

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

На правах рукописи

Бабенко Ольга Петровна

**ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У СЕРОПОЗИТИВНЫХ
БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.б.н., Андриевская И.А.
академик РАН, д.м.н., профессор,
Заслуженный деятель науки РФ,
Луценко М.Т.

Иркутск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ЦМВИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Роль ЦМВИ в развитии плацентарной недостаточности.....	11
1.2. Состояние гуморального и клеточного иммунитета у беременных при обострении ЦМВИ.....	14
1.3. Состояние эндокринной функции плаценты у беременных при обострении ЦМВИ.....	18
1.4. Морфофункциональное состояние плаценты у беременных при обострении ЦМВИ.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Характеристика клинических групп	28
2.2. Методы исследования.....	33
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ ЦМВИ В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	40
3.1. Функциональное состояние гуморального звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности.....	40
3.2. Особенности функционирования клеточного звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности.....	46

3.3. Оценка влияния латентной ЦМВИ и иммунного статуса на состояние гормональной регуляции у беременных с учетом срока беременности и обострения заболевания.....	51
ГЛАВА 4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ ЦМВИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.....	60
4.1. Оценка продукции цитокинов плацентой при обострении латентной ЦМВИ во время беременности.....	60
4.2. Состояние гормонообразовательных процессов в плаценте и эмбриональных тканях при обострении латентной ЦМВИ во время беременности.....	62
4.3. Особенности морфоструктуры ворсинчатого хориона, плаценты и слизистой оболочки матки при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности.....	65
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ ЦМВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФП – альфа-фетопротеин

ВПГ – вирус простого герпеса

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЭАС – дегидроэпиандростерон сульфат

ИФА – иммуноферментный анализ

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПН – плацентарная недостаточность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХГВИ – хроническая герпесвирусная инфекция

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

β -ХГ – бета-субъединица хорионического гонадотропина
человека

IgA – иммуноглобулины класса А

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

IL-4 – интерлейкин-4

IFN γ – интерферон-гамма

IL-1 β – интерлейкин-1бета

TNF α - фактор некроза опухоли – альфа

Th-1 – Т-хелперы 1 типа

Th-2 – Т-хелперы 2 типа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. За последние десятилетия все большую актуальность приобретает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). К числу важнейших проявлений ЦМВИ во время беременности можно отнести высокий риск развития акушерских патологий и поражений плода, вследствие трансплацентарной передачи вируса, вызванной морфофункциональными изменениями в плаценте [31, 40, 151, 167].

Передача цитомегаловируса (ЦМВ) плоду на любом сроке беременности происходит в 40% случаев, а при обострении латентной инфекции (у 10-30% серопозитивных беременных), по мировым данным, составляет 0,1-3%, в России – 0,1-2,8% [3, 45, 156, 170]. Передача ЦМВ плоду при обострении латентной ЦМВИ является основной причиной врожденных пороков развития у детей раннего возраста и сенсорно-невральной потери слуха [40, 53, 106].

Актуальность изучения ЦМВИ во время беременности обусловлена высокой частотой выявления типоспецифических антител среди женщин репродуктивного возраста (60-80%) [3, 45, 156], а также недостаточной освещенностью вопросов этиологической роли латентной ЦМВИ в развитии акушерской патологии в разные сроки беременности.

В структуре акушерской патологии при обострении латентной формы ЦМВИ у беременных преобладают неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши, угроза прерывания, плацентарная недостаточность (ПН), синдром задержки роста плода, многоводие [40, 106, 126, 151]. При этом ПН встречается у каждой четвертой серопозитивной беременной [52, 77].

Значимыми факторами в возникновении ПН при обострении латентной ЦМВИ могут являться изменение иммунной и гормональной регуляции, которые зачастую реализуются в виде прогестероновой недостаточности и

дисбаланса цитокинов Т-хелперов 1 (Th-1) и Т-хелперов 2 типа (Th-2) [31, 44, 46, 186, 214].

В настоящее время известно, что развитие акушерских патологий при ЦМВИ связаны с иммунологическими нарушениями, где ведущая роль принадлежит иммунным механизмам – клеткам Th-1 типа, NK-лимфоцитам, инициирующим каскад патоморфологических реакций, приводящих к нарушению процессов имплантации, формированию плаценты и маточно-плацентарного кровообращения [14, 24, 50]. Большинство авторов связывают эти процессы с переходом иммунного ответа, опосредованного Th-2 типа, на иммунный ответ, в котором преобладают Th-1 типа [44, 71, 80, 123, 186]. Создание иммуносупрессии контролируются обоими типами Т-хелперов, а именно количеством провоспалительных и регуляторных цитокинов, которые имеют большое значение в регуляции межклеточных взаимодействий и реализации гормональных эффектов, что во многом определяет процесс инвазии трофобласта [5, 50, 62, 100]. Нарушения в данной системе при обострении латентной ЦМВИ могут приводить к срыву процессов саморегуляции и изменению иммуно-гормональной регуляции, а выявление причин этих нарушений позволит снизить частоту акушерских патологий.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области изучения патогенеза ЦМВИ во время беременности в последние годы, отсутствует тенденция к снижению частоты акушерских патологий и поражения плода [22, 37, 53, 150]. Ситуацию осложняет бессимптомное течение латентной ЦМВИ во время беременности, которое выявляется только при вирусологическом исследовании, что имеет отдаленные неблагоприятные последствия для плода и новорожденного [53, 69, 83, 149]. Отсутствие четких представлений о закономерностях развития ПН и ее роли в формировании патологий у плода при ЦМВИ препятствует созданию эффективных диагностических моделей, компоненты которых отражали бы состояние основных систем, участвующих в формировании эффективных регуляторных механизмов, направленных на

сохранение и успешное прогрессирование беременности. Формирование изменений в иммуно-гормональной регуляции ПН в зависимости от сроков обострения латентной ЦМВИ во время беременности – наименее изученный раздел акушерства. Данные о морфофункциональном состоянии плаценты в системе иммуно-гормональной регуляции при обострении латентной ЦМВИ фрагментарны и разноречивы [63, 65, 78, 87, 164, 176, 213]. Поэтому изучение иммуно-гормональных закономерностей ставит новые задачи – поиск эффективных диагностических маркеров в оценке ПН при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности.

Настоящее исследование является фрагментом научно-исследовательской работы №059 «Механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции на ключевые этапы органогенеза плода и морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса на различных этапах гестации» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) под руководством академика РАН Луценко М.Т.

Цель исследования

Установить основные иммуно-гормональные закономерности формирования плацентарной недостаточности при обострении латентной цитомегаловирусной инфекции в разные сроки беременности.

Задачи исследования

1. Установить закономерности изменений функционирования системы иммунной регуляции у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности.

2. Установить закономерности изменений функционирования системы гормональной регуляции у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности.

3. Оценить морфоструктуру ворсинчатого хориона, плаценты и слизистой оболочки матки с учетом состояния системы иммуно-гормональной регуляции при обострении латентной ЦМВИ в сроки 7-8 и 22-32 недели беременности.

Научная новизна

Впервые установлены особенности функционирования системы иммуно-гормональной регуляции у беременных при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности, заключающиеся в увеличении содержания неспецифических иммуноглобулинов классов М и G, провоспалительных цитокинов Th-1 типа ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$) при уменьшении регуляторного цитокина Th-2 типа (IL-4), основных стероидных и пептидных гормонов (прогестерона, эстриола, альфа-фетопротеина, бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека).

Доказано, что концентрация гормонов фетоплацентарного комплекса меняется неравнозначно и зависит от срока беременности, в котором произошло обострение латентной ЦМВИ.

Впервые продемонстрировано, что экспрессия иммунных комплексов на наружной поверхности фетоплацентарного барьера, а также увеличение секреции Th-1 цитокинов ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$) при снижении уровня регуляторного IL-4 , прогестерона, эстриола и АФП в формирующейся и зрелой плаценте в критические для беременности периоды развития 7-8 и 22-32 недели, сопровождается апоптотической гибелью преимущественно клеток трофобласта и эндотелиальных клеток плодовых сосудов ворсин, некрозом соединительнотканых клеточных элементов стромы ворсин и слизистой оболочки матки, задержкой формирования сосудов в ворсинах.

Установлены наиболее информативные показатели системы иммуно-гормональной регуляции, характерные для ПН у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в зависимости от срока беременности. Разработана

концептуальная схема патогенеза развития ПН при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что различия в функционировании системы иммуно-гормональной регуляции у серопозитивных беременных в зависимости от сроков обострения латентной ЦМВИ во время беременности, доказывают их важную роль в формировании ПН.

Полученные результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для студентов медицинских ВУЗов и врачей, в разработке способов диагностики и прогнозирования ПН у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения ЦМВИ во время беременности, происходит изменение функционального состояния системы иммунной регуляции, связанное с увеличением выработки неспецифических иммуноглобулинов классов М и G, активности цитокинов Th-1 типа ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1\beta$) при снижении регулирующей роли цитокина Th-2 типа ($IL-4$).

2. У серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения ЦМВИ во время беременности, происходит изменение функционального состояния системы гормональной регуляции, вызванное снижением прогестерона, эстриола, β -ХГ и АФП.

3. Морфофункциональное состояние плаценты в зависимости от срока обострения латентной ЦМВИ характеризуется изменением локальной иммуно-гормональной регуляции (увеличение содержания $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, снижение $IL-4$, прогестерона, эстриола, АФП), нарушением морфоструктуры ворсинчатого хориона, плаценты и слизистой оболочки матки (недостаточность

формирования эмбриотрофа, цитомегалический метаморфоз ядер трофобласта, нарушение дифференцировки и апоптоз клеток трофобласта и эндотелиальных клеток плодовых сосудов ворсин, некроз соединительнотканых клеточных элементов стромы ворсин и слизистой оболочки матки).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на: XIII, XIV, XV региональных научно-практических конференциях с межрегиональным и международным участием «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2012-2014 гг.); научном обществе акушеров-гинекологов Амурской области (Благовещенск, 2013); V съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 2013); Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Благовещенск, 2012); научно-практической конференции молодых ученых в ДНЦ ФПД (Благовещенск, 2012- 2014гг.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, патент на изобретение РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, общего заключения, выводов и указателя литературы, содержащего 133 источника на русском языке и 84 на иностранных языках. Текст диссертации иллюстрирован 7 таблицами и 39 рисунками.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Роль ЦМВИ в развитии плацентарной недостаточности

Внутриутробная инфекция (ВУИ) представляет собой серьезную проблему современной перинатальной медицины, так как данное осложнение может быть причиной перинатальной патологии и смертности матери и ребенка [3, 11, 15].

Самой частой причиной ВУИ и инфекционных фетопатий является ЦМВИ [13, 69, 155].

ЦМВ является распространенным видом инфекций из группы герпетических, который чаще протекает бессимптомно. Главной биологической особенностью ЦМВ является прижизненное персистирование и возможная реактивация в организме инфицированного человека в условиях иммунодефицита [83, 104, 105].

