинчатое пространство и уменьшении объёма освобождающегося кислорода, как причины развития хронической дыхательной недостаточности плаценты (II этап), развитии гипоксии плода, установленной по показателям его газотранспортной функции (III этап) (Квиткина И. Г., 2009).

Кроме того, антигены ВПГ стимулируют усиленный выброс интерлейкинов провоспалительного действия в периферическую кровь беременной. Повышение коэффициентов соотношений про– и противовоспалительных цитокинов при высоких титрах антител к ВПГ свидетельствует о Th–1–пути развития иммунологического ответа матери. Такое изменение цитокинового статуса, оказывающего регуляторное действие на развитие иммунного ответа, свидетельствует в пользу того, что наиболее чувствительной к воздействию антигенов вируса герпеса является

супрессорная активность Т–лимфоцитов, число которых снижается почти вдвое (Соловьева А. С., Луценко М. Т., 2009).

1.4. Проблема трансплацентарного инфицирования плода

Рассматривают следующие пути антенатального инфицирования плода: трансплацентарный (гематогенный) и контактный (через инфицирование амниотических вод или в момент родов) (Deblonde J. et al., 2007; Schäfer A. et al., 1986; Soilleux E. J., Coleman N., 2003; Weber D. J. et al., 1986).

Трансплацентарный путь при передаче ВИЧ занимает второе место по «эффективности» заражения (первое место – переливание инфицированной крови) и инфицирование плода может произойти на любом сроке беременности, но чаще – в последнем месяце. ВИЧ проникает к плоду при дефектах плаценты, способствующих попаданию инфекционного агента в фетальный кровоток (Douglas G. C. et al., 1998; Gaillard P. et al., 2000). Риск внутриутробной передачи ребёнку ВИЧ от матери зависит от многих факторов. Он особенно высок как при острой ВИЧ–инфекции, так и в стадии СПИДа у матери (Veima–Sofie K. M., 2013; Fang G. et al., 1995; Kuhn L. et al., 1997; Tubiana R., 2010). По данным А. В. Самариной (2014), основными факторами внутриутробного заражения ВИЧ являются: высокое содержание РНК ВИЧ в крови матери накануне родов, отсутствие химиопрофилактики при беременности, в родах и у новорождённых, наличие данных о том, что беременные являются наркопотребительницами. Так, выявление в крови матери РНК ВИЧ в концентрации более 1000 копий/мл может свидетельствовать в пользу инфицирования плода (Mayaux M. J., 1997).

При низкой вирусной нагрузке у матери степень вероятности инфицирования плода связана с рядом факторов – наличием у женщины других инфекций, в том числе – передающихся половым путём, плохое питание матери, курение, употребление инъекционных наркотиков (Deblonde J. et al., 2007; Drake A. L., 2007; Thea D. M. et al., 1997; Tubiana R., 2010). Кроме

того, к инфицированию ребёнка может привести контакт крови ВИЧ-инфицированной матери и секрета её родовых путей с кожей и слизистыми оболочками плода в момент родов. Длительный безводный промежуток увеличивает риск перинатальной передачи ВИЧ в 2 раза (Maïques V. et al., 2003; Mohlala B. K. et al., 2005). Показательно, что контаминация амниотической жидкости ВИЧ-1 не отмечена даже в случаях ВИЧ-инфекции, сопровождающихся высоким титром вируса в плазме крови. Это противопоставляется эффективной секреции вирусных частиц с грудным молоком, определяющей высокую значимость лактационного механизма передачи ВИЧ-инфекции (Рахманова А. Г., 2012; Mohlala B. K. et al., 2005; Viljoen J., 2015).

Также в вертикальной передаче ВИЧ играет роль неспецифическое воспаление в плаценте (хориоамнионит, плацентит) (Douglas G. C. et al., 1998). В то же время, инфицирование плаценты ВИЧ не равнозначно проникновению вирусных частиц к плоду (Amirhessami-Aghili N., Spector S. A., 1991; Danaviah S. et al., 2015; Johnson E. L., Chakraborty R., 2016; Menu E. et al., 1999). Прежде всего, плацента является физическим барьером для вируса (Burton G. J., Watson A. L., 1997). Также в ряде исследований было показано, что трофобласт плаценты человека может не обладать факторами взаимодействия с ВИЧ или иметь фактор ограничения репликации вируса, что препятствует инфицированию этих клеток ВИЧ-1 (Ross A. L. et al., 2009). Например, препятствием для проникновения ВИЧ в фетальный кровоток являются синцитиотрофобласт и способность клеток плаценты синтезировать оксид азота и интерфероны (Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф., 2002). При этом секреция IL-2 и γ -интерферона клетками плаценты в результате инфицирования ВИЧ значительно снижается, а IL-4 и IL-1 β – повышается. Кроме того, в ворсинах отмечаются воспалительные инфильтраты, представленные клетками-продуцентами IL-2, IL-4 и IL-1 β , причём преобладает секреция противовоспалительного цитокина IL-4. В исследовании Э. С. Бурячковского (2011) как в случаях с неосложнённой

беременностью, так и при ВИЧ–инфекции содержание IL–1 β в ворсинчатом хорионе было незначительным. Автор расценивает это как причину нарушения созревания ворсинчатого хориона с неполноценной дифференцировкой ворсин (Бурячковский Э. С., 2011).

В трансплацентарной передаче ВИЧ определённую роль играют также клетки иммунной системы, экспрессирующие CD14. Так, R. Marlin et al. (2009) отмечают на примере CD14+ клеток децидуальной оболочки важную роль макрофагов и дендритных клеток в патогенезе ВИЧ–инфекции (Marlin R. et al., 2009).

Отмечено сходство антигена ВИЧ gp120 с антигенами клеток трофобласта, а также возможность прямой передачи ВИЧ от инфицированных лимфоцитов в клетки трофобласта путём эндоцитоза. В опытах на культурах клеток доказана возможность латентного инфицирования плацентарных клеток моноцитарного происхождения. При этом репликация ВИЧ регулируется цитокинами, вырабатываемыми самими инфицированными клетками (Phillips D. M., Tan X., 1992).

Предполагается, что скорость прогрессии инфекции у младенцев зависит от подкласса полученного от матери вируса. При этом заражение штаммом вируса с высокой степенью репликации и образования синцития сопряжены с высокой степенью вероятности быстрого развития СПИДа (Scarlati G. et al., 1993).

Существуют убедительные данные, что в условиях адекватного лечения ВИЧ–инфицированных беременных женщин риск инфицирования новорождённого, определяемый по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) периферической крови, является минимальным. Вместе с тем, имеются интегрированные формы ВИЧ, при которых вирус в периферической крови не выявляется (Попова И. А. и соавт., 2000).

Частота врождённой цитомегаловирусной инфекции по данным M. M. Mussi–Pinhata et al. (2009) составляет 1,08%. При этом, инфицирование цитомегаловирусом детей, рождённых матерями с ВИЧ–инфекцией,

наблюдается чаще в 10 раз и более (Горленко А. В., 2005). При наличии ЦМВ в цервикальном и вагинальном секретах интранатально заражаются до 5–7 % новорождённых детей (Щербак В. А. и соавт., 2013). 34% внутриутробно инфицированных детей рождаются преждевременно, причём у 11% новорождённых детей отмечаются клинические признаки заболевания (Walker S. P. et al., 2013).

При обострении герпетической инфекции у беременных в первом триместре и титре иммуноглобулинов к вирусам простого герпеса (ВПГ, HSV) 1:6400–1:12800 осложнения беременности и родов, заболеваемость новорождённых выше, чем у беременных с титром антител 1:1600–1:3200 (Веревкина Е. В., 2009).

Кроме того, при наличии высоких титров антител к ВПГ–1 и 2 (1:6400–1:12800) отмечается неполноценность 1–й и 2–й волны эндovasкулярной миграции трофобласта (Милованов А. П., 1999).

Приведённые фактические материалы подтверждают положение об исключительной практической и теоретической значимости учёта функциональных и структурных показателей плаценты как в лечебно–диагностической работе с отдельными пациентами, так и в научном анализе. Вместе с тем, ряд исключительно важных вопросов не имеет достаточно обоснованных ответов, более того, эти вопросы, несмотря на свою очевидность, редко формулируются.

На данный момент не представляется возможным полное предотвращение вертикальной трансплацентарной передачи инфекционных агентов. Наряду с широким комплексом мер, активно претворяемых в жизнь в рамках мероприятий региональных и национальных программ по борьбе с ВИЧ/СПИД, эффективная борьба с ВИЧ–инфицированием детей требует, в том числе, проведения фундаментальных исследований, направленных на изучение биологических механизмов, лежащих в основе как собственно интранатального трансплацентарного пути заражения, так и резистентности к нему.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика материала

Проведён ретроспективный анализ результатов скринингового патоморфологического исследования плаценты и экстраплацентарных оболочек, полученных в 2009–2012 гг. 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 гг. в Санкт–Петербурге при родах в родильном отделении ФГБНУ «Научно–исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», родильном доме № 16 и городской инфекционной больнице № 30 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).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы обследования женщин и новорождённых детей

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 АРТ), 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 ПЦР РНК ВИЧ, исследование иммунного статуса с определением CD4+ лимфоцитов, определение маркеров вирусных гепатитов В, С методом ИФА и ПЦР.

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

Количественная оценка РНК ВИЧ 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 20–10 млн копий/мл. Диагноз ВИЧ-инфекции 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 ВУИ герпесвирусной этиологии ставили на основании выявления у детей в крови ДНК ВПГ 1/2I типа и/или ЦМВ 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 1–е сутки жизни и повторно на 7–е сутки после рождения.

2.2.2. Гистологическое исследование плаценты и экстраплацентарных оболочек

Изучение гистоструктуры плацент проводилось стандартизированным методом согласно «Методическим рекомендациям по проведению массовых морфологических исследований последов» (Цинзерлинг В.А. и соавт., 1998). Забор материала осуществлялся сразу после родов. Образцы тканей фиксировались в 10%-ном нейтральном (рН 7,2) растворе формалина и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. При

гистологическом исследовании 8 кусочков, стандартно вырезанных из различных частей плаценты (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах), экстраплацентарных оболочек и пуповины в светооптическом 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 клиничко–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 (Цинзерлинг В. А. и соавт., 1998).

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 (рис. 2).

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 (рис. 3).

Хроническая субкомпенсированная недостаточность характеризовалась нарушением ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием зрелых промежуточных ворсин, наличием очагов с диссоциированным созреванием ворсинчатого хориона, утолщением синцитиокапиллярных мембран, инволютивно–дистрофическими процессами (псевдоинфаркты, фиброз и кальциноз) (рис. 4, 5).

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 (рис. 6). Также встречалось сочетание варианта хаотически склерозированных ворсин с их преждевременным созреванием. В дополнение к этим изменениям в плацентах отмечено нарушение кровообращения.

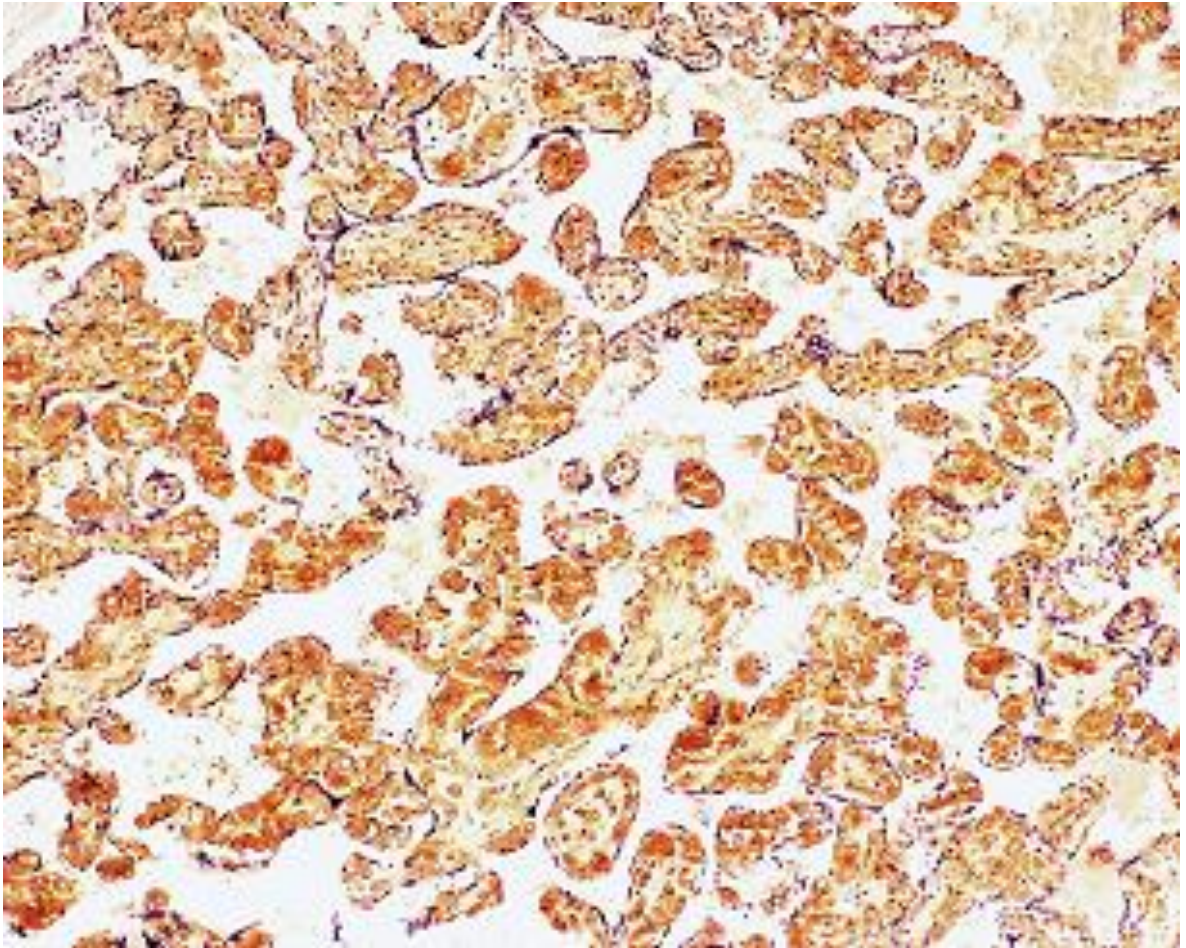


Рисунок 2 – Морфологические признаки острой плацентарной недостаточности: расширенные полнокровные сосуды промежуточных и терминальных ворсин; г-э, ув. 100

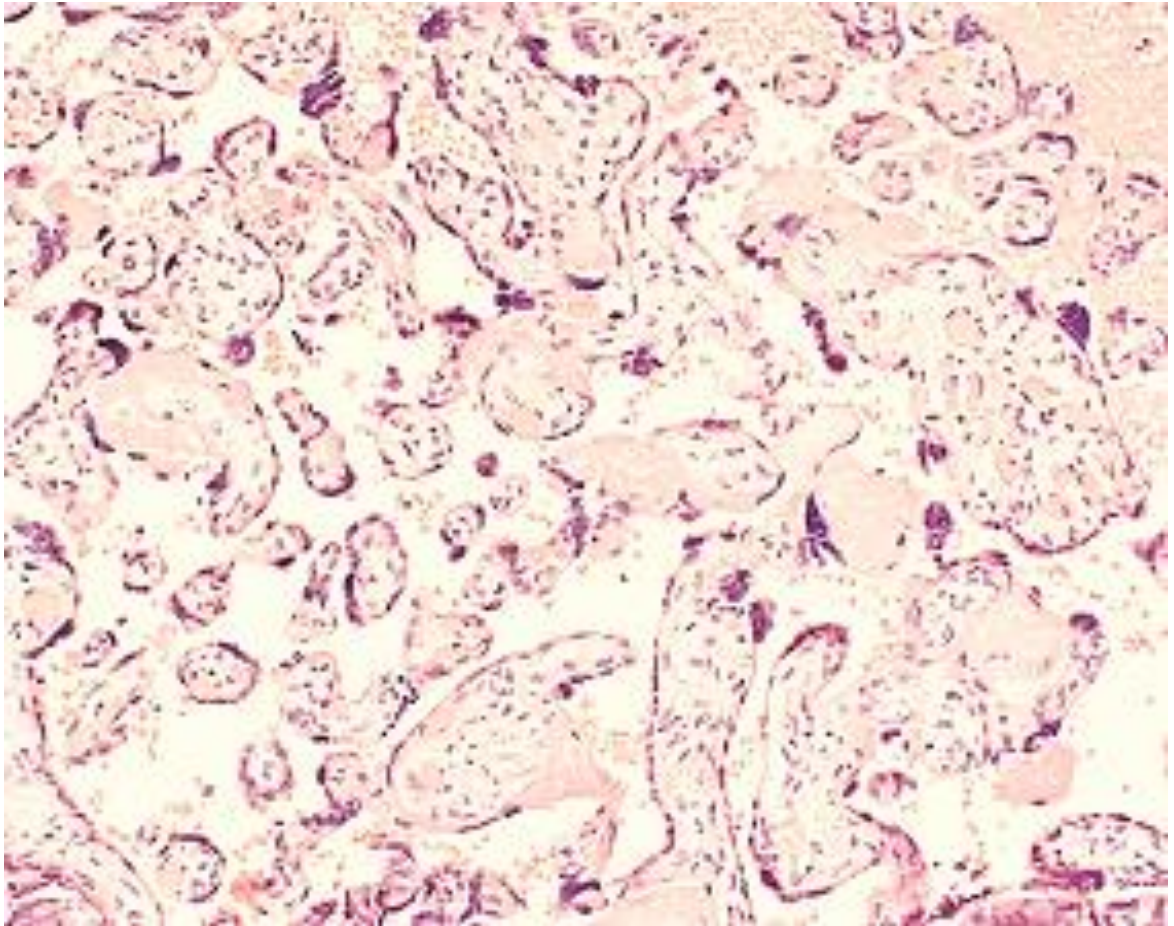


Рисунок 3 – Морфологические признаки хронической компенсированной плацентарной недостаточности: крупные синцитиальные узелки, умеренно выраженные отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве;

г-э, ув. 200

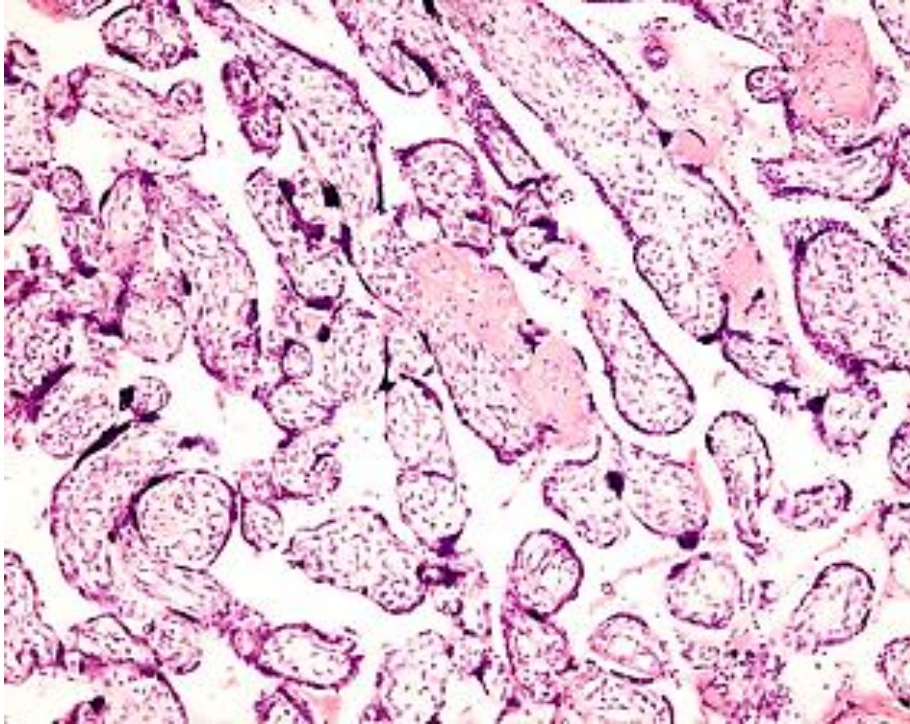


Рисунок 4 – Морфологические признаки хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты: нарушение ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием промежуточных ворсин, крупные синцитиальные узелки, отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве; г–э, ув. 100

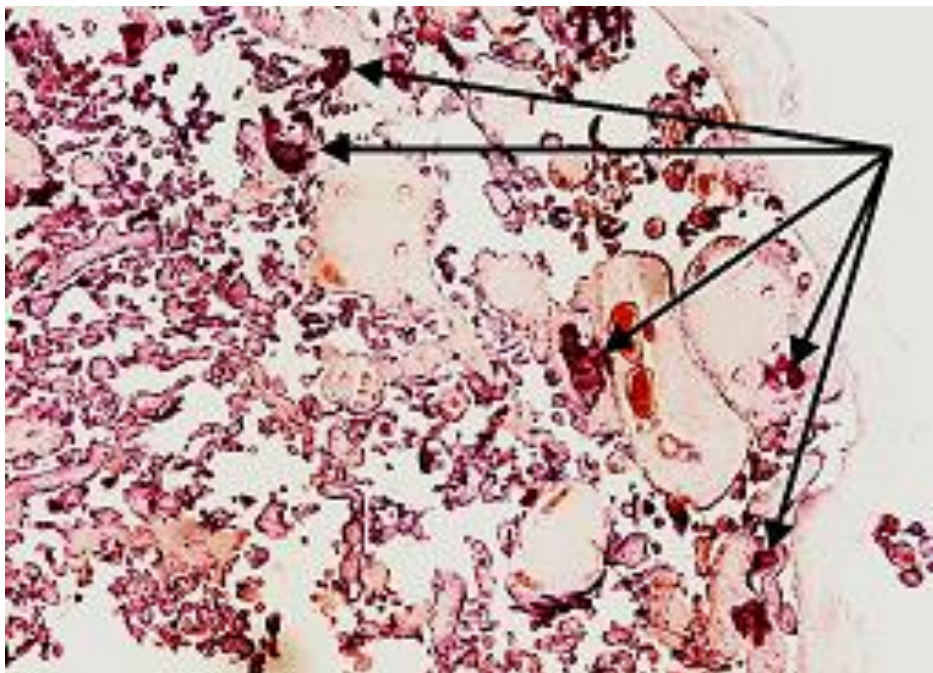


Рисунок 5 – Петрификаты в плаценте (стрелки); г–э, ув. 20

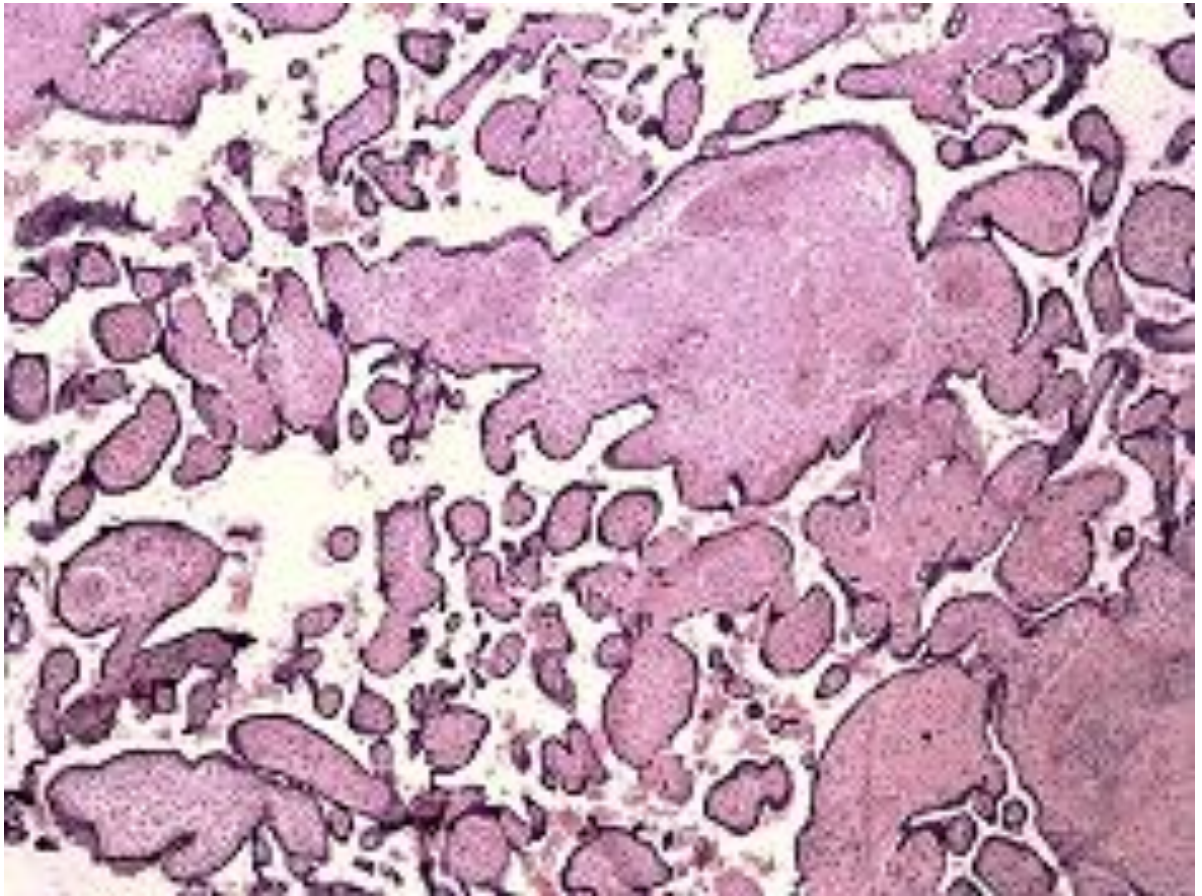


Рисунок 6 – Морфологические признаки хронической декомпенсированной недостаточности плаценты: выраженное нарушение ветвления и созревания ворсинчатого хориона с преобладанием крупных склерозированных ворсин;

г–э, ув. 50

2.2.3. Иммуногистохимическое исследование плаценты

Постановка иммуногистохимических реакций проводилась в лаборатории патоморфологии ФГБУ «Детский научно–клинический центр инфекционных болезней ФМБА» (заведующий лабораторией – д.м.н. Карев В. Е.). Проведение ИГХ осуществлялось согласно рекомендациям производителей, содержащимся в протоколах, приведённых в сопроводительных документах к реагентам и руководстве «Иммуногистохимические методы» (Москва, 2011).

Для демаскировки выявляемых антигенов проводилась высокотемпературная обработка тканей с 10 ммоль/л цитратным буфером, рН 6,0 путём обработки материала в водяной бане при температуре 97°C в течение 20 минут. Экспрессия антигенов выявлялась при постановке ИГХ 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 (рис. 7). Постановка положительного и отрицательного контроля осуществлялась одновременно с исследуемым образцом в соответствии с рекомендациями производителей антител. Рекомендованный отрицательный контроль – моноклональный мышиный IgG в той же концентрации, что и первичные антитела. Для проведения негативного контроля первичные антитела замещали 0,1% раствором бычьего сывороточного альбумина, а также исключали вторичные антитела.

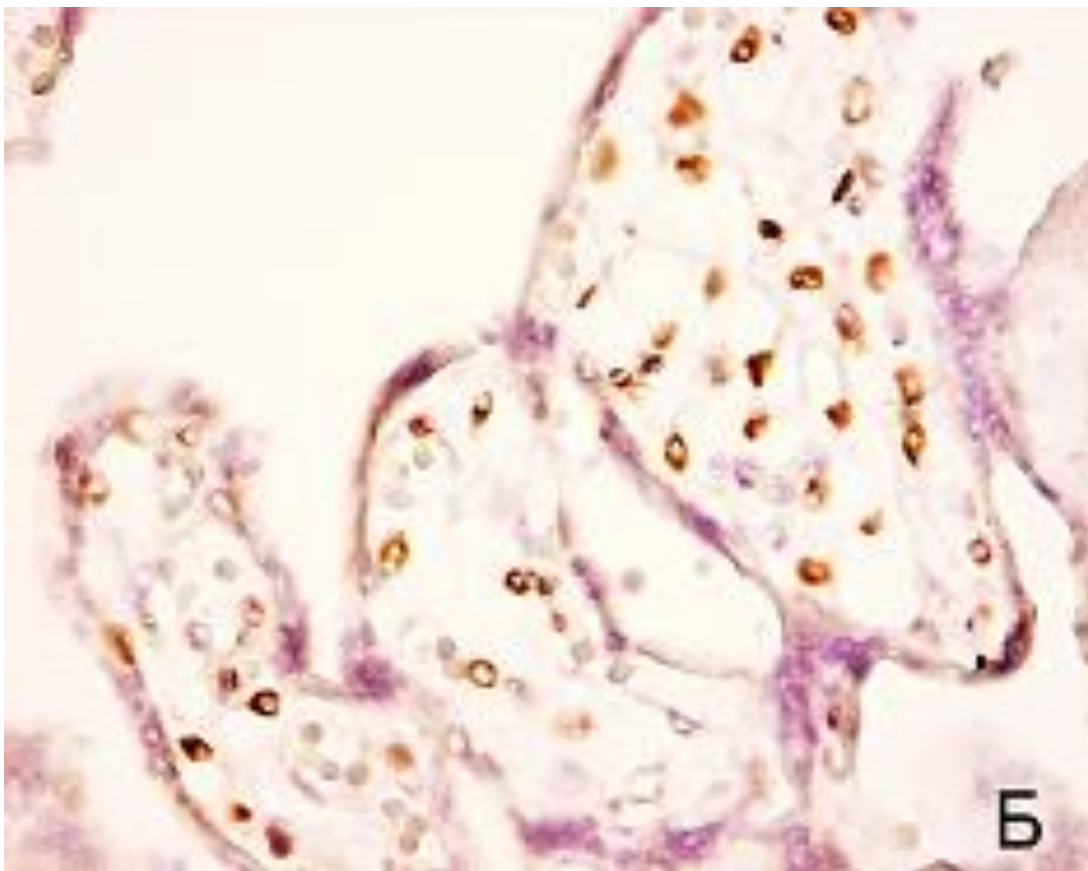
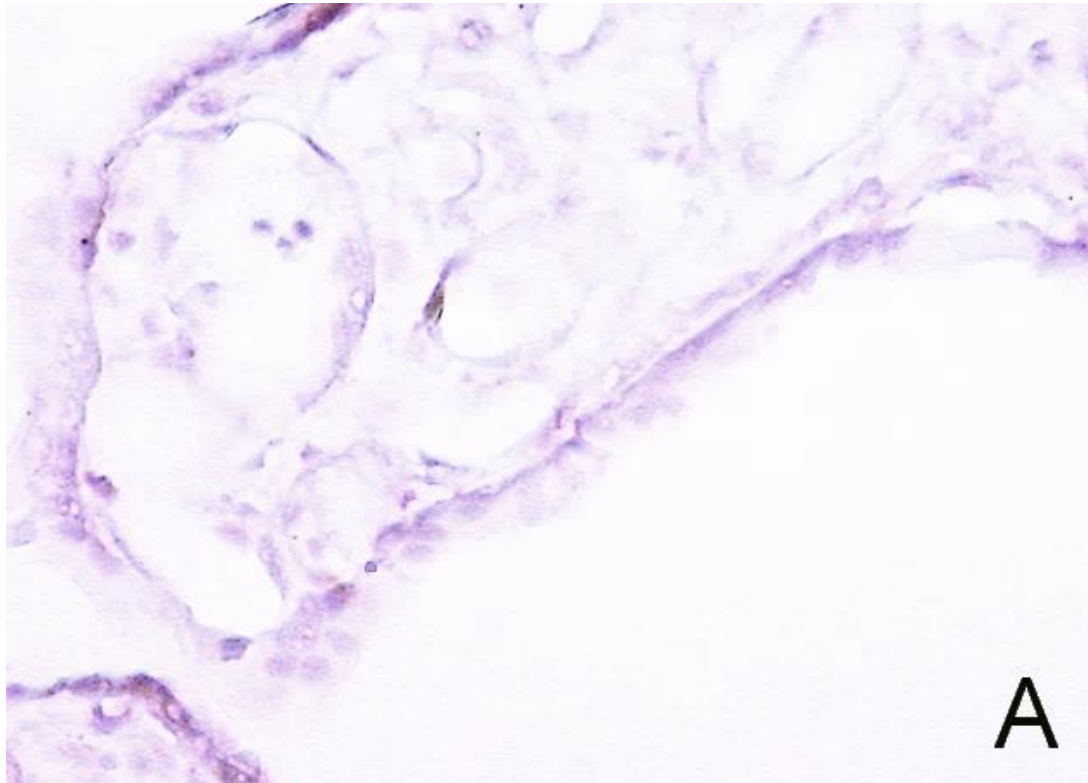


Рисунок 7 – Иммуногистохимическое исследование: А – отрицательный контроль, Б – положительный контроль (экспрессия bFGF); ув. 400

Наличие и локализация инфекционного агента в плацентах определялось с помощью ИГХ с использованием антител к белку р24 ВИЧ, вирусам простого герпеса I и II типов и цитомегаловирусу (таблица 1).

Также после проведения иммуногистохимической обработки материала изучалась экспрессия в препаратах плацент факторов ангиогенеза (VEGF, bFGF, CD31, TGF- β 1, Tsp-1), маркера апоптоза FasL и макрофагального антигена CD14 (таблица 2).

Полуколичественная оценка результатов ИГХ 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.

Таблица 1 – Характеристика применённых в исследовании антител к антигенам инфекционных агентов

Антитело	Описание	Фирма– производитель	Разведение	Условия ИГХ	Литератур– ные источники
p24	Антитело к белку p24 ВИЧ	Dako	1:10	Высокотем– пературная демаскиров– ка антигена	Kaluza G. et al., 1992
HSV 1&2	Антитела к антигенам ВПГ 1 и 2 типов	Diagnostic BioSystems	готовые к употребле– нию	без предвари– тельной обработки ткани	Adams R. L. et al., 1984
CMV	Антитела к антигенам цитомега– ловируса	Diagnostic BioSystems	1:25	Высокотем– пературная демаскиров– ка антигена	Zweyberg Wirgart B. et al., 1990

Таблица 2 – Перечень и характеристика применённых в исследовании антител

Антитело	Описание	Фирма– производитель	Разведение	Условия ИГХ	Литератур– ные источники
VEGF (Vascular Endothe– lial Growth Factor)	Проангио– генный фактор	BD Biosciences Pharmingen	1:100	Высокотем– пературная демаскиров– ка антигена	Cross M. J., Claesson– Welsh L., 2001; Poole T. J. et al., 2001; Breen, E. C., 2007; Lohela M. et al., 2009
bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor)	Проангио –генный фактор	Santa Cruz Biotechnology	1:50	Высокотем– пературная демаскиров– ка антигена	Caо, Y. R et al., 2008; Cross M. J., Claesson– Welsh L., 2001; Poole T. J. et al., 2001; Xiao D. S. et al., 2008
CD31	Проангио –генный фактор	Dako	1:100	Высокотем– пературная демаскиров– ка антигена	Elias C. G. 3rd, 1998; Muller W. A., 1992; Newman P. J., 1990; Privratsky J. R., Newman P. J., 2014

Продолжение таблицы 2

Антитело	Описание	Фирма– производитель	Разведение	Условия ИГХ	Литератур– ные источники
TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1)	Ангиоген– ный фактор: в низких концентра– циях стимули– рует пролифе– рацию, а в высоких концентра– циях – ингибирует пролифе– рацию	Novocastra	1:40	Высокотем– пературная демаскировка антигена	Agren K. et al., 1996; Bertolino et al., 2005; Horbelt et al., 2012; Moses et al., 1990
Tsp-1 (Trombo– spondin-1)	Антиан– гиогенный фактор	Diagnostic BioSystems	1:50	Высокотем– пературная демаскировка антигена	Dixit V. M. et al., 1985; Galvin N. J. et al., 1987

Продолжение таблицы 2

Антитело	Описание	Фирма– производитель	Разведение	Условия ИГХ	Литератур– ные источники
FasL	Лиганд Fas, маркер апоптоза	Diagnostic BioSystems	1:75	Высокотем– пературная демаскировка антигена	Nagata S., 1996; Lynch D. H. et al., 1995; Walsh K., Sata M., 1999
CD14	Маркер макрофа –гов	Dako	1:75	Высокотем– пературная демаскировка антигена	Mason D. et al., 2001; Metkar S. et al., 2012

2.3. 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 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.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Анамнестические, клинико–лабораторные и катамнестические данные

3.1.1. Анамнестические данные у женщин и новорождённых детей контрольной группы

Средний возраст женщин в группе контроля 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.

3.1.2. Анамнестические и клинико–лабораторные данные у женщин группы с ВИЧ–инфекцией

В группу I был включён материал (плацента и экстраплацентарные оболочки) полученные в результате родов у ВИЧ–инфицированных женщин (78 наблюдений). В зависимости от реализации вертикальной передачи ВИЧ, 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 ВИЧ–инфицированных женщин составил $27,1 \pm 0,5$ лет. Социальная характеристика ВИЧ–инфицированных женщин представлена на рисунке 8. Среди женщин подгруппы IB по сравнению с женщинами подгруппы IA статистически значимо преобладают потребители инъекционных наркотиков ($\chi^2=3,9$; $p<0,05$).

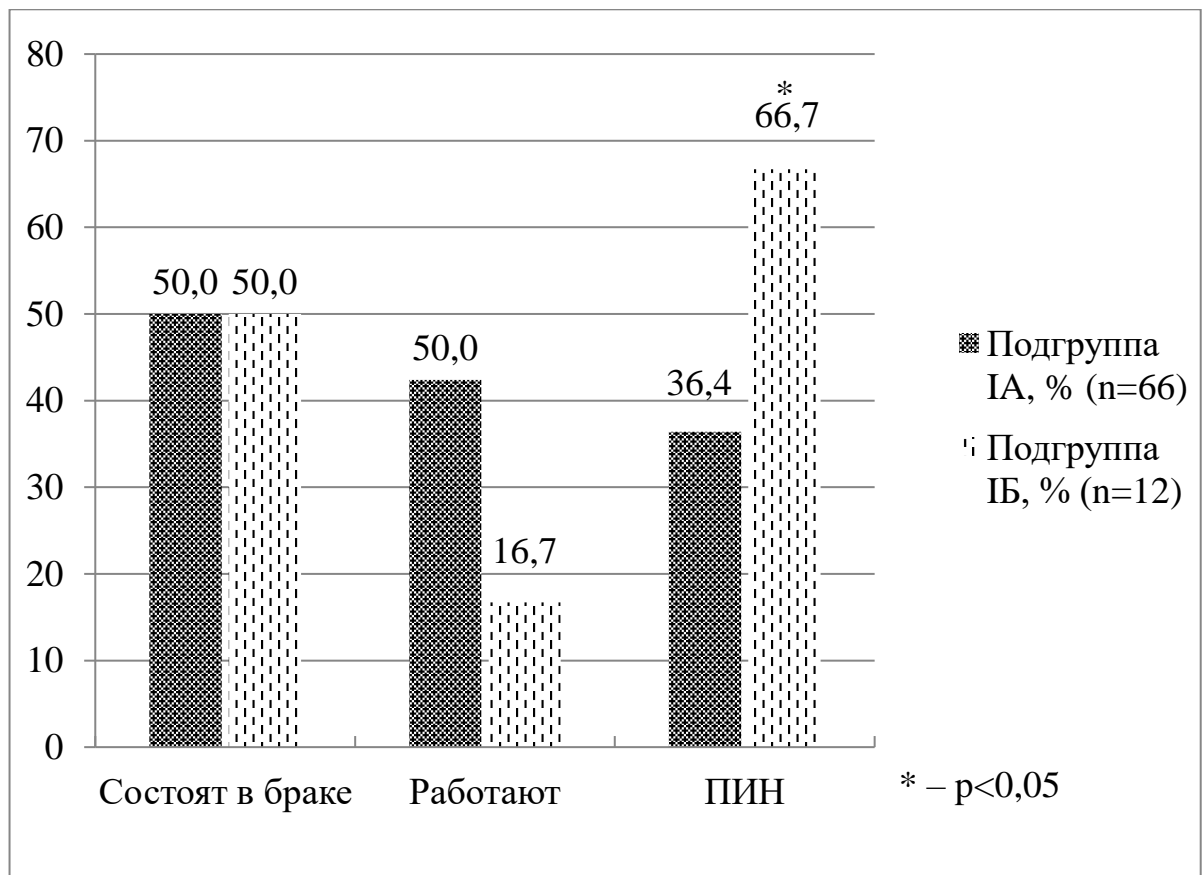


Рисунок 8 – Социальная характеристика ВИЧ–инфицированных женщин

Стадии ВИЧ–инфекции у женщин первой группы представлены в таблице 3. 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.

Таблица 3 – Стадии ВИЧ–инфекции у обследованных беременных

Стадия ВИЧ	Женщины, родившие неинфицированных детей (n=66)		Женщины, реализовавшие механизм вертикальной передачи ВИЧ (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
3	37	56,0	8	66,7
4а	25	37,9	3	25,0
4б	4	6,1	1	8,3

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

Все ВИЧ–инфицированные женщины подгруппы IA получали АРТ, причём 63 женщины (95,5%) получили полноценное лечение ВИЧ–инфекции во время беременности (рис. 10). В подгруппе IB несмотря на то, что к моменту беременности были информированы о своем положительном ВИЧ–статусе 11 пациенток, ни у одной женщины АРТ не была проведена в полном объёме. У 3 пациенток отмечено позднее начало профилактики (26, 28 и 34 недель), у 2 – нерегулярный прием препаратов и многократная приостановка терапии, 1 женщина самовольно прервала лечение. В родах химиопрофилактика проводилась 11 женщинам подгруппы IB (имелся один случай родов на дому), при этом 9 из них были госпитализированы уже после начала родовой деятельности, что могло затруднить выполнение профилактики в полном объёме.

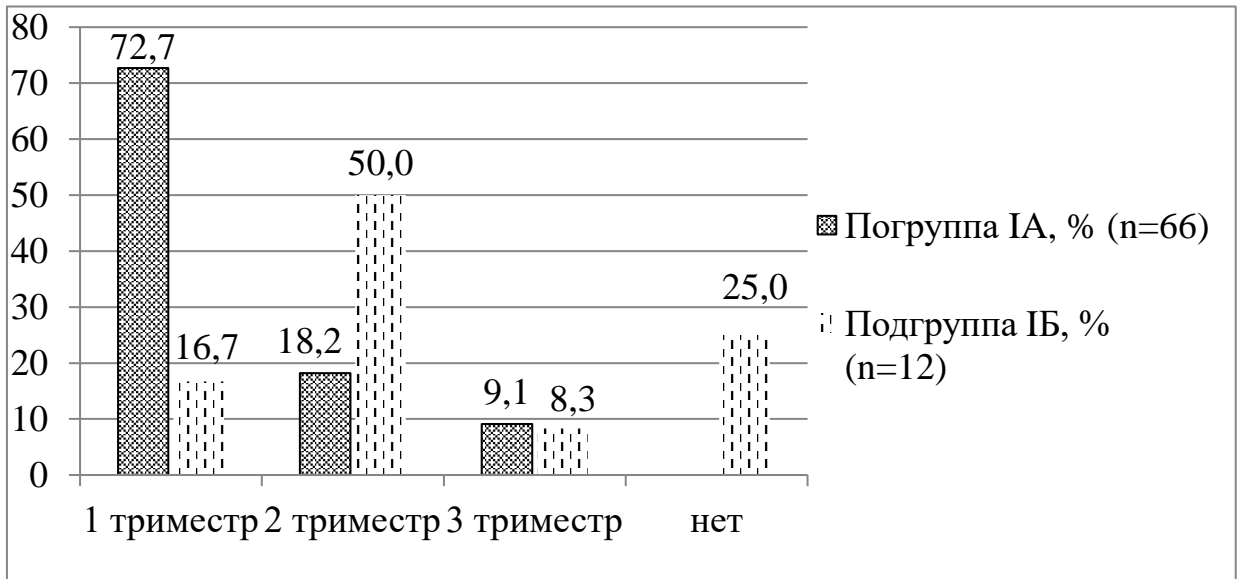


Рисунок 9 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от срока беременности во время постановки на учёт в женской консультации

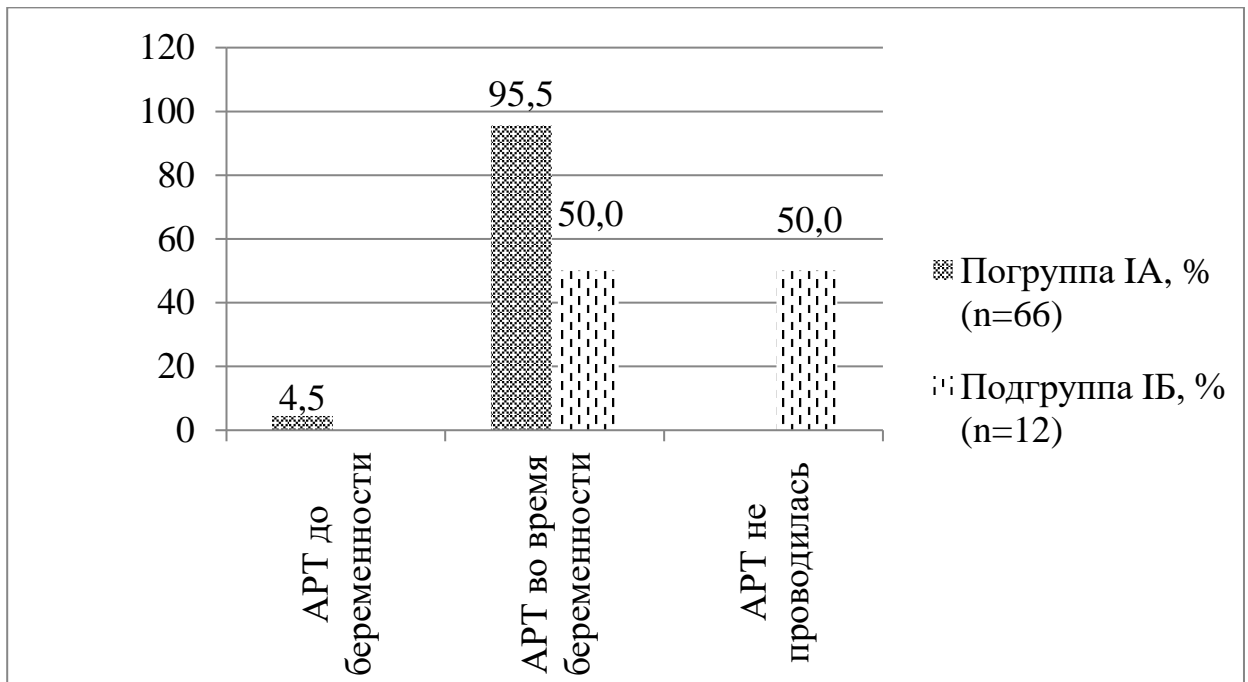


Рисунок 10 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от проведения антиретровирусной терапии

Среди женщин погруппы IA из 66 наблюдений иммуносупрессия (CD4+ менее 350 кл/мкл) была отмечена в 27 случаях (40,9%), а в 39 случаях (59,1%) иммуносупрессия не отмечалась. Пациентки с высокой вирусной нагрузкой и иммуносупрессией составили 33,3% (9 беременных), в то время как среди женщин без иммуносупрессии высокая вирусная нагрузка была отмечена в 5 случаях (12,8%) ($\chi^2=4,0$; $p<0,05$).

Среди неинфекционных осложнений беременности наиболее часто встречались анемия беременных, несвоевременное излитие вод и угроза самопроизвольного прерывания беременности (таблица 4).

Таблица 4 – Частота возникновения неинфекционных осложнений во время беременности в подгруппе IA

Показатель	CD4+ <350 кл/мкл n=27		CD4+ >350 кл/мкл n=39	
	Абс.	%	Абс.	%
Гестоз (всего)	8	29,6	12	30,7
гестоз лёгкой степени	5	18,5	9	23,1
гестоз тяжёлой степени	3	11,1	3	7,7
Угроза самопроизвольного прерывания	4	14,8	7	18,0
Анемия железодефицитная	19	70,4	23	59,0
Маловодие	1	3,7	0	0,0
Многоводие	1	3,7	3	7,7
Предлежание плаценты	1	3,7	–	–
Несвоевременное излитие вод	4	14,8	9	23,1

Большая часть в структуре гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин принадлежит ИППП (51,9% среди женщин с иммуносупрессией и 61,5% у пациенток без иммуносупрессии) и представлена такими заболеваниями как микоплазмоз, уреоплазмоз, хламидиоз, сифилис, гонорея.

В 25,9% наблюдениях у женщин с выраженным иммунодефицитом выявлялся кандидоз, в то время как у пациенток с числом CD4+ более 350 кл/мкл данное заболевание не встречалось вообще.

У значительного числа беременных были диагностированы заболевания мочевыделительной системы, представленные обострением хронического пиелонефрита: 18,5% у беременных с иммуносупрессией и у 30,8% беременных без иммуносупрессии.

Таким образом, у ВИЧ–инфицированных женщин с иммуносупрессией, по сравнению женщинами без иммуносупрессии акушерско–гинекологический анамнез был более отягощен, главным образом за счёт преобладания инфекционно–воспалительных и грибковых заболеваний.

У женщин подгруппы ИБ 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.

Наиболее частым осложнением беременности была железодефицитная анемия (6 случаев – 50,0%). Гестоз был отмечен у 4 пациенток (33,3%) и протёкал в легкой форме. Кровотечение во время беременности, родов или раннего послеродового периода отмечалось у 4 пациенток (33,3%). Обострение хронических урогенитальных заболеваний (микоплазменный, уреаплазменный кольпит, бактериальный вагиноз) во время беременности были выявлены у 4 женщин (33,3%).

Несвоевременное (раннее или преждевременное) излитие околоплодных вод было диагностировано у 5 женщин (41,7%).

В подгруппе ИБ только 1 женщина была родоразрешена путём экстренного кесарева сечения по акушерским показаниям (вторичная слабость родовой деятельности при тазовом предлежании плода), 9 женщин были доставлены в стационар после начала родовой деятельности, 1 – после родов на дому, что не позволило провести плановое кесарево сечение в качестве метода профилактики передачи ВИЧ и 1 женщина поступила до начала родовой деятельности, родоразрешилась естественным путём.

3.1.3. Антропометрические показатели и клинические данные у новорождённых детей группы с ВИЧ–инфекцией

Средняя масса новорождённых в подгруппе IA составила $3078,0 \pm 51,1$ г, в подгруппе IB – $2885,0 \pm 198,9$ г. Данные о состоянии новорождённых детей приведены в таблице 5. 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 ($\chi^2=4,6$; $p<0,05$).

Таблица 5 – Состояние новорождённых детей

Показатель	Подгруппа IA (n=66)		Подгруппа IB (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
Оценка по шкале Апгар:				
3/4 балла	–	–	1	8,3
5/6 баллов*	10	15,2	5	41,7
7/8 баллов	47	71,2	6	50,0
8/9 баллов	9	13,6	–	–
Гипотрофия	30	45,5	8	66,7

Примечание: * – $p<0,05$

3.1.4. Анамнестические и клинико–лабораторные данные у женщин с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом)

В группу II были включены 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 IIА), 13 – с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью (подгруппа IIБ) и 25 – без морфологических признаков плацентарной недостаточности (подгруппа IIВ).

В подгруппе IIА в развитии хронической субкомпенсированной ПН 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 абортов, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов.

У всех матерей подгруппы IIА течение настоящей беременности осложнялось угрозой прерывания, а у каждой второй – гестозом. Нарастание степени тяжести гестоза и прогрессирование хронической гипоксии плода послужили показаниями для операции кесарева сечения матерям подгруппы IIА (11).

Анализ показал, что в подгруппе IIБ, 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 беременность осложнилась гестозом, у 3–х – угрозой прерывания. В 10 случаях матери родили самостоятельно, еще в 3–х – роды завершились абдоминальным родоразрешением.

Показаниями к операции кесарева сечения явились: рубец на матке (2), слабость родовой деятельности у первородящей старшего возраста (1).

Обращает на себя внимание, что в подгруппе ПВ, где отсутствовала плацентарная недостаточность, у матерей соматический и акушерский анамнез не был отягощён. При этом у каждой второй в анамнезе имелись воспалительные заболевания урогенитального тракта. В 19 случаях матери родили самостоятельно, в 6 случаях роды произошли оперативным путём. Показаниями к операции кесарева сечения явились: рубец на матке (3), миопия высокой степени (3).

3.1.5. Антропометрические показатели и особенности течения ранней неонатальной адаптации у новорождённых детей группы с инфекцией, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом)

Изучены особенности ранней неонатальной адаптации у 81 доношенных новорождённых детей (таблица 6). Из таблицы видно, 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 ПВ ($3400,0 \pm 71,80$ 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, $p < 0,05$).

Таблица 6 – Массо–ростовые показатели и оценка по шкале Апгар в исследованных подгруппах новорождённых с герпесвирусной инфекцией

Подгруппы	Масса тела		Длина тела		Оценка Апгар (1 минута жизни)
	г	M±m	см	M±m	
подгруппа ПА (n=43)	2140–3630	2627,67±43,79 ***	45–53	48,18±0,26 ***	7–8 баллов
подгруппа ПБ (n=13)	2430–3280	2802,30±70,34 ***	46–52	48,84±0,50 *	6–8 баллов
подгруппа ПВ (n=25)	3030–4380	3400,0±71,80	49–55	51,40±0,37 *	7–8 баллов
контрольная группа (n=20)	2830–4050	3346,11±104,35	48–52	50,10±0,36	8–9 баллов

Примечание: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой

Из особенностей клинического состояния 43 детей подгруппы ПА следует отметить наличие у 31 ребенка (72,1%) асимметричной формы ЗВУР 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 периоде ранней неонатальной адаптации не имели каких–либо клинических проявлений заболевания.

Эти дети находились на грудном вскармливании с первого дня жизни, максимальная убыль массы тела на 3–4 день жизни у них составила 3–6%. Дети восстановили первоначальную массу к 5–7–му дню жизни.

Учитывая нормальное течение раннего неонатального периода, все дети выписаны на 6–19 день жизни без этиотропного лечения на педиатрический участок. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение трёх лет жизни показало отсутствие персистенции ВПГ и ЦМВ, редкую заболеваемость и хорошее физическое и психомоторное развитие.

3.2. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек

3.2.1. Анализ результатов скринингового исследования

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 – рис. 11, 12) на нашем материале отмечены в 80,7% случаев при естественных ранних преждевременных родах (рис. 13, ряд I), в 62,5% – при индуцированных ранних преждевременных родах (рис. 13, ряд II), в 58,6% – при естественных преждевременных родах (рис. 13, ряд III) и в 51,54% – при преждевременных родах путём кесарева сечения (рис. 13, ряд IV). В то же время при срочных родах гнойный хориоамнионит был выявлен в 31,4% последов (рис. 13, ряд V).

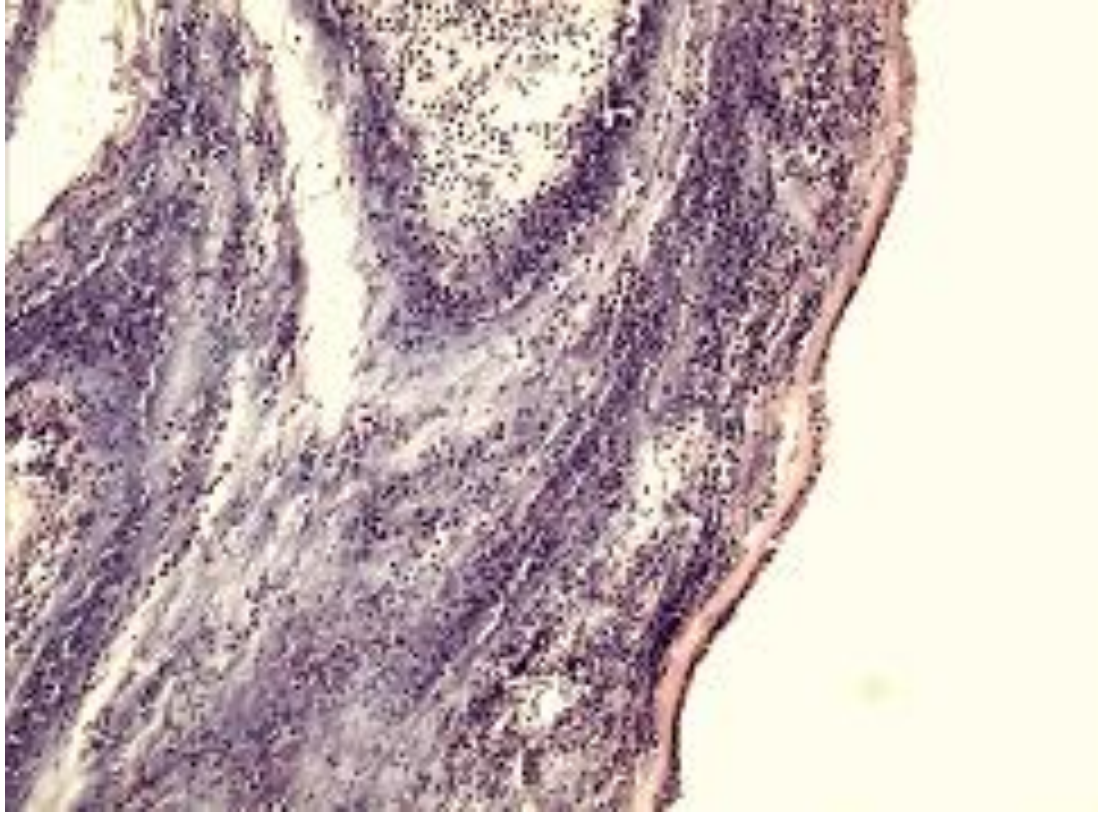


Рисунок 11 – Гнойный хориоамнионит, г-э, ув. 200

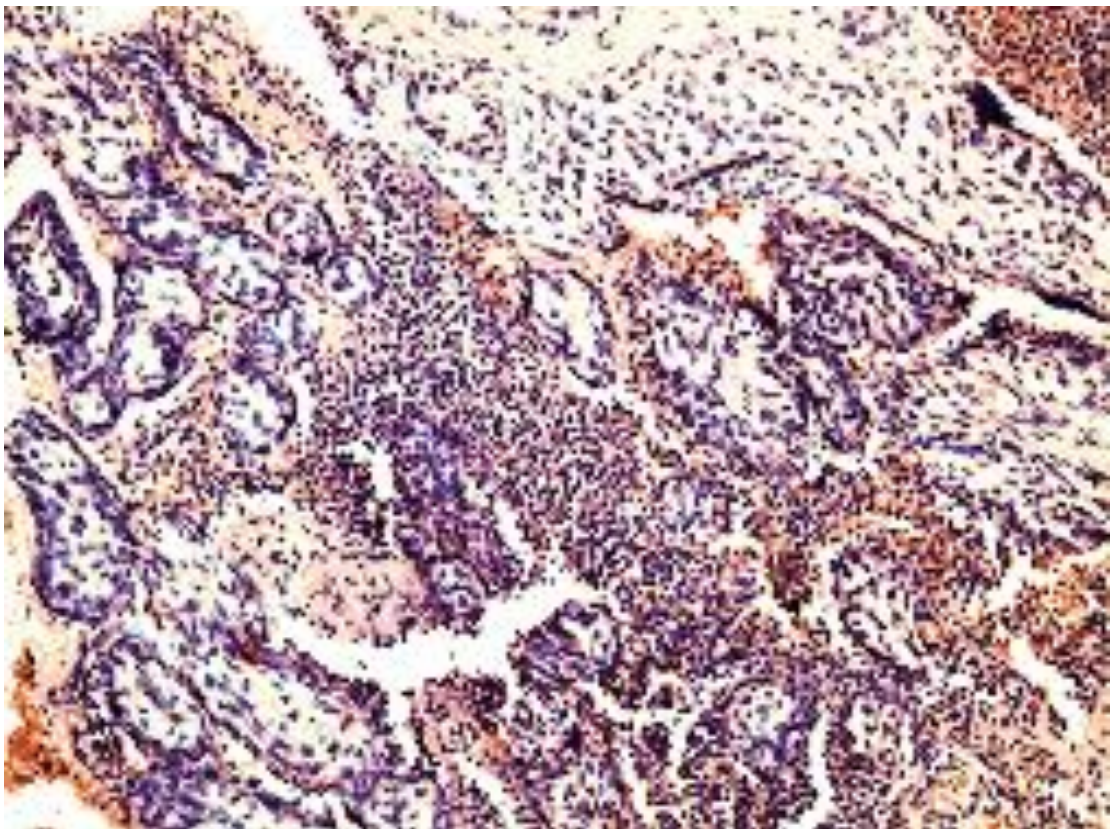


Рисунок 12 – Гнойный интервиллезит, г-э, ув. 200

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*.

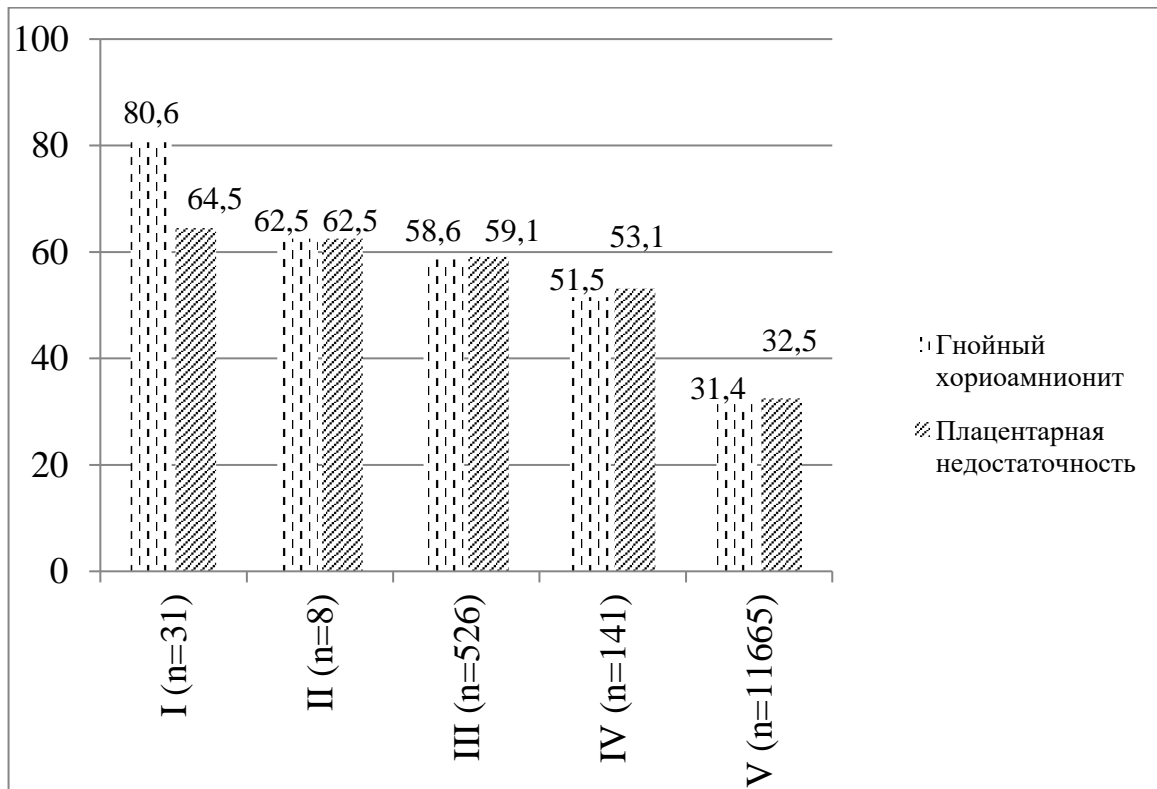


Рисунок 13 – Распределение восходящей амниотической инфекции и плацентарной недостаточности (%) на морфологическом материале при скрининговом исследовании плаценты и экстраплацентарных оболочек

(ряд I – естественные ранние преждевременные роды;

ряд II – индуцированные ранние преждевременные роды;

ряд III – естественные преждевременные роды;

ряд IV – преждевременные роды путём кесарева сечения;

ряд V – срочные роды)

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%.

Структура плацентарной недостаточности представлена на рисунке 14.

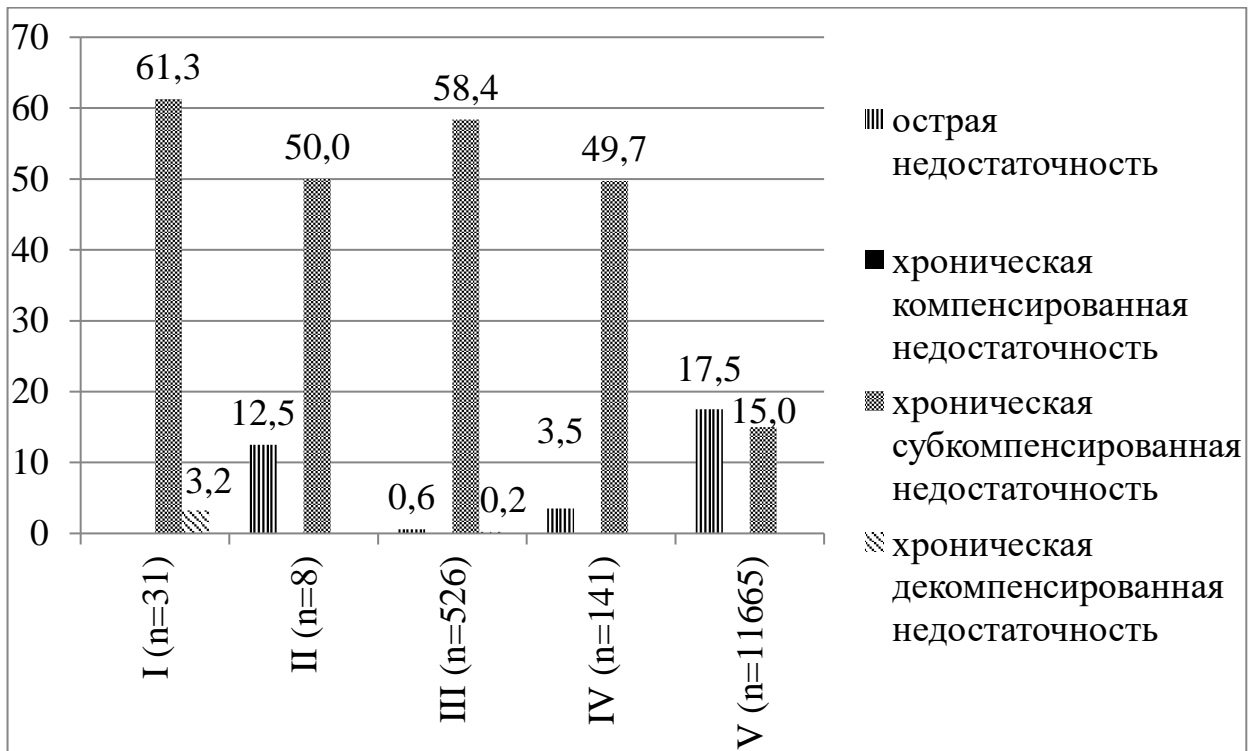


Рисунок 14 – Структура плацентарной недостаточности (%) на морфологическом материале при скрининговом исследовании плаценты и экстраплацентарных оболочек

(ряд I – естественные ранние преждевременные роды;

ряд II – индуцированные ранние преждевременные роды;

ряд III – естественные преждевременные роды;

ряд IV – преждевременные роды путём кесарева сечения;

ряд V – срочные роды)

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%.

3.2.2. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек в контрольной группе

При морфологическом исследовании плацент группы контроля ворсинчатый хорион соответствовал по степени зрелости сроку беременности. 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 (таблица 7).

Таблица 7 – Морфофункциональное состояние плацент группы контроля

Признак	Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%
нарушение созревания ворсин:		
патологическая незрелость	–	–
диссоциированное созревание	8	10,0
фиброз стромы ворсин	–	–
компенсаторно–приспособительные реакции:		
синцитиальные узелки:		
активные	80	100,0
инволютивные	–	–
синцитиокапиллярные мембраны:		
умеренно выражены	76	95,0
утолщены	4	5,0
васкуляризация ворсин:		
сниженная	10	12,5
достаточная	70	87,5
избыточная	–	–

Продолжение таблицы 7

Признак	Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%
инволютивно–дистрофические изменения:		
отложение фибриноида:		
в периферических отделах	41	51,3
в центральных отделах	6	7,5
диффузное	5	6,2
псевдоинфаркты	–	–
петрификаты (степень):		
низкая	53	66,3
умеренная	11	13,8
высокая	–	–
заключение по морфофункциональному состоянию плаценты:		
острая ПН	–	–
хроническая компенсированная ПН	52	65,0
без плацентарной недостаточности	28	35,0

3.2.3. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек в группе с ВИЧ–инфекцией

Для плацент ВИЧ–инфицированных беременных женщин характерны нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, образование фибриноида и петрификаты, которые являлись морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации (таблица 8). 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 – $\chi^2=14,7$ ($p < 0,01$). Также в плацентах подгруппы IA с иммуносупрессией статистически значимо чаще выявлялись признаки нарушения ангиогенеза в виде сниженной (40,7% – при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=10,2$; $p < 0,01$; при сравнении с плацентами в случаях без иммуносупрессии $\chi^2=12,8$; $p < 0,01$) или избыточной (40,7% – при сравнении с плацентами в случаях без иммуносупрессии $\chi^2=10,4$; $p < 0,01$) васкуляризации ворсин. Диффузное отложение фибриноида статистически значимо чаще отмечалось в плацентах с ВИЧ–инфекцией, чем в группе контроля – 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 с иммуносупрессией (при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=32,0$; $p < 0,001$).

Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты статистически значимо чаще (в 88,9%) выявлялась в материале при иммуносупрессии по сравнению с материалом без иммуносупрессии (53,8%) – $\chi^2=9,0$; $p<0,01$.

В плацентах и экстраплацентарных оболочках материала подгруппы IA с иммуносупрессией статистически значимо чаще (в 88,9%), чем в плацентах и экстраплацентарных оболочках материала подгруппы IA без иммуносупрессии (в 30,8%), выявлялись воспалительные изменения (таблица 9) – $\chi^2=21,7$; $p<0,01$. Так, морфологические признаки поражения плаценты и экстраплацентарных 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 экстраплацентарных оболочек бактериями были выявлены в 55,6% случаев с иммуносупрессией и в 20,5% случаев без иммуносупрессии ($\chi^2=8,3$; $p<0,01$).

Таблица 8 – Морфофункциональное состояние плацент подгруппы IA

Признак	CD4+ <350кл/мкл А (n=27)		CD4+ >350кл/мкл В (n=39)		Группа контроля С (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
нарушение созревания ворсин:						
патологическая незрелость	6	22,2	8	20,5	–	–
диссоциированное созревание A>C**, B>C**	18	66,7	23	59,0	8	10,0
фиброз стромы ворсин A>B**	9	33,3	1	10,3	–	–
компенсаторно–приспособительные реакции:						
синцитиальные узелки:						
активные A<C**	9	33,3	20	51,3	80	100,0
инволютивные	18	66,7	19	48,7	–	–
синцитиокапиллярные мембраны:						
умеренно выражены A<C**	18	66,7	35	89,7	76	95,0
утолщены A>C**	9	33,3	4	10,3	4	5,0
васкуляризация ворсин:						
сниженная A>C**, A>B*	11	40,7	2	5,1	10	12,5
достаточная A<C**, A<B*	5	18,6	34	87,3	70	87,5
избыточная A>B*	11	40,7	3	7,6	–	–

Продолжение таблицы 8

Признак	CD4+ <350кл/мкл (n=27)		CD4+ >350кл/мкл (n=39)		Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
инволютивно–дистрофические изменения:						
отложение фибриноида:						
в периферических отделах	15	55,6	16	41,0	41	51,3
в центральных отделах	3	11,1	3	7,7	6	7,5
диффузное A>C*; B>C*	9	33,3	20	51,3	5	6,2
псевдоинфаркты	3	11,1	0	0,0	–	–
петрификаты (степень):						
низкая	5	55,6	4	40,0	53	66,3
умеренная	3	33,3	3	30,0	11	13,8
высокая	1	11,1	1	10,0	–	–
заключение по морфофункциональному состоянию плаценты:						
острая ПН	–	–	7	18	2	2,5
хроническая субкомпенсированная ПН A>B*	24	88,9	21	53,8	–	–
компенсированная ПН	3	11,1	11	28,2	52	65,0
без плацентарной недостаточности	–	–	–	–	26	32,5

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,001

Таблица 9 – Воспалительные изменения в плацентах и экстраплацентарных оболочках подгруппы IA

Признак	CD4+ <350 кл/мкл n=27		CD4+ >350 кл/мкл n=39	
	Абс.	%	Абс.	%
воспалительные инфильтраты:				
нейтрофилы ^{***}	21	77,8	8	20,5
мононуклеары ^{**}	18	66,7	12	30,8
заключение по инфекционному поражению:				
поражение РНК–содержащим вирусом ^{**}	12	44,4	4	10,3
бактериальное поражение ^{**}	15	55,6	8	20,5
нет признаков инфекционного поражения ^{***}	3	11,1	27	69,2

Примечание: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Для плацент ВИЧ–инфицированных беременных женщин при реализации вертикальной передачи ВИЧ характерны нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы и перивилллёзные отложения фибриноида, что расценивалось как морфологический субстрат хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (таблица 10).

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 IB статистически значимо чаще выявлялись инволютивные синцитиальные узелки (в 75,0%) при сопоставлении данных с группой контроля $\chi^2=8,6$ ($p < 0,01$). Утолщенные синцитиокапиллярные мембраны были отмечены во всех наблюдениях. Также в плацентах подгруппы IB 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 (таблица 10).

Инфицирование плаценты и экстраплацентарных 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.

Вирусные поражения были представлены действием РНК-вируса и проявлялись гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин, а также инфильтрацией плаценты иммунокомпетентными клетками (рис. 15). Определяются группы незрелых ворсин с отёчной стромой и крупными клетками со светлыми ядрами. В децидуальной ткани также определялись многочисленные симпластические структуры, как правило, с крупными светлыми ядрами. Во всех плацентах в клетках трофобласта, стромы ворсин и децидуальных клетках при иммуногистохимическом исследовании отмечалась экспрессия p24 (рис. 16). Данный белок является основным структурным сердцевинным белком вириона ВИЧ и позволяет верифицировать ВИЧ-инфекцию.

Таблица 10 – Морфофункциональное состояние плацент подгруппы ІБ

Показатель	Подгруппа ІБ (n=12)		Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
нарушение созревания ворсин:				
патологическая незрелость	7	58,3	–	–
диссоциированное созревание**	5	41,7	8	10,0
фиброз стромы ворсин	9	75,0	–	–
компенсаторно–приспособительные реакции:				
синцитиальные узелки:				
активные	3	25,0	80	100,0
инволютивные	9	75,0	–	–
синцитиокапиллярные мембраны:				
умеренно выражены	–	–	76	95,0
утолщены**	12	100,0	4	5,0
васкуляризация ворсин:				
сниженная**	8	66,7	10	12,5
достаточная	–	–	70	87,5
избыточная	4	33,3	–	–

Примечание: ** – $p < 0,01$

Продолжение таблицы 10

Показатель	Подгруппа ИБ (n=12)		Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
инволютивно–дистрофические изменения:				
отложение фибриноида:				
в периферических отделах	5	41,7	41	51,3
в центральных отделах	–	–	6	7,5
диффузное**	7	58,3	5	6,2
псевдоинфаркты	3	25,0	–	–
петрификаты (степень):				
низкая	–	–	53	66,3
умеренная**	10	83,3	11	13,8
высокая	2	16,7	–	–
заключение по морфофункциональному состоянию плаценты:				
острая ПН	–	–	2	2,5
хроническая субкомпенсированная ПН	12	100,0	–	–
компенсированная ПН	–	–	52	65,0
без плацентарной недостаточности	–	–	26	32,5

Примечание: ** – $p < 0,01$

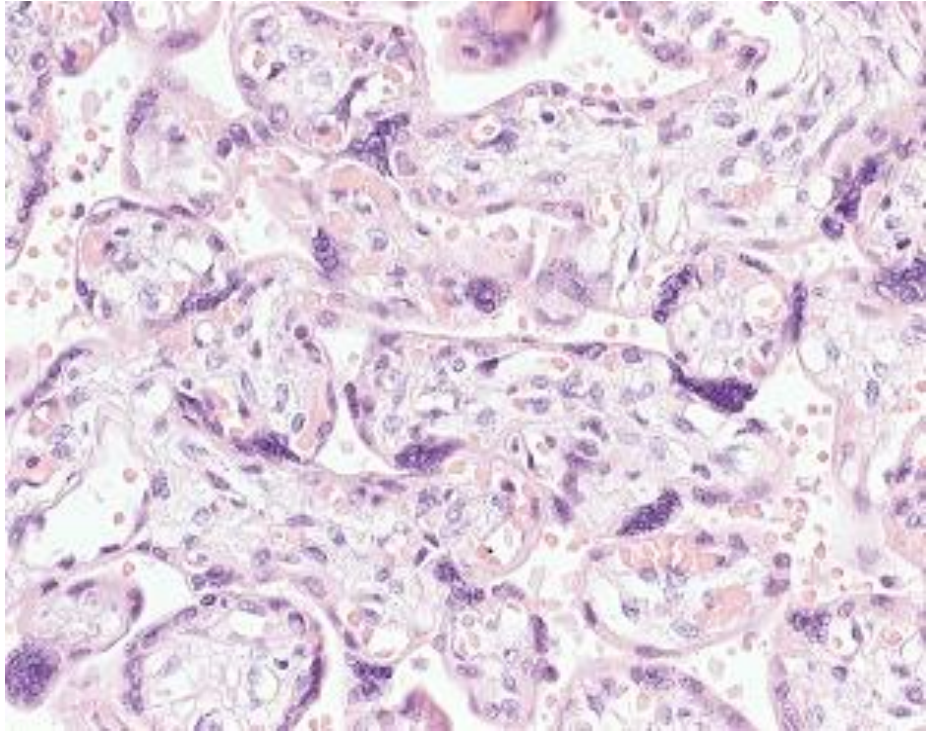


Рисунок 15 – Морфологические изменения в ворсинах хориона при ВИЧ-инфекции, г-э, ув. 400

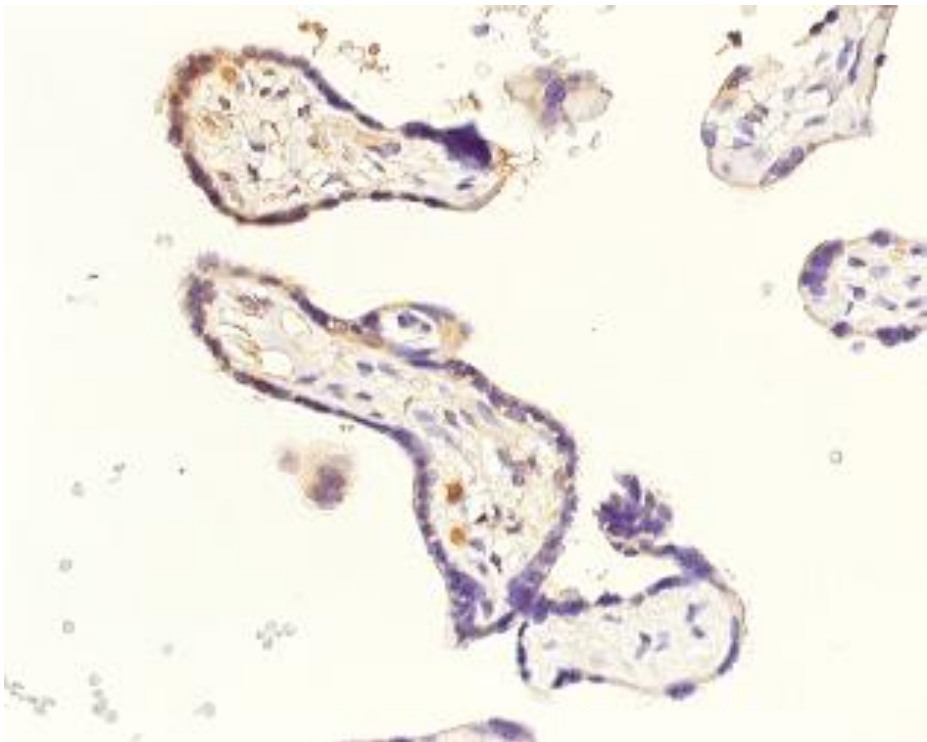


Рисунок 16 – Экспрессия p24 в плацентарных макрофагах, иммуногистохимическое исследование, ув. 400

Клинико–морфологическое наблюдение № 1

Ребёнок А. родился 6 января 2011 года от 4 беременности 3 преждевременных родов через естественные родовые пути при сроке беременности 34/35 недель с массой при рождении 2150 г, длиной тела 43 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов.

Мать (В–23 + ХВГ С) состояла на учёте по поводу ВИЧ с 2003 г. Получала химиопрофилактику с 25 недель беременности (калетра, видекс, эпивир).

При обследовании новорождённого мальчика факта внутриутробного инфицирования не установлено. Состояние ребёнка расценено как перинатальный контакт с ВИЧ (R75). С рождения ребёнок получал в качестве антиретровирусной профилактики ретровир.

При морфологическом исследовании плаценты и экстраплацентарных оболочек выявлены признаки восходящей бактериальной амниотической инфекции – гнойный хориоамнионит, ставший причиной досрочного родоразрешения. Кроме того, отмечены изменения, характерные для ВИЧ: гигантоклеточный метаморфоз клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин, а также инфильтрация плаценты иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами и макрофагами). Морфофункциональное состояние плаценты было расценено как хроническая компенсированная недостаточность на основании того, что зрелость ворсинчатого хориона в целом соответствовала сроку беременности, в 1/3 ворсин отмечалась избыточная васкуляризация, преобладали синцитиальные узелки средних и крупных размеров. Инволютивно–дистрофические изменения были выражены умеренно и представлены фибриноидными отложениями в межворсинчатом пространстве (рис. 17).

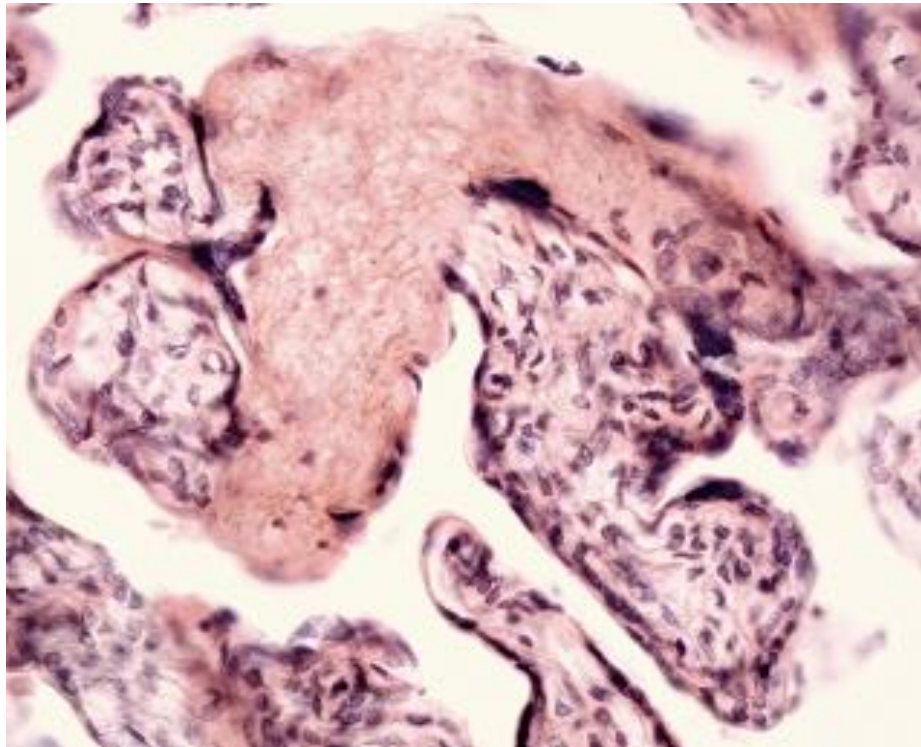


Рисунок 17 – Отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве;
г–э, ув. 200

Клинико–морфологическое наблюдение № 2

Ребёнок Б. родился 10 апреля 2010 года от 6 беременности 3 преждевременных родов при сроке беременности 35/36 недель с массой тела при рождении 3180 г, длиной тела 50 см. По шкале Апгар мальчик был оценен на 6/7 баллов. Мать состояла на учёте в центре СПИД с 18 недель беременности, в женской консультации не наблюдалась. Специфическую антиретровирусную терапию в течение беременности мать не получала по причине низкой приверженности к наблюдению. Вирусная нагрузка у матери перед родами составляла 88300 коп/мл. Внутриутробное инфицирование подтверждено положительным результатом ПЦР ДНК ВИЧ крови новорождённого, взятой на третьи сутки после родов. Инфицирование ребёнка произошло в связи с отсутствием антиретровирусной профилактики во время беременности на фоне высокой вирусной нагрузки (88300 коп/мл).