Инфицированность ЦМВИ широко варьирует в различных популяциях даже в пределах одной страны в зависимости от этнических и социально-экономических факторов [74, 116, 138]. По имеющимся литературным данным, уровень серопозитивных лиц среди населения разных территорий колеблется от 40% в развитых странах и до 96% – в развивающихся [44, 74, 140]. Так, по данным американских исследователей, специфические антитела обнаруживаются у 1% новорожденных младенцев, у 10-20% детей первого года жизни, у 40% взрослых людей в возрасте 30-40 лет, а после 50 лет выявляются у 99% обследуемых [151, 172, 216]. В России частота ЦМВИ официально не регистрируется и широкомасштабных популяционных работ по изучению ее распространенности не проводилось [127], тем не менее, в научных публикациях трудов отечественных исследователей встречаются упоминания

об увеличении частоты встречаемости заболеваний, обусловленных этим возбудителем на всей территории Российской Федерации [7, 74, 104, 116].

Особое значение ЦМВИ приобретает во время беременности, так как является одним из наиболее часто встречаемых вирусных заболеваний, приводящих к нарушению эмбриогенеза, спонтанным абортам, ПН, преждевременным родам, врожденной патологии плода и новорожденного [70, 74, 84, 137]. Специфические антитела к ЦМВ среди беременных женщин определяются в 40% в развитых странах и в 100% случаев в развивающихся странах [83]. У женщин, инфицированных ЦМВ, риск развития акушерской патологии в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин [46]. Наиболее частыми осложнениями беременности являются угроза прерывания, многоводие и ХПН [25, 32, 42, 166].

Частота врожденной ЦМВИ в России варьирует от 0,3 до 5% [3, 170, 191]. В сообщении А.П. Никонова и О. Р. Асцатуровой приведены сведения о том, что среди госпитализированных детей в возрасте до 1 года, страдающих инфекционными заболеваниями у 61,4% в раннем неонатальном периоде были диагностированы инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода [83].

Физиологический иммунодефицит во время беременности создает риск манифестации и рецидивирования ЦМВИ у матери и новорожденного [2, 119, 145]. При обострении ЦМВИ нарастает иммуносупрессия [17, 44, 123].

В последние годы проведены исследования по изучению ПН у беременных с вирусной и бактериальной инфекциями [64, 125, 148, 187]. Частота ПН у данной группы пациенток составляет 60%, по данным ряда исследователей, может достигнуть 100% случаев [55, 64, 216]. В развитии ПН большое значение имеет обострение вируса простого герпеса (ВПГ) и ЦМВ [43, 67, 167].

Механизм развития ПН заключается в способности вирусов поражать эндотелий сосудов плаценты [21, 28, 49]. Эндотелий принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса [32, 72]. Дилатацию сосудов

обеспечивает гистамин, простаглицлин и оксид азота, вазоконстрикторное действие оказывает эндотелин-1, тромбоксан, серотонин [61, 88, 129]. Их синергичное действие является основным условием для равномерного поступления кислорода и питательных веществ к плоду [43, 176]. ЦМВ обладает эндотелиотропным действием, может непосредственно повреждать эндотелий сосудов [64, 32, 154]. Эндотелиальная дисфункция во время беременности является патологическим состоянием и лежит в основе многих осложнений, в том числе ПН [32]. В развитии ПН имеет значение недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии матки и нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов [54, 72]. Снижение биосинтеза простаглицлина и оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровообращении сопровождается спазмом сосудов и локальной ишемией хориона. Локальная ишемия хориона вызывает активацию тромбоцитов и выброс вазоконстрикторных факторов. Нарушение локального гомеостаза приводит к тромбозу межворсинчатого пространства и нарушению маточно-плацентарного кровотока [31, 78, 122, 168].

При обострении ЦМВИ во время беременности происходят выраженные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинках плаценты. В плаценте отмечается увеличение расстояния между кровеносным сосудом и внутренней поверхностью синцитиотрофобласта, что приводит к недостаточности газообмена во время беременности [176, 177]. При обострении ЦМВИ наблюдается резко выраженная недостаточность обеспечения ворсинок кровеносными сосудами, что приводит к формированию ранней ПН [63, 64, 206].

Результатом повреждающего действия вируса могут быть нарушения кровотока в плаценте на фоне тромбозов и васкулита, клеточные некрозы и иммунологические реакции с образованием циркулирующих иммунных комплексов [21, 55, 22, 204].

В генезе симптомокомплекса ПН основная роль отводится изменению морфофункционального состояния клеточных мембран вследствие активации процессов перекисного окисления липидов [31, 199]. Высокий риск хронической внутриутробной гипоксии плода при ЦМВИ объясняется выраженной супрессией ферментов энергетического обмена, участвующих в развитии гипоксии [61]. В условиях гипоксии в тканях плода возрастает активность репродукции практически всех вирусов, поэтому опасность представляют вирусы, не только попадающие в организм матери, но и персистирующие в нем [65, 139, 153]. Длительная персистенция ЦМВИ или частая повторная реактивация отягощает течение ВУИ и развитие плода [3, 16, 75, 162]. При обострении ЦМВИ во время беременности вирус попадает в плаценту и, как следствие, нарушает синтез плацентарных гормонов [28, 148, 198]. Способность вирусов запускать генетическую программу гибели клеток приводит к уменьшению числа клеток и морфофункциональное состояние синцитиотрофобласта, где осуществляется синтез стероидных гормонов [30, 66, 101]. Происходят изменения липидного спектра периферической крови, в том числе снижение фосфатидилэтаноламина, необходимого для образования холестерина. Снижение синтеза холестерина, приводит к уменьшению продуктов стероидогенеза и способствует развитию гормонального дисбаланса [68, 75].

Таким образом, ЦМВИ у беременных женщин является одним из этиологических факторов развития первичной и хронической ПН и ВУИ.

1.2. Состояние гуморального и клеточного иммунитета у беременных при обострении ЦМВИ

ЦМВ персистируя в лимфоидных органах, проявляет свою активность при наличии неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на организм, и нарушении гомеостаза организма – носителя вирусной инфекции [22].

Беременность является сильным фактором, вызывающим нейроэндокринные и иммунные изменения в организме женщин [46, 59, 203]. Физиологическая иммунодепрессия при беременности создает предпосылки для возникновения или активации латентно протекающей вирусной инфекции. В то же время сами герпесвирусы, к которым относится цитомегаловирус, могут вызывать состояние иммунодепрессии, воздействуя на некоторые звенья клеточного и гуморального иммунитета [37].

Осложнения беременности на фоне вирусных инфекций могут развиваться в результате нарушения естественной иммунологической толерантности организма. Следствием является патологическая для беременности активация цитотоксического иммунитета [123]. Эта активация и так называемая «Th-1/Th-2 парадигма беременности» составляют одну из последних концепций, объясняющую изменения регуляторных механизмов иммунной системы при потерях беременности, ПН и преждевременных родах. Центральное место в этой концепции отводится цитокинам. Известно, что Th-1 цитокины приводят к потере плода, вызывают развитие эндотелиопатии и активацию системы комплемента, а дефицит Th-2 цитокинов приводит к недостаточному развитию плаценты и гибели плода [186, 190]. Вирусные инфекции могут быть причиной активации цитотоксического иммунитета и Th-1/Th-2 сдвига иммунной системы. Однако роль инфекций в генезе нарушения иммунологической толерантности остается недостаточно изученной.

Иммунный ответ на инфицирование ЦМВ представляет собой сложную комбинацию клеточных и гуморальных реакций [217]. Одним из проявлений иммунного ответа при активации инфекционного процесса в организме беременной является усиление выработки В-лимфоцитами типоспецифических иммуноглобулинов классов М и G [135, 171, 209].

Противовирусной активностью обладают факторы местного иммунитета и в первую очередь секреторный иммуноглобулин А (IgA) [38, 90]. Связь секреторного IgA с вирусом (антигеном) на поверхности слизистых оболочек (в

воротах инфекции) препятствует адгезии возбудителя на чувствительных клетках и облегчает его выведение на первой стадии инфицирования [38, 135]. Кроме Ig A в инактивации ЦМВ участвуют и другие гамма-глобулины, однако преобладают Ig классов G и M. Первоначальное инфицирование (1–7-й дни) сопровождается появлением в крови IgM, в последующие 3–4 недели наблюдается нарастание уровня IgG. При повторном инфицировании вирусом IgM быстро замещается IgG (1–3 дня) [39, 46].

Согласно данным литературы, спектр антител и их авидность более полно характеризует иммунный ответ организма на вирусную инфекцию, а следовательно активность инфекционного процесса и его продолжительность [104, 134, 137].

Для нормального течения имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии матери состояния локальной иммуносупрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода [71]. В свою очередь локальная иммуносупрессия обеспечивается взаимодействием сложных иммуно-гормональных механизмов, к которым относятся ограничение активности естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов, активация T-супрессоров, возможно, при участии прогестерона, интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10). Компоненты цитокиновой системы принимают участие в подготовке эндометрия к имплантации, в частности, в качестве аутокринных и паракринных медиаторов передачи импульсов стероидных гормонов, осуществляя этот эффект путем экспрессии стероидных рецепторов [37,38].

Нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, в последующем – в плаценте, в регуляции которых принимают непосредственное участие компоненты цитокиновой системы [193, 208].

Хорошо известны работы, посвященные особенностям иммунных реакций при беременности. Данные авторов, изучавших состояние клеточного и гуморального иммунитета при физиологической беременности, противоречивы, большинство из них указывают на возникновение общей и локальной иммуносупрессии, которая обеспечивает иммунологическую толерантность материнского организма в отношении плода, что также способствует активации латентной инфекции [17, 20, 37, 190]. Неоднозначное влияние ЦМВИ на иммунную систему человека независимо от характера инфицирования характеризуется угнетением синтеза интерферона, стойким подавлением фагоцитоза и клеточного звена иммунной системы [114, 137, 152].

Согласно данным литературы, при воздействии ЦМВ в тканях происходит дифференцировка Т-хелперов на 2 субпопуляции — Th-1 и Th-2 типов, различающихся по антигенам главного комплекса гистосовместимости и продуцируемым цитокинам. Th-1 секретируют преимущественно интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерферон γ (IFN- γ), α - и β -факторы некроза опухолей (TNF α и TNF β), принимающие участие в росте и дифференцировке Т, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, вызывающие преимущественно гуморальные реакции, которые участвуют в процессах гемопоэза, ангиогенеза [22, 114]. Большинство цитокинов оказывают стимулирующее влияние, но описаны и их ингибирующие эффекты: IL-10, продуцируемый Th-2, угнетает продукцию IL-1, TNF α , IFN γ и дифференцировку Т-хелперов по пути образования Th-1 субпопуляции, и наоборот. IFN γ ограничивает синтез IL-10, IL-6 подавляет избыточную продукцию IL-1 и TNF α , что может иметь место при длительной персистенции инфекционного агента [21, 46, 81, 123, 153, 186].

В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, не оказывают системных эффектов, т.е. действует локально. Определение в периферической крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности

функционирования цитокиновой сети, что может наблюдаться при интенсивных, длительно текущих воспалительных, аутоиммунных процессах, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы [71, 80, 89, 132, 144].

В связи с этим определение синтеза цитокинов, их взаимодействие с иммунокомпетентными клетками, оценка функционального состояния интерфероновой, иммунной системы, позволит сопоставить особенности клинического течения беременности, степень распространения и выраженности воспалительного процесса. В настоящее время до конца не изучены иммунологические аспекты патогенеза ПН при обострении латентной ЦМВИ с позиций новых данных, а именно механизмы межклеточных взаимодействий цитокинов в иммунной системе.