При морфологическом исследовании плаценты и экстраплацентарных оболочек были отмечены признаки инфекционного поражения последа – очаговый гнойный хориодецидуит (рис. 18) и изменения, характерные для ВИЧ: гигантоклеточный метаморфоз клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин, а также инфильтрация плаценты иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами и макрофагами) (рис. 19). Кроме того, выявленное нарушение ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием промежуточных ворсин, а также диссоциированное созревание ворсин были расценены как морфологический субстрат хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (рис. 19). При проведении ИГХ с p24 была отмечена интенсивная положительная реакция в плацентарных макрофагах (рис. 20).

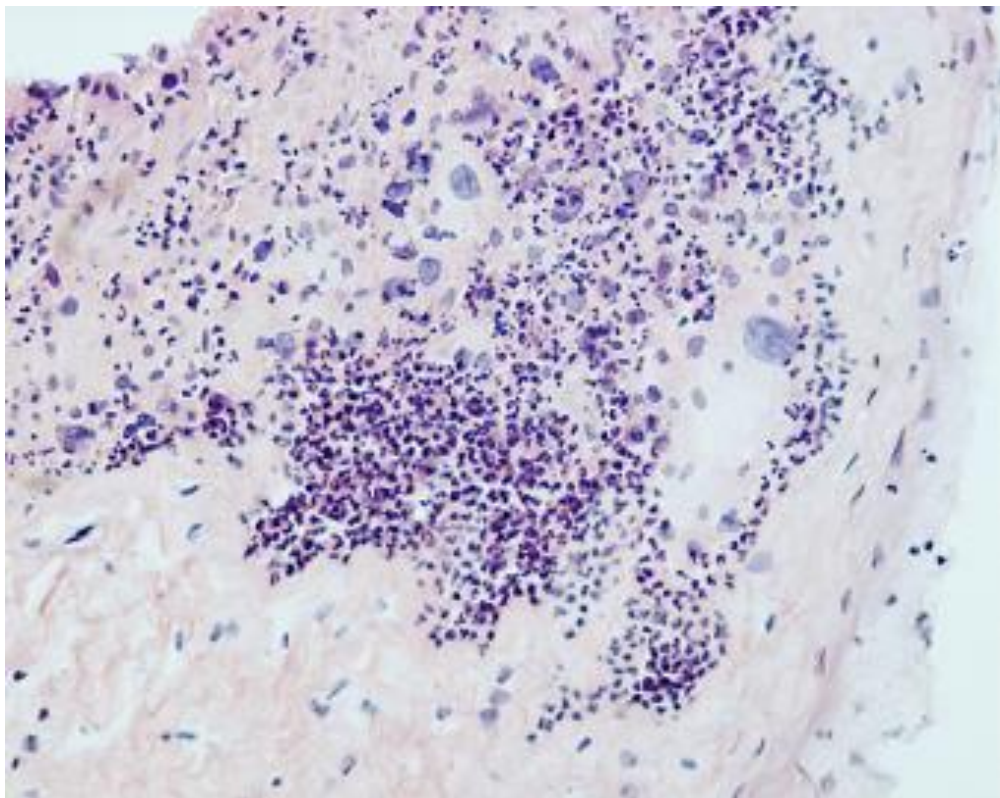


Рисунок 18 – Очаговый гнойный хориодецидуит; г-э, ув. 200

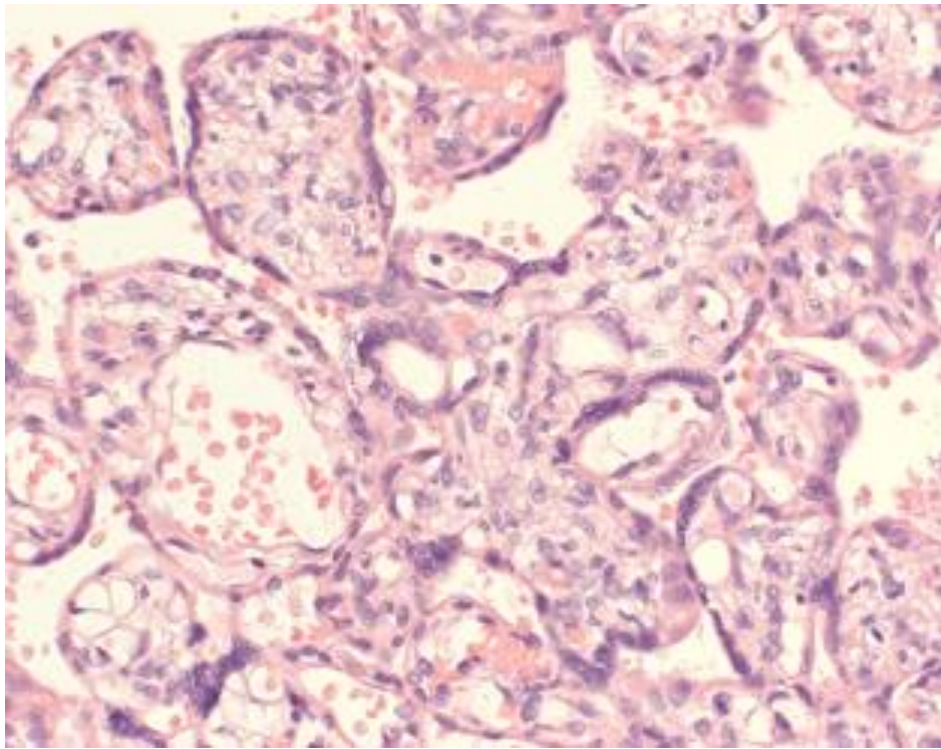


Рисунок 19 – Нарушение ветвления и диссоциированное созревание ворсин с гигантоклеточным метаморфозом клеток стромы ворсин; г-э, ув. 400

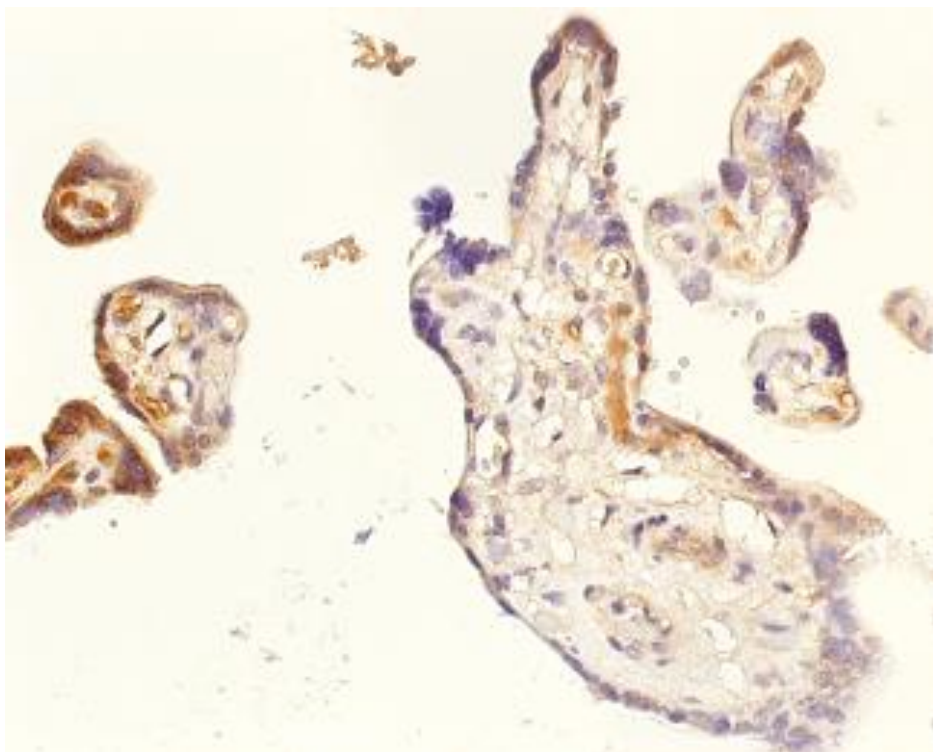


Рисунок 20 – Экспрессия p24 в плацентарных макрофагах, иммуногистохимическое исследование, ув. 400

3.2.4. Результаты морфологической оценки плаценты и экстраплацентарных оболочек в группе с инфекцией, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae* (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом)

Результаты гистологического исследования плаценты в обследованных группах представлены в таблице 11.

В плацентах подгруппы ПА имелись характерные морфологические признаки хронической субкомпенсированной ПН. Так, в этой подгруппе наблюдалось несоответствие зрелости плаценты сроку беременности с нарушением созревания ворсин преимущественно по диссоциированному типу, 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 с кристаллами кальция.

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 ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Морфофункциональное состояние плацент при инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом)

Признак	Подгруппа ПА (n=43)		Подгруппа ПБ (n=13)		Подгруппа ПВ (n=25)		Группа контроля С (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
нарушение созревания ворсин:								
патологическая незрелость	6	14,0	–	–	–	–	–	–
диссоциированное созревание А>С***	37	86,0	2	15,4	–	–	8	10,0
фиброз стромы ворсин	12	28,0	5	38,5	–	–	–	–
компенсаторно–приспособительные реакции:								
синцитиальные узелки:								
активные	28	65,0	3	23,1	25	100,0	80	100,0
инволютивные	15	35,0	10	76,9	–	–	–	–
синцитиокапиллярные мембраны:								
умеренно выражены	10	23,3	12	92,3	25	100,0	76	95,0
утолщены***	33	76,7	1	7,7	–	–	4	5,0
васкуляризация ворсин:								
сниженная	13	30,2	2	15,4	–	–	10	12,5
достаточная	3	7,0	11	84,6	25	100,0	70	87,5
избыточная***	27	62,8	–	–	–	–	–	–

Примечание: *** – p<0,001

Продолжение таблицы 11

Признак	Подгруппа ПА (n=43)		Подгруппа ПБ (n=13)		Подгруппа ПВ (n=25)		Группа контроля С (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
инволютивно–дистрофические изменения:								
отложение фибриноида:								
в периферических отделах	7	16,3	10	77,0	20	80,0	41	51,3
в центральных отделах	8	18,6	–	–	–	–	6	7,5
диффузное А>С***	28	65,1	3	23,1	5	20,0	5	6,2
псевдоинфаркты	4	9,3	1	7,7	–	–	–	–
петрификаты (степень):								
низкая	–	–	5	38,5	22	88,0	53	66,3
умеренная	20	46,5	8	61,5	3	12,0	11	13,8
высокая	1	2,3	–	–	–	–	–	–
заключение по морфофункциональному состоянию плаценты:								
острая ПН	–	–	–	–	–	–	2	2,5
хроническая субкомпенсированная ПН	43	100,0	–	–	–	–	–	–
компенсированная ПН	–	–	13	100,0	–	–	52	65,0
без плацентарной недостаточности	–	–	–	–	25	100,0	26	32,5

Примечание: *** – $p < 0,001$

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 ($p < 0,001$).

Из таблицы видно, что в плацентах были признаки вирусного плацентита, представленные диффузной мононуклеарной инфильтрацией септ, стромы ворсин и экстраплацентарных оболочек (рис. 21). 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 экстраплацентарных оболочках (рис. 22). Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, прежде всего – базальной пластинки, с формированием базофильных некрозов (рис. 23).

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 ($p < 0,05$) (таблица 10). Воспалительные изменения носили очаговый характер и характеризовались специфическими ДНК–вирусной трансформацией клеток экстравиллёзного цитотрофобласта с мононуклеарной 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 ВПГ и/или ЦМВ 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 ВПГ 1 и 2 типов в инфицированных клетках отмечалась положительная реакция (рис. 24).

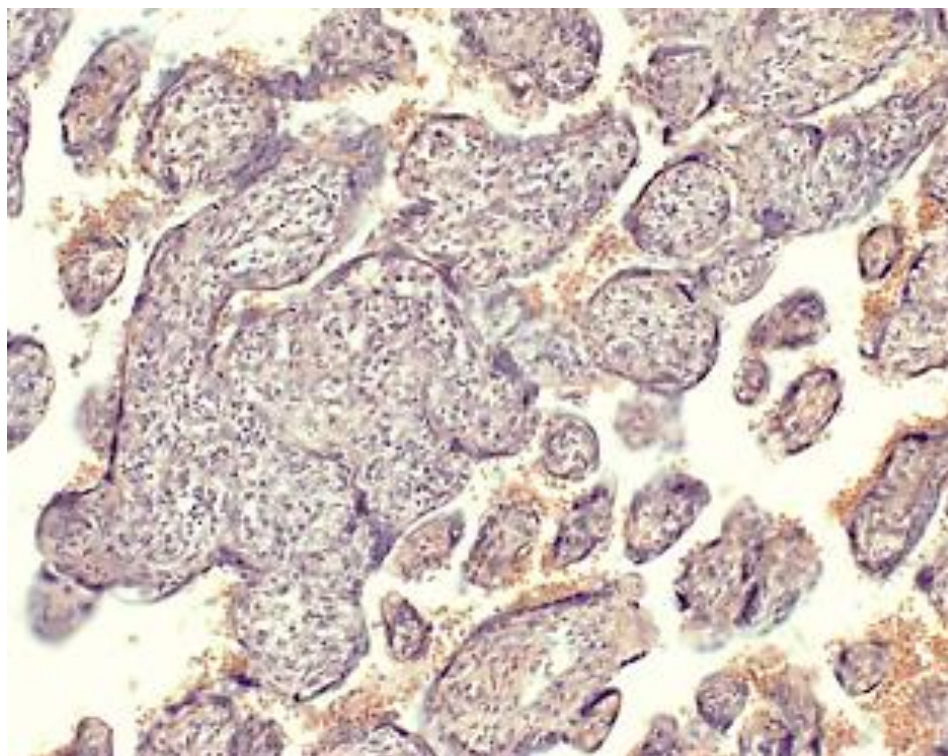


Рисунок 21 – Герпетический виллузит, г-э, ув. 200

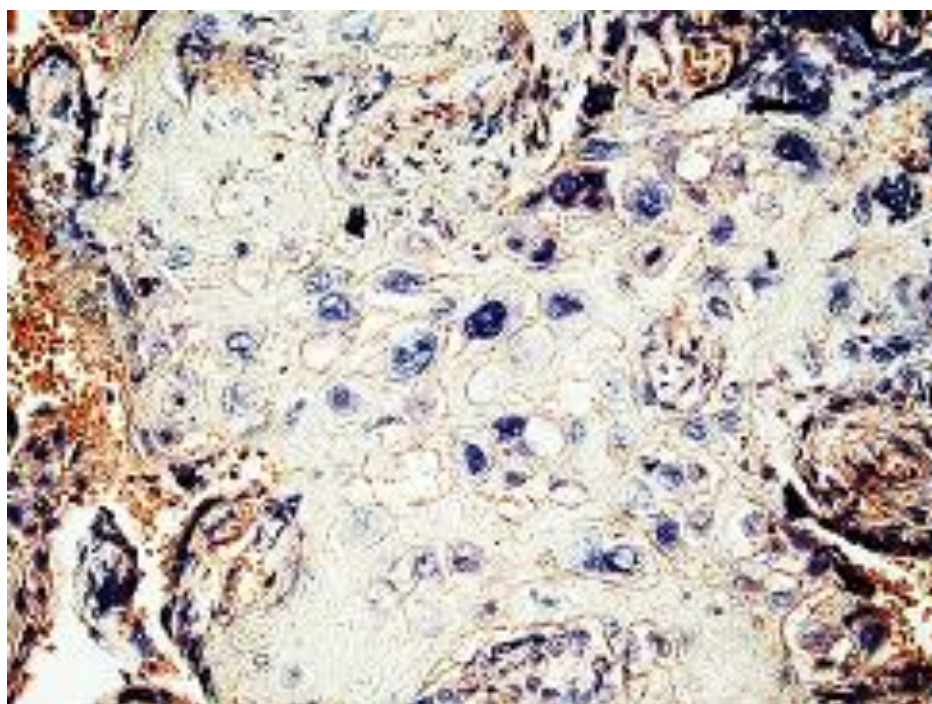


Рисунок 22 – Гигантоклеточный метаморфоз с гиперхроматозом ядер клеток периферического цитотрофобласта, г-э, ув. 200

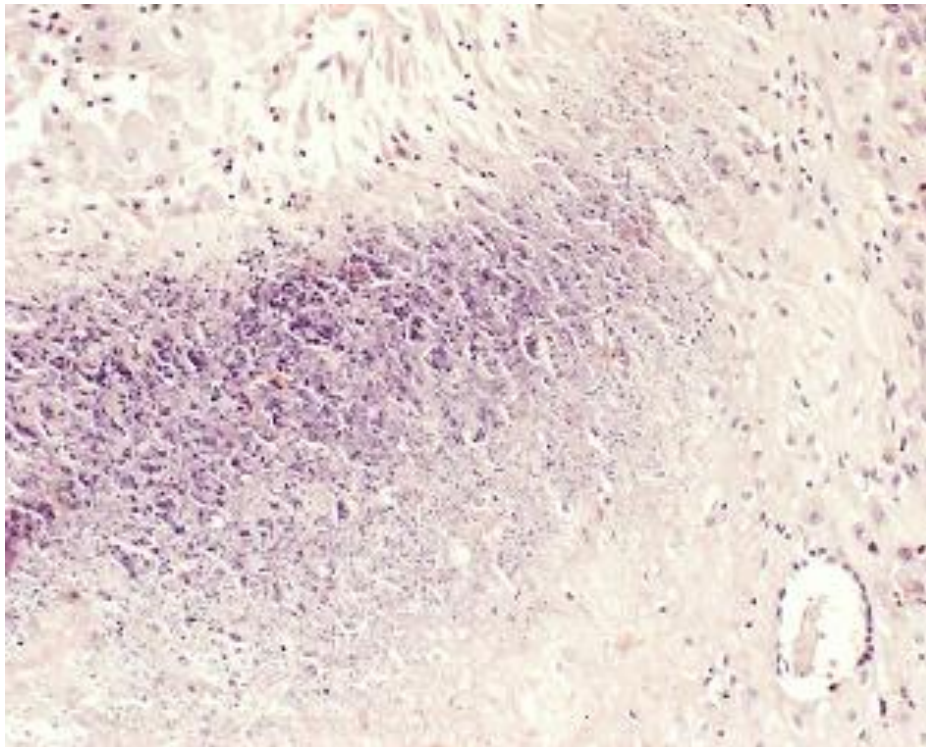


Рисунок 23 – Базофильный некроз в базальной пластинке при герпетической инфекции, г-э, ув. 200

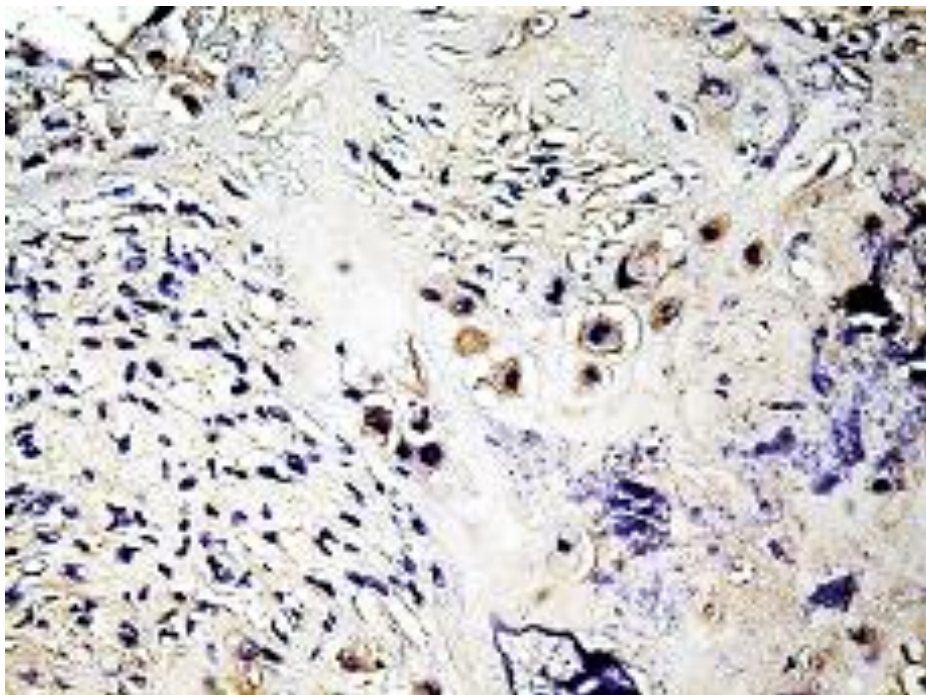


Рисунок 24 – Положительная реакция с анти-ВПГ I/II антителами, иммуногистохимическое исследование, ув. 200

В наблюдениях с цитомегаловирусной инфекцией в клетках стромы ворсин и в клетках Лангханса отмечался гигантоклеточный метаморфоз по типу «совиного глаза» (рис. 25) с положительной иммуногистохимической реакцией с антителами к цитомегаловирусу (рис. 26).

Клинико–морфологическое наблюдение № 3

Доношенный мальчик родился от 3 беременности, 2 срочных родов при сроке беременности 39 недель. Матери 28 лет. В анамнезе у матери вегето–сосудистая дистония (по гипертоническому типу), хронический гайморит, миокардиодистрофия, аутоиммунный тиреоидит (до родов принимала L–тироксин в дозе 50 мг). Акушерско–гинекологический анамнез отягощён 1 искусственным выкидышем. Предыдущая беременность при доношенном сроке закончилась путём операции кесарева сечения ввиду начавшейся гипоксии плода.

Настоящая беременность с ранних сроков осложнялась угрозой прерывания, в связи с чем женщина неоднократно госпитализировалась и получала стационарное лечение в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» (9/10, 22/23, 25/26, 30/31 и 36/37 недель беременности). При сроке 34 недели беременности однократно отмечена бактериурия (получила антибактериальное лечение с учётом чувствительности к патогенной флоре). При обследовании беременной в родовом отделении в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» в соскобах из цервикального канала хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и другая патогенная флора не обнаружены. Настоящая беременность на поздних сроках осложнилась гестозом лёгкой степени, хронической плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода.

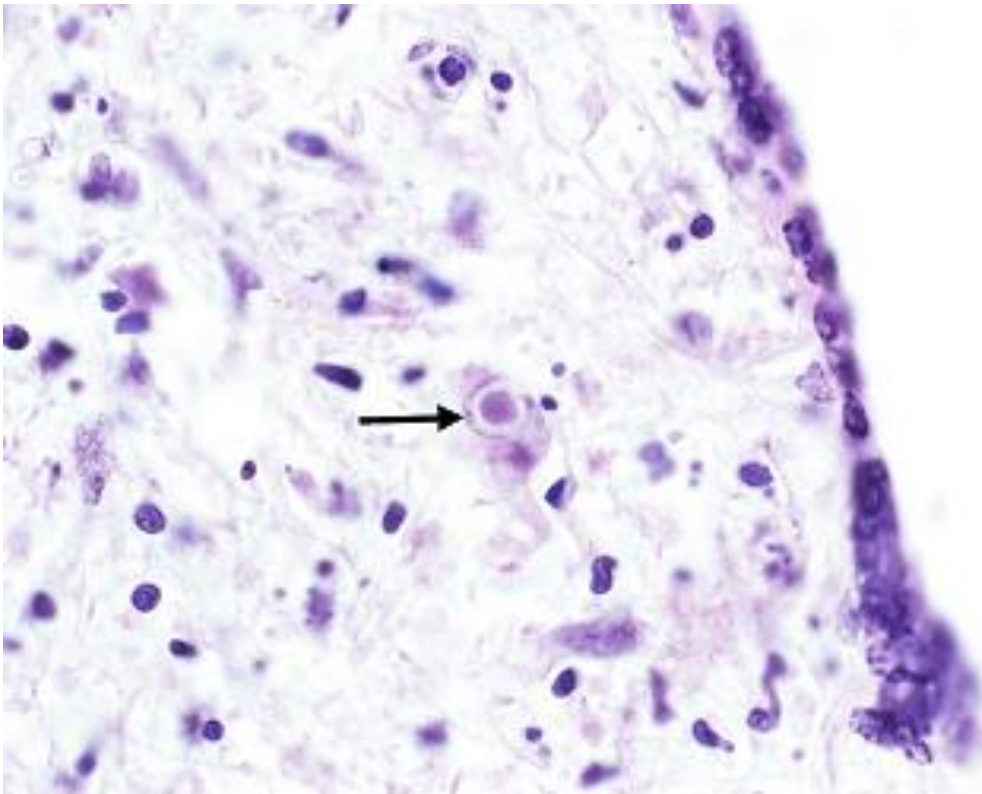


Рисунок 25 – Цитомегаловирусный виллузит: гигантоклеточный метаморфоз клетки Кащенко–Гофбауэра по типу «совиного глаза» (стрелка), г-э, ув. 1000

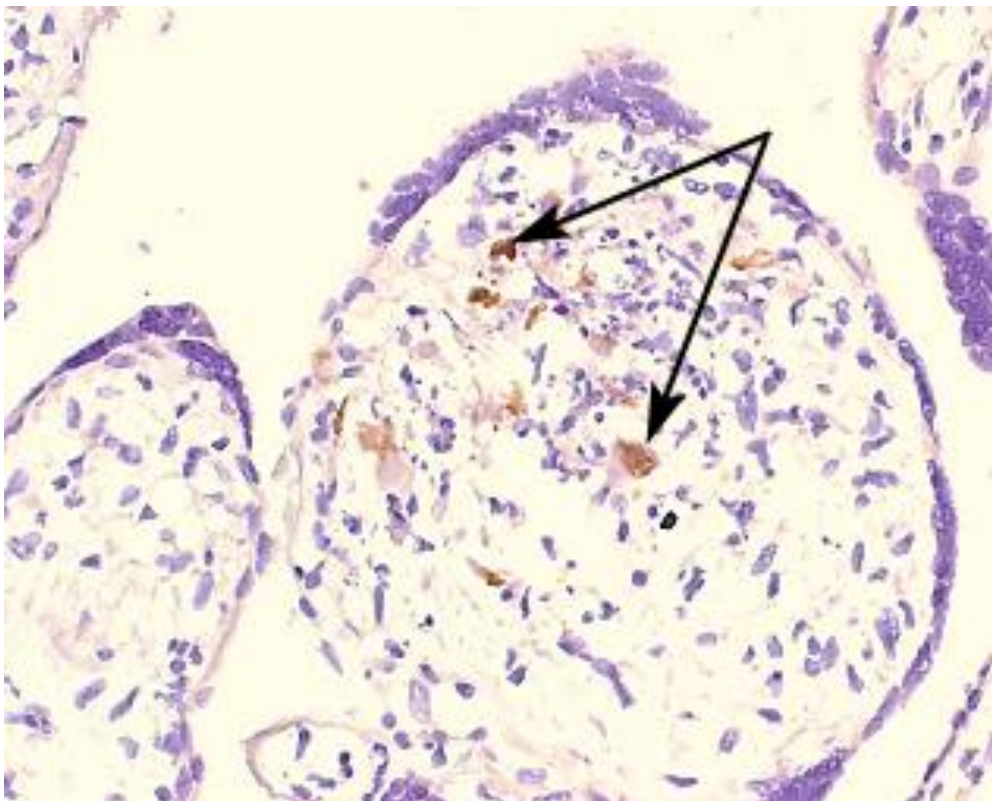


Рисунок 26 – Цитомегаловирусный виллузит: положительная реакция с анти-ЦМВ антителами (стрелки), иммуногистохимическое исследование, ув. 400

Масса тела доношенного ребёнка при рождении составила 2140 г, длина 47 см, окружность головы – 32,5 см, а окружность груди – 29 см. Обращало внимание асимметричное отставание окружности головы и массы тела (<5%) при нормальном росте для данного гестационного возраста, что позволило диагностировать у новорождённого ребёнка асимметричную форму ЗВУР (гипотрофия III). Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты жизни составила 7 баллов, через 5 минут – 8 баллов. Однако уже с первых часов жизни появились симптомы угнетения функций центральной нервной системы в виде мышечной гипотонии, гипорефлексии, гиподинамии, в связи, с чем состояние ребёнка с первых часов жизни оценивалось как среднетяжёлое. По данным нейросонографического исследования специфических изменений не было обнаружено, при этом отмечалась повышенная гиперэхогенность в перивентрикулярных зонах головного мозга, которая регрессировала к исходу 5-х суток жизни. Со стороны лёгких, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта патологии не отмечено. Максимальная потеря массы тела на 4-й день жизни у ребёнка составила 8%, её восстановление отмечалось к 9-му дню жизни. Из особенностей клинического анализа крови на 5-й день жизни отмечался моноцитоз до 15,9% и замедленный перекрёст лейкоцитарной формулы.

Было проведено углублённое микробиологическое и вирусологическое обследование ребенка и его матери для выявления HSV и/или CMV, а также других патогенных возбудителей (хламидий, микоплазм, стрептококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов).

В результате обследования у ребёнка в крови выявлен вирус HSV I типа методом ПЦР. Показатели интерферонового статуса на 3-и сутки составили: содержание сывороточного IFN 24 МЕ/мл (норма 27,8–30,5 МЕ/мл), уровень индуцированной продукции IFN- α/β 279 МЕ/мл (норма 128,6–193,9 МЕ/мл) и IFN- γ 55 МЕ/мл (норма 64–82,8 МЕ/мл). Таким образом, интерфероновый

статус у доношенного с герпесвирусной инфекцией характеризовался усиленной способностью к продукции лейкоцитами крови $IFN-\alpha/\beta$.

При морфологическом исследовании плаценты выявлены признаки хронической субкомпенсированной ПН. Так, отмечено диссоциированное созревания ворсинчатого хориона (в препаратах выявлялись зрелые и незрелые промежуточные ворсины), инволютивно–дистрофические процессы были значительны за счёт повышенного отложения фибриноида в центральных отделах плаценты. Воспалительные изменения были представлены мононуклеарной инфильтрацией, которая сочеталась с гигантоклеточным метаморфозом клеток экстравиллёзного трофобласта с гиперхроматозом их ядер. Отмечен мелкоглыбчатый распад клеток с формированием базофильных некрозов базальной пластинки.

3.3. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты

3.3.1. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты контрольной группы

Экспрессия VEGF отмечалась в эндотелиоцитах, клетках трофобласта и плацентарных макрофагах (рис. 27).

Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах (рис. 28).

Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин (рис. 29).

Относительная площадь экспрессии проангиогенных факторов VEGF, bFGF и CD31 в плацентах группы контроля представлена на рисунке 30.

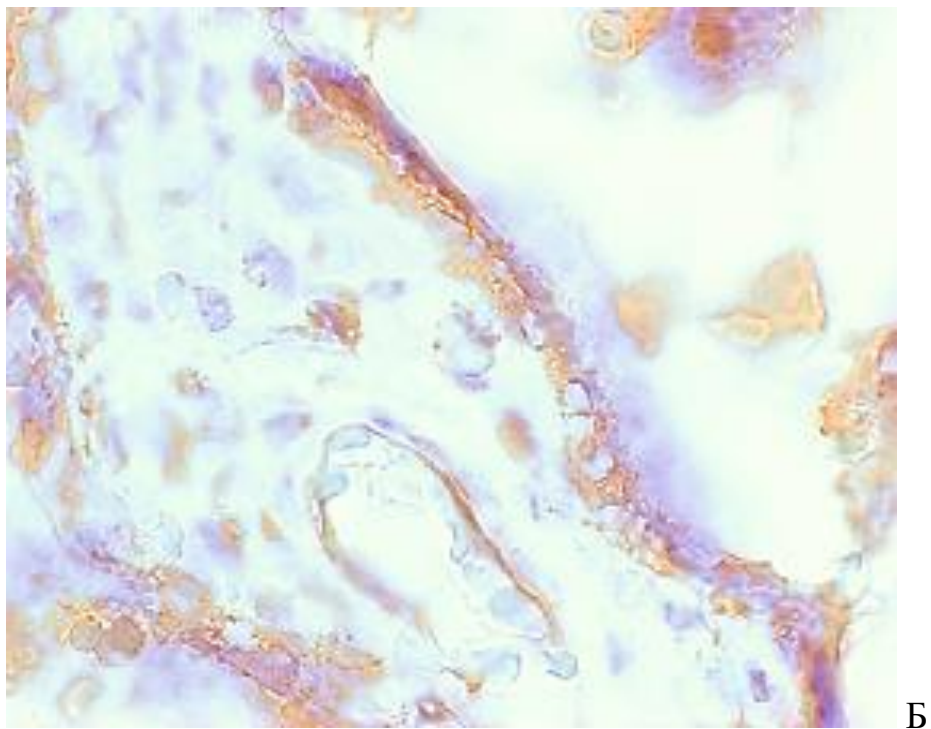
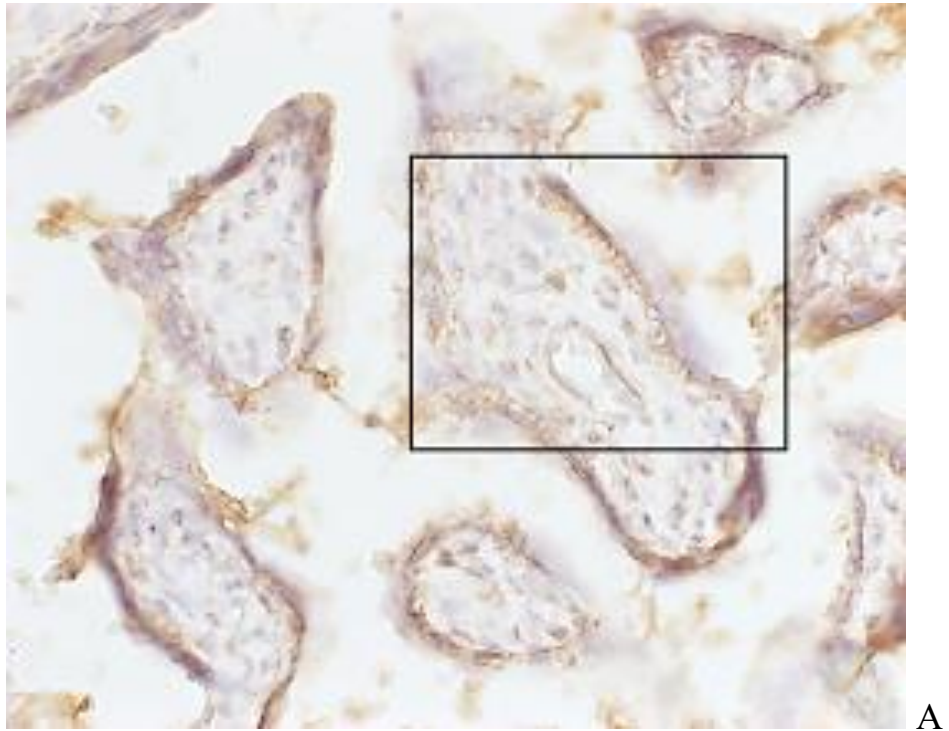


Рисунок 27 – Экспрессия VEGF клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

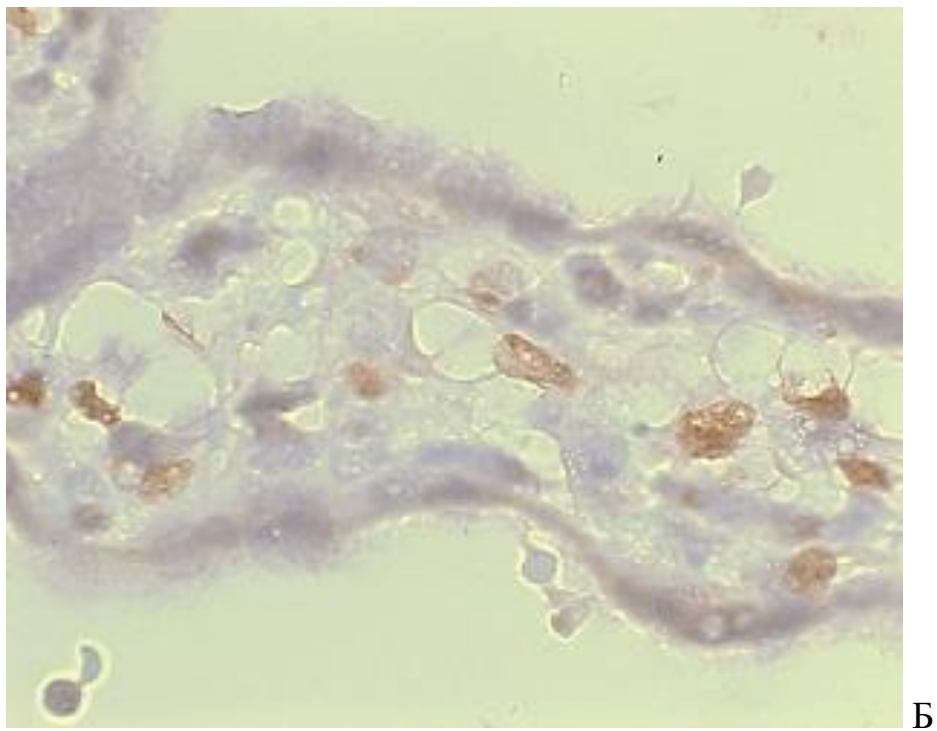
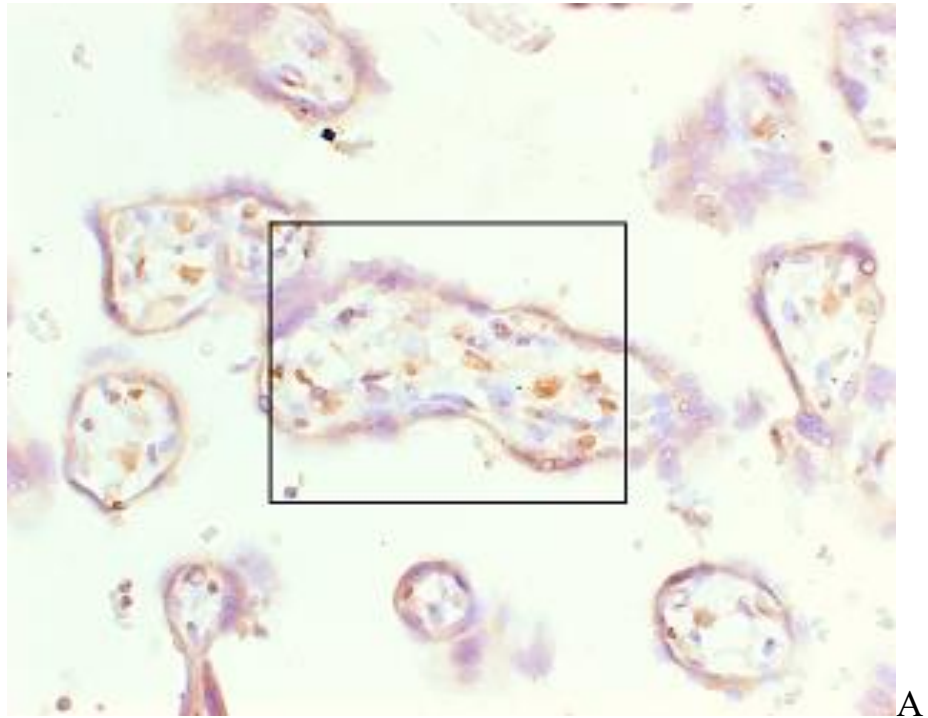


Рисунок 28 – Экспрессия bFGF клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

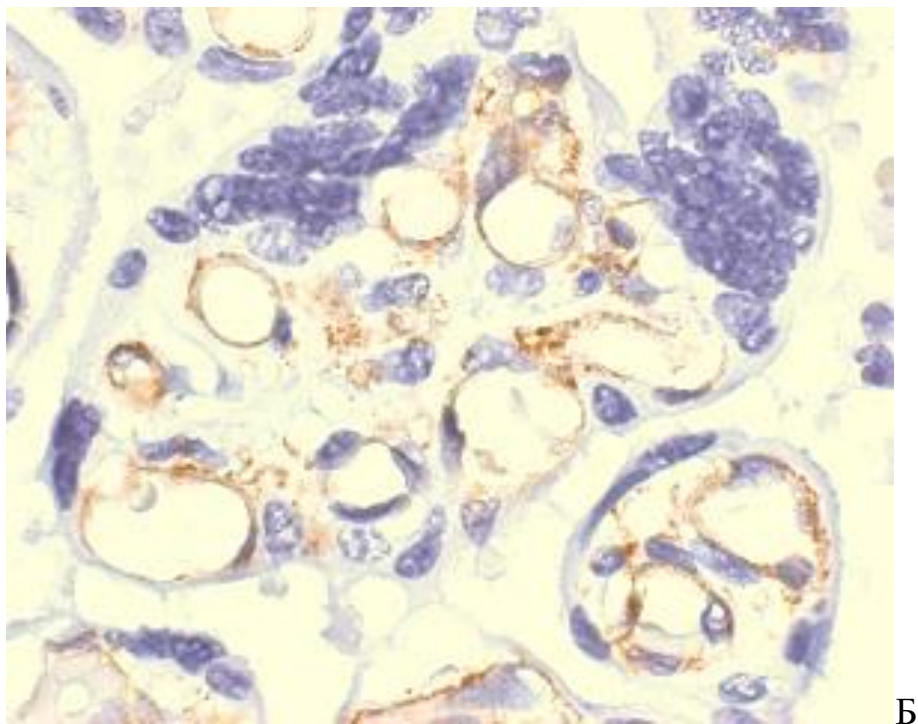
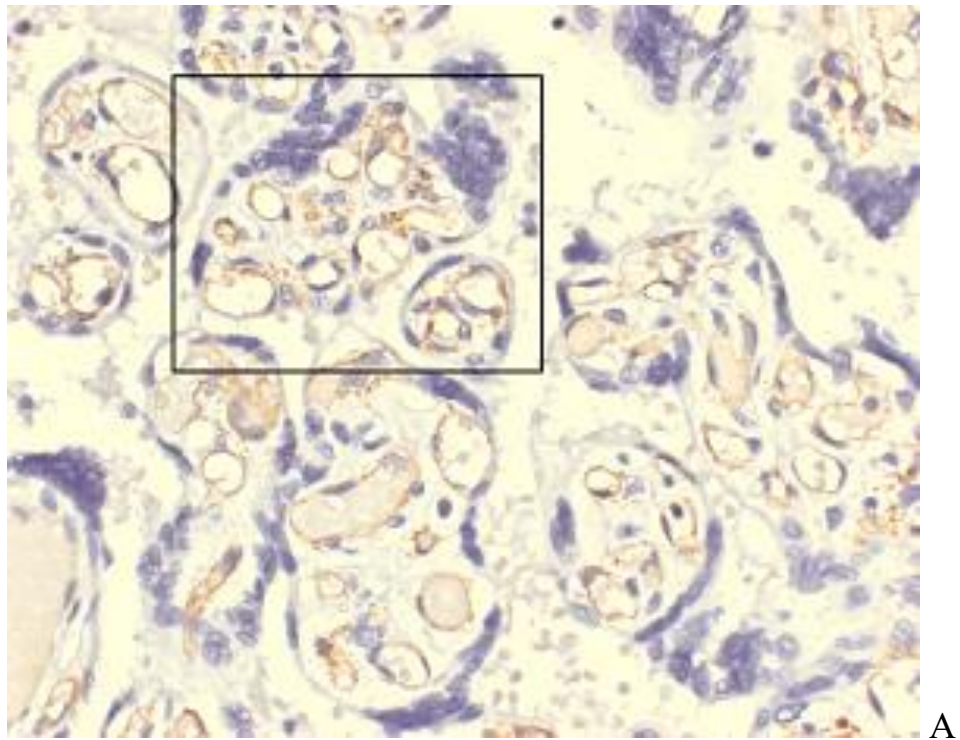


Рисунок 29 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

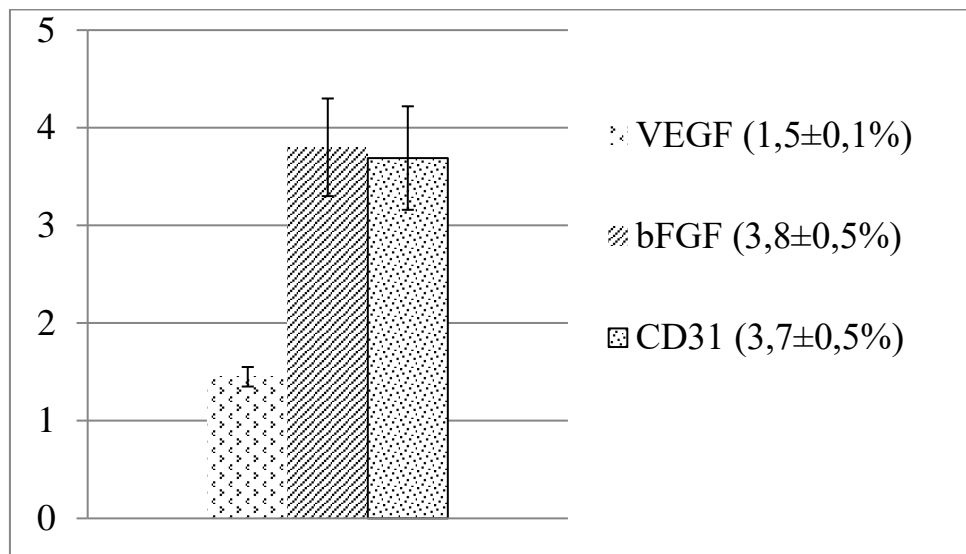


Рисунок 30 – Относительная площадь экспрессии (%) проангиогенных факторов VEGF, bFGF и CD31 в плацентах группы контроля

Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона (рис. 31). Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран (рис. 32). Экспрессия FasL была представлена преимущественно в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах (рис. 33). Экспрессия провоспалительного фактора CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов (рис. 34).

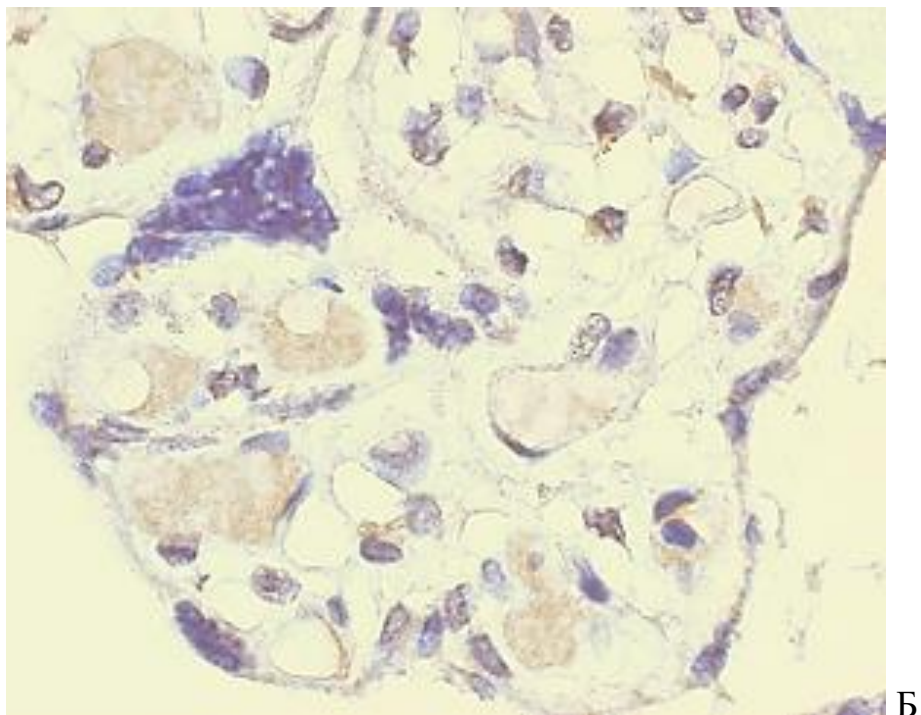
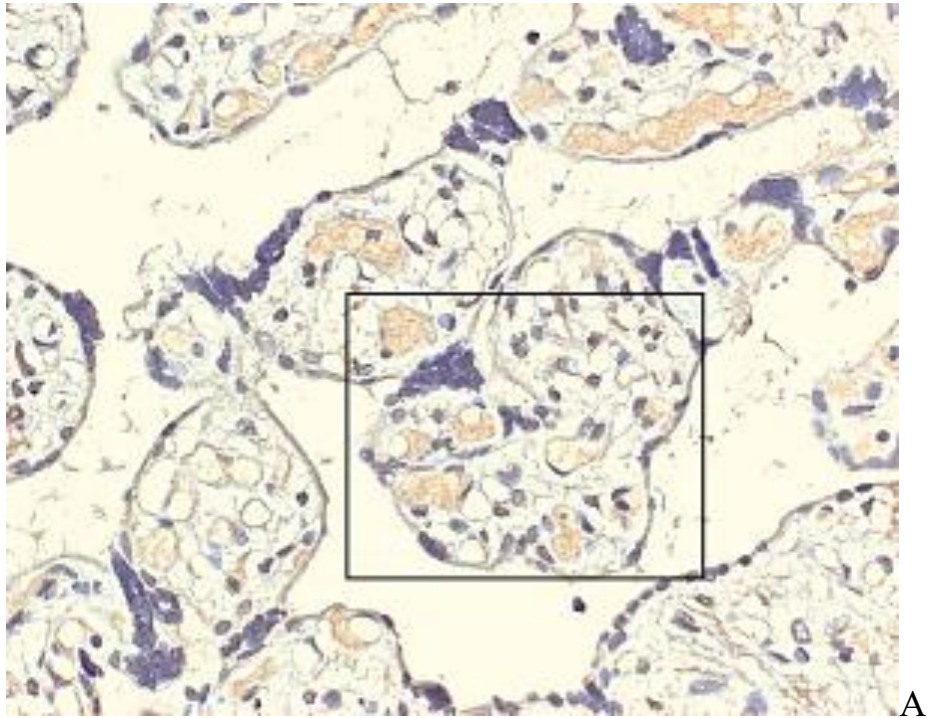


Рисунок 31 – Экспрессия TGF- β 1 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

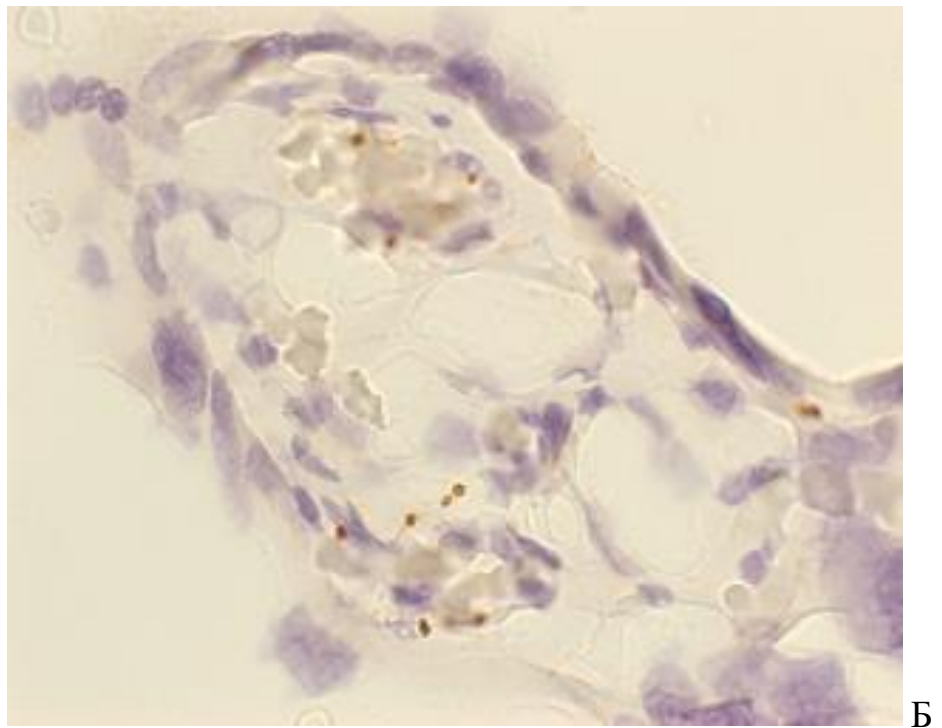
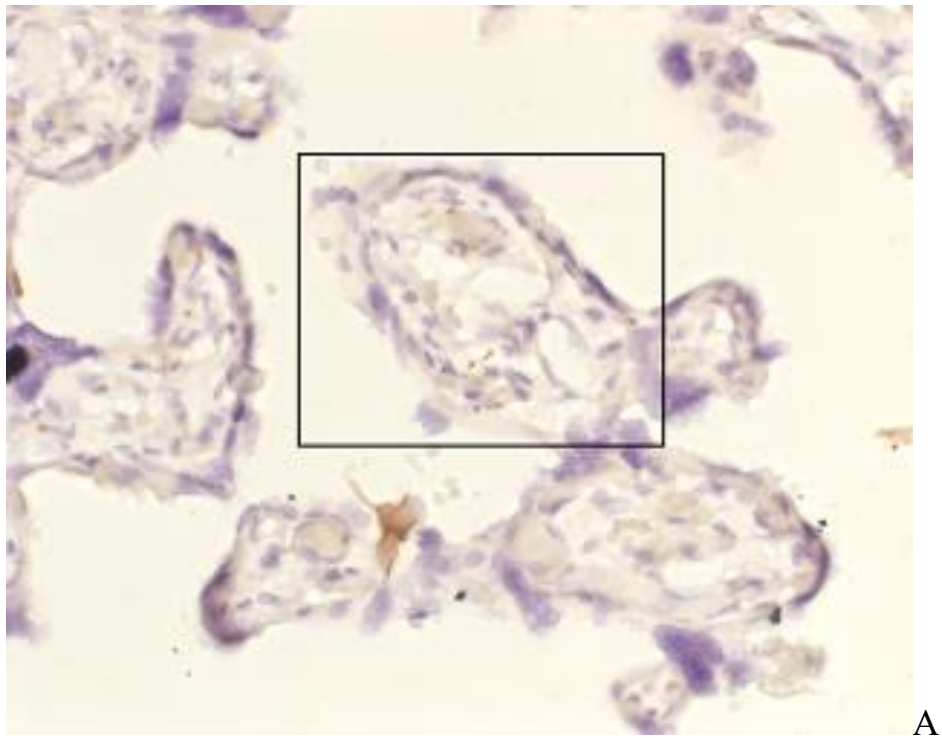


Рисунок 32 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

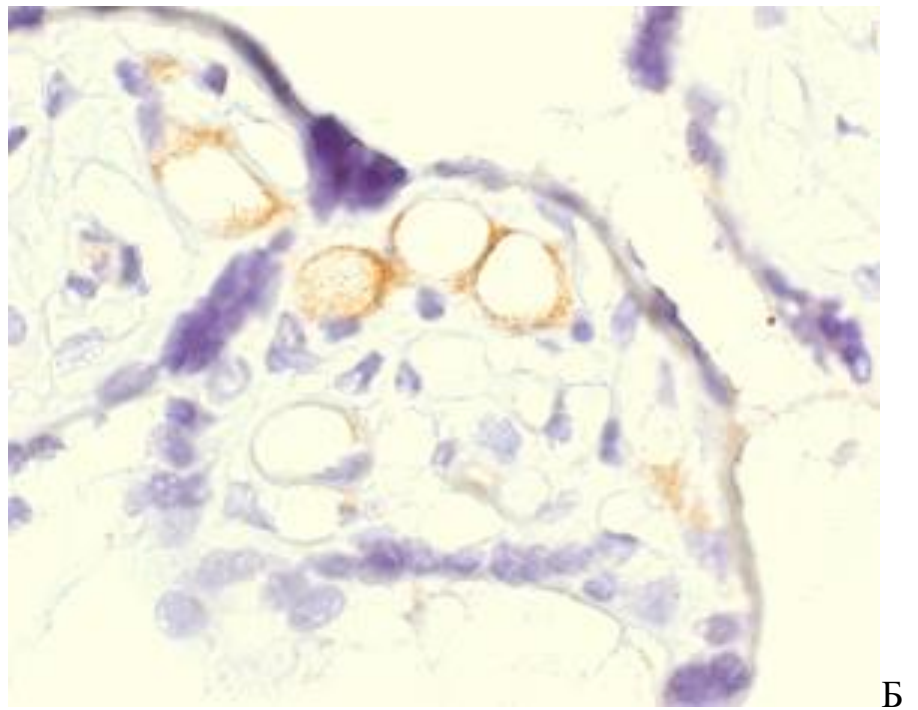
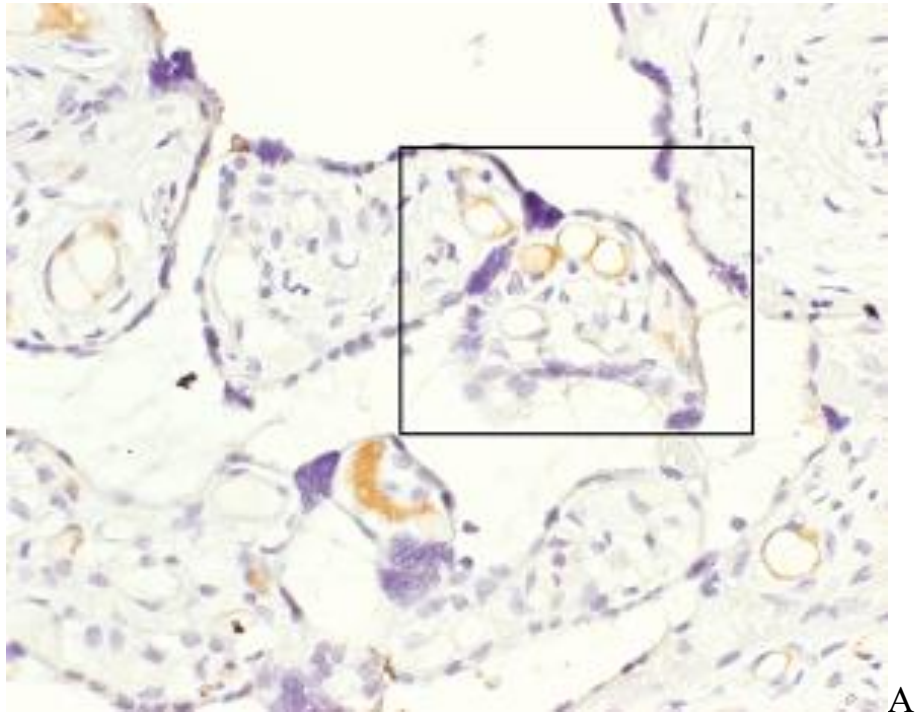
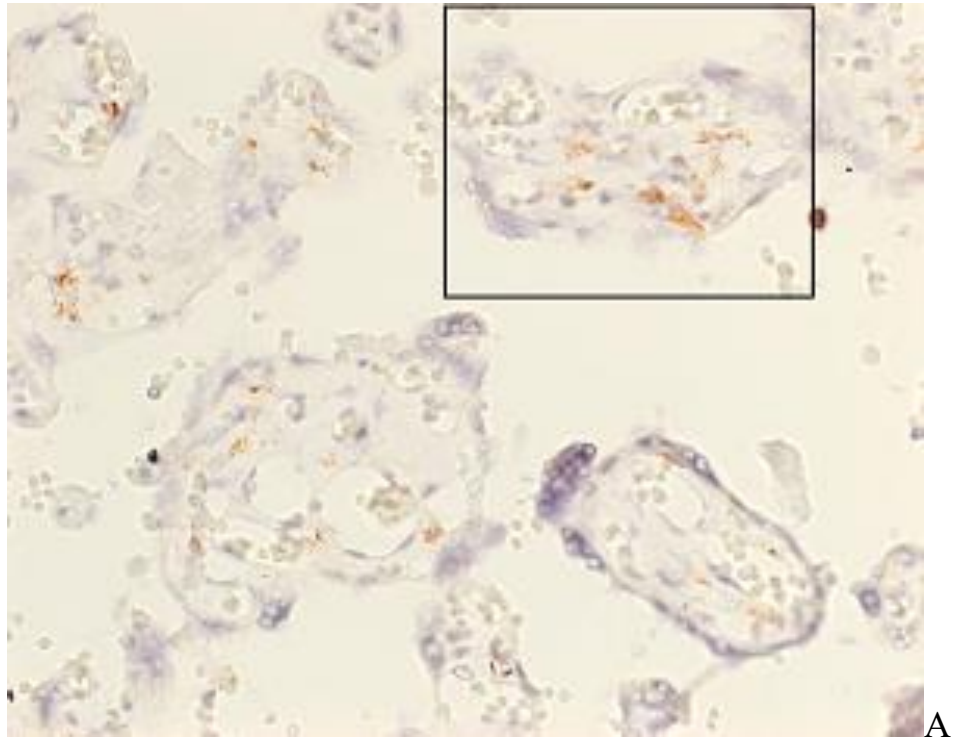
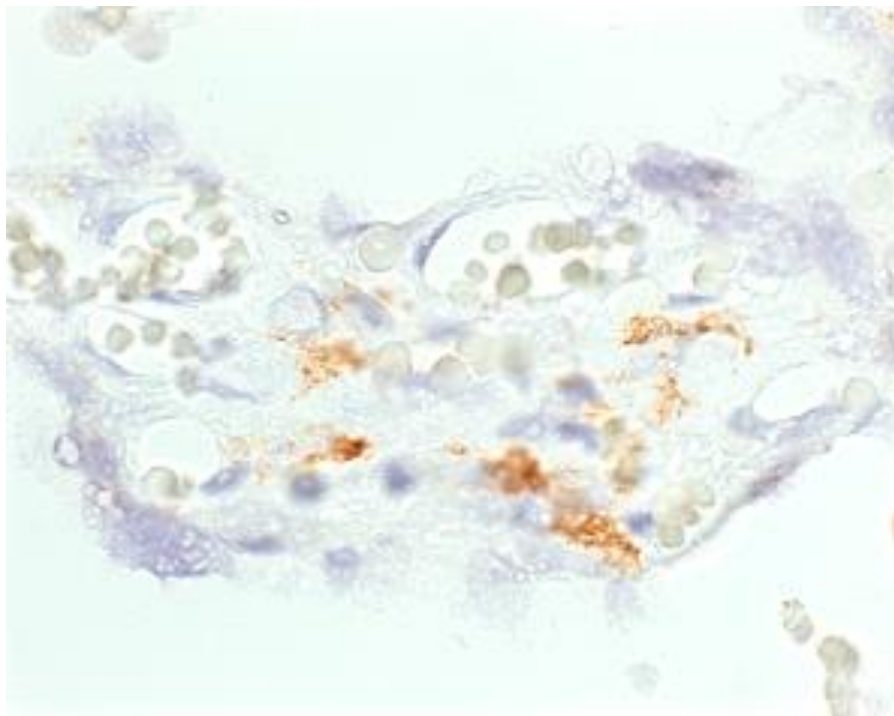


Рисунок 33 – Экспрессия FasL клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000



А



Б

Рисунок 34 – Экспрессия CD14 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

Относительная площадь экспрессии антиангиогенных факторов TGF- β 1, Tsp-1, фактора апоптоза FasL и провоспалительного маркера макрофагов CD14 в плацентах группы контроля представлена на рисунке 35.

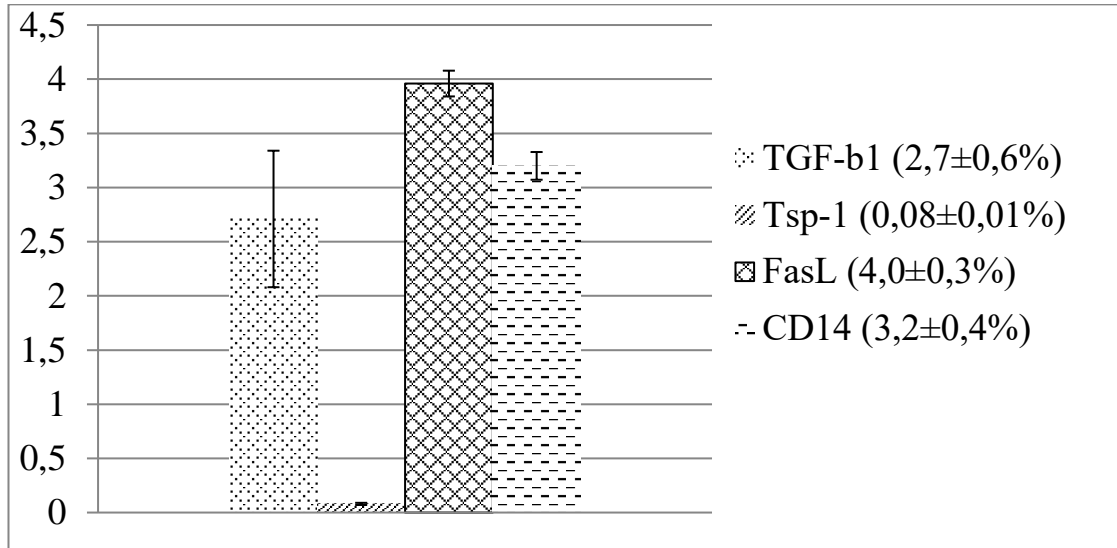


Рисунок 35 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- β 1, Tsp-1, FasL и CD14 в плацентах группы контроля

Для плацент группы контроля характерен баланс в экспрессии проангиогенных (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенных факторов (TGF- β 1, FasL) (рис. 36).

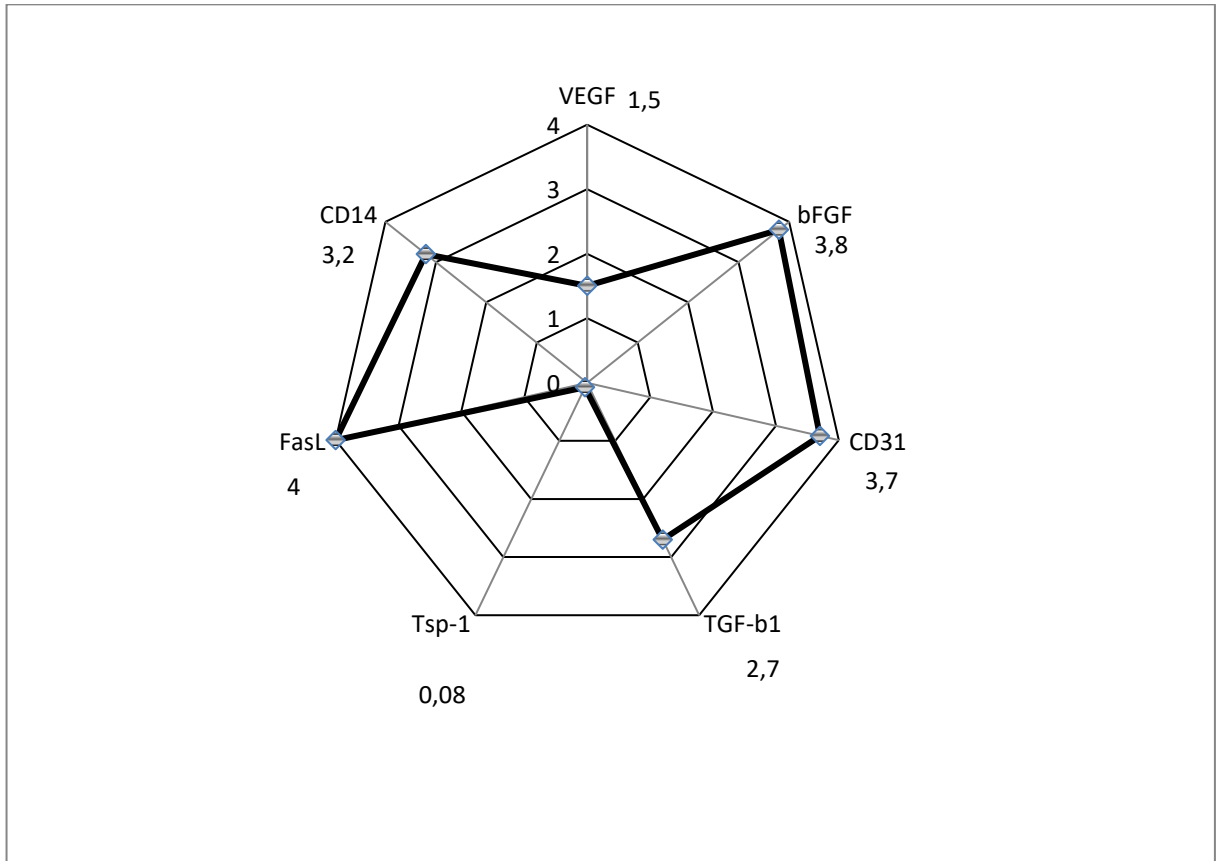


Рисунок 36 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах группы контроля

3.3.2. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты в группе с ВИЧ-инфекцией

Экспрессия VEGF отмечалась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах (рис. 37).

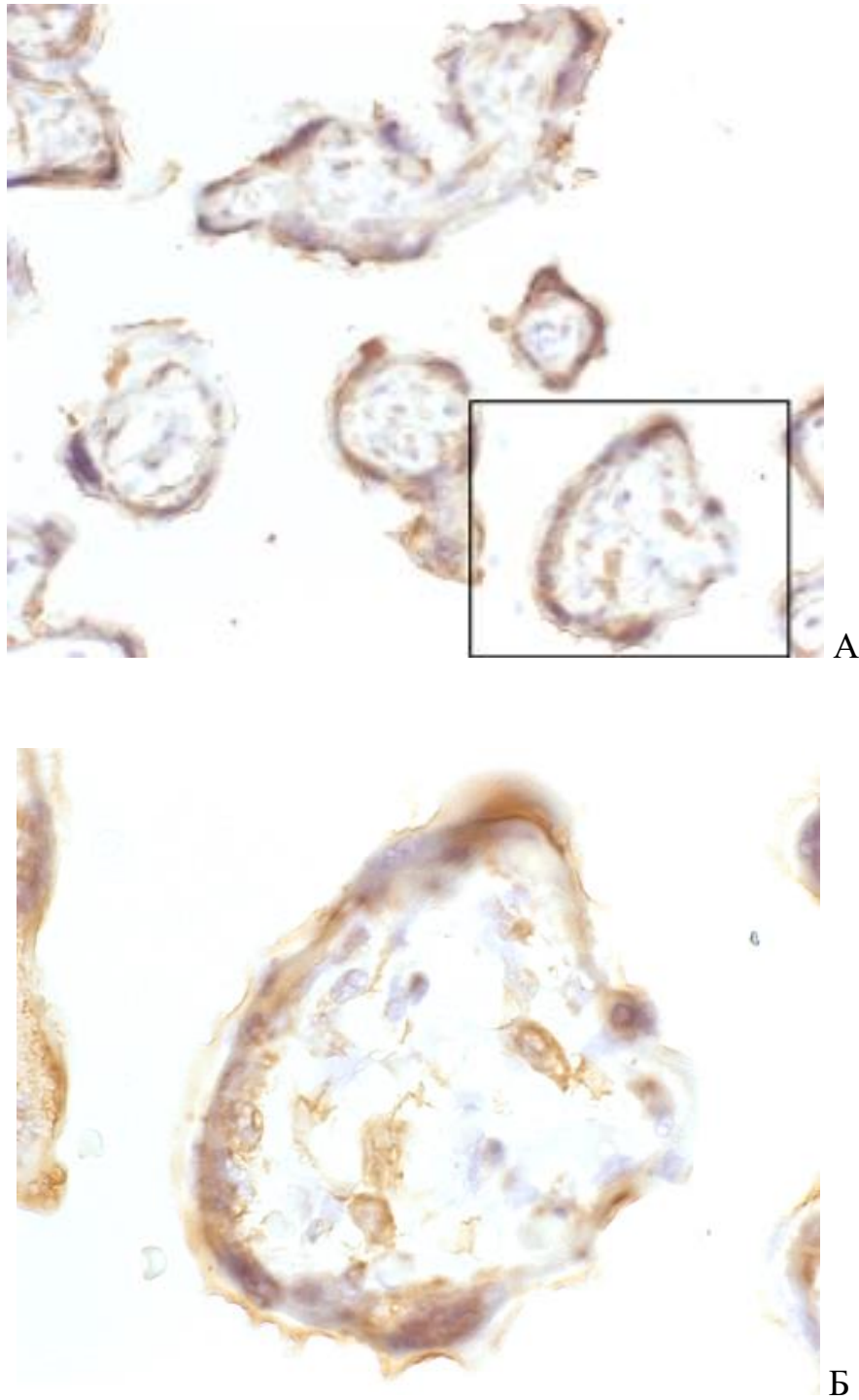


Рисунок 37 – Экспрессия VEGF клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

Относительная площадь экспрессии VEGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 38. 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 – $1,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$).

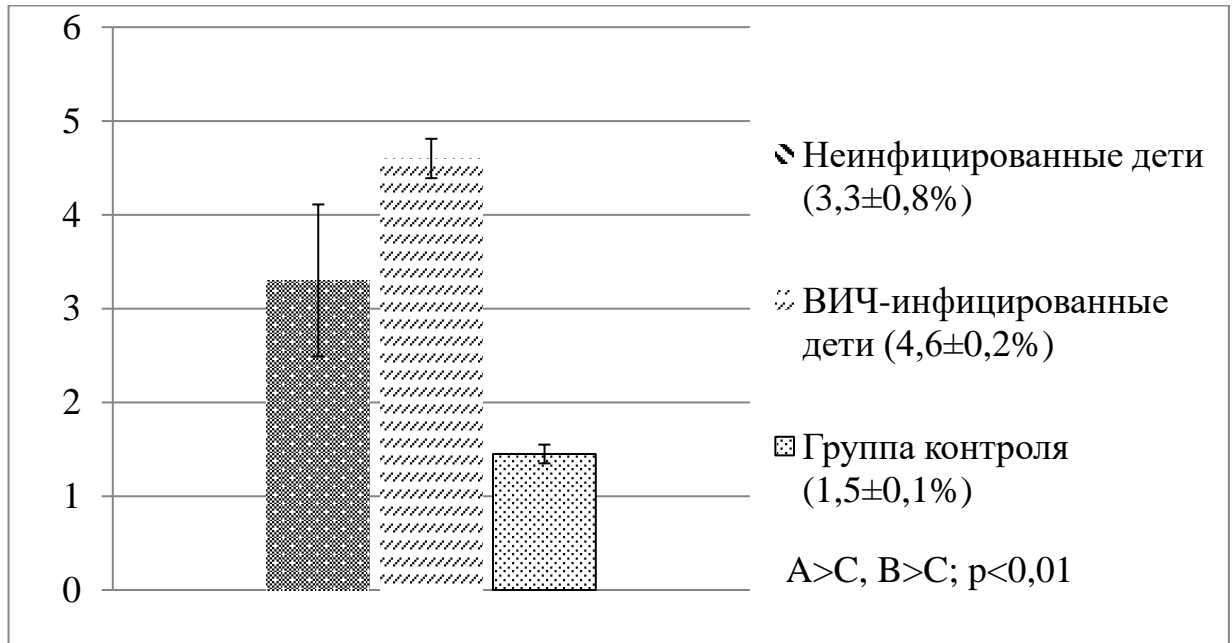


Рисунок 38 – Относительная площадь экспрессии (%) VEGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах (рис. 39). Относительная площадь экспрессии bFGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 40.

Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии bFGF между подгруппами при сравнении с плацентами группы контроля не отмечено.

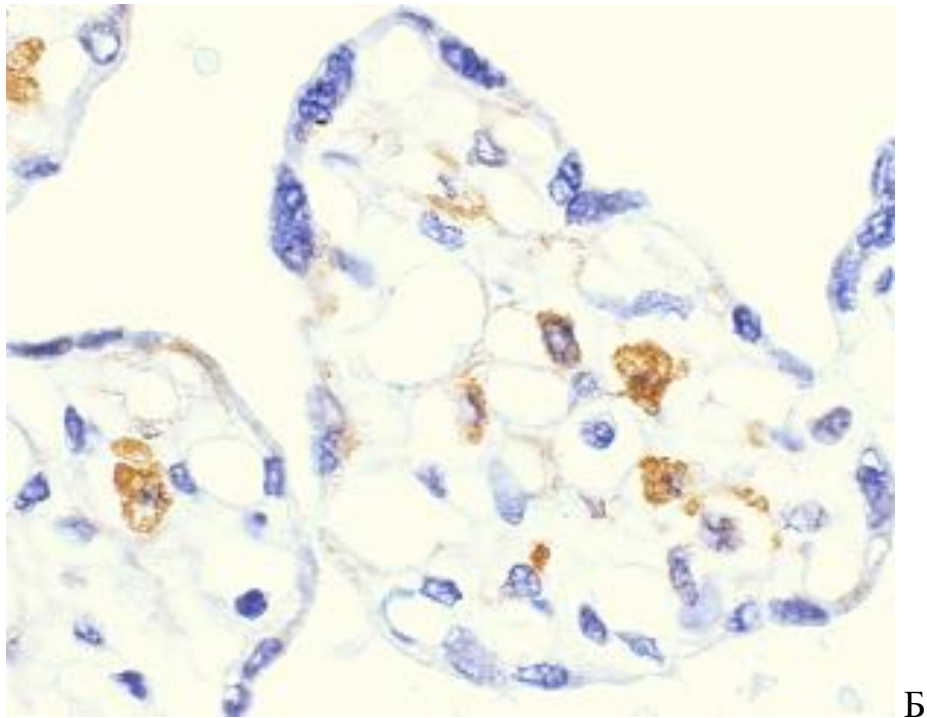
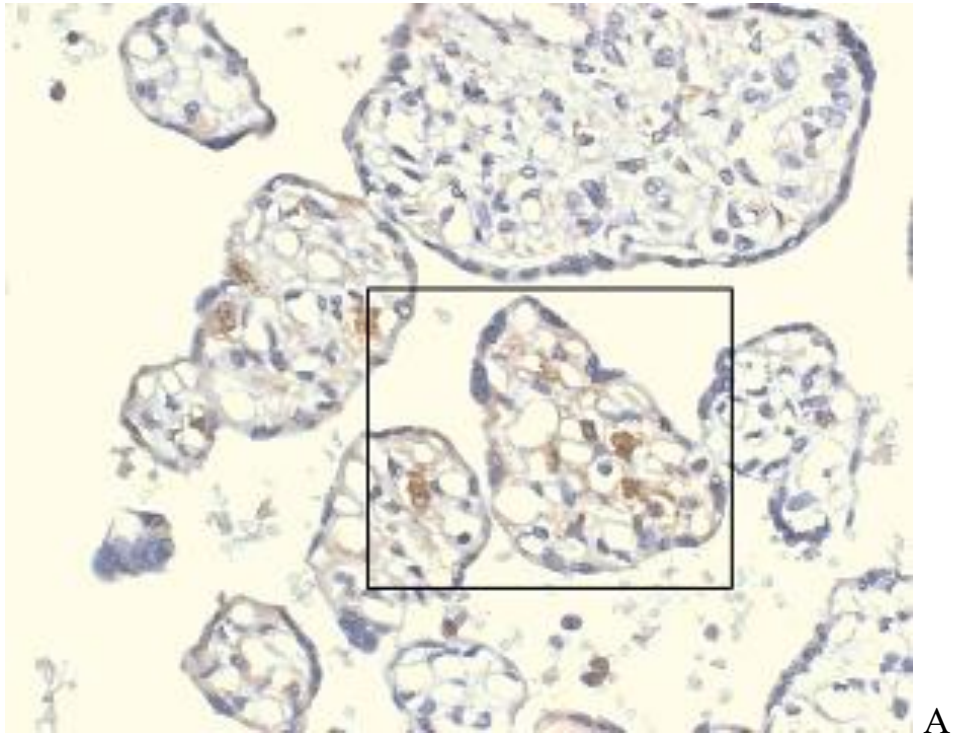


Рисунок 39 – Экспрессия bFGF клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

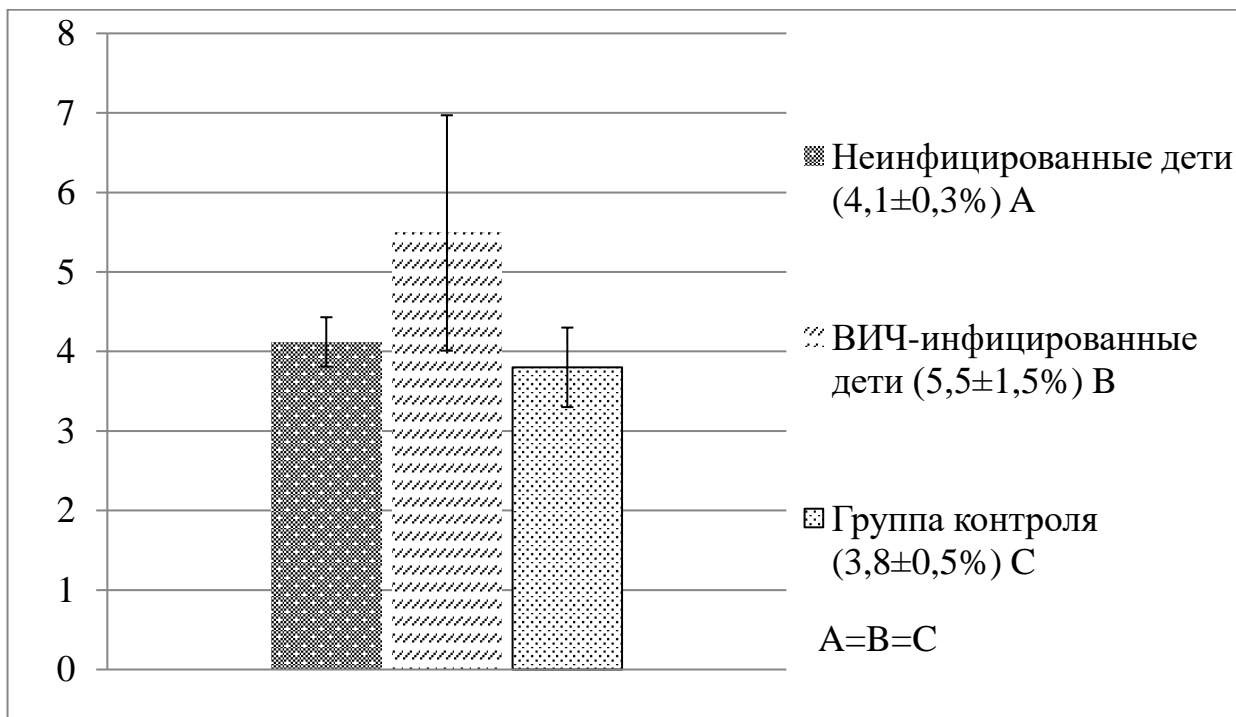


Рисунок 40 – Относительная площадь экспрессии (%) bFGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля.

Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин (рис. 41).

Относительная площадь экспрессии CD31 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 42.