1.3. Состояние эндокринной функции плаценты у беременных при обострении ЦМВИ

Во время беременности синтез и секреция биологически активных веществ, в том числе гормонов, обеспечивающих адекватное развитие и рост плода, происходят в организме матери, а также в плаценте, в надпочечниках и печени плода. В регуляции обменных процессов ведущая роль принадлежит эндокринной функции плаценты [5, 29, 159, 182].

При активации хронической вирусной инфекции в организме выявлено нарушение эндокринной функции плаценты [27, 35, 171]. Снижение синтеза плацентарных и плодовых гормонов происходит вследствие цитопатического действия вируса, что проявляется в подавлении синтеза собственного ДНК и РНК, разрушении лизосом и митохондрий в клетке. В результате повышается ферментативная активность, усиливается выработка биологически активных веществ, которые блокируют синтез плацентарных и плодовых гормонов [51, 62].

С увеличением срока беременности возрастает потребность в холестерине, как основного предшественника стероидных гормонов [68, 99].

По мнению ряда авторов, при обострении ЦМВИ в первом триместре нарушаются все этапы синтеза холестерина: биосинтез мевалоновой кислоты – на первом этапе, образование из нее сквалена – на втором, циклизация сквалена и образование холестерина. Снижение холестерина, обусловленное подавлением ферментативной активности, приводит к снижению продуктов стероидогенеза и способствует развитию гормонального дисбаланса [30, 62, 196].

Синтез хорионического гонадотропина (ХГ) начинается на 6-8 день после оплодотворения яйцеклетки и секретируется клетками синцитиотрофобласта на протяжении всей беременности [88]. ХГ – это специфический гормон беременности, обеспечивающий персистенцию желтого тела и подавление функции яичников, формирование децидуальной оболочки эндометрия. ХГ непосредственно влияет на локальные клеточные взаимодействия за счет снижения клеточной пролиферации и повышения уровня апоптоза в клетках эндометрия в период имплантации и инвазии трофобласта [19, 131]. Кроме того, ХГ стимулирует продукцию эстрогенов и способствует развитию функциональной активности самого хориона, является иммунодепрессантом и оказывает влияние на локальные иммунорегуляторные реакции в системе «мать-плод», обеспечивая плаценте функцию иммунологического барьера [6, 202]. Увеличение содержания β -ХГ в сыворотке крови беременной является маркером хромосомной патологии плода [33, 51, 111]. Более высокое содержание ХГ в сыворотке крови выявлено при рвоте беременных. В 15-18 недель это прогностический признак задержки роста плода и преждевременных родов [75, 93, 109]. Снижение ХГ наблюдается при ПН, внематочной беременности, несостоявшемся выкидыше и антенатальной гибели плода [34, 86, 112].

Основным предшественником в синтезе эстрогенов в плаценте является дегидроэпиандростерон сульфат (ДЭАС), который затем поступает в плаценту, где осуществляется окончательная продукция эстрадиола и эстриола [27, 30].

В условиях обострения ЦМВИ подавляется синтез надпочечниками плода и плацентой ДЭАС, вследствие чего происходит снижение уровня эстрадиола и эстриола на всем протяжении беременности [136, 159]. Наибольшей метаболической активностью обладает эстриол по сравнению с эстрадиолом. Поэтому эстриол можно отнести к гормонам, отражающим в целом функционирование фетоплацентарной системы и жизнеспособность плода [75, 196].

При образовании антител к ЦМВ в организме беременной женщины в небольшом титре отмечено незначительное снижение прогестерона в крови. Нарастание титра антител IgG к ЦМВ соответствует снижению прогестерона на 28-30%, в случае генерализации инфекции – до 48% [43, 75]. Информативная ценность данного гормона обусловлена его физиологическими свойствами – он тормозит сократительную активность миометрия, а также местом синтеза – плацента, надпочечники и печень плода, функциональное состояние которых отражает степень выраженности метаболических реакций в синтезе стероида при патологической беременности и в норме [79, 81, 203]. Как известно, прогестерон образуется из холестерина матери и плода, поступающего к плаценте с кровью. Поэтому выраженность изменений в содержании гормона будет зависеть от ряда причин: характера поражений фетоплацентарной системы и длительности инфекционного процесса, количества основного предшественника и активности метаболических процессов, связанных с его взаимопревращениями, функционировании стресс-реализующих систем, главным образом, серотонинергической [55, 88, 111].

Большое значение в первые недели гестации отводится АФП, который синтезируется эмбриональной печенью и висцеральной энтодермой желточного мешка [1]. С 12 недель беременности основным местом синтеза АФП

становится печень эмбриона [133, 173]. В настоящее время выявлена способность АФП к специфичному связыванию с эстрогенами, что способствует релаксации матки и сохранению беременности [76]. Многие исследования посвящены способности АФП регулировать рост эмбриональных тканей [94, 133]. По данным различных исследований установлено, что АФП принимает активное участие в ангиогенезе плаценты, усиливая стимулирующее влияние фактора сосудистого эндотелиального роста [136, 173]. Повышение концентрации АФП в амниотической жидкости и в сыворотке крови матери характерно для дефектов зарощения нервной трубки и передней брюшной стенки, аномалии внутренних органов плода [4, 94]. По данным В.М. Сидельниковой и соавт., на фоне аномалий плаценты уровень АФП в крови матери снижается [109, 111].

При обострении ЦМВИ на ранних этапах гестации происходит нарушение кровоснабжения плаценты, у плода уменьшается синтез АФП. В результате происходит нарушение процессов ангиогенеза, недостаточная инвазия трофобласта и васкуляризация ворсин, что приводит к массовой гибели ворсинок и угрозе прерывания беременности [64, 69]. Недостаточное поступление кислорода в межворсинчатое пространство оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта. Усиленная васкуляризация фетоплацентарной ткани, которая происходит в условиях недостаточного поступления кислорода, приводит к истощению энергетических резервов клеток. По мере истощения запасов АТФ, сосудистые клетки реализуют свои энергетические потребности за счет процессов анаэробного гликолиза [43, 88]. Однонаправленность изменений в содержании ДЭАС, эстриола, АФП и прогестерона в крови беременных в зависимости от величины титра антител IgG к ЦМВ стала основанием для выделения трех стадий нейрогормональных реакций фетоплацентарного комплекса: напряжения, неустойчивости реакции и истощения эндокринной функции в системе «мать-плацента-плод» [88]. С позиции патофизиологических механизмов

формирования ПН у беременных с ЦМВИ выделены начальная (снижается синтез плацентарных гормонов) и хроническая (одновременно снижается синтез фетальных гормонов) формы [5, 75].

Таким образом, при обострении ЦМВИ во время беременности происходит снижение эндокринной функции плаценты. Снижение уровня плацентарных гормонов, АФП может быть маркером первичной и хронической ПН. Недостаточное поступление оксигенированной крови в межворсинчатое пространство и плодовый кровоток является одним из этиологических факторов развития ПН и гипоксии плода. Однако в настоящее время недостаточно изучено взаимодействие между системой иммунной и гормональной регуляции при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности.

1.4. Морфофункциональное состояние плаценты у беременных при обострении ЦМВИ

Одной из важнейших причин перинатальной заболеваемости и смертности является ПН, которая является клиническим синдромом, обусловленным морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляется нарушением роста и развития плода, его гипоксией, возникающими в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма [36, 85, 97, 213].

Показано, что воздействие различных неблагоприятных факторов на организм матери приводит к формированию ХПН [55, 109]. В настоящее время доказана важнейшая роль инфекционной патологии матери в генезе ХПН, оказывающая неблагоприятное воздействие на внутриутробное состояние плода и проявляющаяся у новорожденных детей в виде синдрома задержки внутриутробного роста [4, 15].

Поступление кислорода, питательных веществ к плоду определяется нормальным функционированием трех основных звеньев маточно-

плацентарной системы: достаточным поступлением веществ с кровью матери, состоянием ворсинчатого дерева и состоянием пуповины, определяющим поступление к плоду крови, обогащенной кислородом и питательными веществами [60, 77, 85].

Васкулогенез – образование и развитие кровеносных сосудов *denovo* из мезодермальных клеток-предшественников, тогда как ангиогенез – это создание новых сосудов из уже существующих сосудов [32, 78]. Оба процесса имеют решающее значение, так как от них зависит эффективная транспортировка кислорода, питательных веществ и выведение продуктов обмена веществ. Процессы васкулогенеза в плаценте начинаются в конце 3-й недели беременности, когда клетки мезенхимы в пределах ворсин дифференцируются в гемангиобласты, а затем часть из них трансформируется в эндотелиальные клетки, образующие примитивные сосудоподобные структуры. Позже примитивная сосудистая сеть трансформируется в зрелую путем формирования новых сосудов и ремоделирования существующих сосудов. Это происходит в основном за счет процессов ангиогенеза [60, 64, 103, 120].

Большое значение в развитии плаценты человека имеет апоптоз. Вступившие в апоптоз клетки присутствуют в плаценте на протяжении всей беременности. С течением беременности отмечается нарастание апоптозных изменений в нормально функционирующей плаценте. Еще на ранних этапах роста и развития плаценты в цитотрофобласте запускается апоптозный каскад, который препятствует слиянию клеток в синцитий. Включению этого каскада противодействуют белковые продукты генов-ингибиторов апоптоза [63, 177].

Установлено, что апоптоз может изменять функциональную активность плаценты, регулируя процесс дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Более того, формирование новых сосудов путем ангиогенеза происходит при одновременном участии процессов апоптоза [19, 63].

Таким образом, апоптоз может являться ключевым механизмом, осуществляющим комплексный контроль фетоплацентарного роста и развития. Нарушение регуляции апоптоза приводит к снижению числа клеток синцитиотрофобласта, что влечет за собой уменьшение поступления питательных веществ к плоду и развитию задержки внутриутробного роста плода.

При ЦМВИ активация иммунокомпетентных клеток, направленная на элиминацию инфекционного агента, определяет активацию процессов апоптоза и нарушение процессов ангиогенеза в плаценте [63]. В случае ХПН без инфекции ведущим патогенетическим событием является нарушение процессов ангиогенеза и недостаточная активность процессов апоптоза вследствие повышения экспрессии антиапоптотических белков. Это, в свою очередь, приводит к нарушению формирования сосудистого русла, гипоксии и нарушению функций эндотелиальных клеток [32, 55].

Вторым звеном маточно-плацентарной системы является ворсинчатое дерево плаценты, определяющее эффективность обмена веществ между кровью матери, омывающей ворсины, и кровью плода, находящейся в сосудах ворсин. Обменная и транспортная функции ворсин зависят от типа строения ворсинчатого дерева, степени его васкуляризации, состояния сосудов стволовых ворсин [206, 213].

В плаценте существуют разные типы ворсин, различающиеся по способности к обмену и транспорту питательных веществ и газов [180]. По мере прогрессирования беременности происходит закономерная смена типов ворсин: недифференцированный вариант промежуточных ворсин сменяется на дифференцированный, появляются терминальные ворсины, их число увеличивается к концу беременности. В терминальных ворсинах за счет периферического расположения синусоидно расширенных капилляров и образования синцитиокапиллярных мембран создаются максимально благоприятные условия для газообмена между кровью матери и плода.

Появление и прогрессирующее увеличение терминальных ворсин в последнем триместре беременности отражает возрастающую потребность плода в кислороде в условиях его интенсивного роста и органогенеза. Таким образом, отклонение от нормального развития ворсинчатого дерева сопровождается нарушением процесса трансплацентарного обмена [28, 177].

В различных морфологических исследованиях при обострении ЦМВИ в плаценте отмечаются различной степени выраженности нарушения дифференцировки структур [65, 187, 191, 213]. При этом выявляются поля ворсин, находящихся на разных стадиях развития с преобладанием терминальных ворсин. Наряду с ними определяются участки, содержащие незрелые и зрелые промежуточные, хаотичные, склерозированные и единичные эмбриональные ворсины. Незрелые промежуточные ворсины характеризуются неправильной формой, крупными размерами, единичными отходящими от них мелкими ветвями, слабой васкуляризацией, присутствием клеток Кащенко-Гофбауэра. В сосудах створовых, зрелых промежуточных и терминальных ворсин имеются проявления продуктивного васкулита, с фиброзом стенок, облитерацией и стенозом просвета. Наличие значительного количества таких ворсин в плаценте при доношенной беременности свидетельствует о нарушении развития ворсинчатого хориона при сроке гестации 19-25 недель [65, 87].

Наличие преобладания эмбриональных ворсин, которые характеризуются крупными размерами, отсутствием сосудистой сети, покрытые тонким синцитиотрофобластом, свидетельствует о нарушении развития хориона в 8-12 недель гестации [64, 78].

Обострение ЦМВИ в третьем триместре беременности сочетается с альтеративными процессами в структурах последа. В базальной пластинке, септах, ворсинах, амнионе, хорионе обнаруживаются резко выраженные дистрофические изменения, очаги фибриноидного некроза. При этом имеется

лимфоидно-плазмоцитарная и лимфоидно-макрофагальная воспалительная реакция, очаговые кровоизлияния [60, 152, 164].

Наряду с изменениями, характеризующими нарушение созревания плаценты при ее повреждении и воспалении, наблюдаются различной степени выраженности компенсаторно-приспособительные процессы [88, 103]. Последние определяются степенью васкуляризации ворсин, зависящей от времени обострения ЦМВИ, наличием функционирующих синцитиальных узелков и количеством циркулирующей материнской крови в межворсинчатом пространстве. Функционирующие синцитиальные узелки, отражают пролиферативные возможности трофобласта и связывают между собой терминальные ворсины, поддерживая их внутреннее взаиморасположение. Выраженность компенсаторно-приспособительных реакций процессов в плаценте определяет состояние и развитие плода [35, 42, 49, 176]. К сожалению, объем литературы по данной проблеме представлен, в основном, описанием морфологической картины, при этом многие вопросы, касающиеся нарушений функционального состояния в плаценте, требуют дополнительного изучения.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, данные приведенные в литературном обзоре, показывают, что, несмотря на успехи, достигнутые при исследовании ЦМВИ, до настоящего времени остаются спорными вопросы патогенеза ПН при латентной форме ЦМВИ. Не выяснены до конца вопросы роли изменений иммуно-гормональной регуляции в формировании ПН при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности. Недостаточно изучено морфофункциональное состояние плаценты, формирование локального иммунитета и характер гормонпродуцирующей функции в зависимости от срока обострения латентной ЦМВИ во время беременности. Отсутствуют эффективные диагностические маркеры, позволяющие оценить роль изменений в системе иммуно-

гормональной регуляции на системном и локальном уровнях в развитии ПН у серопозитивных беременных в разные сроки беременности.

Поэтому необходимо изучение вопросов, связанных с закономерностями иммуно-гормональной регуляции у беременных при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности, для выявления наиболее информативных диагностических маркеров в оценке развития ПН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинических групп

Работа выполнена на базе отделения патологии беременности клиники и лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких (руководитель академик РАН М.Т. Луценко) при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (г. Благовещенск), ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

Работа основана на результатах комплексного обследования с применением общеклинических, биохимических, морфологических и статистических методов исследования.

Все исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №226 от 19.06.03 г. Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД, в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех беременных женщин было получено информированное согласие.

Было обследовано 215 беременных в период с 2011-2013 год. Основная группа была сформирована из 165 серопозитивных к ЦМВ беременных (средний возраст $24,6 \pm 0,4$ года) отделения акушерского патологии беременности при Федеральном государственном бюджетном научном

учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (г. Благовещенск) и гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Контрольную группу составили 50 ЦМВ-серонегативных беременных (средний возраст $23,4 \pm 0,5$ года). Контрольная группа была сформирована из женщин, состоящих на учете по беременности в женской консультации №2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

На первом этапе исследования в зависимости от срока беременности, в котором отмечалось обострение латентной ЦМВИ, в основной группе выделено четыре подгруппы:

1 подгруппа – 15 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель;

2 подгруппа – 50 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в сроке 9-14 недель;

3 подгруппа – 50 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в сроке 15-21 недели;

4 подгруппа – 50 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели.

50 женщин контрольной группы были обследованы в сроки гестации, аналогичные основной группе.

На втором этапе исследования в зависимости от исхода беременности, женщины основной группы разделены на 2 подгруппы:

1 подгруппа с репродуктивными потерями – 15 пациенток с самопроизвольным абортом в 7-8 недель, у которых обострение латентной ЦМВИ отмечалось в 7-8 недель беременности. Подгруппа включена в исследование для изучения роли обострения латентной ЦМВИ, как этиологического фактора самопроизвольного аборта, на основании достоверности различий с результатами исследований у женщин при прогрессировании беременности (подгруппа 2 основной группы);

2 подгруппа без репродуктивных потерь – 150 пациенток, родоразрешившихся живыми детьми.

Программа исследования представлена на рис. 1.

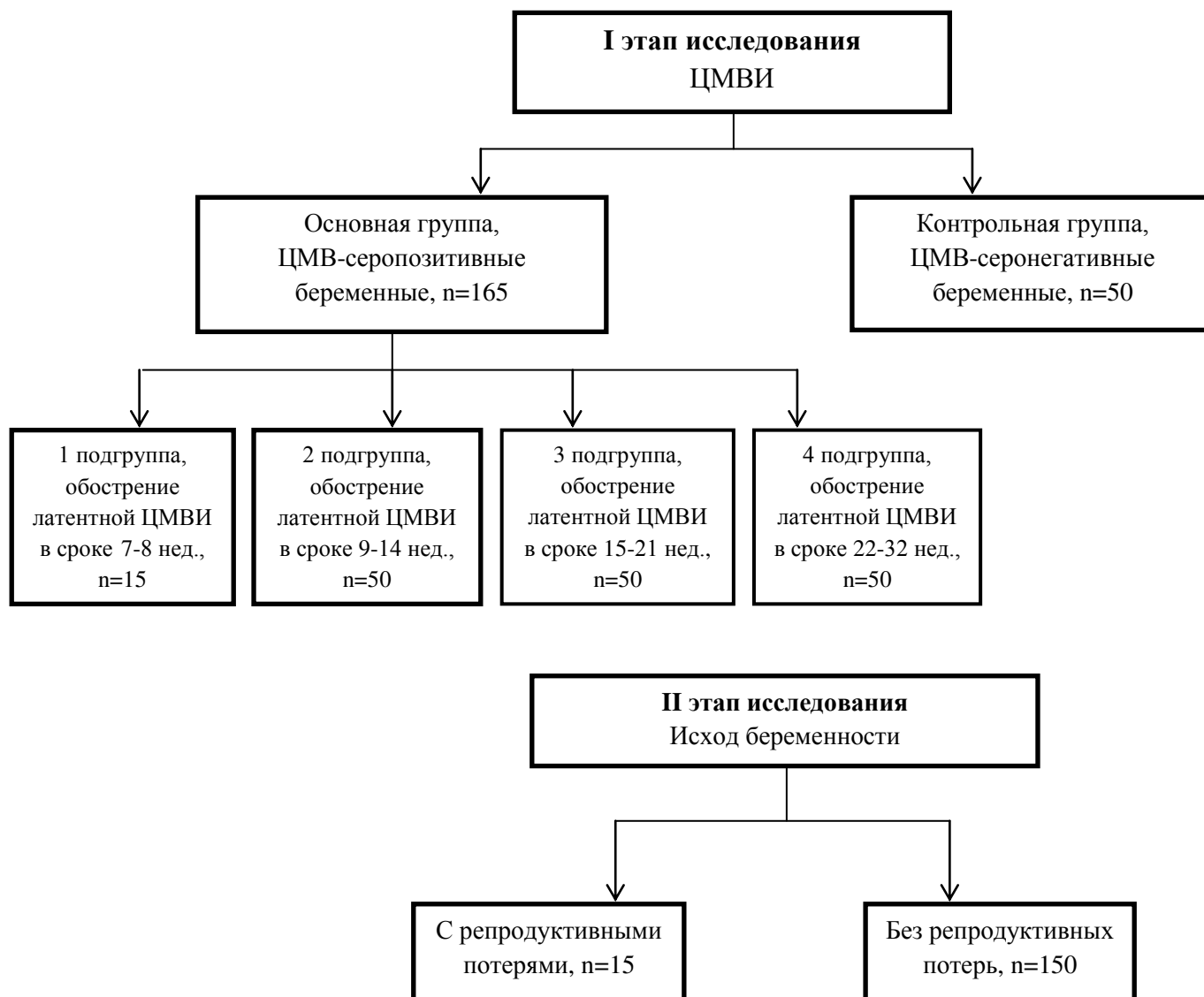


Рис. 1 Программа исследования.

Выделение подгрупп в основной группе было предпринято для изучения роли обострения латентной ЦМВИ в разные сроки беременности в развитии гестационных осложнений в зависимости от состояния системы иммуногормональной регуляции.

Клинический диагноз – обострение латентной ЦМВИ – устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса авидности более 65%, а также выявленную ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, моче, соскобе буккального эпителия и слизистой шейки матки.

Угрожающий аборт был диагностирован у 113 (75,3%) ЦМВ-серопозитивных беременных основной группы. В подгруппе при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 недель угрожающий выкидыш диагностирован чаще по сравнению с подгруппами 3 ($p<0,01$) и 4 ($p<0,001$). В подгруппе женщин при обострении латентной ЦМВИ в 15-21 недели у 68,0% был диагностирован угрожающий аборт, во 2 и 4 подгруппах реже ($p<0,001$). Угрожающие преждевременные роды диагностированы у 36,7% ЦМВ-серопозитивных беременных основной группы, в контрольной – в 3,6 раза реже ($p<0,001$). В 56,0% случаев они отмечались на фоне обострения латентной ЦМВИ (табл. 1).

Первичная ПН диагностирована у 19 (12,7%) ЦМВ-серопозитивных беременных основной группы (табл.1). Обращало внимание, что во 2 подгруппе первичная ПН диагностирована в каждом пятом случае, в 4 подгруппе достоверно реже по сравнению со 2 подгруппой. ХПН диагностирована у 80 (53,3%) ЦМВ-серопозитивных беременных основной группы, в контрольной группе – у 4 (8,0%; $p<0,001$). Во 2 и 3 подгруппах серопозитивных беременных женщин ХПН встречалась в каждом втором случае и имела статистически значимые различия по сравнению с 4 подгруппой ($p<0,01$) (табл.1).

У 142 (94,7%) серопозитивных беременных женщин основной группы роды произошли в срок, у 8 (5,3%) – преждевременные. Преждевременные роды произошли у женщин при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 ($n=4$) и 15-21 ($n=4$) недели беременности.