При сравнении относительной площади экспрессии CD31 в плацентах подгруппы с вертикальной передачей ВИЧ установлено статистически значимое снижение относительной площади экспрессии CD31 ($1,0 \pm 0,2\%$), в то время как в подгруппе без инфицирования новорождённых ВИЧ относительная площадь экспрессии CD31 составила $4,2 \pm 0,9\%$, а в группе контроля – $3,7 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$).

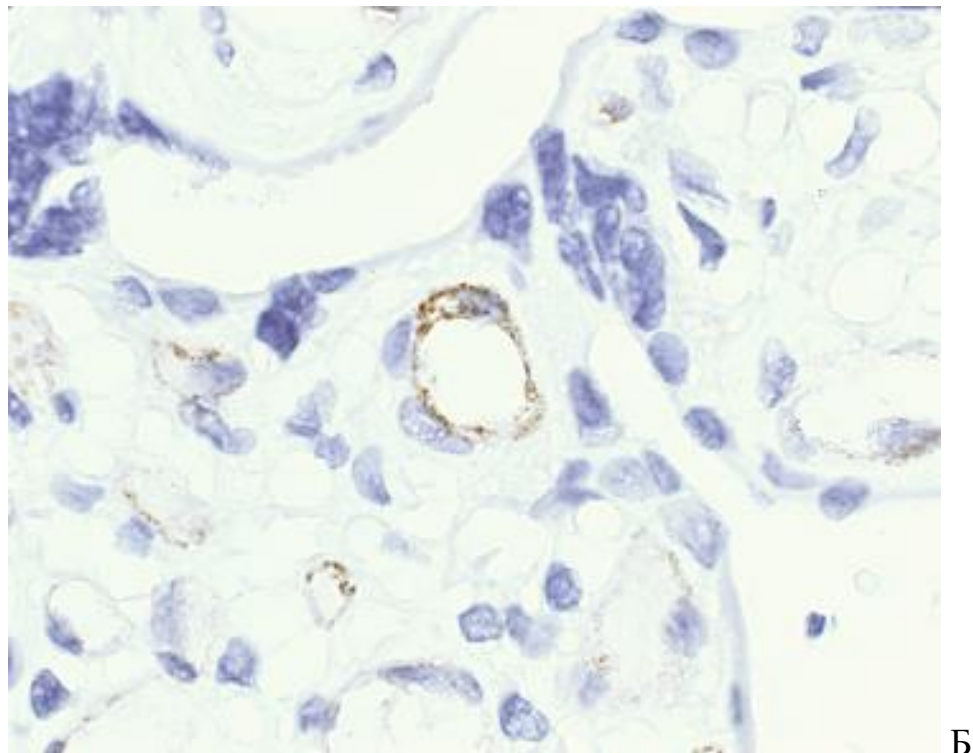
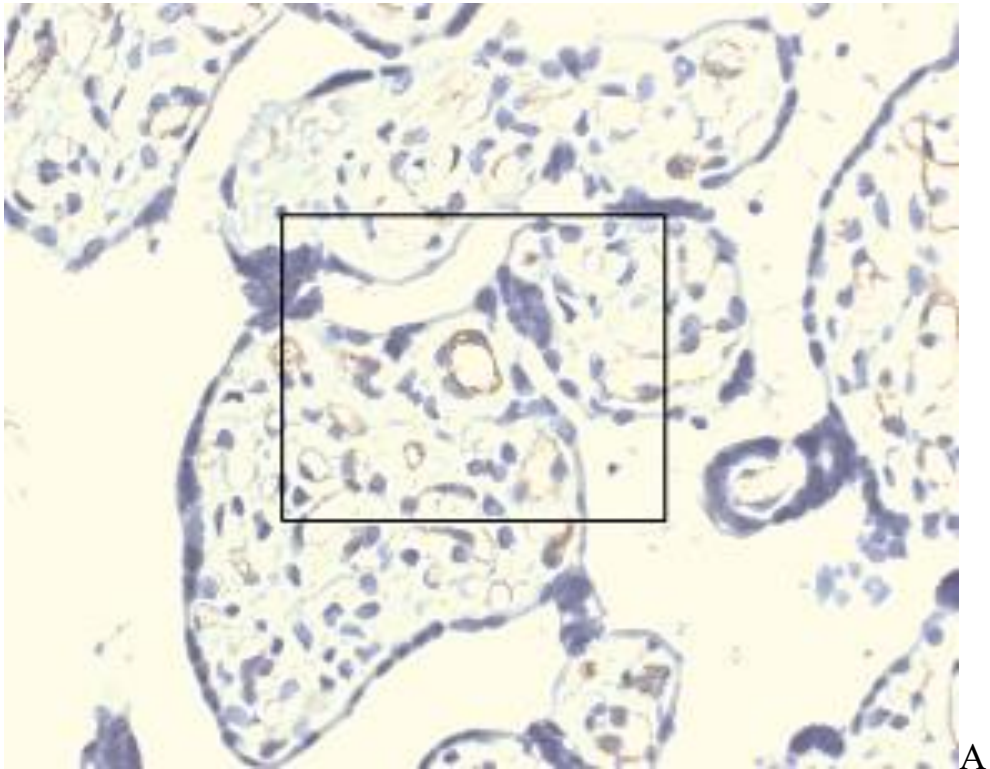


Рисунок 41 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

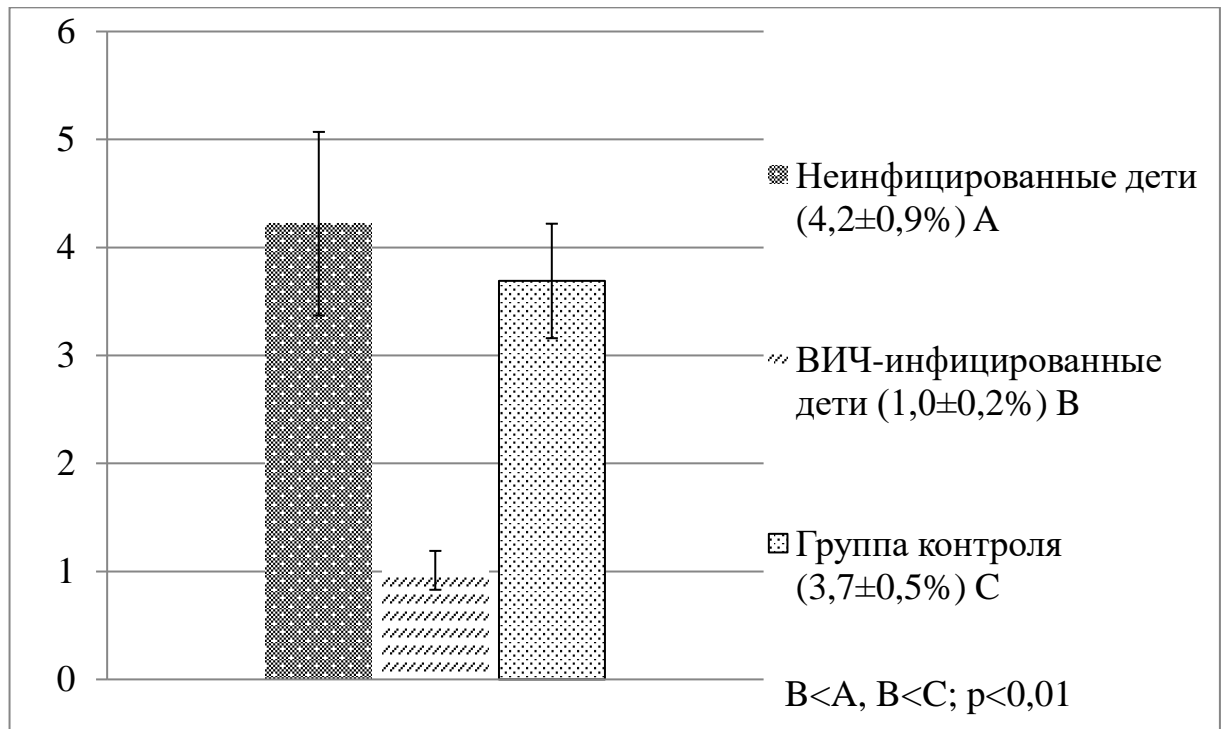


Рисунок 42 – Относительная площадь экспрессии (%) CD31 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсин хориона (рис. 43).

Относительная площадь экспрессии TGF- β 1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 44.

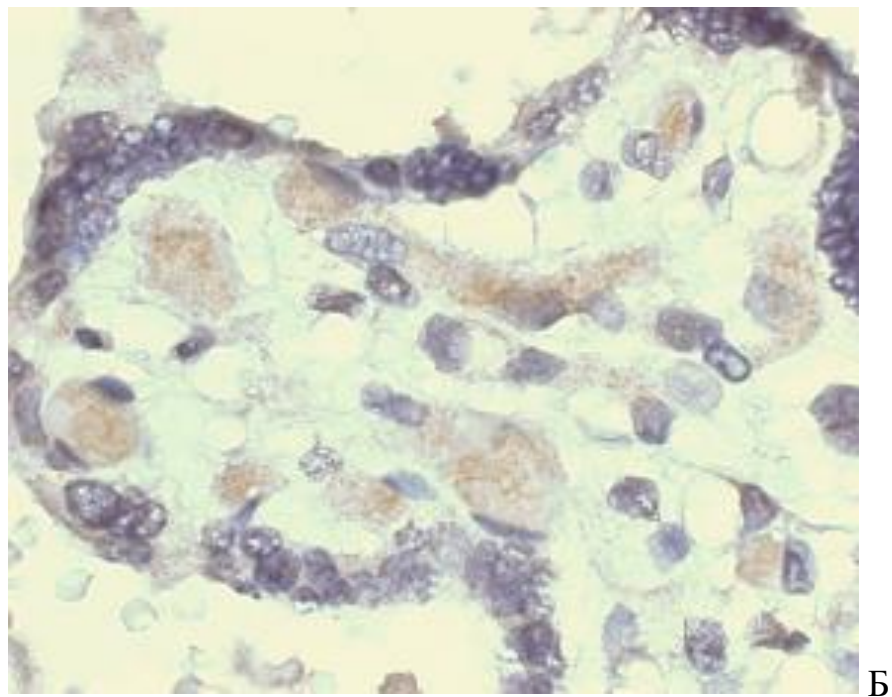
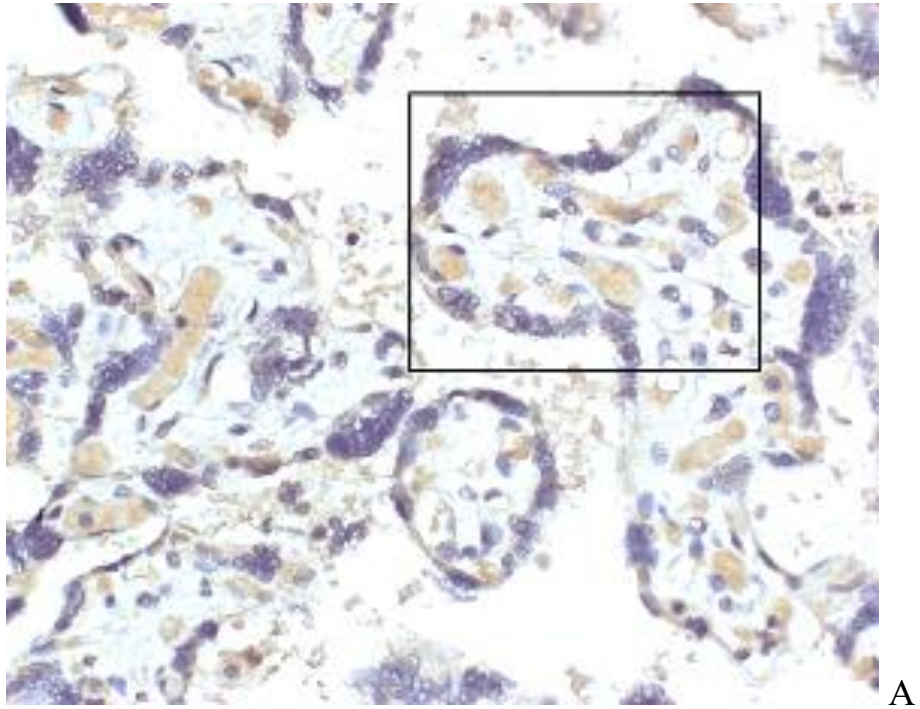


Рисунок 43 – Экспрессия TGF- β 1 клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

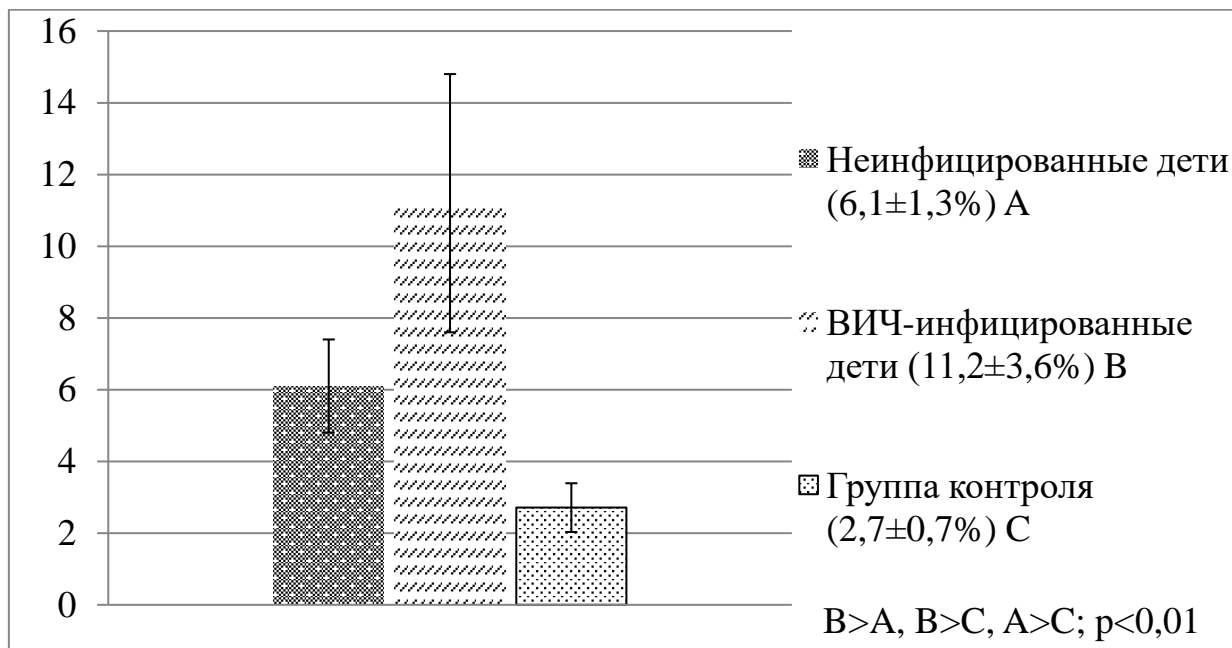


Рисунок 44 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF-β1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии TGF-β1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии TGF-β1 в подгруппе IA составила 6,1±1,3%, в подгруппе IB – 11,2±3,6%, а в группе контроля – 2,7±0,7% (p<0,01). Кроме того, отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии TGF-β1 между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин (подгруппа IA – 6,1±1,3%; подгруппа IB – 11,2±3,6%; p<0,01).

Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран (рис. 45).

Относительная площадь экспрессии Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 46.

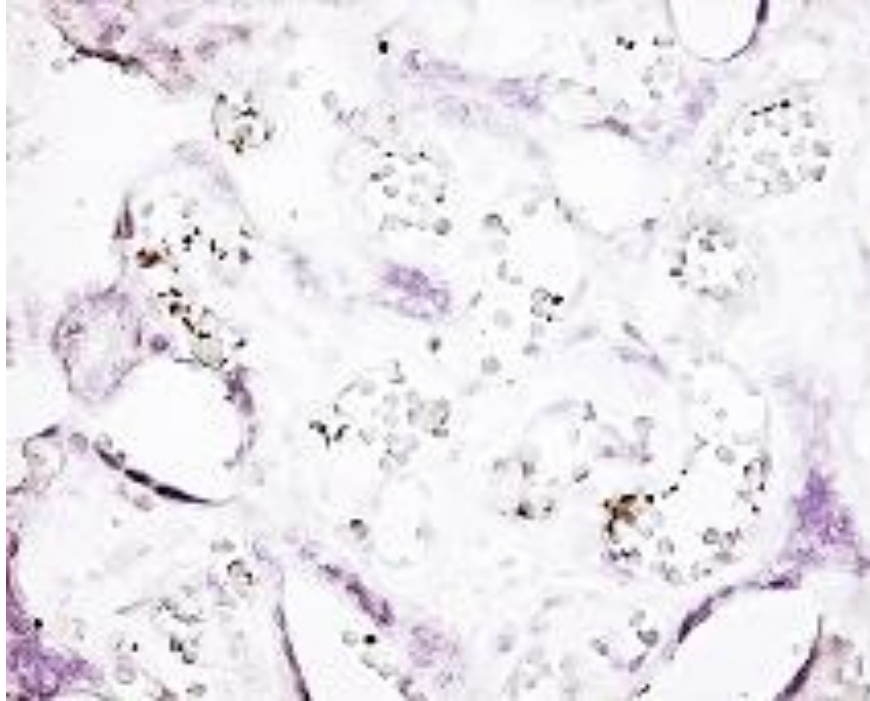


Рисунок 45 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, ув. 400

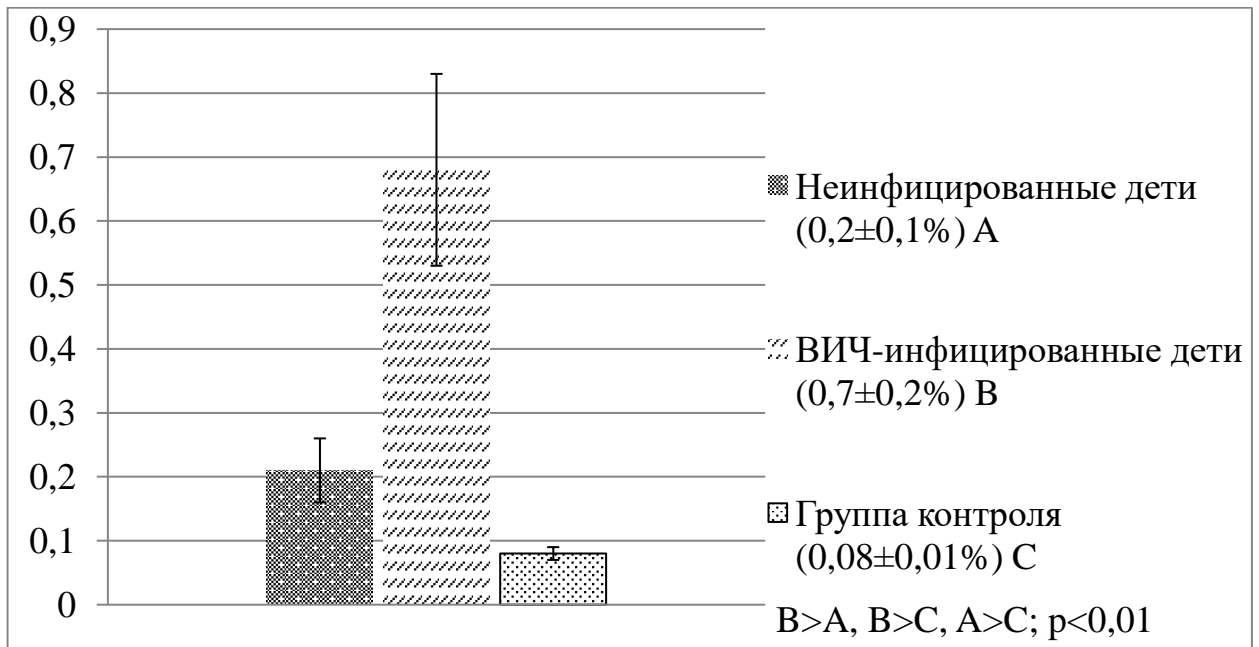


Рисунок 46 – Относительная площадь экспрессии (%) Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

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 (рис. 47).

Относительная площадь экспрессии FasL в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на рисунке 48. 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 – $4,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$).

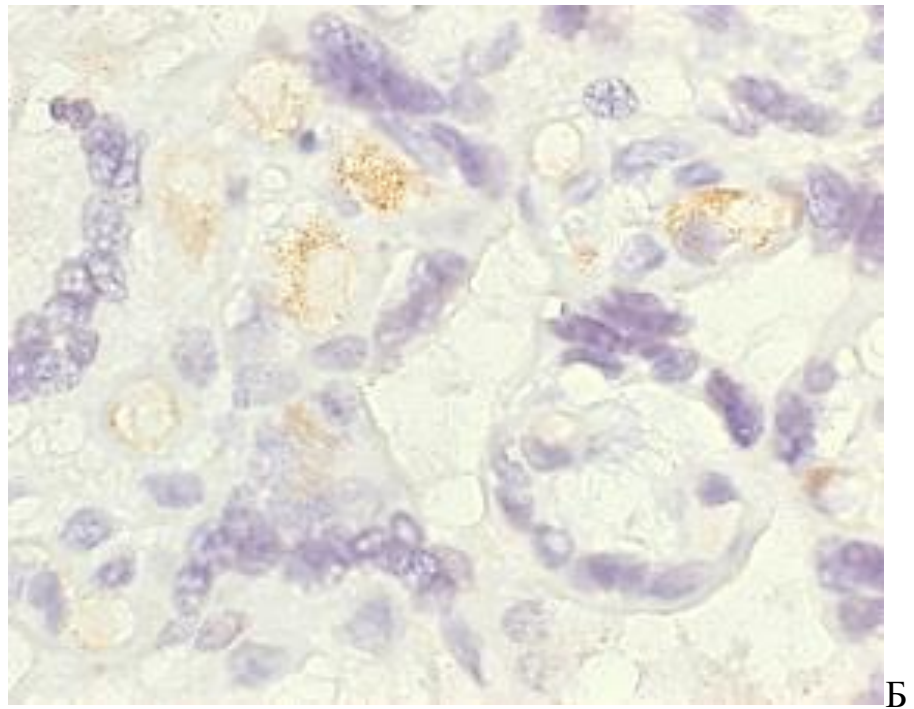
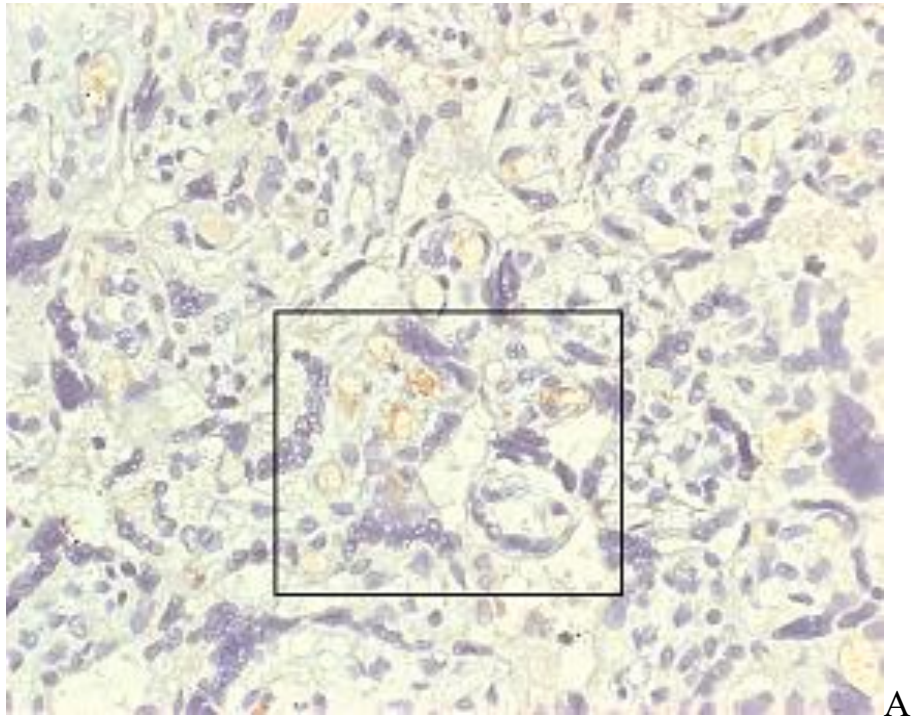


Рисунок 47 – Экспрессия FasL клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

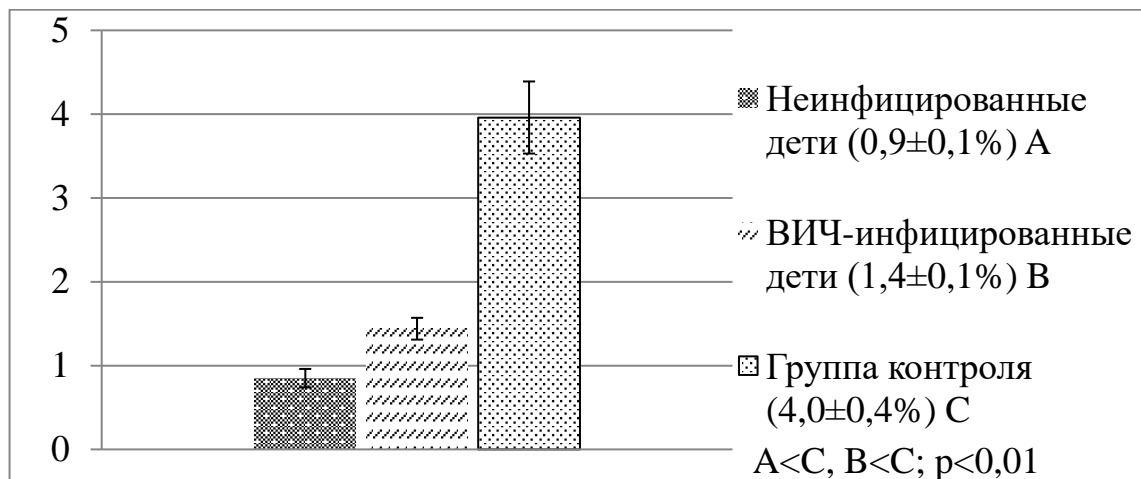
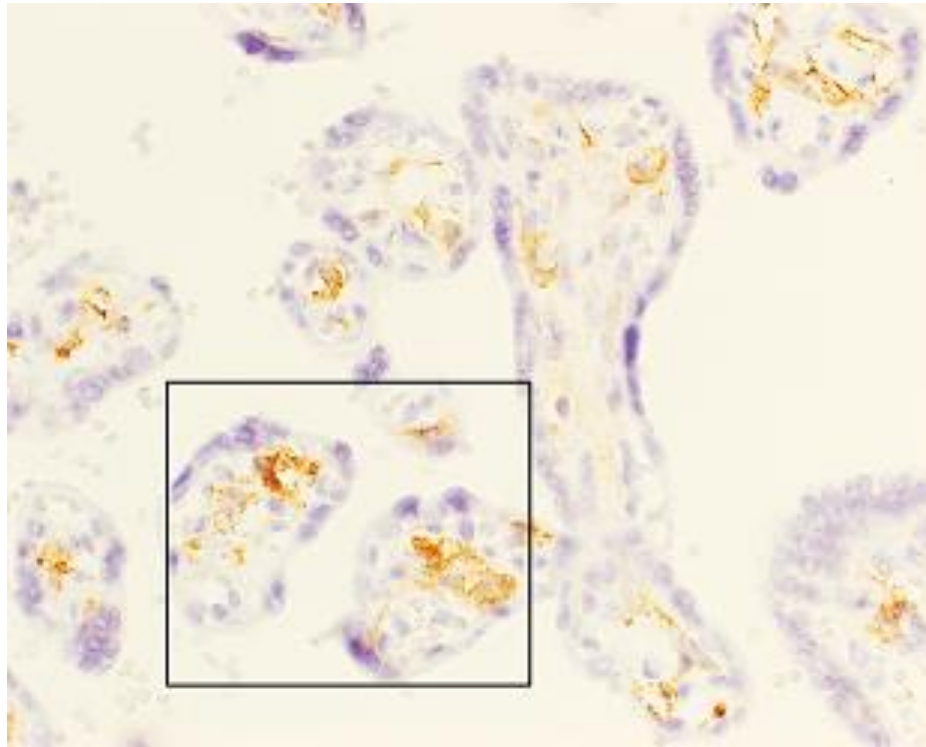


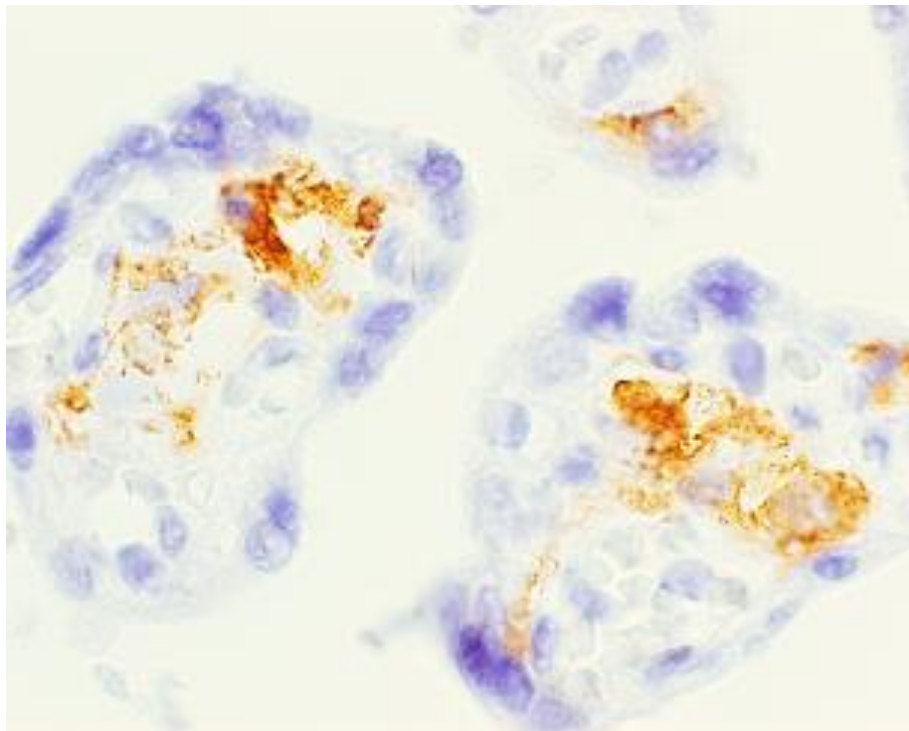
Рисунок 48 – Относительная площадь экспрессии (%) FasL в плацентах группы ВИЧ–инфицированных женщин и группы контроля

Экспрессия маркера макрофагов CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов (рис. 49). Относительная площадь экспрессии CD14 в плацентах группы ВИЧ–инфицированных женщин представлена на рисунке 50.

Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии CD14 в плацентах группы ВИЧ–инфицированных женщин при отсутствии вертикальной передачи ВИЧ 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 – $2,8 \pm 0,1\%$ ($p < 0,01$).



А



Б

Рисунок 49 – Экспрессия CD14 в плацентарных макрофагах при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование,

А – ув. 400; Б – ув. 1000

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления отмечено, что в плацентах из подгруппы IA (рис. 51) 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 (рис. 52) отмечен дисбаланс между про– и антиангиогенными факторами в сторону значительного усиления экспрессии антиангиогенного фактора TGF- β 1.

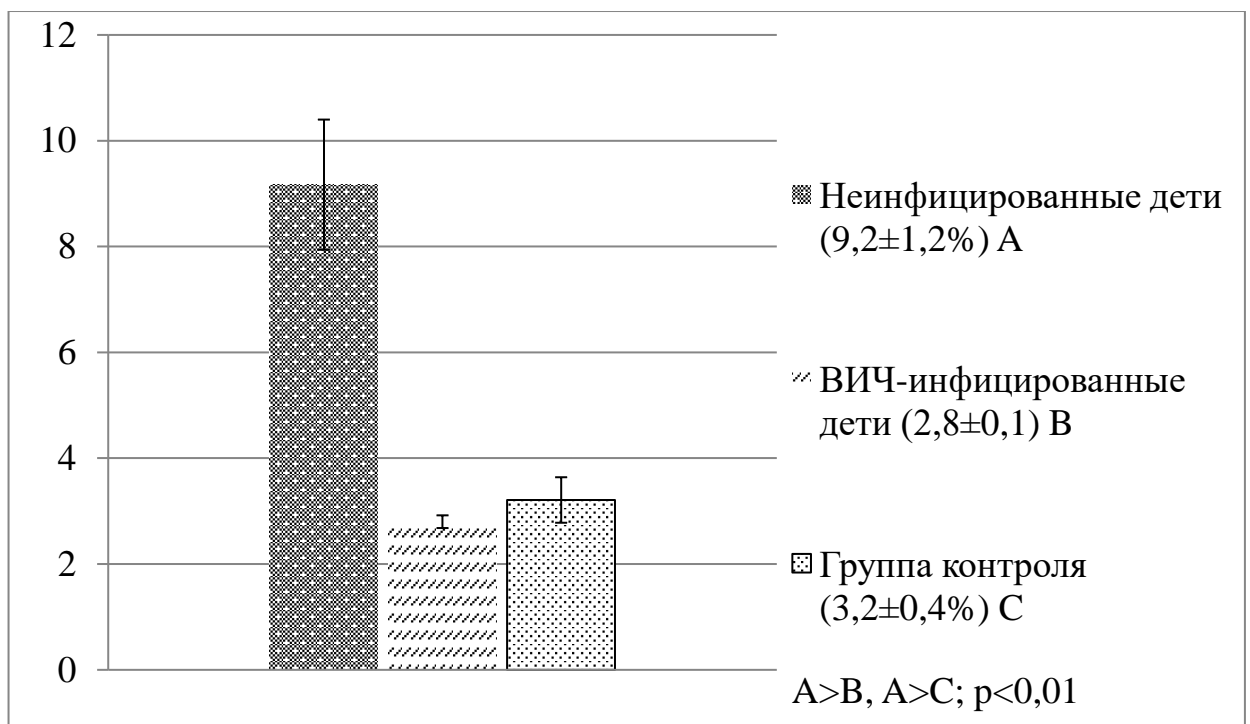


Рисунок 50 – Относительная площадь экспрессии (%) CD14 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

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

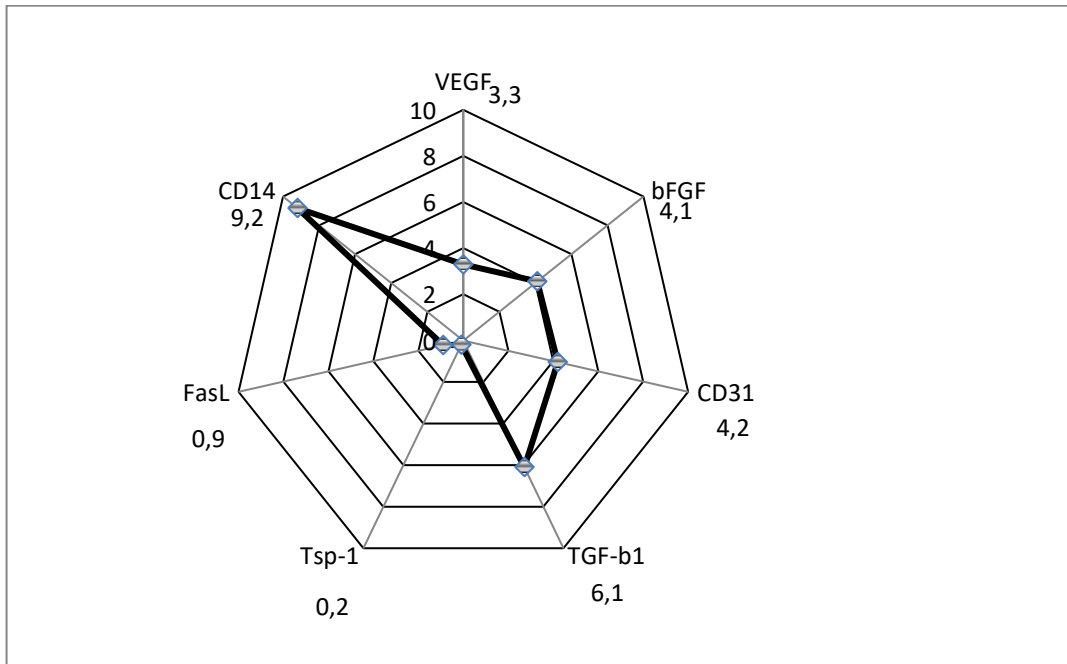


Рисунок 51 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах подгруппы с ВИЧ инфекцией при отсутствии вертикальной передачи ВИЧ

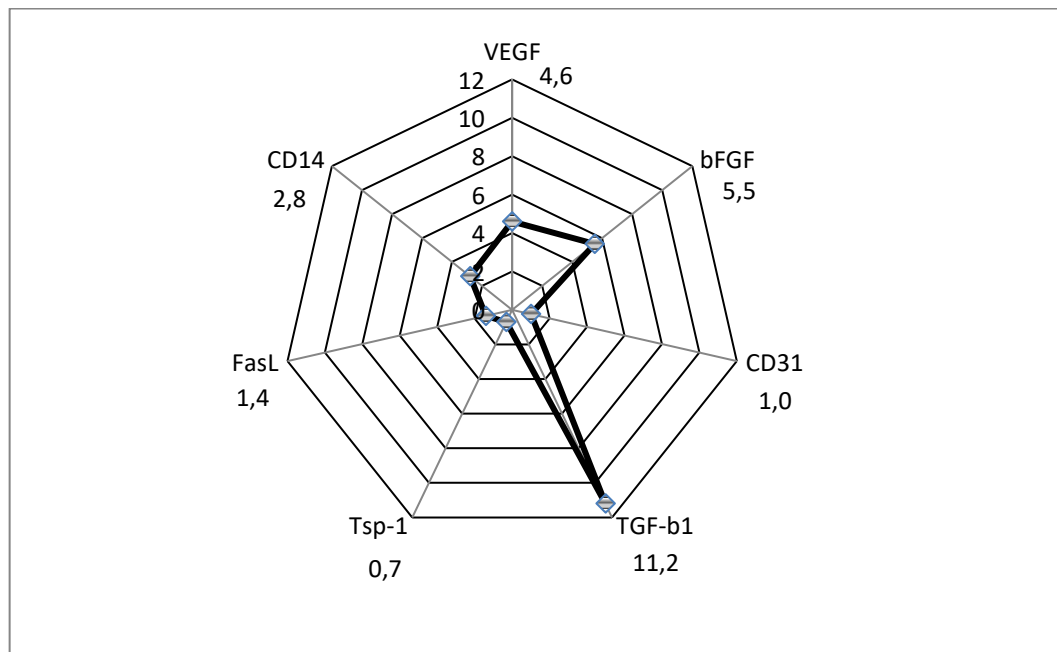


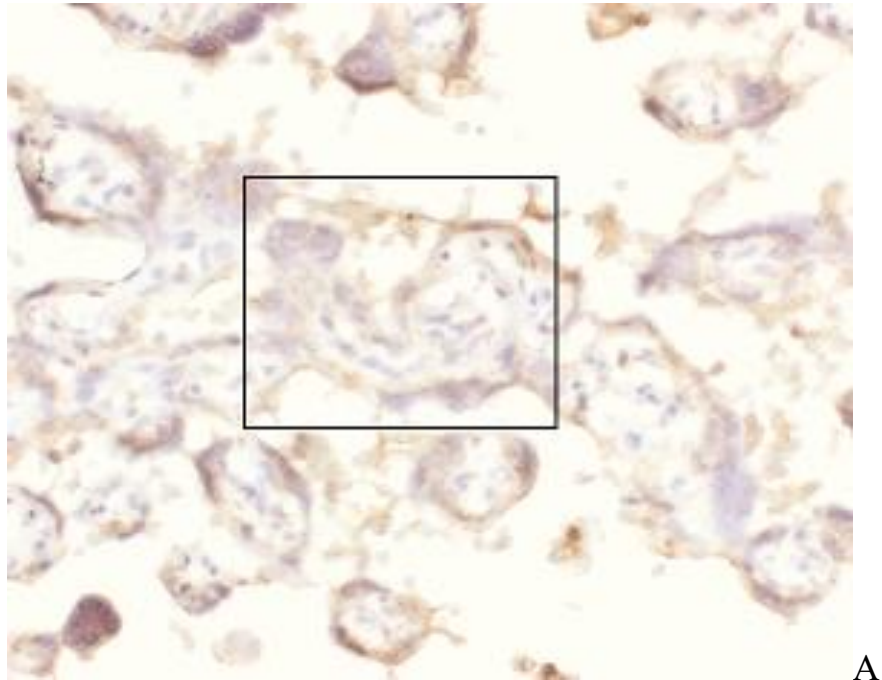
Рисунок 52 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах подгруппы с ВИЧ инфекцией при вертикальной передаче ВИЧ

3.3.3. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты в группе с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом)

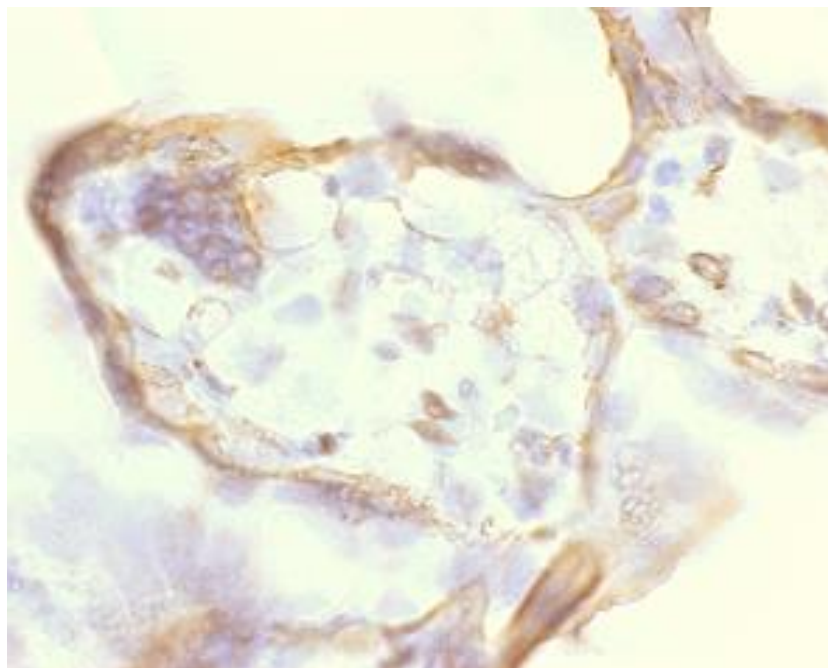
Экспрессия VEGF отмечалась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах (рис. 53). Относительная площадь экспрессии VEGF в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 54. При сравнении относительной площади экспрессии VEGF в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено 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 (рис. 55). Относительная площадь экспрессии bFGF в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 56. 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 (рис. 57). Относительная площадь экспрессии CD31 в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 58. 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.