Таблица 1

Частота и структура осложнений беременности у женщин в обследуемых группах

Группа		Угроза прерывания						Плацентарная недостаточность			
		9-14 недель		15-21 недели		22-37 недель		Первичная		хроническая	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная (n=50)		3	6,0	4	8,0	5	10,0	-	-	4	8,0
Основная (n=150)		54	36,0 p<0,001	59	39,3 p<0,001	55	36,7 p<0,001	19	12,7	80	53,3 p<0,001
Подгруппа	2 (n=50)	30	60,0 p ₃ <0,001 p ₁ <0,01	14	28,0	13	26,0	10	20,0 p ₃ <0,05	32	64,0 p ₃ <0,01
	3(n=50)	15	30,0	34	68,0 p ₁ ,p ₃ <0,001	14	28,0	6	12,0	30	60,0 p ₂ <0,01
	4(n=50)	9	18,0	11	22,0	28	56,0 p ₃ <0,01 p ₂ <0,01	3	6,0	18	36,0

Примечание. P – степень достоверности различий показателей основной группы и контрольной группы; между подгруппами: p₁, p₂, p₃ (p₁ – 2 и 3, p₂ – 3 и 4, p₃ – 2 и 4).

Критериями отбора основной группы были:

1. Обострение латентной ЦМВИ.
2. Стойкая ремиссия ХГВИ, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2).

Критерии исключения пациенток из группы:

1. Наличие генетических, эндокринологических факторов, имеющих значение в прерывании беременности, истмико-цервикальная недостаточность, наличие патологии матки (пороки развития, гипоплазия матки, внутриматочные синехии).
2. Первичное инфицирование ЦМВ, ВПГ-1,2.
3. Наличие других воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации и инфекций, передающихся половым путем на момент исследования.

От каждой пациентки получено информированное согласие на обследование и лечение, оформлена специально разработанная карта, в которую вносили данные анамнеза, обследования и полученные результаты.

2.2 Методы исследования

Методы стандартного клинического обследования:

1. Сбор анамнеза.
2. Жалобы (характер клинических проявлений обострения ЦМВИ).
3. Объективное обследование (тип телосложения, индекс массы тела, состояние молочных желез).
4. Специальное гинекологическое исследование (осмотр наружных половых органов, оценка состояния слизистых влагалища, шейки матки, наличие трофических изменений, высыпаний и язвенных поражений, количество и качество выделений).

5. Клинико-лабораторное обследование (определение группы и резус фактора крови, клинический и биохимический анализ крови, анализ крови на ВИЧ, антитела к *Trepanema pallidum*, HBs-антиген, антитела к HCV, коагулограмма, общий анализ мочи, иммунный статус и гормональный профиль крови, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, ПЦР - диагностика инфекций, передающихся половым путем, на наличие ДНК ВПГ- 1,2 и ЦМВ, хламидий, уреаплазм, микоплазм).

6. Ультразвуковое исследование.

7. Консультация узких специалистов (терапевт, оториноларинголог, окулист, стоматолог, инфекционист и врачи других специальностей по показаниям).

Серологические методы исследования. Кровь для серологических исследований получали из локтевой вены путем венепункции в 8 часов утра натощак в количестве 5,0 мл. Исследования проводилось в парных сыворотках с интервалом 10-14 дней. Образцы сывороток хранили при температуре минус 20°C.

Для приготовления гомогената плаценту забирали в течение 10-15 мин после родов. Поверхность со стороны базальной пластинки отмывали большим количеством физиологического раствора. Плодовая часть плаценты срезалась скальпелем пластинками площадью 2-3 см и толщиной не более 1 мм. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая 15 мин на магнитной мешалке. Для получения экстрактов, отмывые кусочки плаценты слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объеме, равном изначальному весу ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при -20°C в течение суток. Затем гомогенат

размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4°C. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при -20°C до проведения ИФА. Аналогичным способом готовили гомогенат и ворсинчатого хориона, который забирали в течение 10-15 мин после проведения медицинского аборта.

Иммуноферментный анализ (ИФА). ИФА использовали для определения в сыворотке крови:

- типоспецифических антител к ЦМВ и ВПГ-1,2 с помощью наборов «ЦМВ-IgM-стрип», «ЦМВ-IgG-стрип», «ВПГ-1,2-IgM-стрип» и «ВПГ-1,2-IgG-стрип» (ЗАО «Вектор–Бест», г. Новосибирск) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя;

- индекса авидности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов «ВектоЦМВ-IgG-авидность» и «ВектоВПГ-1,2-IgG-авидность» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя;

- общих иммуноглобулинов классов А, М и G с помощью наборов «IgA общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя;

- иммунного статуса с помощью наборов «Интерлейкин 1-β ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин 4-ИФА-БЕСТ», «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» и «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя в сыворотке крови и гомогенате хориона, плаценты;

- гормонального фона с помощью наборов «Стероид-ИФА-прогестерон», (ООО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург), «бета-ХГЧ-ИФА-БЕСТ» и «АФП-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «Набор реагентов для иммуноферментного анализа Estriol (неконъюгированный) FreeEIA-1612»

(«DRG», США) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя в сыворотке крови и гомогенате плаценты, хориона.

Принцип, лежащий в основе данных тест-систем, заключается в том, что антитела, специфичные к определяемым иммуноглобулинам, цитокинам и гормонам, сорбированы в ячейках планшета. При добавлении контрольных образцов сыворотки крови происходит связывание с антителами в ячейках планшета с образованием ферментного комплекса. Несвязанные материалы удаляются при отмывке, после которой добавляется субстратный раствор, взаимодействующий с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Регистрацию результатов ИФА проводили на аппарате ридер «Stat-Fax 2100» (США) при длине волны 450 нм, длина сравнения 620 нм. Интенсивность окраски, измеренная при указанной длине волны, была прямо пропорциональна содержанию концентрации определяемых антител, иммуноглобулинов, цитокинов и гормонов в образцах.

Выделение мононуклеарных клеток. Мононуклеарные клетки получали из венозной крови, взятой из локтевой вены путем венепункции в 8 часов утра натощак в количестве 5,0 мл в пластиковые пробирки, содержащие в качестве коагулянта ЭДТА. Выделение мононуклеарных клеток периферической крови проводилось с использованием раствора фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл) (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Полученные мононуклеарные клетки хранили при температуре минус 20°C в течение 1 месяца.

Молекулярно-биологический метод исследования (ПЦР в режиме реального времени). Для постановки ПЦР в режиме реального времени использовали «Комплект реагентов для выделения ДНК» и «Комплект реагентов для ПЦР-амплификации ДНК ЦМВ и ВПГ-1,2» (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Реакционная смесь содержала смесь для амплификации, запечатанная в

парафине (20 мкл), Tag-полимеразу (10 мкл), минеральное масло (10 мкл), образец препарата ДНК (5 мкл).

Учет результатов осуществляли на приборе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва), позволяющий анализировать образцы ДНК в динамическом диапазоне от 1 до 10^9 копий и одновременной детекцией по четырем флуоресцентным красителям (FAM/SYBRGreen, ROX, R6G, CY5) с заданной программой (95°C – 20 сек., 62°C – 40 сек.). Все исследования проводились в соответствии с инструкциями к прибору.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследования. Проводилось бактериоскопическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и уретры, окрашенных метиленовой синью и по Грамму. Оценка биоциноза влагалищного содержимого проводилась классификации Е.Ф. Кира (2001).

Бактериологическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала проводили путем последовательных 10-кратных разведений с последующим высевом на кровяной агар для определения факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов. Посев проводили на 4 сектора. Очагом инфекции считали уровень контаминации условно-патогенной микрофлоры превышающий 1000^3 КОЕ в 1,0 мл. Определялась чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

Функциональные методы исследования. Всем беременным проводили динамическое эхографическое исследование на ультразвуковом аппарате «LOGIQ 5 pro», «LOGIQ 400 pro» (General Electric, США) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 4 и 7 МГц в 11-14; 18-21; 30-34 недели беременности.

Комплексное ультразвуковое исследование включало фетометрию, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод.

К эхографическим признакам первичной ПН относили: нарушение плацентации, ретрохориальную гематому небольших размеров. Признаки ХПН:

несоответствие толщины плаценты сроку гестации, нарушение созревания плаценты, расширение межворсинчатого пространства, инфаркты, кисты, межворсинчатые тромбозы, нарушение функции амниальных оболочек.

Допплерометрическое исследование кровотока проведены в 30-34 недели беременности при помощи аппарата «LOGIQ 400 pro» (General Electric, США) с доплерометрической приставкой с использованием фильтра частотой 100-150 Гц.

Морфологические исследования плаценты. Для морфологического исследования материал был зафиксирован в 10% нейтральном формалине, обезвожен в спиртах и залит в парафин по общепринятой методике. Были применены следующие методы: окраска гематоксилин-эозином по Бёмеру для анализа общего плана строения, окраска по ван Гизону [58] для оценки состояния соединительной ткани, окраска альтиановым синим для выявления кислых ГАГ [18].

Также кусочки плаценты фиксировались на холоде в 2,5% глютаральдегиде на 0,1 М какодилатном буфере, заливались в аралдит и эпон – 812. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм готовились на ультрамикротоме «ЖКВ-8800» (Швеция) и окрашивались толуидиновым синим.

Статистические методы обработки данных. Математическая и статистическая обработка полученных в ходе исследований данных проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0». Оценивали характер распределения (нормальность) методами Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки, в зависимости от чего в последующем применялись различные методы параметрической и непараметрической статистики с уравнением значимости меньшим и равным 5% ($p \leq 0,05$). Для качественных показателей использовали абсолютные и относительные показатели (доли, %). Вычислялись средняя арифметическая величина (M), стандартная ошибка среднего арифметического (m). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из нормально

распределенных количественных признаков проводили параметрическими критериями: t-критерий Стьюдента и Фишера (F-test), для нормально распределенных – непараметрическими критериями Манна-Уитни (U-Test) [23, 98]. Оценка различий процентов в исследуемых группах осуществлялась с помощью углового преобразования Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ внутригрупповой взаимосвязи количественных признаков проводился корреляционным анализом Пирсона (для нормально распределенных величин) и непараметрическим методом Спирмена. Линейный коэффициент корреляции (r) оценивали: $r=1$ – зависимость очень сильная; $r > 0,7$ – хорошая мера зависимости; $r > (0,4-0,7)$ – средняя мера зависимости; $r > (0,05-0,4)$ – низкая мера зависимости; $r > 0,05$ – зависимость отсутствует. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Применение многофакторного дискриминантного анализа позволило выявить значимость наиболее информативных показателей и оценки их эффективности для классификации наблюдений. Проводился классификационный анализ с пошаговым включением переменных и канонический анализ [130]. По выявлении информативных показателей, представленных в виде уравнений канонической величины, осуществляли оценку различий между исследуемыми группами, выраженным критерием Махаланобиса D_2 . В целях уточнения механизмов развития ПН был использован многофакторный регрессионный анализ.