А



Б

Рисунок 53 – Экспрессия VEGF клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование,

А – ув. 400; Б – ув. 1000

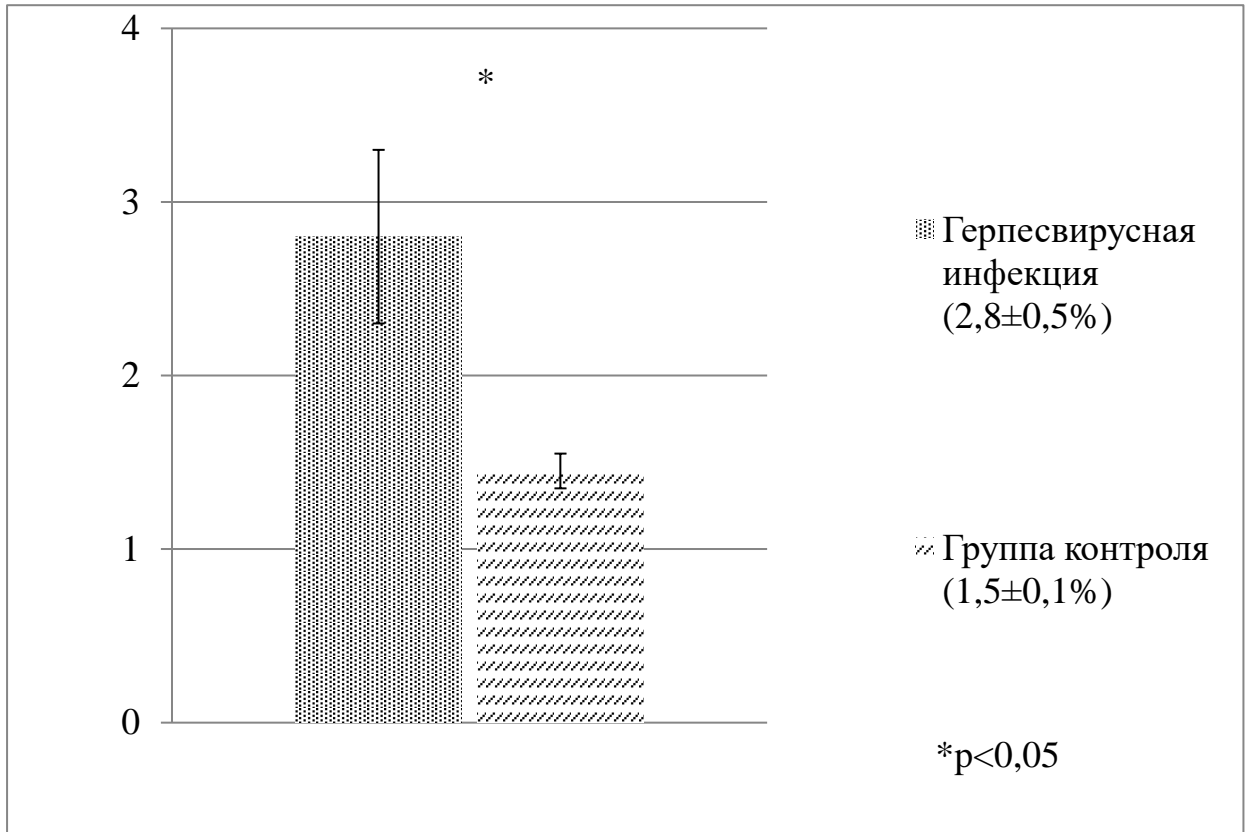


Рисунок 54 – Относительная площадь экспрессии (%) VEGF в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

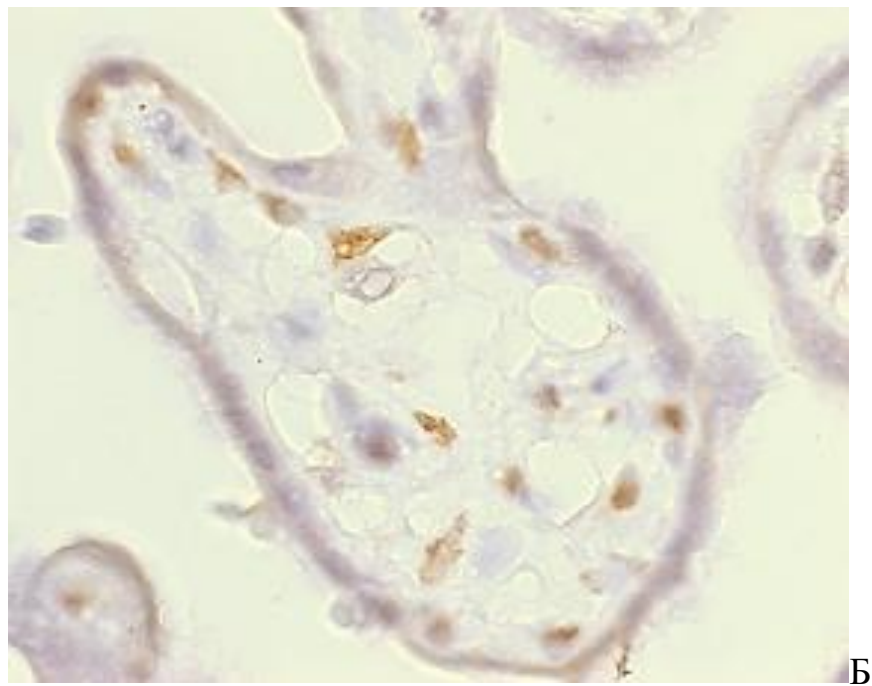
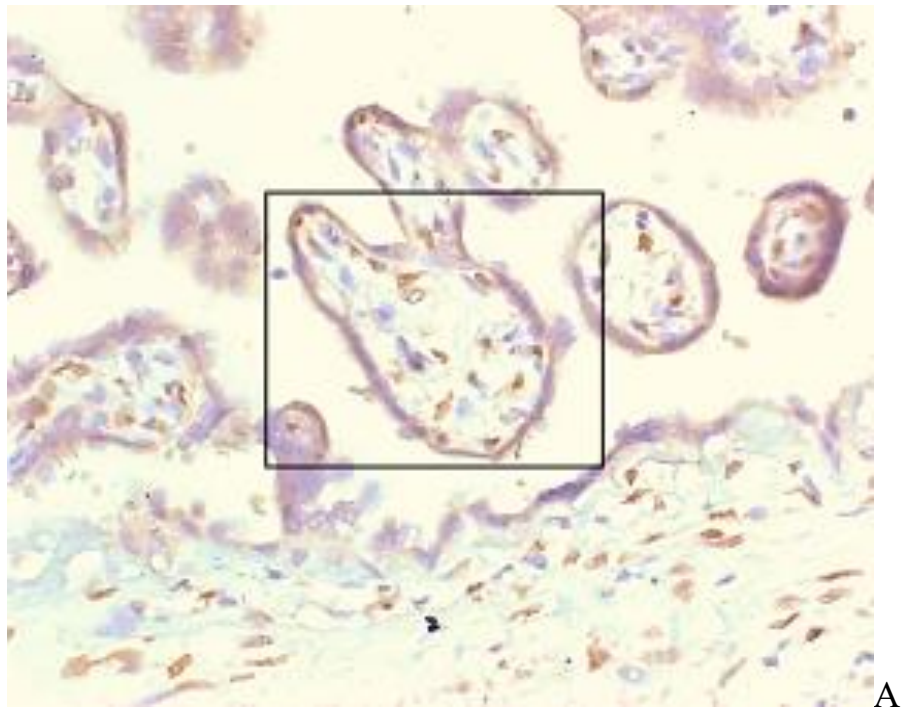


Рисунок 55 – Экспрессия bFGF клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

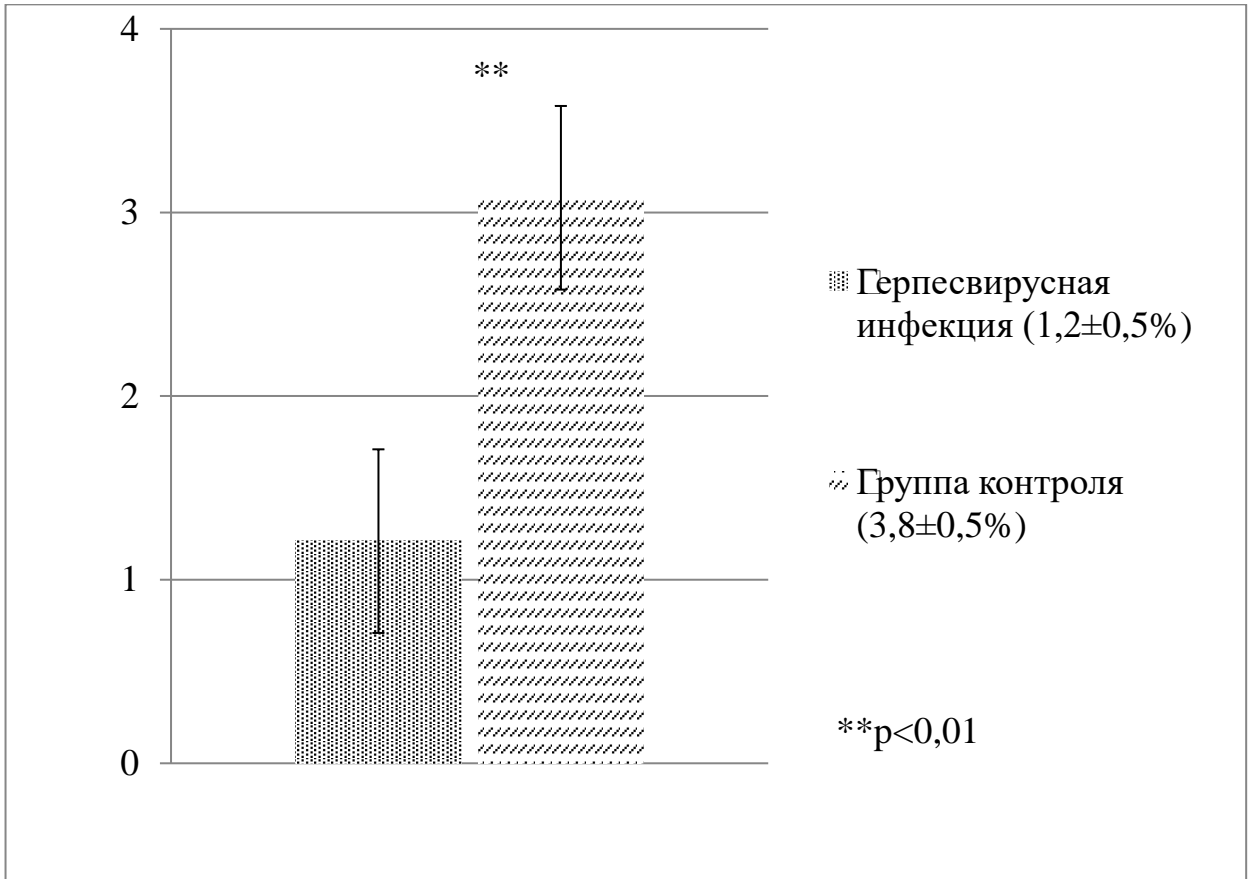


Рисунок 56 – Относительная площадь экспрессии (%) bFGF в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

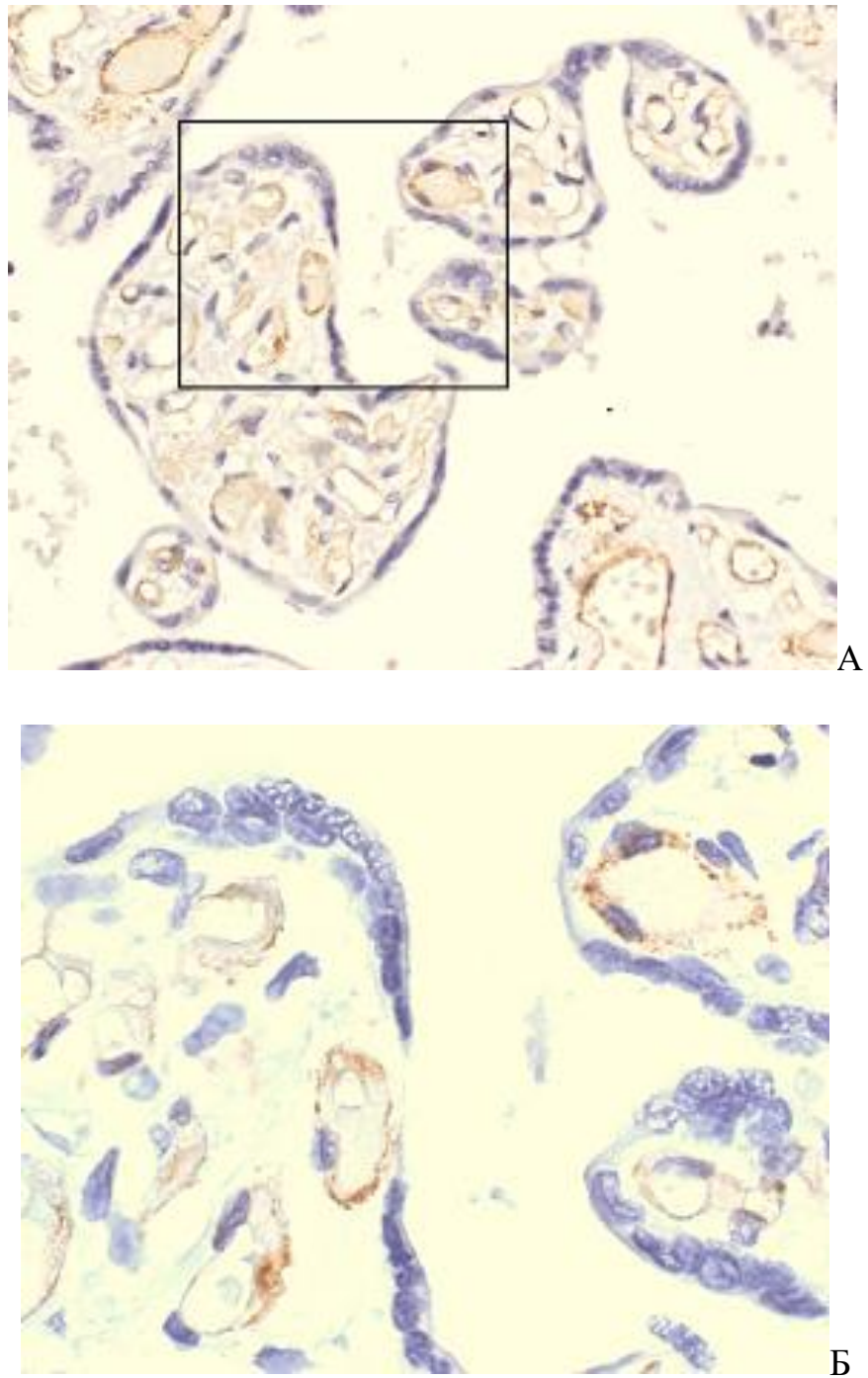


Рисунок 57 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование,
А – ув. 400; Б – ув. 1000

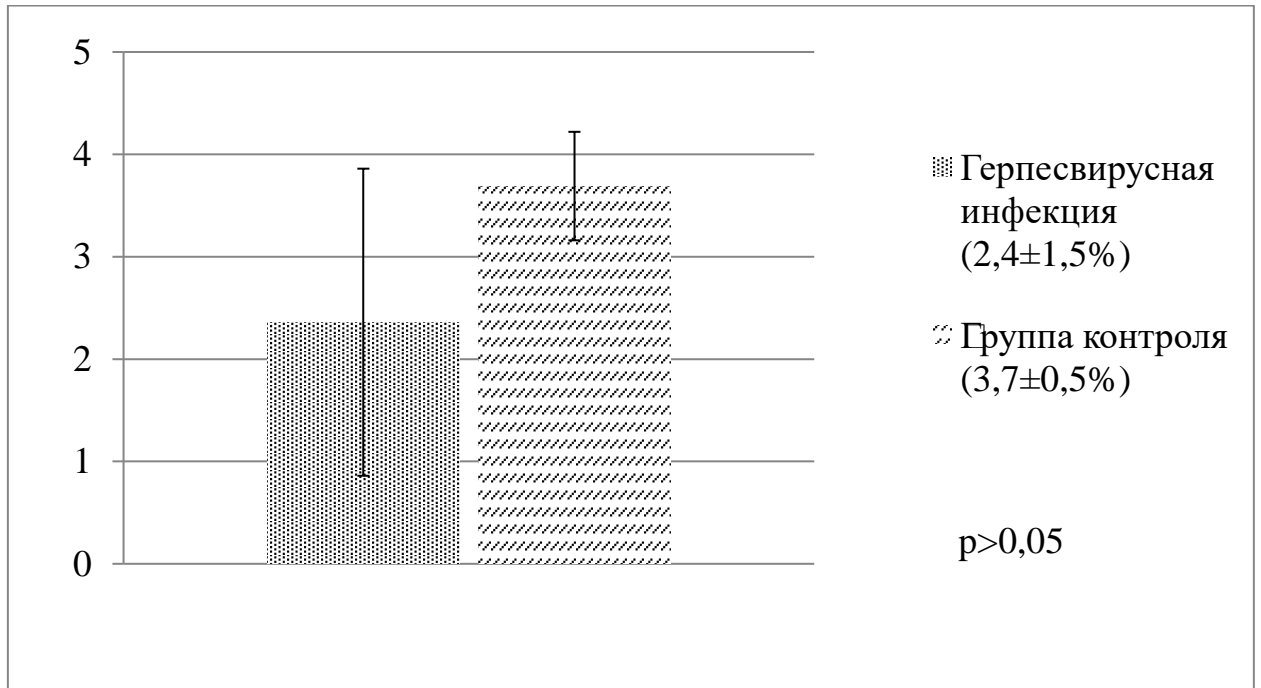


Рисунок 58 – Относительная площадь экспрессии (%) CD31 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона (рис. 59). Относительная площадь экспрессии TGF- β 1 в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 60.

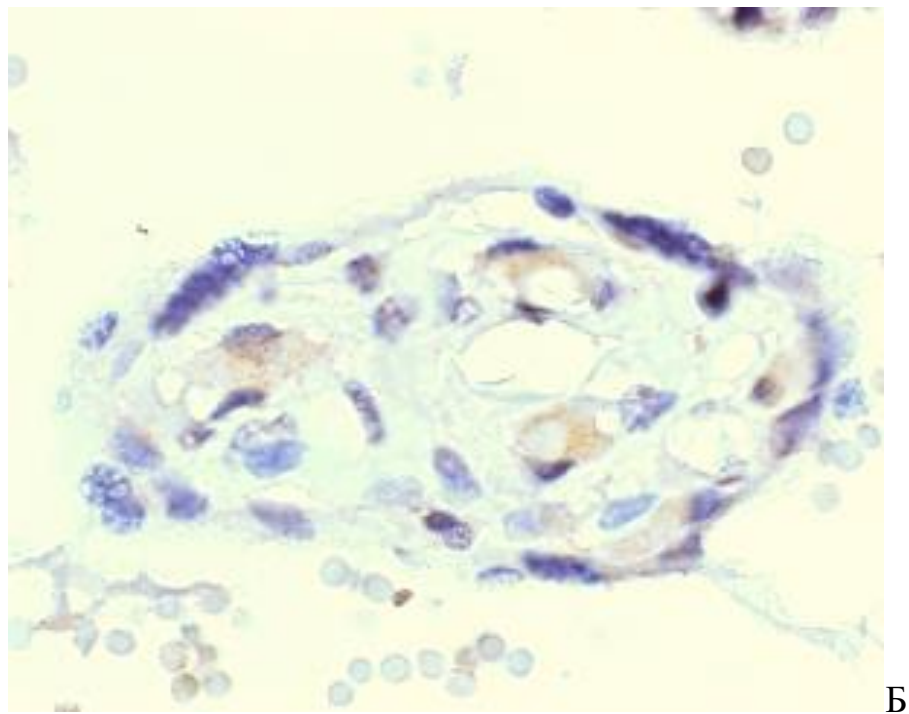
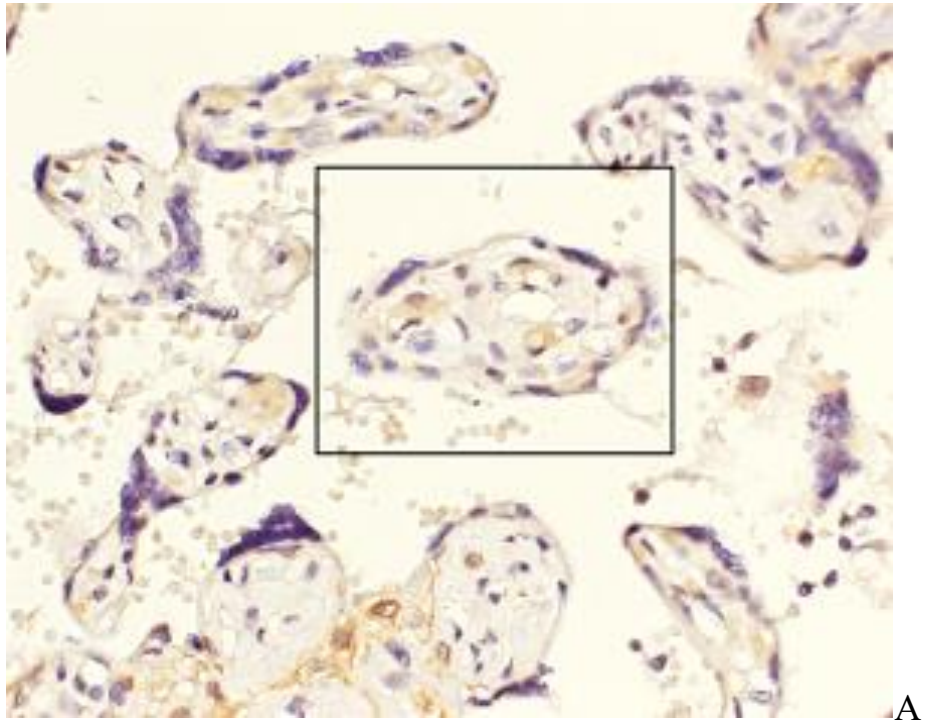


Рисунок 59 – Экспрессия TGF- β 1 клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

При сравнении относительной площади экспрессии TGF- β 1 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля статистически значимых различий не выявлено.

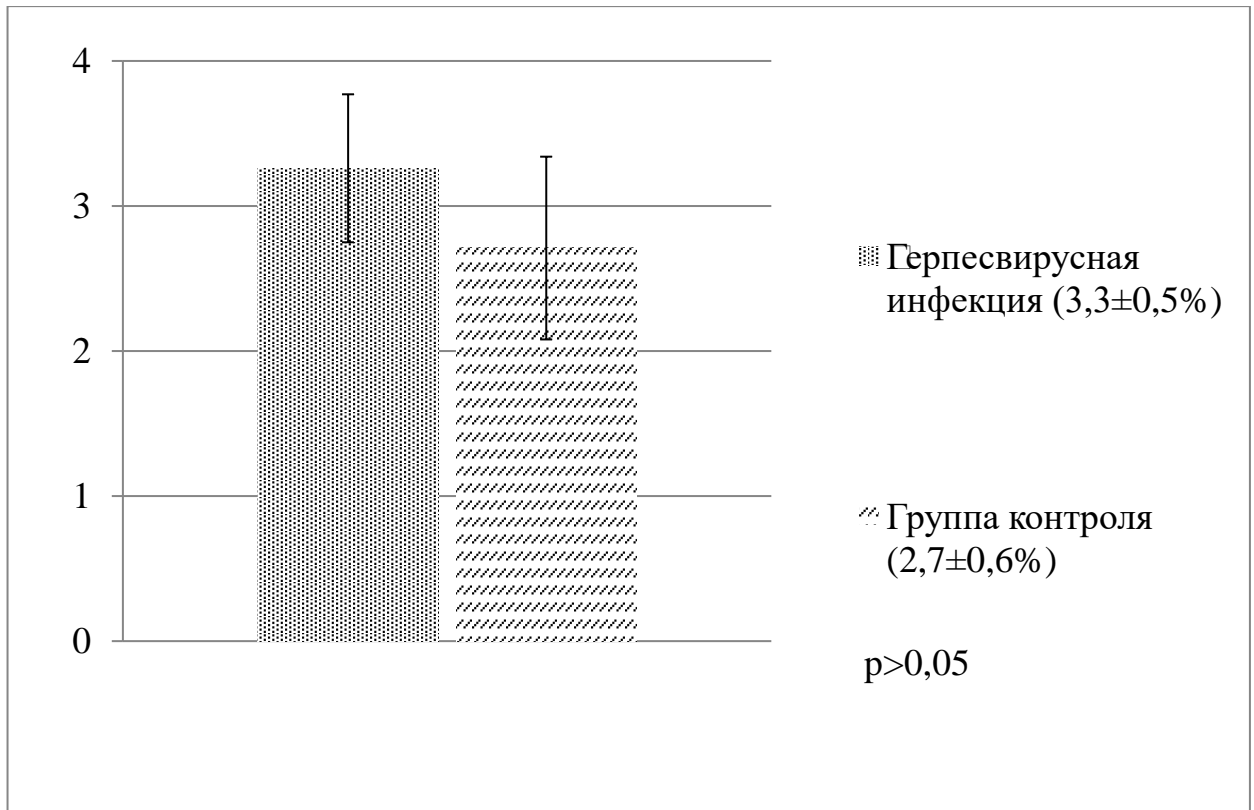


Рисунок 60 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- β 1 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран (рис. 61). Относительная площадь экспрессии Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 62.

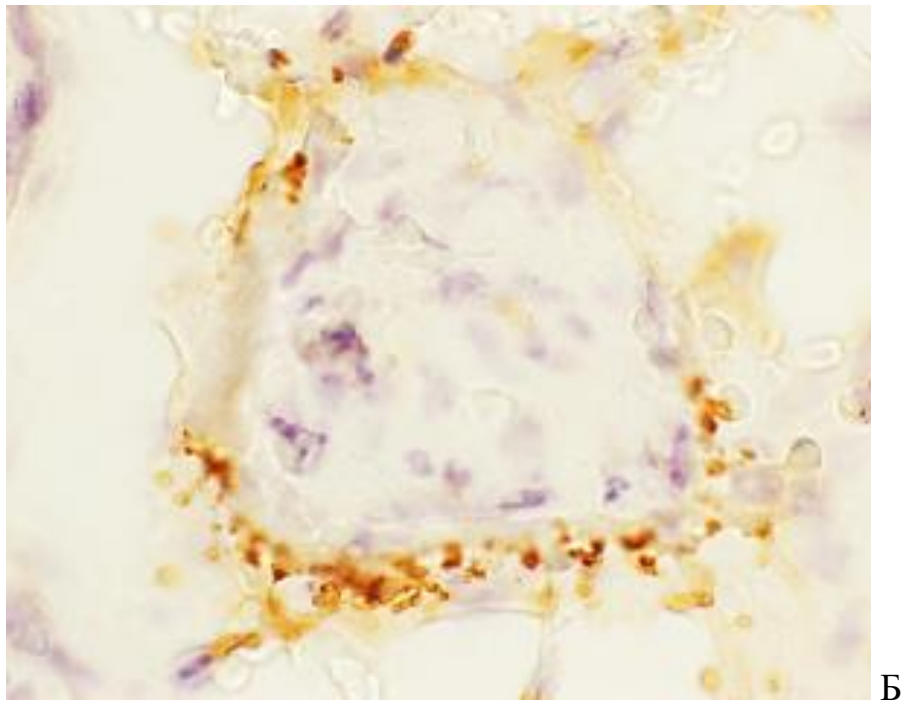
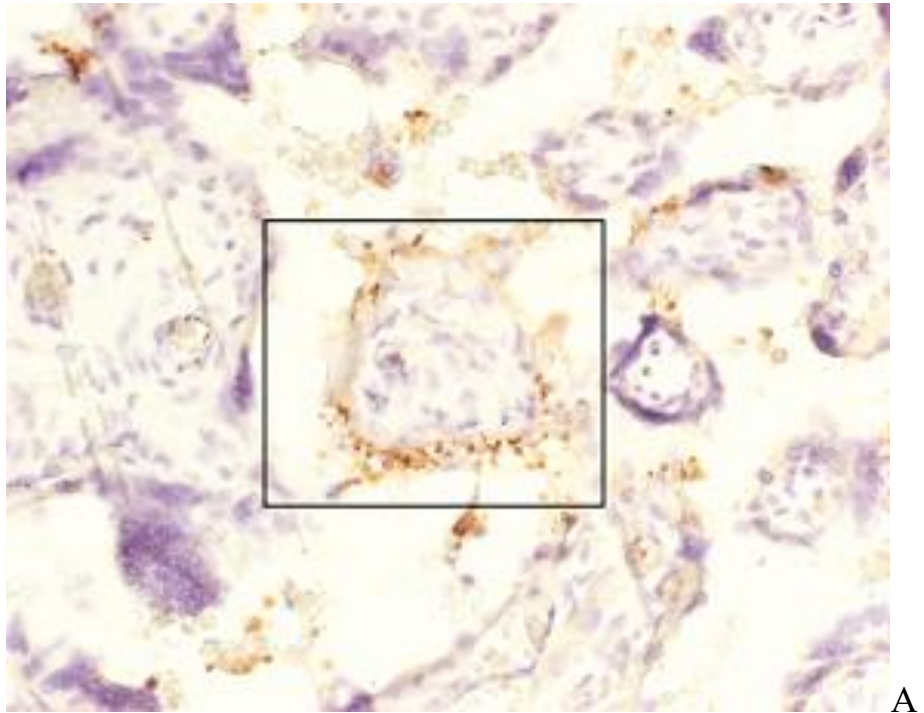


Рисунок 61 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

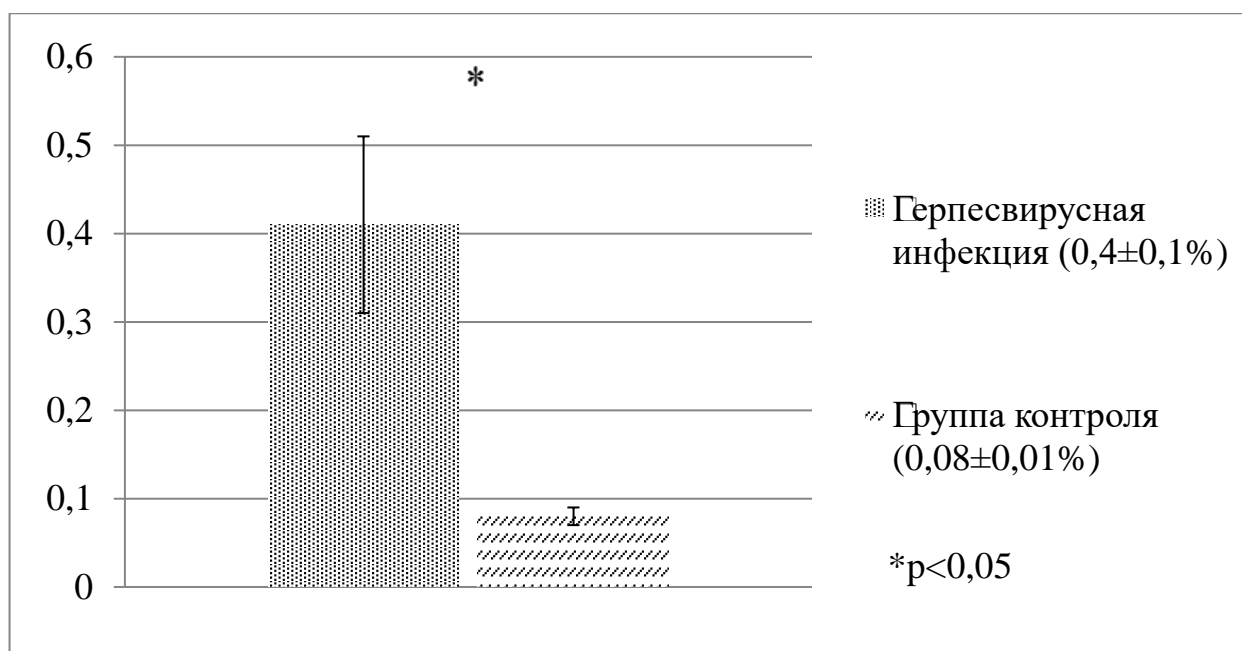


Рисунок 62 – Относительная площадь экспрессии (%) Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

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 (рис. 63). Относительная площадь экспрессии FasL в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 64.

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 (рис. 65). Относительная площадь экспрессии CD14 в плацентах при герпетической инфекции представлена на рисунке 66.

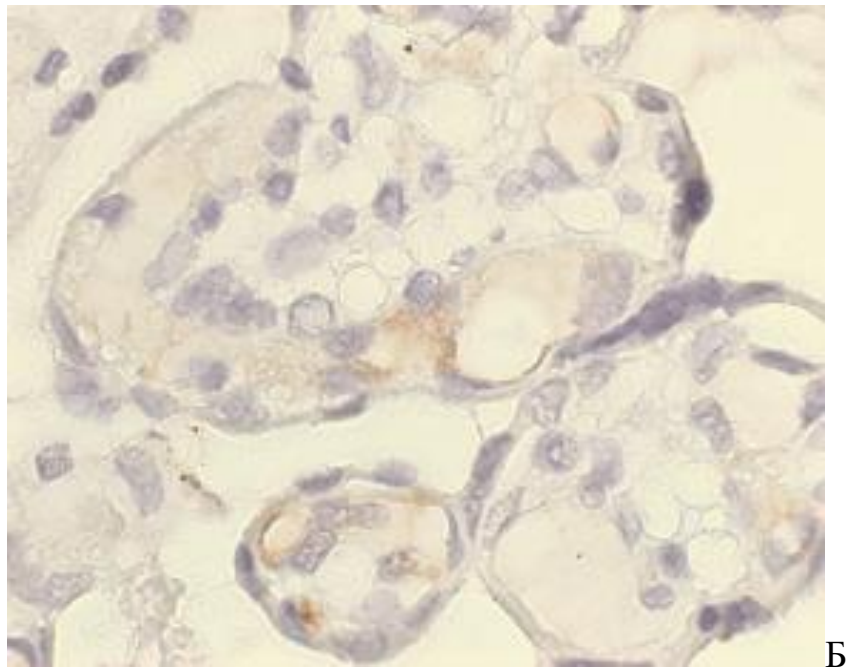
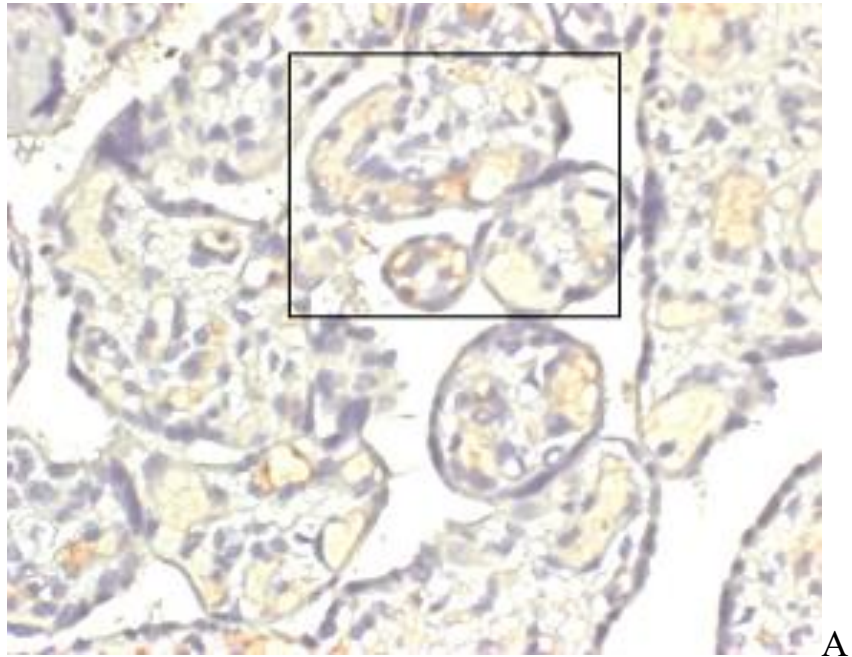


Рисунок 63 – Экспрессия FasL клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

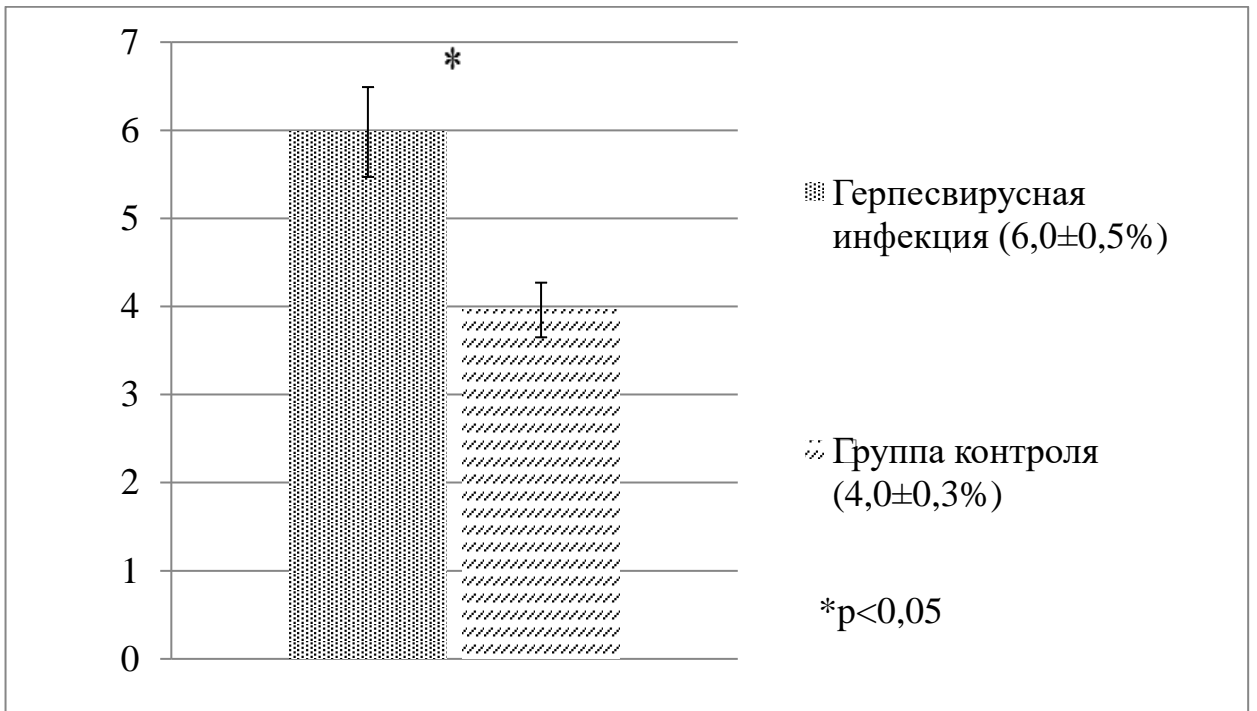


Рисунок 64 – Относительная площадь экспрессии (%) FasL в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

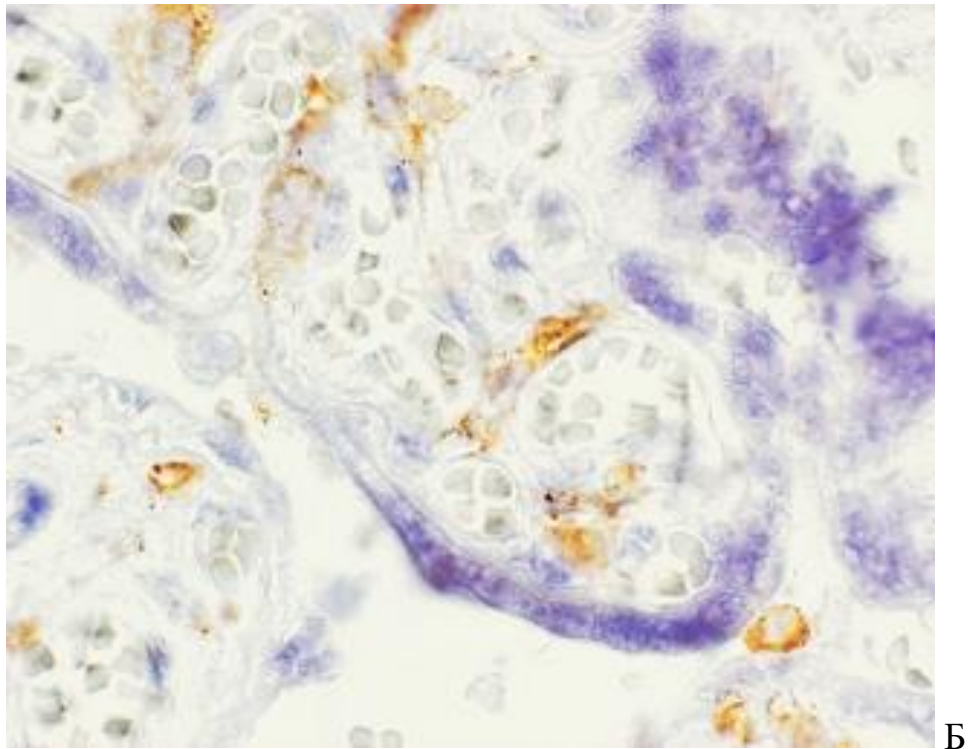
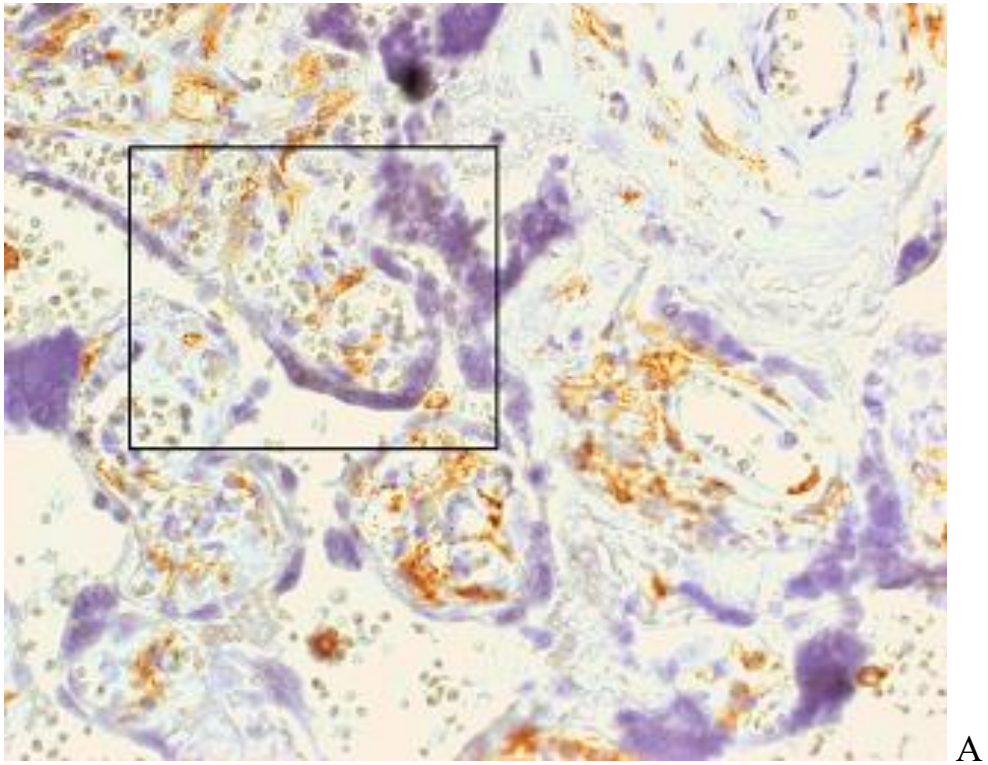


Рисунок 65 – Экспрессия CD14 плацентарными макрофагами при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование,

А – ув. 400; Б – ув. 1000

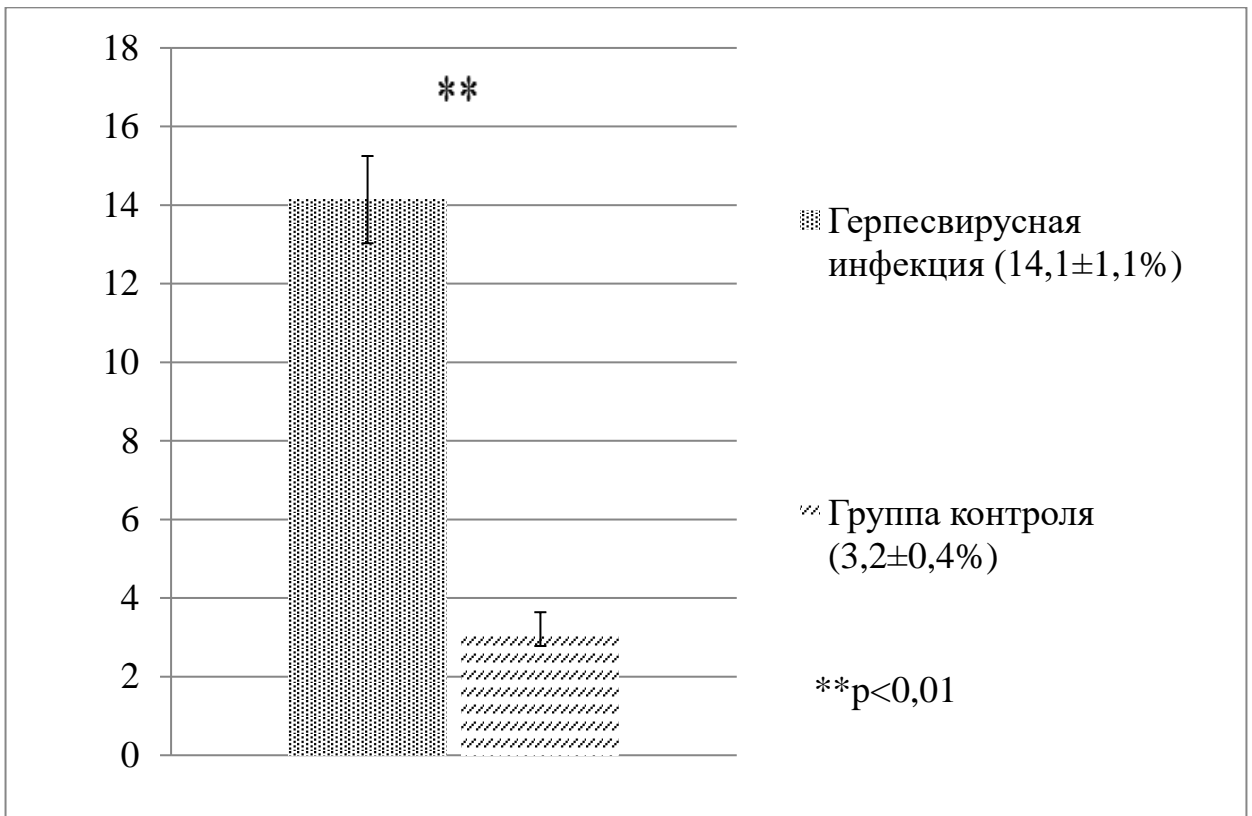


Рисунок 66 – Относительная площадь экспрессии (%) CD14 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

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 (рис. 67) отмечено угнетение факторов ангиогенеза и активация фактора апоптоза FasL и макрофагов.