ГЛАВА 3.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ ЦМВИ В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1 Функциональное состояние гуморального звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности

При анализе полученных данных установлено, что обострение ЦМВИ у серопозитивных беременных, которое клинически проявилось в виде ОРВИ, отмечалось уже на ранних сроках беременности (7-14 недель). У всех серопозитивных беременных основной группы в крови выявлялся IgM к ЦМВ и высокоавидные антитела, что свидетельствовало об обострении латентной ЦМВИ. Суммарная частота распределения титров IgG к ЦМВ у серопозитивных беременных при обострении латентной ЦМВИ представлена на рис. 2. Титр антител IgG к ЦМВ 1:1600 выявлялся в 70,3% случаев (n=116), тогда как титр антител IgG к ЦМВ 1:800 регистрировался в 29,7% случаев (n=49). Распределение частоты выявления титров антител IgG к ЦМВ 1:1600 и 1:800 по подгруппам в основной группе происходило следующим образом. В 1 подгруппе титр антител IgG к ЦМВ 1:1600 регистрировался в 60% случаев (9 пациенток), а титр антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 40% случаев (6 пациенток). В подгруппе 2 титр антител IgG к ЦМВ 1:1600 выявлялся в 62% случаев (31 пациентка), а титр антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 38% случаев (19 пациенток). В подгруппе 3 титр антител IgG к ЦМВ 1:1600 регистрировался в 76% случаев (38 пациенток), а титр антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 24% случаев (12 пациенток). В подгруппе 4 титр антител IgG к ЦМВ 1:1600 выявлялся в 78% случаев (39 пациенток), а титр антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 22% случаев (11 пациенток).

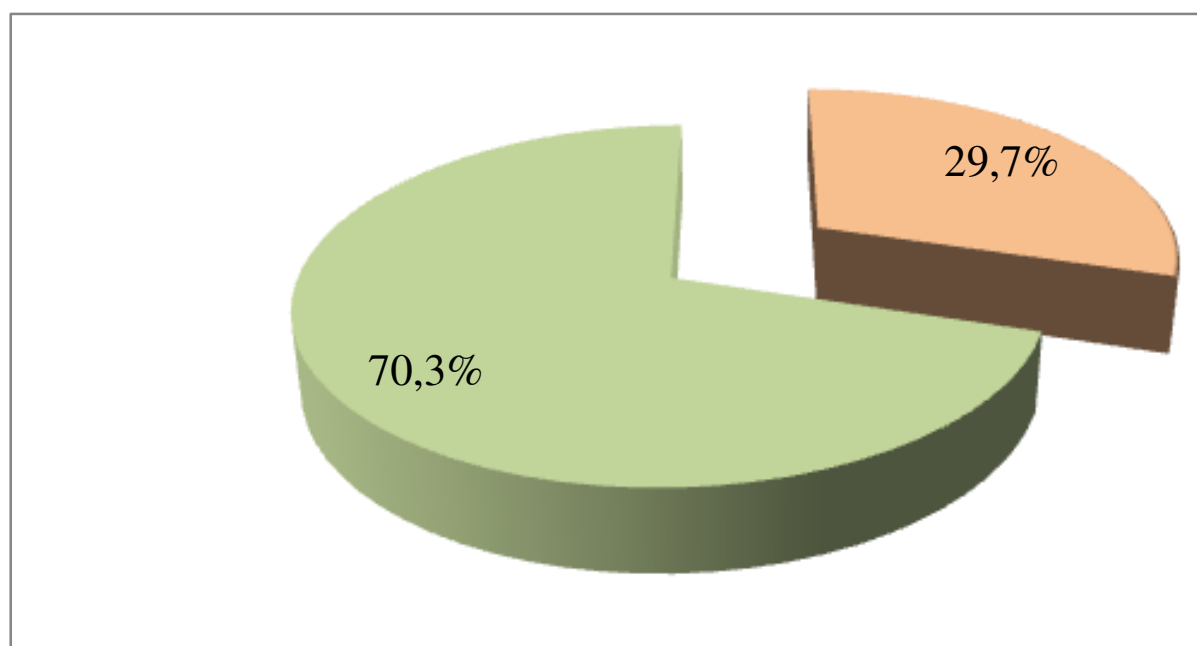


Рис. 2 Суммарная частота распределения титров антител IgG к ЦМВ среди серопозитивных беременных в основной группе.

При анализе показателей неспецифического гуморального иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ были выявлены следующие закономерности, которые представлены в таблице 2. При обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель беременности (подгруппа 1 основной группы) показатели сывороточного IgA в крови серопозитивных беременных достоверно снижались в 2,5, 1,2, 1,2 и 1,3 раза по сравнению с таковыми в группе контроля и подгруппами 2, 3 и 4 основной группы. При этом уровни общих IgM и IgG статистически значимо увеличивались в 2,2 и 1,4 раза, соответственно по сравнению с таковыми в группе контроля, уровень IgM в 1,2 раза по сравнению с подгруппой 2.

При обострении латентной ЦМВИ в сроке 9-14 недель (подгруппа 2 основной группы) показатели сывороточного IgA достоверно снижались в 2,3 и 1,2 раза по сравнению с таковыми в группе контроля и в подгруппах 3 и 4 основной группы, но были выше в 1,2 раза, чем в подгруппе 1 основной группы. Уровень общего IgM в сыворотке крови серопозитивных беременных статистически значимо увеличивался в 1,9 раза по сравнению с

такowymi в группе контроля, но был ниже в 1,2 раза, чем в подгруппах 1, 3 и 4. Показатели общего IgG были выше в 1,5, 1,3 и 1,2 раза по сравнению с группой контроля, подгруппами 1 и 3, но ниже в 1,2 раза, чем в подгруппе 4.

Обострение латентной ЦМВИ в сроке 15-21 недели (подгруппа 3 основной группы) сопровождалось снижением показателей сывороточного IgA в 2 и 1,2 раза по сравнению с группой контроля и подгруппой 4 основной группы. Однако его значения в сыворотке крови таких серопозитивных беременных были в 1,2 раза выше, чем в подгруппах 1 и 2. При анализе содержания общего IgM установлено статистически значимое увеличение его показателей в 2,5 и 1,2 раза по сравнению с таковыми в группе контроля и подгруппах 2 и 4. Показатели общего IgG были выше в 1,2 раза по сравнению с группой контроля и подгруппой 1, но ниже в 1,2 раза, чем в подгруппах 2 и 4 основной группы.

При обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели (подгруппа 4 основной группы) показатели сывороточного IgA у серопозитивных беременных снижались в 1,8 раза по сравнению с таковыми в группе контроля, но были выше в 1,3, 1,2 и 1,2 раза, чем в подгруппах 1, 2 и 3 основной группы. Показатели общего IgM в сыворотке крови серопозитивных беременных были выше в 2,2 раза, чем в контроле, но ниже в 1,2 раза, чем в подгруппах 1 и 3 основной группы. Значения общего IgG были в 1,4 и 1,2 раза выше по сравнению с группой контроля, подгруппами 1, 2 и 3 основной группы, соответственно.

Выявленные изменения в содержании неспецифических иммуноглобулинов классов М и G в крови серопозитивных по ЦМВ беременных могли быть следствием снижения общего числа В-лимфоцитов, часто наблюдаемого при их дифференцировке в плазматические клетки – продуценты иммуноглобулинов, в том числе и специфических антител.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что высокий уровень сывороточного IgM в крови серопозитивных беременных в подгруппах 1 и 3 основной группы при установленной недостаточной

иммунореактивности В-лимфоцитов в отношении продукции IgG может служить неблагоприятным фактором развития инфицирования и раннего воспалительного ответа, что вызывает, по-видимому, нарушение процессов имплантации и угрозу прерывания беременности, что подтверждалось клинически.

У беременных при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель гестации (подгруппа 1 основной группы) диагностирован начавшийся самопроизвольный аборт, при обострении инфекции в сроке 15-21 недели гестации (подгруппа 3 основной группы) – угрожающий самопроизвольный аборт и ПН (табл. 1).

Таким образом, выявленные изменения в первичном (IgM) и вторичном иммунном ответе (IgG) у серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения ЦМВИ свидетельствовали о нарушении системных и локальных межклеточных взаимодействий между иммунокомпетентными клетками, что приводило к дисбалансу в продукции антител, участвующих в элиминации вирусных агентов, инфицированию и развитию системного воспалительного ответа, который осложнял течение гестационного процесса.

Таблица 2

Показатели гуморального звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности

Показатели	7-8 недель (n=15)	9-14 недель (n=50)	15-21 недели (n=50)	22-32 недели (n=50)
	Обострение ЦМВИ			
IgA, мг/мл	0,94±0,06 p<0,001; p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,01	1,05±0,05 p<0,001 p ₄ , p ₅ <0,01	1,12±0,07 p<0,001 p ₆ <0,01	1,25±0,06 p<0,001;
IgG, мг/мл	14,0±0,41 p, p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,001	18,00±0,25 p<0,001 p ₅ <0,01	16,70±0,74 p, p ₆ <0,001; p ₄ <0,01	20,00±0,52 p<0,001
IgM, мг/мл	2,70±0,07 p, p ₁ <0,001 p ₃ <0,01	2,30±0,05 p<0,001	2,80±0,09 p<0,001 p ₂ , p ₄ , p ₆ <0,01	2,40±0,04 p<0,001 p ₅ <0,01
	Контрольная группа			
IgA, мг/мл	2,40±0,11	2,40±0,10	2,30±0,08	2,20±0,09
IgG, мг/мл	10,10±0,09	12,40±0,11	13,60±0,11	14,10±0,12
IgM, мг/мл	1,22±0,06	1,20±0,05	1,12±0,07	1,09±0,03

Примечание: p – достоверность по сравнению с контрольной группой; p₁ – 7-8 и 9-14 нед., p₂ – 7-8 и 15-21 нед., p₃ – 7-8 и 22-32 нед., p₄ – 9-14 и 15-21 нед, p₅ – 9-14 и 22-32 нед., p₆ – 15-21 и 22-32 нед.

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности

Показатели	7-8 недель (n=15)	9-14 недель (n=50)	15-21 недели (n=50)	22-32 недели (n=50)
	Обострение ЦМВИ			
IL-1 β , пг/мл	271,33 \pm 12,12 p, p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,001	178,60 \pm 11,21 p<0,001 p ₄ , p ₅ <0,01	153,10 \pm 10,14 p<0,001 p ₆ <0,01	134,25 \pm 9,32 p<0,001
IFN γ , пг/мл	420,3 \pm 7,11 p, p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,001	380,41 \pm 5,44 p, p ₄ , p ₅ <0,001	324,40 \pm 6,53 p, p ₆ <0,001	278,24 \pm 4,36 p<0,001
TNF α , пг/мл	95,23 \pm 1,11 p<0,001; p ₁ , p ₃ <0,01	87,22 \pm 1,77 p<0,001; p ₄ <0,01	92,31 \pm 1,21 p<0,001	90,22 \pm 1,33 p<0,001
IL-4, пг/мл	15,50 \pm 0,71 p, p ₁ , p ₂ , p ₃ <0,001	22,32 \pm 0,52 p, p ₅ <0,001; p ₄ <0,01	25,21 \pm 0,81 p, p ₆ <0,001	35,50 \pm 0,50 p<0,001
Контрольная группа				
IL-1 β , пг/мл	17,21 \pm 0,09	18,62 \pm 0,12	20,79 \pm 0,4	25,31 \pm 0,32
IFN γ , пг/мл	117,3 \pm 0,31	124,40 \pm 2,53	130,22 \pm 1,4	138,24 \pm 1,25
TNF α , пг/мл	14,86 \pm 0,1	15,22 \pm 0,15	18,74 \pm 0,22	20,2 \pm 0,35
IL-4, пг/мл	20,5 \pm 0,08	25,9 \pm 0,13	30,2 \pm 0,21	41,4 \pm 0,44

Примечание: p - достоверность по сравнению с контрольной группой; p₁ – 7-8 и 9-14 нед., p₂ – 7-8 и 15-21 нед., p₃ – 7-8 и 22-32 нед., p₄ – 9-14 и 15-21 нед, p₅ – 9-14 и 22-32 нед., p₆ – 15-21 и 22-32 нед.