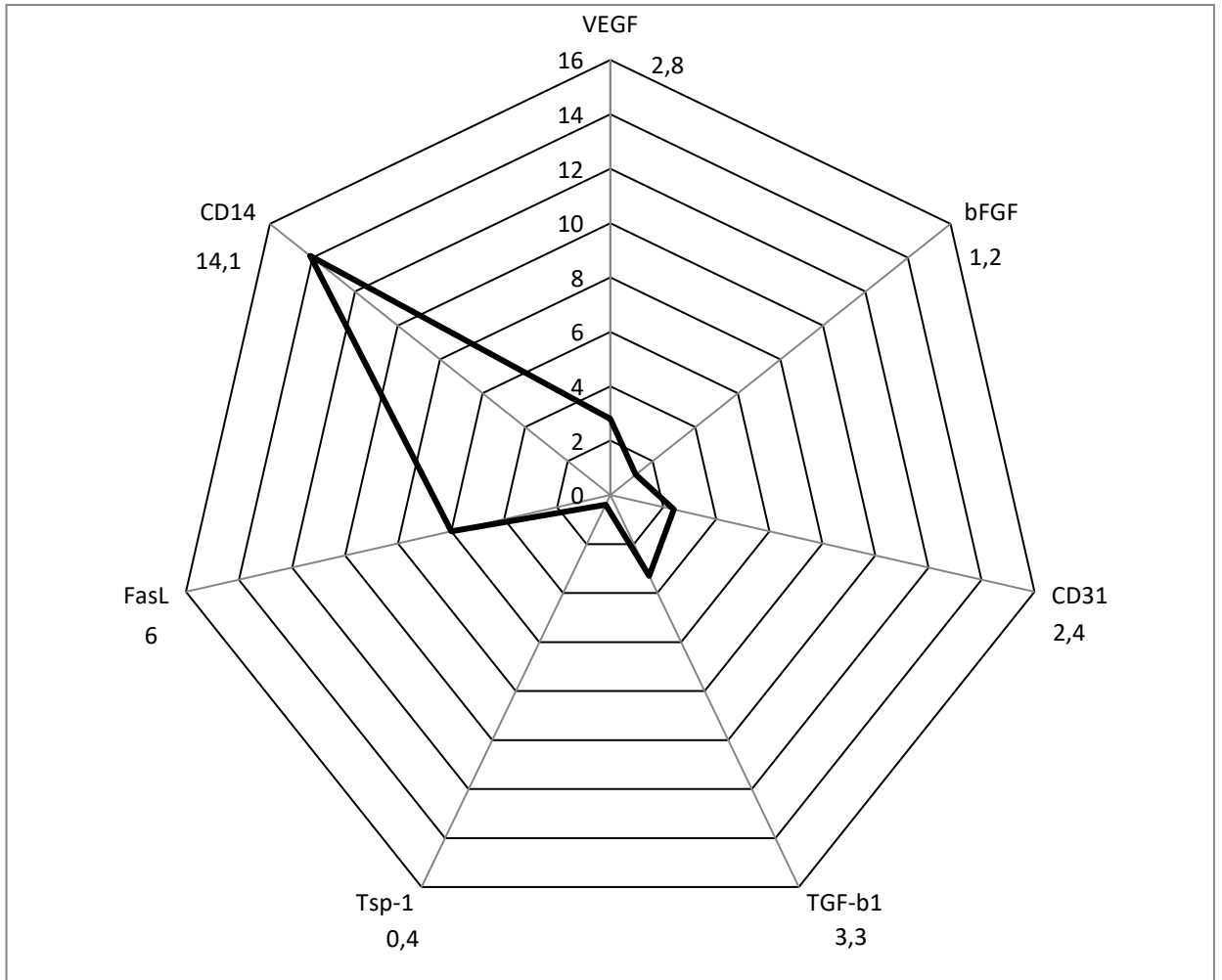


Рисунок 67 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в группе плацент с герпетической инфекцией

Заключение

Жизнеугрожающими патологическими состояниями в педиатрии являются, прежде всего, инфекционно–токсические, обусловленные внутриутробной инфекцией. Для неё характерны как высокий процент смертности, особенно в перинатальном периоде, так и глубокая инвалидность, обусловленная хроническими заболеваниями и врождёнными пороками развития.

Понятие «внутриутробные инфекции» в большинстве случаев включает в себя лишь клинически манифестные формы заболевания, проявившиеся в раннем неонатальном периоде. Это обстоятельство отчасти объясняет скромный интерес к этой проблеме у многих, особенно зарубежных исследователей. С наличием или отсутствием клинических проявлений связано разграничение терминов «инфицирование», «инфекционный процесс», «инфекция», «инфекционная болезнь», что, однако, не может являться достаточным дифференцировочным критерием. Более важным, с теоретической точки зрения, является выявление и оценка степени повреждения, прямо или косвенно связанного с воздействием биологического агента, и разнообразные ответные реакции макроорганизма. Это, в полной мере, возможно лишь при использовании самого широкого спектра электронно–микроскопических, биохимических, иммунологических, молекулярно–биологических методов и реально не осуществимо в практической работе. Важным, с нашей точки зрения, является представление о чрезвычайно широком спектре вариантов взаимодействия между макро– и микроорганизмом, обусловленном очень большим количеством факторов с обеих сторон, а также возможности изменения проявлений болезни под влиянием разнообразных внешних воздействий. В научных публикациях на сегодняшний день высказываются разные точки зрения о достоверности этиологической верификации инфекционного процесса. Часто постулируется обязательность использования современных молекулярно–биологических

методов – полимеразной цепной реакции и гибридизации *in situ*. Опыт научной школы А. В. Цинзерлинга позволяет утверждать, что совпадение данных хотя бы двух традиционных методов (гистологическое, иммунофлюоресцентное, серологическое исследование) даёт достоверные результаты. В частности, ценную для клиницистов информацию позволяют получить, особенно при скрининговых исследованиях, исследования материала с использованием гистологического и/или цитологического метода.

Вместе с тем, применение одного молекулярно–биологического метода (например, качественной полимеразной цепной реакции для диагностики цитомегалии) может привести к гипердиагностике. Вопросы взаимодействия микро– и макроорганизма на молекулярном уровне имеют исключительно большое теоретическое значение, однако выявление минимальных количеств возбудителя в тканях и жидкостях новорождённого не может служить достоверным основанием ни для постановки диагноза соответствующей этиологии, ни для назначения этиотропного лечения, особенно современными цитотоксичными противовирусными препаратами. Следует помнить, 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.

Важно заметить, что не всякое поражение плаценты и экстраплацентарных оболочек сопровождается развитием внутриутробной инфекции. Большинство детей рождаются жизнеспособными, доношенными и даже клинически здоровыми. Поэтому изучение плаценты, в частности – её компенсаторных реакций, защитных функций, в том числе и специфических иммунных, является обязательным. Следует отметить, что данных по этому вопросу имеется недостаточно, а морфологических работ немного.

Острые инфекционные заболевания у матери в большинстве случаев протекают с гематогенной диссеминацией возбудителей в различные органы, в том числе – плаценту. При этом, гематогенная инфекция плаценты и плода является недостаточно изученной проблемой. Она сопровождается выработкой как специфических, так и неспецифических факторов резистентности. Иммуноглобулины G беспрепятственно проходят через плацентарный барьер, в то время как иммуноглобулины М им задерживаются. Материнский интерферон сквозь интактный плацентарный барьер не проникает.

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 (Надеев А. П., 2014). 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.

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 клинико–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 ВИЧ–инфекции отмечена высокая частота выявления морфологических признаков восходящей бактериальной интраамниотической инфекции –

гнойных хориоамнионитов, мембранитов, субхориальных виллузитов. В наблюдениях, где дети не были инфицированы ВИЧ (76 случаев), в плацентах и экстраплацентарных 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.

На нашем материале при инфекционной патологии в плацентах во всех случаях выявлялись признаки хронической плацентарной недостаточности с выраженными в различной степени неспецифическими инволютивно–дистрофическими изменениями и острыми циркуляторными расстройствами. В то же время, И. Н. Волощук (2002) отмечает небольшой вклад воспалительной патологии в развитие плацентарной недостаточности. Плацентарная недостаточность характеризуется высокой частотой патологии ворсинчатого хориона, определяющей нарушение эффективности обменных процессов между кровью матери и плода.

К признакам, характеризующим собственно плацентарное звено плацентарной недостаточности, относятся патологические варианты строения ворсинчатого дерева, степень васкуляризации ворсин, стенозирующая патология сосудов стволочных ворсин, тромбоз артерий стволочных ворсин (Волощук И. Н., 2002). Представляется, что развитие плацентарной недостаточности в меньшей степени связано с активно протекающим воспалительным процессом, но при этом быть обусловленным косвенным влиянием биологических возбудителей на процессы созревания плаценты, прежде всего – ангиогенеза фетальных сосудов.

Для эпидемии ВИЧ характерным, в частности, стало двукратное увеличение числа беременных с продвинутыми стадиями ВИЧ–инфекции (4–я стадия заболевания) и необходимостью начала высокоактивной антиретровирусной терапии, что определило важность медико–психологического сопровождения и поддержания приверженности к терапии после родов. Достоверно выросло число ВИЧ–инфицированных беременных с

вирусным гепатитом С и анемиями, осложняющими течение беременности, увеличивающими риск перинатального инфицирования, и требующим дополнительного наблюдения и своевременной коррекции лечения. В Российской Федерации при проведении мероприятий, предотвращающих инфицирование плода в перинатальном периоде, показатель вертикальной передачи ВИЧ не превышает 2,0%, в то же время, в Санкт–Петербурге он составляет 0,6%.

Для дальнейшего снижения перинатальной передачи ВИЧ–инфекции необходимо учитывать социально–демографический, репродуктивный и эпидемиологический анамнез ВИЧ–инфицированных женщин в разные периоды их жизни с последующей разработкой и обоснованием комплекса профилактических мероприятий.

Целевой показатель UNAIDS WHO – «искоренение вертикальной передачи»: по стандартам ВОЗ передача считается «виртуально» ликвидированной, если ее величина менее 2,0%. Но абсолютного предотвращения вертикальной передачи ВИЧ достичь не удаётся. Причиной этого является, в частности, морфофункциональное состояние ВИЧ–инфицированной плаценты, особенно в условиях коморбидности. Среди причин перинатального инфицирования наиболее значимыми являются: высокий уровень РНК ВИЧ в крови матери перед родами, отсутствие химиопрофилактики при беременности, в родах и у новорождённых. Сопутствующими факторами передачи ВИЧ от матери к ребенку стали высокая частота преждевременных родов и длительного безводного промежутка.

По данным А. В. Самариной (2014), основными факторами перинатального заражения являются: высокое содержание РНК ВИЧ в крови матери накануне родов, отсутствие химиопрофилактики при беременности, в родах и у новорождённых, большая доля беременных–наркопотребительниц.

В нашем исследовании группа ВИЧ–инфицированных беременных, заразивших детей ВИЧ, характеризуется высокой частотой преждевременных родов и длительного безводного промежутка.

Морфологических исследований, посвящённых сравнению состояния плаценты в условиях реализованного и нереализованного внутриутробного инфицирования при ВИЧ–инфекции в литературе нет. В настоящем исследовании было показано, что при реализации внутриутробного инфицирования при ВИЧ–инфекции резко снижается содержание CD14+ макрофагов. Точная трактовка этого факта затруднена, но можно предположить, что при ВИЧ–инфекции макрофаги играют не только роль «троянского коня», но и несут определённые защитные функции. Гетерогенность реакции со стороны различных макрофагальных популяций нуждается в дальнейшем изучении.

Несмотря на своевременную верификацию диагноза, не все беременные женщины получают АРТ в должном объёме, что влечет за собой специфическое вирусное поражение плаценты с формированием плацентарной недостаточности и, следовательно, высокий риск инфицирования плода. Значительно повышает вероятность перинатальной передачи вируса ко–инфекция: сочетание ВИЧ с герпетической инфекцией, вирусными гепатитами, хроническими урогенитальными заболеваниями.

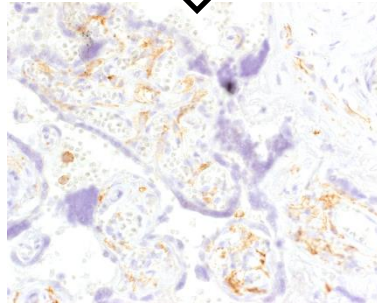
В данной работе было впервые показано, что при ВИЧ инфекции, как при реализованном, так и нереализованном внутриутробном инфицировании отмечается нарушение баланса между проангиогенными (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенными (TGF- β 1, Tsp-1) факторами в пользу последних, что лежит в основе диссоциированного созревания ворсин и хронической плацентарной недостаточности. Это перекликается с данными исследования Волощук И. Н. (2002), где отмечено, что при хронической гипоксии плода выявляется статистически достоверное уменьшение уровня васкуляризации ворсинчатого дерева. Терминальные ворсинки содержат мелкие, узкие, немногочисленные капилляры. При варианте недифференцированных

промежуточных ворсин отмечено, в частности, снижение концентрации VEGF, а при варианте хаотичных склерозированных ворсин – статистически значимое повышение концентрации VEGF (Волощук И. Н., 2002).

Для выявления ВИЧ в тканях наиболее широко используется ИГХ реакция с определением антигена р24. При соблюдении протокола исследования положительная реакция позволяет надежно документировать внутриклеточную репликацию вируса. Следует, однако, помнить, что в случаях хронического течения верифицированной ВИЧ инфекции с преобладанием интегрированных форм вируса эта реакция закономерно оказывается отрицательной. В связи с этим можно констатировать, что как по нашим, так и литературным данным наиболее часто удается верифицировать наличие ВИЧ в плацентарных макрофагах. Вместе с тем антиген р24 иногда удается выявить и в клетках трофобласта. Вполне возможно, что истинная частота нахождения ВИЧ в этих клеточных популяциях ещё выше, учитывая многочисленные публикации последнего десятилетия о том, что появлению синцитиотрофобласта человечество обязано интеграции в геном фрагментов нуклеиновых кислот ретровирусов.

Таким образом, при ВИЧ–инфекции в плацентах отмечается структурное изменение синцитиокапиллярной мембраны в сочетании с функциональными нарушениями в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах. Плацентарная недостаточность при ВИЧ–инфекции развивается по плацентарно–мембранному типу. Схема поражения плаценты при ВИЧ–инфекции может быть представлена следующим образом (рис. 68).

Вирус иммунодефицита человека



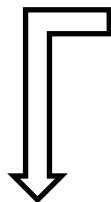
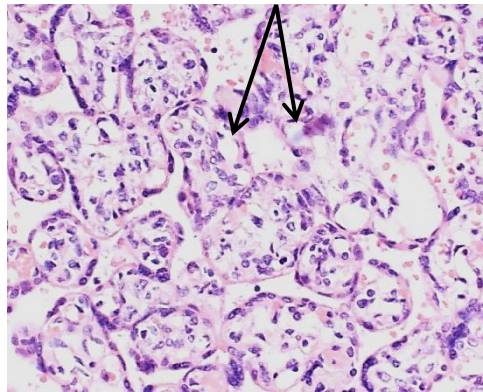
Вовлечение в процесс CD14+ плацентарных макрофагов



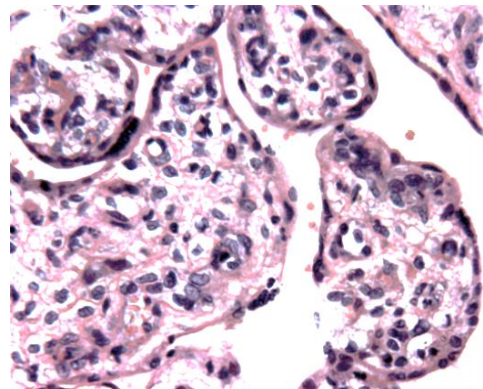
Усиление экспрессии TGF- β 1, Tsp-1



повреждение синцитиокапиллярной мембраны



Нарушение проницаемости синцитиокапиллярной мембраны



Результат: плацентарно-мембранный тип недостаточности плаценты

Рисунок 68 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при ВИЧ-инфекции

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 ИГХ, 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 А. В., Цинзерлинг В. А., 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. Наши данные свидетельствуют,

что при герпетической инфекции ведущей является характерная специфическая воспалительная реакция против возбудителя и индукция апоптоза в клетках–мишенях, заражённых вирусом. 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 нарушению созревания плаценты и формированию хронической плацентарной недостаточности.

Весьма знаменательно и констатированное нами достоверное усиление экспрессии FasL при герпетической инфекции как по отношению к группе контроля, так и ВИЧ–инфекции. 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.

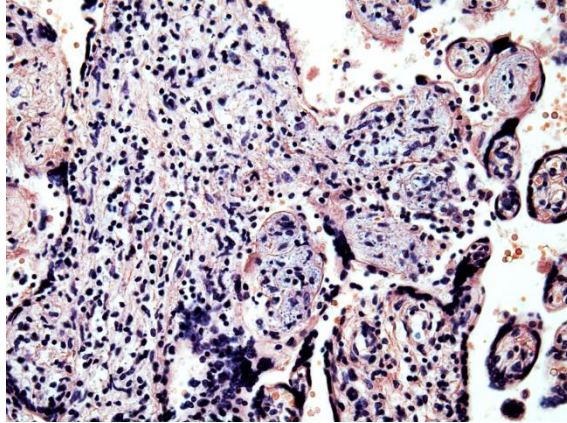
В группу герпетических поражений нами наряду с обусловленными вирусами простого герпеса был включен и ряд наблюдений цитомегаловирусной инфекции. Несмотря на некоторые характерные клинические и морфологические особенности ЦМВ инфекции у новорождённых детей, изменения в плаценте, связанные с представителями 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 69.

Вирусы герпеса



Разрушение синцитиотрофобласта

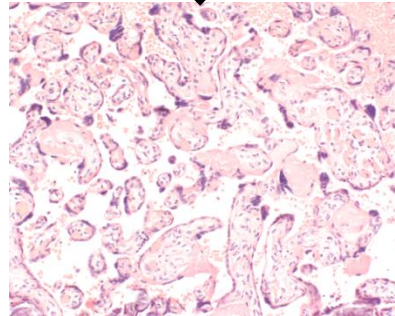


Нарушение ангиогенеза:

снижение экспрессии проангиогенных факторов VEGF и bFGF;

усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1;

усиление экспрессии FasL – активация апоптоза.



Активация плацентарных макрофагов



Перивиллёзное отложение фибриноида

Результат: трофобластный тип недостаточности плаценты

Рисунок 69 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при герпетической инфекции

Выводы:

1. В плаценте и внеплацентарных оболочках выявляется высокая частота инфекционных поражений: признаки восходящей амниотической инфекции встречаются 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 отмечаются в 31,4% случаев.
2. Существует корреляция 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 ВИЧ-инфицированных матерей в клетках плацент определяется присутствие ВИЧ. При реализованной вертикальной передаче отмечается высокая частота ассоциации ВИЧ с восходящей амниотической инфекцией, которую следует рассматривать, как предиктор внутритробного инфицирования плода ВИЧ.
4. В плаценте при ВИЧ-инфекции у матери при отсутствии вертикальной передачи ВИЧ выражен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- β 1 (относительная площадь экспрессии $6,1 \pm 1,3\%$), Tsp-1 (относительная площадь экспрессии $0,2 \pm 0,1\%$) и снижения экспрессии FasL (относительная площадь экспрессии $0,9 \pm 0,1\%$). В плаценте при ВИЧ-инфекции у

матери и реализованной вертикальной передаче ВИЧ происходит дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- β 1 (относительная площадь экспрессии $11,2\pm 3,6\%$), Tsp-1 (относительная площадь экспрессии $0,7\pm 0,2\%$) и снижения экспрессии FasL (относительная площадь экспрессии $1,4\pm 0,1\%$).

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 инфекционных поражениях плаценты выражена реакция плацентарных макрофагов, причём при герпетической инфекции относительная площадь маркеров макрофагов максимально выражена – относительная площадь экспрессии CD14 составила $14,1\pm 1,1\%$. При ВИЧ-инфекции у матери и реализованной вертикальной передаче ВИЧ выявлено значительное уменьшение числа CD14+ клеток с относительной площадью экспрессии CD14 – $2,8\pm 0,1\%$.
7. При ВИЧ-инфекции в плаценте происходит структурное изменение синцитиокапиллярной мембраны в сочетании с функциональными нарушениями в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах. При ВИЧ-инфекции типом плацентарной недостаточности является плацентарно-мембранный.
8. При герпетической инфекции ведущей является специфическая воспалительная реакция против возбудителя и индукция апоптоза в клетках-мишенях, заражённых вирусом. При герпесвирусной инфекции выявлен трофобластный тип плацентарной недостаточности.

Практические рекомендации

1. При морфологическом исследовании плаценты и экстраплацентарных оболочек необходимо обращать внимание на изменения, характерные для повреждения вирусами (вирусный децидуит, плацентит). Поражения при ВИЧ-инфекции проявляются гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин, а также инфильтрацией плаценты иммунокомпетентными клетками. Гистологически определяются группы незрелых ворсин с отёчной стромой и крупными клетками с просветленными ядрами. В децидуальной ткани выявляются многочисленные симпластические структуры, как правило, с крупными просветленными ядрами. Типичные «герпетические» клетки имеют крупные размеры, в ядре выявляется бесструктурное базофильное включение, окружённое ободком просветления. Клетки могут подвергаться некрозу, ядра их распадаются. Вокруг очагов некроза располагаются лимфоплазмочитарные инфильтраты. Цитомегаловирусное поражение проявляется как очаговым, так и диффузным виллузитом. В ворсинчатом хорионе обнаруживаются как острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией, так и склероз ворсин. В ворсинах в большей степени повреждается строма, нежели трофобласт и синцитиальные узелки. Характерной является лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация, особенно вблизи сосудов. В отдельных наблюдениях в клетках стромы ворсин отмечается гигантоклеточный метаморфоз 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 необходимо проводить иммуногистохимическую верификацию флогогенного агента с использованием специфических антител к белку p24 ВИЧ, вирусам простого герпеса I и II типов и цитомегаловирусу.
3. Для оценки 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.

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 СОКРАЩЕНИЙ

- Абс. – абсолютное число
- АРТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- г–э – окраска гематоксилином и эозином
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путём
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ПИН – потребители инъекционных наркотиков
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- рис. – рисунок
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита
- ув. – увеличение
- ХПН – хроническая плацентарная недостаточность
- ХУГИ – хронические урогенитальные инфекции
- ЦМВ – цитомегаловирус

bFGF – фактор роста фибробластов (основной)

CMV – цитомегаловирус

HIV – вирус иммунодефицита человека

HSV – вирус простого герпеса

IFN – интерферон/–ы

Ig – иммуноглобулин/–ы

IL – интерлейкин/–ы

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1

TORCH – акроним: Toxoplasma–other–Rubella–Cytomegalovirus–Herpes

Tsp-1 – тромбоспондин 1

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

VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, А. В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / А. В. Агафонова, В. В. Васильев, Н. В. Рогозина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 1. – С.8–14.
2. Аржанова, О. Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громько. – СПб.: ООО «Издательство Н–Л», 2001. – 32 с.
3. Аржанова, О. Н. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Т. А. Плужникова [и др.]; под. ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд–во Н–Л, 2013. – 2–е изд. перераб. и доп. – 80 с.
4. Аскарлова, С. В. Влияние герпетической инфекции на морфологию хориальной ткани и состояние тромбоцитов у беременных / С. В. Аскарлова, С. Н. Султанов // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С.90–95.
5. Беляков, Н. А. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под. ред. Н. А. Белякова, Н. Ю. Рахманиной, А. Г. Рахмановой. – СПб., Вашингтон: БМОЦ, 2012. – 600 с.
6. Бурячковский, Э. С. Иммуноморфологические особенности плаценты при ВИЧ–инфекции / Э. С. Бурячковский // Патология. – 2011. – Т. 8, № 1. – С.22–25.
7. Быстрицкая, Т. С. Плацентарная недостаточность / Т. С. Быстрицкая, В. П. Луценко, Д. С. Лысяк, В. П. Колосов. – Благовещенск, 2010. – 136 с.
8. Веревкина, Е. В. Дифференцированный подход к диагностике и профилактике плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес–вирусной инфекции: Автореф. дис. канд. мед. наук / Е. В. Веревкина. – Челябинск, 2009. – 22 с.

9. Викулов, Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико–социальное значение / Г. Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С.35–40.
10. Виноградова, Т. Н. Информационный бюллетень «ВИЧ–инфекция в Санкт–Петербурге по состоянию на 01.01.2022г.» / Т. Н. Виноградова [и др.] // chrome–extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.hiv–spb.ru/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%202021%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%20%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82,%20%D0%B8%D1%81%D0%BF..pdf
11. Волощук, И. Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: Автореф. дис. д–ра. мед. наук / И. Н. Волощук. – Москва, 2002. – 48 с.
12. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – СПб.: Грааль, 2002. – 448 с.
13. Горленко, А. В. Клинико–лабораторные особенности осложнений беременности и родов при ВИЧ–инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Горленко. – Челябинск, 2005. – 23 с.
14. Жидкова, М. Л. Значение исследований фето–плацентарного комплекса лабораторными методами в диагностике инфекционной патологии новорождённых / М. Л. Жидкова, Б. И. Глуховец, И. Б. Глуховец, А. А. Шрайбер, С. А. Шрайбер // Мать и дитя в Кузбассе. – 2007. – № 1. – С.10–12.
15. Жидкова, М. Л. Использование метода флюоресцирующих антител для установления этиологического фактора при инфекционном поражении плода и последа в наблюдении мертворождения /

- М. Л. Жидкова // Труды IV съезда Российского общества детских патологов. – Выборг, 2010. – С.247–251.
16. Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck: ДАКО / Пер. с англ. под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
 17. Информационный бюллетень «ВИЧ–инфекция в Санкт–Петербурге по состоянию на 01.01.2016 г.» <http://www.hiv-spb.ru/assets/docs/ib/Informacionnyj%20bjulleten'%20CSPID%20za%202015%20god.pdf>
 18. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / Под ред. В. А. Исакова / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
 19. Исаков, В. А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // Клиническая Медицина. – 2015. – Т. 93, № 4. – С.16–24.
 20. Квиткина, И. Г. Профилактика и ранняя диагностика плацентарной недостаточности у беременных с герпес–вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Г. Квиткина. – Челябинск, 2009. – 19 с.
 21. Климов, В. А. Нарушение продукции факторов роста при ФПН / В. А. Климов // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2009. – С.91–92.
 22. Кравченко, Е. Н. Акушерские и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ–инфицированных женщин / Е. Н. Кравченко, О. А. Яковлева, Л. В. Куклина // ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С.16–22.
 23. Краснопольский, В. И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин, С. В. Новикова [и др.] // Рос. Вестн. Акушера–Гинеколога. – 2008. – № 5. – С.87–95.

24. Кузнецов, Р. А. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности / Р. А. Кузнецов, Л. П. Перетятко, О. В. Рачкова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. – С.34–39.
25. Кузьмин, В. Н. Вирусные инфекции и беременность / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян. – М.: Дипак, 2005. – 176 с.
26. Кузьмин, В. Н. Плацентарная недостаточность при вирусных инфекциях: учебное пособие / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян, В. С. Музыкантова. – М., 2005. – 53 с.
27. Маянский, А. Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать–плод» (часть I) / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 4. – С.12–19.
28. Маянский, А. Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать–плод» (часть II) / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 5. – С.5–13.
29. Мельникова, В. Ф. Патологическая анатомия поражений последа, вызванных вирусами (респираторными и простого герпеса) и микоплазмами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / В. Ф. Мельникова. – СПб., 1992. – 37 с.
30. Мельникова, В. Ф. Концепция плацентарной недостаточности / В. Ф. Мельникова, О. А. Аксенов, Т. А. Боронина, Р. А. Насыров // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С.28–32.
31. Методические рекомендации по проведению массовых морфологических исследований последов / Под ред. проф. В. А. Цинзерлинга. – СПб, 1998. – 32 с.
32. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод. Руководство для врачей. / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
33. Милованов, А. П. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности / А. П. Милованов, Е. И.

- Фокин, Е. В. Рогова // Архив Патологии. – 1995. – Т. 57, вып. 4. – С.11–16.
34. Милованов, А. П. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А. П. Милованов, А. К. Кириченко. – Красноярск: ГОУ ВПО КГМУ, 2009. – 161 с.
35. Милованов, А. П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей) / под ред. А. П. Милованова, О. Ф. Серовой. – М.: Студия МДВ, 2011. – 216 с.
36. Мозалева, О. Л. Социально–демографические и эпидемиологические характеристики ВИЧ–инфицированных беременных женщин в Санкт–Петербурге как фактор риска перинатальной передачи ВИЧ / О. Л. Мозалева, А. В. Самарина // ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С.7–15.
37. Надеев, А. П. Печень и плацента в пери– и постнатальный периоды при патологии: клинико–экспериментальное исследование / А. П. Надеев, В. А. Шкурупий, И. О. Маринкин. – Новосибирск: Наука, 2014. – 244 с.
38. Овсянникова, Н. И. Перинатальные исходы у беременных с высоким риском внутриутробного инфицирования плода / Н. И. Овсянникова, С. Б. Крюковский, Т. И. Смирнова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С.39–41.
39. Ожиганова, И. Н. Патология плаценты (к Федеральным клиническим рекомендациям) / И. Н. Ожиганова / Библиотека патологоанатома. Научно–практический журнал им. Н. Н. Аничкова. – 2017. – Вып. 180. – 136 с.
40. Островская, О. В. Внутриутробные инфекции, клинико–морфологическая оценка современной специфической диагностики: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / О. В. Островская. – Хабаровск, 2009. – 45 с.

41. Павлова, Т. В. Клиническая и экспериментальная морфология / Т. В. Павлова, В. Ф. Куликовский, Л. А. Павлова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. – 256 с.
42. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.
43. Пантелеева, О. В. Информационный бюллетень «ВИЧ–инфекция в Санкт–Петербурге по состоянию на 01.01.2021 г.» / О. В. Пантелеева, Н. А. Бембеева, Т. М. Волкова, А. В. Пирогова, В. А. Васильева, Т. С. Куприянова // <https://www.hiv-spb.ru/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202020%D0%B3..pdf#:~:text=Q%20%D0%92%D1%81%D0%B5%D0%B3%D0%BE%20%D0%B7%D0%B0%20%D0%B2%D0%B5%D1%81%D1%8C%20%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BE%D0%B4,48%2C%20%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%E2%80%93%20679%20%D1%81%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B0%D0%B5%D0%B2>
44. Перетятко, Л. П. Плацентарные факторы антенатальной гибели плодов в III триместре беременности / Л. П. Перетятко, Л. В. Кулида // Труды IV съезда Российского общества детских патологов. – Выборг, 2010. – С.209–213.
45. Перетятко, Л. П. Роль факторов роста в формировании хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре при невынашивании / Л. П. Перетятко, О. В. Рачкова, Р. А. Кузнецов [и др.] // Труды IV съезда Российского общества детских патологов. – Выборг, 2010. – С.213–218.

46. Покровский, В. В. ВИЧ–инфекция. Информационный бюллетень № 38 / В. В. Покровский [и др.]. – М.: Федеральный центр СПИД, 2013. – 52 с.
47. Попова, И. А. Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ–инфицированных матерей: предварительные результаты / И. А. Попова, А. Г. Рахманова, В. А. Цинзерлинг // Педиатрия. – 2000. – №3. – С.26–32.
48. Пьянов, Р. П. Цитомегалия плода и плаценты / Р. П. Пьянов // Архив патологии. – 1974. – № 8. – С.79–83.
49. Радзинский, В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В. Е. Радзинского и А. П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
50. Рахманова, А. Г. Итоги и перспективы партнерских проектов по развитию службы материнства и детства при ВИЧ/СПИДе / А. Г. Рахманова // СПИД. Секс. Здоровье. – 2012. – № 1. – С.2–7.
51. Савельева, Г. М. Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева, М. В. Федорова, П. А. Клименко, Л. Г. Сичинава. – М.: Медицина, 1991. – 276 с.
52. Садова, Н. В. Внутриутробные инфекции: современное состояние проблемы / Н. В. Садова, А. Л. Заплатников, О. Ю. Шипулина, Э. А. Домонова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 5. – С.63–66.
53. Самарина, А. В. Стратегия ограничения распространения ВИЧ–инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. В. Самарина. – СПб., 2014. – 39 с.
54. Самарина, А. В. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ / А. В. Самарина, Н. А. Беляков // ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С.7–24.

55. Сердюков, С. В. Профилактика и лечение осложнений беременности при воспалительных заболеваниях гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Сердюков. – Волгоград, 2005. – 24 с.
56. Светлов, П. Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез / П. Г. Светлов // Вопр. цитологии и общей физиологии. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1966. – С. 263–274.
57. Сельков, С. А. Плацентарные макрофаги. / С. А. Сельков, О. В. Павлов. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. – 186 с.
58. Соловьева, А. С. Закономерности и механизмы изменения иммунной системы у беременных с герпес–вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. С. Соловьева. – Томск, 2006. – 37 с.
59. Соловьева, А. С. Цитокиновая регуляция системного иммунного ответа у беременных с герпес–вирусной инфекцией / А. С. Соловьева, М. Т. Луценко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С.42–44.
60. Справка: ВИЧ–инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г. // <http://www.hivrussia.org/files/spravkaHIV2014.pdf>
61. Стрижаков, А. Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С.20–25.
62. Тимохина, Е. В. Значение ангиогенных факторов роста в диагностике плацентарной недостаточности / Е. В. Тимохина, Т. В. Тарабрина // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2009. – С.213–214.
63. Тельцов, Л. П. Вивогенез и критические фазы развития человека и животных / Л. П. Тельцов, Т. А. Романова, В. А. Здоровинин, И. Р. Шашанов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 12. – С.9–12.

64. Трошина, И. Н. Клинические, функциональные и лабораторные изменения в фетоплацентарной системе при внутриутробной инфекции. критерии диагностики, прогноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Н. Трошина. – Челябинск, 2012. – 23 с.
65. Тютюнник, В. Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В. Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 18. – С.1307–1310.
66. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико–морфологических сопоставлений. Практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.
67. Цинзерлинг, В. А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 5–10.
68. Чернышева, М. Л. Современные представления о комплексной профилактике внутриутробной инфекции / М. Л. Чернышева // Вестник ТГУ. – 2014. – Т. 19, вып. 6. – С.2004–2005.
69. Щербак, В. А. Современные представления о цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / В. А. Щербак, Н. Г. Попова, Н. Н. Степанова // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С.166–174.
70. Яковлева, О. В. Акушерские проблемы у ВИЧ–инфицированных женщин / О. В. Яковлева, Т. Н. Глухова, И. Е. Рогожина // ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С.23–29.
71. Ястребова, Е. Б. Анализ клинико–эпидемиологических характеристик ВИЧ–инфицированных детей в Санкт–Петербурге / Е. Б. Ястребова, А. В. Самарина // ВИЧ–инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С.74–79.

72. Aagaard, K. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony, R. Ganu [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 237ra65.
73. Ackerman, W. 4th. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV–1 seropositive women / W. 4th. Ackerman, J. J. Kwiek // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2013. – Vol. 80, № 2. – P.90–94.
74. Adams, R. L. The immunocytochemical detection of herpes simplex virus in cervical smears – a valuable technique for routine use / R. L. Adams, D. R. Springall, M. M. Levene, T. E. Bushell // *J. Pathol.* – 1984. – Vol. 143, № 4. – P.241–247.
75. Adetokunboh, O. Eliminating mother–to–child transmission of the human immunodeficiency virus in sub–Saharan Africa: The journey so far and what remains to be done / O. Adetokunboh, M. Oluwasanu // *J. Infect. Public. Health.* – 2016. – Vol. 9, № 4. – P.396–407.
76. Aebi–Popp, K. High prevalence of herpes simplex virus (HSV)–type 2 co–infection among HIV–positive women in Ukraine, but no increased HIV mother–to–child transmission risk / K. Aebi–Popp, H. Bailey, R. Malyuta, A. Volokha, C. Thorne // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P.94.
77. Africa, C. W. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonization / C. W. Africa, J. Nel, M. Stemmet // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2014. – Vol. 11, № 7. – P.6979–7000.
78. Agren, K. The production of immunoregulatory cytokines is localized to the extrafollicular area of human tonsils / K. Agren, U. Andersson, M. Litton, K. Funa [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 116, № 3. – P.477–485.
79. Altshuler, G. The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection / G. Altshuler, P. Russell // *Curr. Top. Pathol.* – 1975. – Vol. 60. – P.64–112.