3.2 Особенности функционирования клеточного звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности

По данным, представленным в таблице 3, в периферической крови серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель (1 подгруппа основной группы) определялись максимально высокие показатели провоспалительных цитокинов Th1-типа: IL-1 β увеличивался в 15,8, 1,5, 1,7 и 2 раза, IFN γ – в 3,6, 1,2, 1,3 и 1,5 раза и TNF α – в 6,4, 1,2, 1,3 и 1,2 раза по сравнению с таковыми в группе контроля и подгруппами 2, 3 и 4, соответственно. Уровень IL-4 был достоверно ниже в 1,3, 1,4, 1,6 и 2,3 раза аналогичного показателя в группе контроля и подгрупп 2, 3 и 4 соответственно.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса у серопозитивных беременных данной группы, была выявлена высокая обратная корреляционная зависимость между TNF α и IL-4 ($r=-0,75$; $p<0,01$) и средняя между IFN γ и IL-4 ($r=-0,67$; $p<0,05$), а также IL-1 β и IL-4 ($r=-0,66$; $p<0,05$), что свидетельствовало о дисбалансе в продукции провоспалительных цитокинов на уровне фетоплацентарной системы.

Это подтверждалось и при расчете соотношения между взаимозависимыми величинами TNF α – IL-4, IFN γ – IL-4 и IL-1 β – IL-4. Так, соотношение TNF α /IL-4 составило $6,1\pm 0,08$, в контрольной группе – $0,7\pm 0,1$, что в 8,7 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Соотношение IFN γ /IL-4 – $27,1\pm 0,1$, в контрольной группе – $5,7\pm 0,2$, что в 4,8 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), и IL-1 β /IL-4 – $17,5\pm 0,14$, в контрольной группе – $0,8\pm 0,9$, что в 21,8 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Выявленные изменения в структуре межсистемных взаимодействий можно интерпретировать следующим образом. Высокий уровень

провоспалительных цитокинов в периферической крови серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель свидетельствовал о нарушении принципа локальности цитокиновой системы, и, скорее всего, был связан с формированием системного воспалительного процесса, который сопровождался генерализованной активацией клеток иммунной системы, что приводило к морфологическим изменениям эндометрия. В результате не происходило локальной иммуносупрессии, которая является основополагающим механизмом при нормальной гестации. Вероятнее всего, эти причины были связаны с активацией воспалительного процесса на фоне высокой агрессивности ЦМВ, что, в свою очередь, приводило к индукции иммунных факторов, а именно повышенному содержанию $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ и $IL-1\beta$ в периферической крови серопозитивных беременных при снижении регуляторного $IL-4$.

При оценке цитокинового статуса у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель (подгруппа 2 основной группы) выявлено увеличение содержания провоспалительных цитокинов Th1-типа: $IL-1\beta$, $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ по сравнению с группой контроля в 9,6, 3,0 и 5,7 раза, соответственно (табл. 3). Показатели $IL-4$ в периферической крови серопозитивных беременных в данной подгруппе статистически значимо уменьшались в 1,2 раза по сравнению с группой контроля.

При сравнительном анализе показателей клеточного иммунитета между подгруппами основной группы серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ были выявлены следующие закономерности. Установлены более низкие значения в 1,5 раза $IL-1\beta$, в 1,2 раза $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, чем в подгруппе 1 основной группы. Тогда как, по сравнению с подгруппами 3 и 4, достоверные отличия были у показателей $IL-1\beta$ в 1,2 и 1,3 раза и $IFN\gamma$ в 1,2 и 1,4 раза. Показатели $IL-4$ были достоверно ниже в 1,2 и 1,6 раза по сравнению с таковыми в подгруппах 3 и 4, соответственно, но выше в 1,5 раза, чем в подгруппе 1 основной группы.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса у серопозитивных беременных данной группы, определялась высокая обратная корреляционная зависимость между $\text{TNF}\alpha$ и IL-4 ($r=-0,73$; $p<0,01$), средняя между $\text{IL-1}\beta$ и IL-4 ($r=-0,63$; $p<0,05$) и между $\text{IFN}\gamma$ и IL-4 ($r=-0,66$; $p<0,05$), что также свидетельствовало о повышении Th-1 активности и развитии системных воспалительных реакций в фетоплацентарном комплексе. Это подтверждалось и при расчете соотношения между взаимозависимыми величинами $\text{TNF}\alpha - \text{IL-4}$, $\text{IFN}\gamma - \text{IL-4}$ и $\text{IL-1}\beta - \text{IL-4}$. Так, соотношение $\text{TNF}\alpha/\text{IL-4}$ составило $3,9\pm 0,07$, в контрольной группе $0,6\pm 0,08$, что в 6,5 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Соотношение $\text{IFN}\gamma/\text{IL-4} - 17,1\pm 0,23$, в группе контроля $4,8\pm 0,13$, что в 3,6 раза больше, чем в группе контроля ($p<0,001$) и $\text{IL-1}\beta/\text{IL-4} - 8,0\pm 0,02$, в контрольной группе $0,7\pm 0,1$, что в 11,4 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Результатом взаимообусловленных влияний нарушения системности клеточного иммунитета на повышение активности ЦМВ явилось формирование локального воспалительного процесса и, как следствие, развитие угрозы прерывания беременности и ПН (табл. 1). Вместе с тем, у всех женщин данной подгруппы беременность сохранялась, что явилось следствием более выраженного действия, блокирующих провоспалительный эффект, регуляторных факторов по сравнению с подгруппой серопозитивных беременных, у которых обострение ЦМВИ отмечалось в сроке 7-8 недель.

Следовательно, обострение латентной ЦМВИ в сроке 9-14 недель характеризуется менее выраженными изменениями механизмов иммунной коррекции, что способствует пролонгированию беременности, хотя эти нарушения и ассоциированы с развитием осложнений гестационного периода.

При обострении латентной ЦМВИ в сроке 15-21 недели (подгруппа 3 основной группы) увеличение содержания провоспалительных цитокинов Th-1 типа: $\text{IL-1}\beta$, $\text{IFN}\gamma$ и $\text{TNF}\alpha$ в периферической крови серопозитивных

беременных происходило в 7,4, 2,5 и 5,0 раз по сравнению с группой контроля, соответственно (табл. 3). При этом показатели IL-4 статистически значимо уменьшались в 1,2 раза по сравнению с группой контроля.

При сравнительном анализе показателей клеточного иммунитета между подгруппами основной группы в периферической крови серопозитивных беременных, были выявлены более низкие значения IL-1 β в 1,8 и 1,2 раза и IFN γ в 1,3 и 1,2 раза, чем в подгруппах 1 и 2 основной группы, но выше в 1,2 раза, чем в подгруппе 4, соответственно. Показатели TNF α были выше по сравнению с подгруппой 2 в 1,2 раза. Значения IL-4 в периферической крови были достоверно ниже в 1,4 раза по сравнению с таковыми в подгруппе 4 основной группы, но выше в 1,6 и 1,2 раза, чем в подгруппах 1 и 2 основной группы.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса у серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась высокая обратная корреляционная зависимость между TNF α и IL-4 ($r=-0,78$; $p<0,01$), средняя между IFN γ и IL-4 ($r=-0,67$; $p<0,01$) и IL-1 β и IL-4 ($r=-0,66$; $p<0,01$), что также свидетельствовало о преобладании провоспалительного иммунного ответа на уровне фетоплацентарной системы и развитии воспалительной реакции. Это подтверждалось и при расчете соотношения между взаимозависимыми величинами TNF α – IL-4, IFN γ – IL-4 и IL-1 β – IL-4. Так, соотношение TNF α /IL-4 составило $3,7\pm 0,21$, в контрольной группе – $0,6\pm 0,11$, что в 6,2 раза больше, чем группе контроля ($p<0,001$). Соотношение IFN γ /IL-4 – $12,9\pm 0,14$, в группе контроля – $4,3\pm 1,8$, что в 3,0 раза больше, чем в группе контроля ($p<0,01$) и IL-1 β /IL-4 – $6,0\pm 0,12$, в группе контроля – $0,7\pm 0,1$, что в 8,6 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Эти данные подтверждались клиническими исследованиями, в ходе которых выявлялись признаки угрозы прерывания беременности и ХПН в данной подгруппе серопозитивных беременных (табл.1).

При обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели (подгруппа 4 основной группы) увеличение содержания провоспалительных цитокинов Th-1 типа: IL-1 β , IFN γ и TNF α в периферической крови серопозитивных беременных происходило в 5,3, 2,0 и 4,5 раза по сравнению с группой контроля, соответственно (табл. 3). При этом показатели IL-4 статистически значимо уменьшались в 1,2 раза по сравнению с группой контроля.

При сравнительном анализе показателей клеточного иммунитета внутри данной подгруппы были выявлены следующие закономерности. Установлены более низкие значения IL-1 β в 2,0, 1,3 и 1,2 раза и IFN γ в 1,5, 1,4 и 1,2 раза, чем в подгруппах 1, 2 и 3 соответственно. Значения TNF α были ниже в 1,2 раза, чем в подгруппе 1 основной группы. Показатели IL-4 в 2,3, 1,6 и 1,4 раза были выше таковых значений в подгруппах 1, 2 и 3 соответственно.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса у серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась средняя обратная корреляционная зависимость между TNF α и IL-4 ($r=-0,63$; $p<0,01$), IFN γ и IL-4 ($r=-0,61$; $p<0,01$) и IL-1 β и IL-4 ($r=-0,58$; $p<0,01$), что также свидетельствовало о преобладании Th-1 иммунного ответа. Это подтверждалось и при расчете соотношения между взаимозависимыми величинами TNF α и IL-4, IFN γ и IL-4, IL-1 β и IL-4. Так, соотношение TNF α /IL-4 составило $2,6\pm 0,02$, в группе контроля $0,5\pm 0,2$, что в 5,2 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Соотношение IFN γ /IL-4 – $7,8\pm 0,19$, в группе контроля $3,3\pm 0,2$, что в 2,4 раза больше, чем в группе контроля ($p<0,01$) и IL-1 β /IL-4 – $3,8\pm 0,04$, в контрольной группе $0,6\pm 0,4$, что в 6,3 раза больше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Полученные данные о нарушении функционирования клеточного звена иммунитета в данной подгруппе серопозитивных беременных соотносились с характером осложнений гестационного процесса (табл.1).

Выявленное снижение Th-2 клеточной стимуляции и выработки ими регуляторных цитокинов, в том числе и IL-4, у серопозитивных беременных

способствовали нарушению кооперативности между Т- и В-клетками, что подтверждалось проведенной интегральной оценкой межсистемных взаимоотношений между показателями IL-4, IgA, IgM и IgG.

Так, в подгруппе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель (подгруппа 1 основной группы) была установлена высокая обратная корреляционная зависимость между IL-4 и IgM ($r=-0,83$; $p<0,01$) и прямая зависимость между IL-4 и IgG ($r=0,85$; $p<0,01$).