80. Amirhessami–Aghili, N. Human immunodeficiency virus type 1 infection of human placenta: potential route for fetal infection / N. Amirhessami–Aghili, S. A. Spector // *J. Virol.* – 1991. – Vol. 65, № 5. – P.2231–2236.
81. Amstutz, E. Observations on the maturation of chroionic villi in the human placenta with special reference to epithelial plates / E. Amstutz // *Acta. Anat (Basel).* – 1960. – Vol. 42. – P.12–30.
82. Antony, K. M. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain / K. M. Antony, J. Ma, K. B. Mitchell, D. A. Racusin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 5. – P.e1–16.
83. Aronoff, D. M. Placental pericytes and cytomegalovirus infectivity: Implications for HCMV placental pathology and congenital disease / D. M. Aronoff, H. Correa, L. M. Rogers, R. Arav–Boger, D. J. Alcendor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 78, № 3.
84. Arora, N. Microbial vertical transmission during human pregnancy / N. Arora, Y. Sadovsky, T. S. Dermody, C. B. Coyne // *Cell. Host. Microbe.* – 2017. – Vol. 21, № 5. – P.561–567.
85. Astill, N. Managing women who decline HIV testing in pregnancy and their infants? A multidisciplinary team guideline / N. Astill [et al.] // *HIV Med.* – 2019. – [Epub ahead of print].
86. Ategeka, J. The prevalence of histologic acute chorioamnionitis among HIV infected pregnant women in Uganda and its association with adverse birth outcomes / J. Ategeka [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 4. – P.e0215058.
87. Avanzi, S. Susceptibility of human placenta derived mesenchymal stromal/stem cells to human herpesviruses infection / S. Avanzi, V. Leoni, A. Rotola, F. Alviano [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P.e71412.

88. Backé, E. Demonstration of HIV–1 infected cells in human placenta by in situ hybridisation and immunostaining / E. Backé, E. Jiménez, M. Unger, A. Schäfer [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1992. – Vol. 45, № 10. – P.871–874.
89. Battistelli, M. Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases / M. Battistelli, S. Burattini, F. Pomini, M. Scavo [et al.] // *Microsc. Res. Tech.* – 2004. – Vol. 65, № 3. – P.150–158.
90. Beima–Sofie, K. M. Toll–like receptor variants are associated with infant HIV–1 acquisition and peak plasma HIV–1 RNA level / K. M. Beima–Sofie, A. W. Bigham, J. R. Lingappa, D. Wamalwa [et al.] // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27, № 15. – P.2431–2439.
91. Bekmukhambetov, Y. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency / Y. Bekmukhambetov, A. Mamyrbayev, T. Dzharkenov, N. Kravtsova [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76, № 4. – P.299–306.
92. Benirschke, K. Pathology of the human placenta: 6th ed. / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. – Springer, 2012. – 941 p.
93. Bertolino, P. Transforming growth factor–beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders / P. Bertolino, M. Deckers, F. Lebrin, P. ten Dijke // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, № 6, Suppl. – P.585S–590S.
94. Bhattacharjee, J. Physical activity differentially regulates VEGF, PlGF, and their receptors in the human placenta / J. Bhattacharjee, Sh. Mohammad, A. D. Goudreau, K. B. Adamo // *Physiol Rep.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P.e14710.
95. Bielefeldt–Ohmann, H. A monoclonal antibody detects macrophage maturation antigen which appears independently of class II antigen expression. Reactivity of monoclonal EBM11 with bovine macrophages / H. Bielefeldt–Ohmann, M. Sabara, M. J. Lawman, P. Griebel, L. A. Babiuk // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 140, № 7. – P.2201–229.
96. Bisschoff, C. HIV testing at birth: Are we getting it right? / C. Bisschoff [et al.] // *South Afr. J. HIV Med.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P.951.

97. Blanc, W. A. Pathology of the placenta and cord in some viral infections / W. A. Blanc // *Major Probl. Clin. Pediatr.* – 1978. – Vol. 17. – P.237–258.
98. Blaschitz, A. Antibody reaction patterns in first trimester placenta: implications for trophoblast isolation and purity screening / A. Blaschitz, U. Weiss, G. Dohr, G. Desoye // *Placenta.* – 2000. – Vol. 21, № 7. – P.733–741.
99. Boeke, J. D. Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements / J. D. Boeke, J. P. Stoye. In: *Retroviruses* / Ed. Coffin J.M., Hughes S.H., Varmus H.E. – Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.
100. Bortolotti, D. Human Herpes simplex 1 virus infection of endometrial decidual tissue–derived MSC alters HLA–G expression and immunosuppressive functions / D. Bortolotti [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, № 11. – P.800–808.
101. Breen, E. C. VEGF in biological control / E. C. Breen // *J. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 102, № 6. – P.1358–1367.
102. Burton, G. J. Significance of placental damage in vertical transmission of human immunodeficiency virus / G. J. Burton, S. O'Shea, T. Rostron, J. E. Mullen [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1996. – Vol. 50, № 3. – P.237–243.
103. Burton, G. J. The structure of the human placenta: implications for initiating and defending against virus infections / G. J. Burton, A. L. Watson // *Rev. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 7, № 4. – P.219–228.
104. Cao, Y. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways / Y. Cao, R. Cao, E. M. Hedlund // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2008. – Vol. 86, № 7. – P.785–789.
105. Cardenas, I. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor / I. Cardenas, R. E. Means, P. Aldo, K. Koga [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 2. – P.1248–1257.

106. Chen, C. P. Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2 / C. P. Chen, L. F. Chen, S. R. Yang, C. Y. Chen [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2008. – Vol. 79, № 5. – P.815–823.
107. Chen, Q. The role of autocrine TGFbeta1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia / Q. Chen, L. Chen, B. Liu, C. Vialli [et al.] // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 221, № 1. – P.87–95.
108. Conroy, A. L. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV / A. L. Conroy, C. R. McDonald, J. L. Gamble, P. Olwoch [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 6. – P.684.e1–684.e17.
109. Cross, M. J. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition / M. J. Cross, L. Claesson–Welsh // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2001. – Vol. 22, № 4. – P.201–207.
110. Cupurdija, K. Macrophages of human first trimester decidua express markers associated to alternative activation / K. Cupurdija, D. Azzola, U. Hainz [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 51, № 2. – P.117–122.
111. Dai, S. Y. Hypoxia-inducible factor-2alpha is involved in enhanced apoptosis in the placenta from pregnancies with fetal growth restriction / S. Y. Dai, K. Kanenishi, M. Ueno, H. Sakamoto, T. Hata // *Pathol. Int.* – 2004. – Vol. 54, № 11. – P.843–849.
112. Danaviah, S. Evidence of long-lived founder virus in mother-to-child HIV transmission / S. Danaviah, T. de Oliveira, R. Bland, J. Viljoen [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P.e0120389.
113. Darteh, E. K. M. Knowledge and determinants of women's knowledge on vertical transmission of HIV and AIDS in South Africa / E. K. M. Darteh, S. A. Abraham, A.–A. Seidu, V. K. Chattu, S. Yaya // *AIDS Res. Ther.* – 2021. – № 18. – P.40.

114. David, F. J. Human trophoblast cells express CD4 and are permissive for productive infection with HIV-1 / F. J. David, B. Autran, H. C. Tran, E. Menu [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1992. – Vol. 88, № 1. – P.10–16.
115. Deblonde, J. Antenatal HIV screening in Europe: a review of policies / J. Deblonde, P. Claeys, M. Temmerman // *Eur. J. Public. Health.* – 2007. – Vol. 17, № 5. – P.414–418.
116. Denner, J. The transmembrane proteins contribute to immunodeficiencies induced by HIV-1 and other retroviruses / J. Denner // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28, № 8. – P.1081–1090.
117. Dixit, V. M. A monoclonal antibody against human thrombospondin inhibits platelet aggregation / V. M. Dixit, D. M. Haverstick, K. M. O'Rourke, S. W. Hennessy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – Vol. 82, № 10. – P.3472–3476.
118. Douglas, G. C. Maternal–fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection / G. C. Douglas, B. F. King // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15, № 4. – P.678–691.
119. Douglas, G. C. Transmission of HIV to the placenta, fetus and mother and implications of gametic infection / G. C. Douglas, F. Fazely, J. J. Hu // *J. Reprod. Immunol.* – 1998. – Vol. 41, № 1–2. – P.321–329.
120. Drake, A. L. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission / A. L. Drake, G. C. John–Stewart, A. Wald, D. A. Mbori–Ngacha [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109, №2 Pt 1. – P.403–409.
121. Dyer, J. S. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review / J. S. Dyer, C. R. Rosenfeld // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 3. – P.266–276.
122. Edwards, M. S. Ascending in utero herpes simplex virus infection in an initially healthy–appearing premature infant / M. S. Edwards, E. J. Popek,

- B. Wise, L. Hatzenbuehler [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2015. – Vol. 18, № 2. – P.155–158.
123. Elias, C. G. 3rd. Ligation of CD31/PECAM–1 modulates the function of lymphocytes, monocytes and neutrophils / C. G. Elias 3rd, J. P. Spellberg, B. Karan–Tamir, C. H. Lin [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28, № 6. – P.1948–1958.
124. Emery, V. C. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate / V. C. Emery, T. Lazzarotto // *F1000Res.* – 2017. – № 6. – P.138.
125. Fang, G. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother–to–child transmission / G. Fang, H. Burger, R. Grimson, P. Tropper [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92, № 26. – P.12100–12104.
126. Finger–Jardim, F. Prevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 at maternal and fetal sides of the placenta in asymptomatic pregnant women / F. Finger–Jardim, E. C. Avila, V. P. da Hora, C. V. Gonçalves [et al.] // *Am. J. Reprod Immunol.* – 2017. – Vol. 78, № 1.
127. Finger–Jardim, F. Herpes simplex virus type 2 IgG antibodies in sera of umbilical cord as a proxy for placental infection in asymptomatic pregnant women / F. Finger–Jardim [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, № 4. – P.e12824.
128. Forbes, K. Transforming growth factor–{beta} (TGF{beta}) receptors I/II differentially regulate TGF{beta}1 and IGF–binding protein–3 mitogenic effects in the human placenta / K. Forbes, B. Souquet, R. Garside, J. D. Aplin, M. Westwood // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151, № 4. – P.1723–1731.
129. Forbes, K. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 207, № 1. – P.1–16.
130. Fox, H. *Pathology of the Placenta* / H. Fox, N.J. Sebire. – 3 Ed., Saunders. – Elsevier, 2007. – 574 p.

131. Fu, C. Placental antibody transfer efficiency and maternal levels: specific for measles, coxsackievirus A16, enterovirus 71, poliomyelitis I–III and HIV–1 antibodies / C. Fu, L. Lu, H. Wu, J. Shaman [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P.38874.
132. Gaillard, P. Exposure to HIV–1 during delivery and mother–to–child transmission / P. Gaillard, C. Verhofstede, F. Mwanyumba, P. Claeys [et al.] // *AIDS.* – 2000. – Vol. 14, № 15. – P.2341–2348.
133. Galvin, N. J. Interaction of human thrombospondin with types I–V collagen: direct binding and electron microscopy / N. J. Galvin, P. M. Vance, V. M. Dixit, B. Fink, W. A. Frazier // *J. Cell. Biol.* – 1987. – Vol. 104, № 5. – P.1413–1422.
134. Garcia, A. G. Placental morphology in cytomegalovirus infection / A. G. Garcia, E. F. Fonseca, R. L. Marques, Y. Y. Lobato // *Placenta.* – 1989. – Vol. 10, № 1. – P.1–18.
135. García, K. Characterization of the placental macrophage secretome: implications for antiviral activity / K. García, V. García, J. Pérez Laspiur, F. Duan, L. M. Meléndez // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P.149–155.
136. García–Crespo, K. Restricted HIV–1 replication in placental macrophages is caused by inefficient viral transcription / K. García–Crespo, C. Cadilla, R. Skolasky, L. M. Meléndez // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 87, № 4. – P.633–636.
137. Geijtenbeek, T. DC–SIGN, a dendritic cell–specific HIV–1–binding protein that enhances trans–infection of T cells / T. Geijtenbeek, D. S. Kwon, R. Torensma, S. J. van Vliet [et al.] // *Cell.* – 2000. – Vol. 100, № 5. – P.587–597.
138. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Интернет–ресурсы: http://www.unaids.org/globalreport/default_ru.htm
139. Goto, F. Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine

- capillary endothelial cells within collagen gels / K. Goto, K. Weindel, J. Folkman // *Lab. Invest.* – 1993. – Vol. 69, № 5. – P.508–517.
140. Gourvas, V. Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review) / V. Gourvas, E. Dalpa, A. Konstantinidou, N. Vrachnis [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P.23–27.
141. Greenwood, P. L. Consequences of intra-uterine growth retardation for postnatal growth, metabolism and pathophysiology / P. L. Greenwood, A. W. Bell // *Reprod. Suppl.* – 2003. – Vol. 61. – P.195–206.
142. Gumbo, H. Congenital and postnatal CMV and EBV acquisition in HIV-infected Zimbabwean infants / H. Gumbo, B. Chasekwa, J. A. Church, R. Ntozini [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P.: e114870.
143. Gustafsson, R. K. Direct infection of primary endothelial cells with human cytomegalovirus prevents angiogenesis and migration / R. K. Gustafsson, H. C. Jeffery, K. C. Yaiw, V. Wilhelmi [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2015. – Vol. 96, № 12. – P.3598–3612.
144. Hernández, S. Placental mitochondrial toxicity, oxidative stress, apoptosis, and adverse perinatal outcomes in HIV pregnancies under antiretroviral treatment containing zidovudine / S. Hernández, M. Catalán-García, C. Morén, L. García-Otero [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2017. – Vol. 75, № 4. – P.e113–e119.
145. Herr, F. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? / F. Herr, N. Baal, M. Zygmunt // *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* – 2009. – Vol. 213, № 3. – P.96–100.
146. Holness, C. L. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins / C. L. Holness, D. L. Simmons // *Blood.* – 1993. – Vol. 81, № 6. – P.1607–1613.
147. Horbelt, D. A portrait of Transforming Growth Factor β superfamily signalling: Background matters / D. Horbelt, A. Denkis, P. Knaus // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 44, № 3. – P.469–474.

148. Ingman, K. Characterisation of Hofbauer cells in first and second trimester placenta: incidence, phenotype, survival in vitro and motility / K. Ingman, V. J. Cookson, C. J. Jones, J. D. Aplin // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31. – P.535–544.
149. Jansson, T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / T. Jansson, T. L. Powell // *Clin. Sci (Lond)*. – 2007. – Vol. 113, № 1. – P.1–13.
150. Jauniaux, E. Morphological aspects of the placenta in HIV pregnancies / E. Jauniaux, C. Nessmann, M. C. Imbert, S. Meuris [et al.] // *Placenta*. – 1988. – № 6. – P.633–642.
151. Jimenez, E. Morphologic studies of the placentas of HIV–positive mothers / E. Jimenez, M. Unger, M. Vogel, H. Lobeck [et al.] // *Pathologie*. – 1988. – Vol. 9, № 4. – P.228–234.
152. Jin, Q. Cytomegalovirus infection among pregnant women in Beijing: seroepidemiological survey and intrauterine transmissions / Q. Jin, J. Su, S. Wu // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P.1005–1009.
153. Johnson, E. L. Hofbauer cells limit HIV–1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines / E. L. Johnson, R. Chakraborty // *Retrovirology*. – 2012. – № 9. – P.101.
154. Johnson, E. L. HIV–1 at the placenta: immune correlates of protection and infection / E. L. Johnson, R. Chakraborty // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P.248–255.
155. Kalk, E. Placental pathology in HIV infection at term: a comparison with HIV–uninfected women / E. Kalk, P. Schubert, J. A. Bettinger, M. F. Cotton [et al.] // *Trop. Med. Int. Health*. – 2017. – Vol. 22, № 5. – P.604–613.
156. Kaluza, G. A monoclonal antibody that recognizes a formalin–resistant epitope on the p24 core protein of HIV–1 / G. Kaluza, W. R. Willems, J.

- Lohmeyer, M. Altmannsberger [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 1992. – Vol. 188, № 1–2. – P.91–96.
157. Kämmerer, U. Human endogenous retrovirus K (HERV–K) is expressed in villous and extravillous cytotrophoblast cells of the human placenta / U. Kämmerer, A. Germeyer, S. Stengel, M. Kapp, J. Denner // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 91, № 1–2. – P.1–8.
158. Katz, J. M. Relationship between human immunodeficiency virus–1 RNA identification in placenta and perinatal transmission / J. M. Katz, C. H. Fox, G. S. Eglinton, W. A. 3rd Meyers, J. T. Queenan // *J. Perinatol.* – 1997. – № 2. – P.119–124.
159. Kesson, A. M. HIV infection of placental macrophages: their potential role in vertical transmission / A. M. Kesson, W. R. Fear, L. Williams, J. Chang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 1994. – Vol. 56, № 3. – P.241–246.
160. Kim, C. J. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong, J. S. Kim // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, 4 Suppl. – P.S53–69.
161. Kim, J. S. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology / J. S. Kim, R. Romero, M. R. Kim, Y. M. Kim [et al.] // *Histopathology.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P.457–464.
162. Khong, T. Y. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel, N. C. M. Balmus [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 140, № 7. – P.698–713.
163. Kuhn, L. Timing of maternal–infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. New York city perinatal HIV transmission collaborative study group / L. Kuhn, E. J. Abrams, P. B. Matheson, P. A. Thomas [et al.] // *AIDS.* – 1997. – Vol. 11, № 4. – P.429–435.

164. Kumar, A. Differential expression of CXCR4 receptor in early and term human placenta / A. Kumar, S. Kumar, A. K. Dinda, K. Luthra // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25. – P.347–351.
165. Kunisch, E. Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KP1, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry / E. Kunisch, R. Fuhrmann, A. Roth, R. Winter [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63, № 7. – P.774–784.
166. Laforge, M. HIV/SIV infection primes monocytes and dendritic cells for apoptosis / M. Laforge, L. Campillo-Gimenez, V. Monceaux, M. C. Cumont [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P.e1002087.
167. Lassaunière, R. Perinatal HIV-1 transmission: Fc gamma receptor variability associates with maternal infectiousness and infant susceptibility / R. Lassaunière, A. Musekiwa, G. E. Gray, L. Kuhn, C. T. Tiemessen // *Retrovirology*. – 2016. – Vol. 13. – P.40.
168. Lazzarotto, T. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts / T. Lazzarotto, D. Blázquez-Gamero, M.-L. Delforge, I. Foulon [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2020. – № 8. – P. 13.
169. Leach, L. Consequences of fetal programming for cardiovascular disease in adulthood / L. Leach, G. E. Mann // *Microcirculation*. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P.253–255.
170. Lee, C. L. Differential actions of glycodelin-A on Th-1 and Th-2 cells: a paracrine mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy / C. L. Lee, P. C. Chiu, K. K. Lam, S. O. Siu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P.517–526.
171. León-Juárez, M. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta / M. León-Juárez, M. Martínez-Castillo, L. D. González-García, A. C. Helguera-Repetto [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2017. – Vol. 75, № 7.

172. Li, X. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D / X. Li, U. Eriksson // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 33, № 4. – P.421–426.
173. Lohela, M. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis / M. Lohela, M. Bry, T. Tammela, K. Alitalo // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 21, № 2. – P.154–165.
174. Luo, J. In vivo quantification of placental insufficiency by BOLD MRI: a human study / J. Luo, E. Abaci Turk, C. Bibbo, B. Gagoski [et al] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, №1. – P.3713.
175. Lymboussaki, A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C show overlapping binding sites in embryonic endothelia and distinct sites in differentiated adult endothelia / A. Lymboussaki, B. Olofsson, U. Eriksson, K. Alitalo // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85, № 11. – P.992–999.
176. Lynch, D. H. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses / D. H. Lynch, F. Ramsdell, M. R. Alderson // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16, № 12. – P.569–574.
177. Macedo-da-Silva, J. Lights and shadows of TORCH infection proteomics / J. Macedo-da-Silva, C. R. Farias Marinho, G. Palmisano, L. Rosa-Fernandes // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11, № 8. – P. 894.
178. Maiques, V. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? / V. Maiques, A. García-Tejedor, A. Perales, J. Córdoba, R. J. Esteban // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 108, № 2. – P.137–141.
179. Mangeney, M. Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins / M. Mangeney, M. Renard, G. Schlecht-Louf, I. Bouallaga [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 51. – P.20534–20539.
180. Marlin, R. Antigen-presenting cells represent targets for R5 HIV-1 infection in the first trimester pregnancy uterine mucosa / R. Marlin, M. T.

- Nugeyre, C. de Truchis, N. Berkane [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – P.e5971.
181. Martin, A. W. Immunohistochemical localization of human immunodeficiency virus p24 antigen in placental tissue / A. W. Martin, K. Brady, S. I. Smith, D. DeCoste [et al.] // Hum. Pathol. –1992. – № 4. – P.411–414.
182. Mason, D. CD antigens 2001 / D. Mason, P. André, A. Bensussan, C. Buckley [et al.] // Immunology. – 2001. – Vol. 103, № 4. – P.401–406.
183. Mayaux, M. J. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group / M. J. Mayaux, E. Dussaix, J. Isopet, C. Rekacewicz [et al.] // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 175, № 1. – P.172–175.
184. McIntire, R. H. In vitro models for studying human uterine and placental macrophages / R. H. McIntire, M. G. Petroff, T. A. Phillips, J. S. Hunt // Methods Mol. Med. – 2006. – Vol. 122. – P.123–148.
185. Megli Ch. J. Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence / Ch. J. Megli, C. B. Coyne // Nat. Rev. Microbiol. – 2021. – № 25. – P.1–16.
186. Melendez, J. Is decreased HIV–1 infectivity of placental macrophages caused by high levels of beta–chemokines? / J. Melendez, V. García, E. Sánchez, R. Delgado [et al.] // Cell. Mol. Biol. (Noisy–le–grand). – 2001. –Vol. 47. – P.OL51–59.
187. Mendz, G. L. Bacterial aetiological agents of intra–amniotic infections and preterm birth in pregnant women / G. L. Mendz, N. O. Kaakoush, J. A. Quinlivan // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2013. – № 3. – P.58.
188. Menu, E. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European network for in utero transmission of HIV–1 / E. Menu, F. X. Mbopi–Keou, S. Lagaye, S. Pissard [et al.] // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179, № 1. – P.44–51.

189. Metkar, S. Differential expression of CD14-dependent and independent pathways for chemokine induction regulates neutrophil trafficking in infection / S. Metkar, K. S. Kim, J. Silver, S. M. Goyert // *J. Leukoc. Biol.* – 2012. – Vol. 92, № 2. – P.389–396.
190. Midgley, A. R. Morphogenesis of syncytiotrophoblast in vivo: an autoradiographic demonstration / A. R. Midgley, G. B. Jr Pierce, G. A. Deneau, J. R. Gosling // *Science*. – 1963. – Vol. 141, № 3578. – P.349–350.
191. Mognetti, B. HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates / B. Mognetti, M. Moussa, J. Croitoru, E. Menu [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 119. – P.486–492.
192. Mohlala, B. K. Investigation of HIV in amniotic fluid from HIV-infected pregnant women at full term / B. K. Mohlala, T. J. Tucker, M. J. Besser, C. Williamson [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, № 3. – P.488–491.
193. Monif, G. R. Viral placentitis in congenital cytomegalovirus infection / G. R. Monif, R. M. Dische // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1972. – Vol. 58, № 4. – P.445–449.
194. Moses, H. L. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights / H. L. Moses, E. Y. Yang, J. A. Pietenpol // *Cell*. – 1990. – Vol. 63, № 2. – P.245–247.
195. Muglia, L. J. The enigma of spontaneous preterm birth / L. J. Muglia, M. Katz // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 6. – P.529–535.
196. Mühlemann, K. Cytomegalovirus infection of the human placenta: an immunocytochemical study / K. Mühlemann, R. K. Miller, L. Metlay, M. A. Menegus // *Hum. Pathol.* – 1992. – Vol. 23, № 11. – P.1234–1237.
197. Mühlemann, K. Cytomegalovirus in the perfused human term placenta in vitro / K. Mühlemann, M. A. Menegus, R. K. Miller // *Placenta*. – 1995. – Vol. 16, № 4. – P.367–373.

198. Muller, W. A. A heterophilic adhesion mechanism for platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) / W. A. Muller, M. E. Berman, P. J. Newman, H. M. DeLisser, S. M. Albelda // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 175, № 5. – P.1401–1404.
199. Mummidi, S. Extensive repertoire of membrane-bound and soluble dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin 1 (DC-SIGN1) and DC-SIGN2 isoforms. Inter-individual variation in expression of DC-SIGN transcripts / S. Mummidi, G. Catano, L. Lam, A. Hoefle [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 35. – P.33196–33212.
200. Mussi-Pinhata, M. M. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population / M. M. Mussi-Pinhata, A. Y. Yamamoto, R. M. Moura Brito [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 4. – P.522–528.
201. Mutucumarana, C. P. Maternal humoral immune correlates of peripartum transmission of clade C HIV-1 in the setting of peripartum antiretrovirals / C. P. Mutucumarana, J. Eudailey, E. P. McGuire, N. Vandergrift [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P.e00062–17.
202. Mwanyumba, F. Correlation between maternal and infant HIV infection and low birth weight: a study in Mombasa, Kenya / F. Mwanyumba, P. Claeys, P. Gaillard, C. Verhofstede [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – Vol. 21, № 1. – P.27–31.
203. Mwanyumba, F. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1 / F. Mwanyumba, P. Gaillard, I. Inion, C. Verhofstede [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2002. – Vol. 29, № 3. – P.262–269.
204. Nagata, S. A death factor – the other side of the coin / S. Nagata // *Behring. Inst. Mitt.* – 1996. – № 97. – P.1–11.
205. Nagy, J. A. VEGF-A(164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis / J. A. Nagy, A. M. Dvorak, H. F. Dvorak // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2003. – Vol. 13, № 5. – P.169–175.

206. Newman, P. J. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily / P. J. Newman, M. C. Berndt, J. Gorski, G. C. 2nd White [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 247, № 4947. – P.1219–1222.
207. Noorali, S. Role of HERV-W syncytin-1 in placentation and maintenance of human pregnancy / S. Noorali, I. C. Rotar, C. Lewis, J. P. Pestaner [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2009. – Vol. 17, № 4. – P.319–328.
208. Ocheke, A. N. Chorioamnionitis in pregnancy: a comparative study of HIV-positive and HIV-negative parturients / A. N. Ocheke, P. A. Agaba, G. E. Imade, O. A. Silas [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P.296–304.
209. Oliveira, G. M. Detection of cytomegalovirus, herpes virus simplex, and parvovirus b19 in spontaneous abortion placentas / G. M. Oliveira [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 5. – P.768–775.
210. Pepper, M. S. Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro / M. S. Pepper, N. Ferrara, L. Orci, R. Montesano // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 189, № 2. – P.824–831.
211. Péré, H. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) genital shedding in HSV-2-/HIV-1-co-infected women receiving effective combination antiretroviral therapy / H. Péré, A. Rascanu, J. LeGoff, M. Matta [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P.178–185.
212. Pereira, L. Human cytomegalovirus transmission from the uterus to the placenta correlates with the presence of pathogenic bacteria and maternal immunity / L. Pereira, E. Maidji, S. McDonagh, O. Genbacev, S. Fisher // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, № 24. – P.13301–13314.
213. Pereira, L. Cytomegalovirus infection and antibody protection of the developing placenta / L. Pereira, M. Petitt, T. Tabata // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol.57, Suppl 4. – P.S174–177.

214. Pereira, L. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta / L. Pereira, T. Tabata, M. Petitt, J. Fang–Hoover // *Placenta*. – 2017. – Vol. 59, Suppl. 1. – P.S8–S16.
215. Phillips, D. M. HIV–1 infection of the trophoblast cell line BeWo: a study of virus uptake / D. M. Phillips, X. Tan // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 1992. – Vol. 8, № 9. – P.1683–1691.
216. Phillips, T. A. Death–inducing tumour necrosis factor (TNF) superfamily ligands and receptors are transcribed in human placentae, cytotrophoblasts, placental macrophages and placental cell lines / T. A. Phillips, J. Ni, J. S. Hunt // *Placenta*. – 2001. – Vol. 22, № 8–9. – P.663–772.
217. Pilling, D. Identification of markers that distinguish monocyte–derived fibrocytes from monocytes, macrophages, and fibroblasts / D. Pilling, T. Fan, D. Huang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 10. – P.e7475.
218. Pokalyuk, C. Characterizing human cytomegalovirus reinfection in congenitally infected infants: an evolutionary perspective / C. Pokalyuk, N. Renzette, K. K. Irwin, S. P. Pfeifer [et al.] // *Mol. Ecol.* – 2017. – Vol. 26, № 7. – P.1980–1990.
219. Poole, T. J. The role of FGF and VEGF in angioblast induction and migration during vascular development / T. J. Poole, E. B. Finkelstein, C. M. Cox // *Dev. Dyn.* – 2001. – Vol. 220, № 1. – P.1–17.
220. Privratsky, J. R. PECAM–1: regulator of endothelial junctional integrity / J. R. Privratsky, P. J. Newman // *Cell Tissue Res.* – 2014. – Vol. 355, № 3. – P.607–619.
221. Putri, N. D. Birth prevalence and characteristics of congenital cytomegalovirus infection in an urban birth cohort, Jakarta, Indonesia / N. D. Putri [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 86. – P.31–39.
222. Quillay, H. NK cells control HIV–1 infection of macrophages through soluble factors and cellular contacts in the human decidua / H. Quillay, H.

- El Costa, M. Duriez, R. Marlin [et al.] // *Retrovirology*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P.39.
223. Racicot, K. Risks associated with viral infections during pregnancy / K. Racicot, G. Mor // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 5. – P.1591–1599.
224. Regnault, T. R. Placental expression of VEGF, PlGF and their receptors in a model of placental insufficiency–intrauterine growth restriction (PI–IUGR) / T. R. Regnault, R. J. Orbus, B. de Vrijer, M. L. Davidsen [et al.] // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23, № 2–3. – P.132–144.
225. Ringler, D. J. Immunophenotypic characterization of mononuclear phagocytes and dendritic cells in lymphoid organs of the rhesus monkey / D. J. Ringler, D. G. Walsh, J. J. MacKey, R. D. Hunt, N. W. King // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1988. – Vol. 49, № 3. – P.349–364.
226. Ross, A. L. Proteasome–independent degradation of HIV–1 in naturally non–permissive human placental trophoblast cells / A. L. Ross, C. Cannou, F. Barré–Sinoussi, E. Menu // *Retrovirology*. – 2009. – Vol. 6. – P.46.
227. Rote, N. S. The role of human endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development / N. S. Rote, S. Chakrabarti, B. P. Stetzer // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25, № 8–9. – P.673–683.
228. Rovito, R. Congenital Cytomegalovirus Infection: Maternal–Child HLA–C, HLA–E, and HLA–G Affect Clinical Outcome / R. Rovito, F. H. J. Claas, G. W. Haasnoot, D. L. Roelen [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – № 8. – P.1904.
229. Saw, Sh. N. A review of biomechanics analysis of the umbilical–placenta system with regards to diseases / Sh. N. Saw, Y. Dai, Ch. H. Yap // *Front. Physiol.* – 2021. – № 12. – P.587635.
230. Scarlatti, G. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV–1) from mother to child correlates with viral phenotype / G. Scarlatti, V. Hodara, P. Rossi, L. Muggiasca [et al.] // *Virology*. – 1993. – Vol. 197, № 2. – P.624–629.

231. Schäfer, A. Proof of diaplacental transmission of HTLV III/LAV before the 20th week of pregnancy / A. Schäfer, E. Jovaisas, M. Stauber, D. Löwenthal, M. A. Koch // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 1986. – Vol. 46, № 2. – P.88–89.
232. Schust, D. J. HLA–G and HLA–C at the feto–maternal interface: lessons learned from pathogenic viruses / D. J. Schust, D. Tortorella, H. L. Ploegh // *Semin. Cancer. Biol.* – 1999. – Vol. 9, № 1. – P.37–46.
233. Selvaraj, S. Virologic and host risk factors for mother–to–child transmission of HIV / S. Selvaraj, E. Paintsil // *Curr. HIV Res.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P.93–101.
234. Silasi, M. Viral infections during pregnancy / M. Silasi, I. Cardenas, J. Y. Kwon, K. Racicot [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 3. – P.199–213.
235. Singh, L. Seroprevalence of TORCH infections in antenatal and HIV positive patient populations / L. Singh, S. Mishra, S. Prasanna, M. P. Cariappa // *Med. J. Armed. Forces India.* – 2015. – Vol. 71, № 2. – P.135–138.
236. Sinzger, C. Cell types infected in human cytomegalovirus placentitis identified by immunohistochemical double staining / C. Sinzger, H. Müntefering, T. Löning, H. Stöss [et al.] // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1993. – Vol. 423, № 4. – P.249–256.
237. Sisti, G. Maternal immunity and pregnancy outcome: focus on preconception and autophagy / G. Sisti, T. T. Kanninen, S. S. Witkin // *Genes. Immun.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P.1–7.
238. Sivarajah, V. Does maternal HSV–2 coinfection increase mother–to–child transmission of HIV? A systematic review / V. Sivarajah, K. Venus, M. H. Yudin, K. E. Murphy, S. A. Morrison, D. H. Tan // *Sex. Transm. Infect.* – 2017. – Vol. 93, № 8. – P.535–542.
239. Slyker, J. A. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV–exposed uninfected infants / J. A.

- Slyker, J. Patterson, G. Ambler, B. A. Richardson [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol. 14. – P.7.
240. Soilleux, E. J. Placental expression of DC–SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV / E. J. Soilleux, L. S. Morris, B. Lee, S. Pöhlmann [et al.] // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 195, № 5. – P.586–592.
241. Soilleux, E. J. Expression of human immunodeficiency virus (HIV)–binding lectin DC–SIGNR: Consequences for HIV infection and immunity / E. J. Soilleux, L. S. Morris, S. Rushbrook, B. Lee, N. Coleman // *Hum. Pathol.* – 2002. – Vol. 33, № 6. – P.652–659.
242. Soilleux, E. J. Transplacental transmission of HIV: a potential role for HIV binding lectins / E. J. Soilleux, N. Coleman // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 35, № 3. – P.283–287.
243. Snijdewind, I. J. M. Preconception use of cART by HIV–positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age / I. J. M. Snijdewind, C. Smit, M. H. Godfried, R. Bakker [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P.e0191389.
244. Stallmach, T. Feto–maternal interface of human placenta inhibits angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane (CAM) assay / T. Stallmach, C. Duc, E. van Praag, C. Mumenthaler [et al.] // *Angiogenesis*. – 2001. – Vol. 4, № 1. – P.79–84.
245. Stallmach, T. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death / T. Stallmach, G. Hebisch // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 445, № 1. – P.9–16.
246. Stanek, J. Placental infectious villitis versus villitis of unknown etiology / J. Stanek // *Pol. J. Pathol.* – 2017. – Vol. 68, № 1. – P.55–65.
247. Stoker, M. Regulation of cell movement: the motogenic cytokines / M. Stoker, E. Gherardi // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1072, № 1. – P.81–102.

248. Tabata, T. Persistent cytomegalovirus infection in amniotic membranes of the human placenta / T. Tabata, M. Petitt, J. Fang–Hoover, M. Zydek, L. Pereira // *Am. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 11. – P.2970–2986.
249. Thea, D. M. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV–1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group / D. M. Thea, R. W. Steketee, V. Pliner, K. Bornschlegel [et al.] // *AIDS.* – 1997. – Vol. 11, № 4. – P.437–444.
250. Theis, K. R. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real–time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics / K. R. Theis, R. Romero, A. D. Winters, J. M. Greenberg [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 220, № 3. – P.: 267.e1–267.e39.
251. Tolsma, S. S. Peptides derived from two separate domains of the matrix protein thrombospondin–1 have anti–angiogenic activity / S. S. Tolsma, O. V. Volpert, D. J. Good, W. A. Frazier [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 122, № 2. – P.497–511.
252. Tristem, M. Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the human genome mapping project database / M. Tristem // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74, № 8. – P.3715–3730.
253. Tubiana, R. Factors associated with mother–to–child transmission of HIV–1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case–control study nested in the French perinatal cohort (EPF–ANRS CO1) / R. Tubiana, J. Le Chenadec, C. Rouzioux, L. Mandelbrot [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 4. – P.585–596.
254. van der Kooij, M.A. Human monocyte–derived macrophages express an approximately 120–kD Ox–LDL binding protein with strong identity to CD68 / M. A. van der Kooij, E. M. von der Mark, J. K. Kruijt, A. van Velzen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997.– Vol. 17, № 11.– P.3107–3116.

255. van der Kuyl, A. C. HIV infection and HERV expression: a review / A. C. van der Kuyl // *Retrovirology*. – 2012. – № 9. – P.6.
256. van Zuylen, W. J. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention / W. J. van Zuylen, S. T. Hamilton, Z. Naing, B. Hall, A. Shand, W. D. Rawlinson // *Obstet. Med.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P.140–146.
257. Vandrevala, T. Parenting a child with congenital cytomegalovirus infection: a qualitative study / T. Vandrevala, V. Barber, E. Mbire–Chigumba, A. Calvert [et al.] // *B.M.J. Paediatr. Open*. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. e000844.
258. Verma, I. Urogenital infections as a risk factor for preterm labor: a hospital–based case–control study / I. Verma, K. Avasthi, V. Berry // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2014. – Vol. 64, № 4. – P.274–278.
259. Vermaak, A. Morphologic changes in the placentas of HIV–positive women and their association with degree of immune suppression / A. Vermaak, G. B. Theron, P. T. Schubert, M. Kidd [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 119, № 3. – P.239–243.
260. Vidricaire, G. A clathrin, caveolae, and dynaminindependent endocytic pathway requiring free membrane cholesterol drives HIV–1 internalization and infection in polarized trophoblastic cells / G. Vidricaire, M. J. Tremblay // *J. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 368. – P.1267–1283.
261. Viljoen, J. Cytomegalovirus, and possibly Epstein–Barr virus, shedding in breast milk is associated with HIV–1 transmission by breastfeeding / J. Viljoen, E. Tuailon, N. Nagot, S. Danaviah [et al.] // *AIDS*. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P.145–153.
262. Vinnars, M. T. The number of CD68(+) (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational age / M. T. Vinnars, E. Rindsjö, S. Ghazi, A. Sundberg, N. Papadogiannakis // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2010. – Vol. 13, № 4. – P.300–304.

263. Vince, G. S. Immunobiology of human uteroplacental macrophages – friend and foe? / G. S. Vince, P. M. Johnson // *Placenta*. – 1996. – Vol. 17, № 4. – P.191–199.
264. von Ehr, J. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life / J. von Ehr, F. von Versen–Höynck // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – P.673–679.
265. Walker, S. P. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen / S. P. Walker, R. Palma–Dias, E. M. Wood, P. Shekleton, M. L. Giles // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2013. – № 13. – P.96.
266. Walsh, K. Is extravasation a Fas–regulated process? / K. Walsh, M. Sata // *Mol. Med. Today*. – 1999. – Vol. 5, № 2. – P.61–67.
267. Weber, D. J. Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiology and significance for the obstetrician and gynecologist / D. J. Weber, R. R. Redfield, S. M. Lemon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 155, № 2. – P.235–240.
268. Wilson, N. At–scale evidence from 26 national household surveys on the prevention of mother–to–child transmission of HIV cascade / N. Wilson // *Health Policy Plan*. – 2019.
269. Witkin, S. S. HIV inhibition by lactobacilli: easier in a test tube than in real life / S. S. Witkin, I. M. Linhares // *MBio*. – 2015. – Vol. 6, № 5. – P.e01485–15.
270. Xiao, D. S. Effect of FGF–2 on survivin and subcellular location of Smac in human small cell lung cancer cell NCI–H446 / D. S. Xiao, H. Q. Cao, Z. H. Deng, X. H. Qu [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2008. – Vol. 33, № 8. – P.705–711.
271. Yamamoto, A. Y. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection / A. Y. Yamamoto, R. A. Castellucci, D. C. Aragon, M. M. Mussi–Pinhata // *Epidemiol. Infect.* – 2013. – Vol. 141, № 10. – P.2187–1291.

272. Zegeye, E. A. Factors associated with the utilization of antenatal care and prevention of mother-to-child HIV transmission services in Ethiopia: applying a count regression model / E. A. Zegeye, J. Mbonigaba, Z. T. Dimbuene // *BMC Womens Health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 187.
273. Zegeye, E. A. Assessing the cost of providing a prevention of mother-to-child transmission of HIV/AIDS service in Ethiopia: urban-rural health facilities setting / E. A. Zegeye, J. Mbonigaba, S. Kaye, B. Johns // *BMC Health Serv. Res.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 148.
274. Zenclussen, A. C. Adaptive immune responses during pregnancy / A. C. Zenclussen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69, № 4. – P.291–303.
275. Zhu, M. Y. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI / M. Y. Zhu, N. Milligan, S. Keating, R. Windrim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 3. – P.367.
276. Zwegberg Wirgart, B. Early detection of cytomegalovirus in cell culture by a new monoclonal antibody, CCH2 / B. Zwegberg Wirgart, M. Landqvist, I. Hökeberg, B. M. Eriksson [et al.] // *J. Virol Methods*. – 1990. – Vol. 27, № 2. – P.211–219.