Такая же высокая корреляционная зависимость прослеживалась и в подгруппе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели (подгруппа 3 основной группы). Коэффициент корреляции (r) между IL-4 и IgM, а также IL-4 и IgG, соответственно, составил $-0,85$ ($p<0,01$) и $0,8$ ($p<0,01$).

В подгруппе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недели (подгруппа 2 основной группы) и 22-32 недели (подгруппа 4 основной группы) высокая прямая корреляционная зависимость определялась между IL-4 и IgG. Коэффициент корреляции (r) между данными показателями, соответственно составил $0,7$ ($p<0,01$) и $0,77$ ($p<0,01$).

Следовательно, для обострения латентной ЦМВИ, особенно в сроках гестации 7-8 и 15-21 недели, характерна недостаточность обоих звеньев системного иммунитета: гуморального (дефицит иммуноглобулина G, повышение уровня иммуноглобулина M) и клеточного (активация провоспалительных цитокинов Th-1 типа (TNF α , IFN γ , IL-1 β), дефицит IL-4, продуцируемого лимфоцитами Th-2 типа).

3.3 Оценка влияния латентной ЦМВИ и иммунного статуса на состояние гормональной регуляции у беременных с учетом срока беременности и обострения заболевания

С наступлением беременности в организме женщины происходят не только иммунные, но и сложные гормональные изменения. Помимо половых

гормонов, вырабатываемых в яичниках, начинается синтез ряда гормонов с участием провизорных органов – желточного мешка, плаценты и фетальных органов – надпочечники и печень плода. Часть гормонов как бы дополняет ранее известные по половому циклу гормоны – эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) и прогестерон. Другие начинают вырабатываться на ранних стадиях имплантации – ХГ, АФП и ряд других гормонов [109, 196].

Их синтез обусловлен наличием иммунологических барьеров и адекватным сроку беременности функционированием системных и локальных иммунорегуляторных механизмов, осуществляемых в организме беременных. Продуцируемый иммунокомпетентными клетками IL-1 во время беременности стимулирует продукцию прогестерона, а TNF α индуцирует развитие желтого тела и стероидогенез, однако в комбинации с IFN γ он токсичен для клеток желтого тела, IL-4 может стимулировать продукцию ХГ клетками трофобласта [34, 109, 195]. В свою очередь, гормоны, вырабатываемые в период гестации желтым телом, плацентой или фетальными органами, по принципу обратной связи могут оказывать регуляторное воздействие не только друг на друга, но и на иммунные процессы, происходящие в фетоплацентарной системе.

Как показали проведенные исследования, при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель (подгруппа 1 основной группы) наряду с иммунными изменениями выявлялись такие дисгормональные нарушения, как снижение в крови в 2,2 раза содержания эндогенного прогестерона и в 1,5 раза эстриола у серопозитивных беременных по сравнению с группой контроля (табл. 4).

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между прогестероном и эстриолом, была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ($r=0,80$; $p<0,01$), а коэффициент соотношения между прогестероном и эстриолом составил $4,73\pm 0,09$ при контроле $7,17\pm 0,15$ ($p<0,01$), что свидетельствовало о прогестерон-зависимой недостаточности желтого тела в продукции эстриола у серопозитивных беременных (подгруппа 1 основной группы).

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса и уровнем эндогенных гормонов в периферической крови серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась высокая обратная корреляционная зависимость между TNF α , IFN γ , IL-1 β , IgM, IgG и прогестероном ($r=-0,76$; $p<0,01$), а также высокая прямая зависимость между IgA, IL-4 и прогестероном ($r=0,72$; $p<0,01$).

Таблица 4

Показатели плацентарных гормонов в периферической крови серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности

Срок гестации, нед.	Обострение ЦМВИ	Контрольная группа
Прогестерон, нмоль/л		
7-8 (n=15)	26,03 \pm 1,73 $p, p_1, p_2, p_3<0,001$	57,7 \pm 2,20
9-14 (n=50)	63,3 \pm 2,05 $p, p_4, p_5<0,001$	103,7 \pm 3,20
15-21 (n=50)	74,4 \pm 3,02 $p, p_6<0,001$	120,3 \pm 4,50
22-32 (n=50)	123,7 \pm 3,14 $p<0,001$	165,8 \pm 5,11
Эстриол, нмоль/л		
7-8 (n=15)	5,5 \pm 0,2 $p, p_1, p_2, p_3<0,001$	8,1 \pm 0,42
9-14 (n=50)	10,2 \pm 1,02 $p_4<0,001$; $p, p_5<0,01$	13,2 \pm 2,30
15-21 (n=50)	15,3 \pm 1,31 $p<0,01, p_6<0,05$	18,3 \pm 2,1
22-32 (n=50)	18,03 \pm 4,14 $p<0,01$	22,8 \pm 5,20

Примечание: p – достоверность по сравнению с контрольной группой; p_1 – 7-8 и 9-14 нед., p_2 – 7-8 и 15-21 нед., p_3 – 7-8 и 22-32 нед., p_4 – 9-14 и 15-21 нед., p_5 – 9-14 и 22-32 нед., p_6 – 15-21 и 22-32 нед.

Следовательно, непосредственный механизм развития самопроизвольного аборта при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8

недель может заключаться в снижении концентрации эндогенного прогестерона, обусловленном активацией abortогенных цитокинов ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$), недостаточной выработкой В-лимфоцитами неспецифического IgG , преобладанием Th-1 над Th-2, развитии системного воспалительного ответа и отторжения плода.

У серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель гестации (подгруппа 2 основной группы) показатели эндогенного прогестерона достоверно уменьшались в 1,6 раза и эстриола в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 4). При этом коэффициент корреляции (r) между указанными величинами стероидных гормонов составил 0,85 ($p < 0,01$), а коэффициент соотношения между прогестероном и эстриолом составил $6,20 \pm 0,11$ при контроле $7,85 \pm 0,12$ ($p < 0,01$), что также указывало на регуляторную роль прогестерона в синтезе эстриола и свидетельствовало о морфофункциональной недостаточности формирующегося фетоплацентарного комплекса.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса и уровнем эндогенных гормонов в периферической крови серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась высокая обратная корреляционная зависимость между $TNF\alpha$ и прогестероном ($r = -0,84$; $p < 0,01$), средняя между $IFN\gamma$, $IL-1\beta$, IgM , IgG и прогестероном ($r = -0,65$; $p < 0,05$), а также средняя прямая зависимость между IgA , $IL-4$ и прогестероном ($r = 0,63$; $p < 0,05$).

Выявленные закономерности подтверждают наличие токсического эффекта, вызываемого $TNF\alpha$ в комбинации с $IFN\gamma$ для желтого тела, что приводит к вероятному ингибированию образования прогестерона и эстриола в сроке 9-14 недель и, как следствие, развитию угрозы прерывания беременности и формированию первичной ПН у серопозитивных беременных данной подгруппы (табл. 1).

У серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке гестации 15-21 недели при выявленном нарушении механизмов адаптации отмечалась

вторая волна достоверно низких значений эндогенного прогестерона и эстриола, соответственно в 1,6 и 1,2 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 4). Коэффициент корреляции (r) между указанными величинами стероидных гормонов был на уровне 0,80 ($p < 0,01$), а коэффициент соотношения между прогестероном и эстриолом при этом составил $4,86 \pm 0,08$ при контроле $6,57 \pm 0,12$ ($p < 0,01$).

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса и уровнем эндогенных гормонов в периферической крови серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась высокая обратная корреляционная зависимость между TNF α и прогестероном ($r = -0,84$; $p < 0,01$), средняя между IFN γ , IL-1 β , IgM, IgG и прогестероном ($r = -0,64$; $p < 0,05$), а также средняя прямая зависимость между IgA, IL-4 и прогестероном ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Таким образом, при обострении латентной ЦМВИ в 15-21 недели беременности происходит снижение прогестерона, эстриола в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Снижение уровней этих гормонов обратно пропорционально содержанию провоспалительных цитокинов, мера зависимости сильнее при высоких содержаниях общих IgM и IgG. Следовательно, выявленные закономерности могут свидетельствовать о значении степени активности системной воспалительной реакции в развитии ПН у серопозитивных беременных данной подгруппы.

У серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке гестации 22-32 недели показатели эндогенного прогестерона в периферической крови были снижены в 1,4 раза и эстриола в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 4). Коэффициент корреляции (r) между указанными величинами стероидных гормонов составил 0,8 ($p < 0,01$), а коэффициент соотношения между прогестероном и эстриолом статистически значимо не изменялся и составил $6,86 \pm 0,10$ при контроле $7,27 \pm 0,11$.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса и уровнем эндогенных гормонов в

периферической крови серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась высокая обратная корреляционная зависимость между TNF α и прогестероном ($r=-0,88$; $p<0,01$), средняя между IFN γ , IL-1 β , IgG, IgM и прогестероном ($r=-0,65$; $p<0,05$), а также средняя прямая зависимость между IgA, IL-4 и прогестероном ($r=0,68$; $p<0,05$). Аналогичная взаимосвязь прослеживалась между показателями цитокинового, гуморального статуса и эстриолом.

На основании полученных результатов исследования можно утверждать, что снижение содержания прогестерона, эстриола при увеличении уровня общих IgM и IgG, провоспалительных цитокинов Th-1 типа могут способствовать развитию ПН у серопозитивных беременных данной подгруппы.

Следует отметить, что наряду со стероидными гормонами в периферической крови серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель определялось содержание другого плацентарного гормона – β -ХГ. Считается, что данный гормон, синтезируясь в трофобласте, необходим не только для поддержания и функционирования желтого тела, но и для непосредственного влияния на локальные клеточные взаимодействия за счет снижения клеточной пролиферации и повышения уровня апоптоза в клетках эндометрия в период имплантации и инвазии трофобласта [33, 179].

Определение количества свободной β -ХГ в периферической крови беременных на ранних сроках гестации в комплексе с прогестероном и эстриолом можно использовать как ранний маркер – предиктор недостаточности функции плаценты в период ее развития до 14 недели гестации.

Как показали проведенные исследования, при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель (подгруппа 2 основной группы), содержание β -ХГ в периферической крови серопозитивных беременных было сниженным в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало об уменьшении компенсаторных возможностей плаценты (табл. 5).

Показатели основных гормонов в периферической крови серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности

Срок гестации, нед.	Обострение ЦМВИ	Контрольная группа
альфа-фетопротеин, мкг/л		
7-8 (n=15)	3,01±0,14 p, p ₁ , p ₂ <0,001	5,95±0,43
9-14 (n=50)	17,34±0,83 p, p ₃ <0,001	21,83±2,20
15-21(n=50)	26,45±1,02 p<0,001	37,72±2,50
β-субъединица хорионического гонадотропина, мЕд/мл		
9-14 (n=50)	20840±628 p<0,001	30915±923

Примечание: p – достоверность по сравнению с контрольной группой; p₁ – 7-8 и 9-14 нед., p₂ – 7-8 и 15-21 нед., p₃ – 9-14 и 15-21 нед.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между показателями гормонального и иммунного статуса у серопозитивных беременных данной подгруппы, определялась высокая прямая корреляционная зависимость между β-ХГ и прогестероном ($r=0,87$; $p<0,01$), β-ХГ и эстриолом ($r=0,83$; $p<0,01$), β-ХГ и IL-4, IgA ($r=0,8$; $p<0,01$) и высокая обратная корреляционная зависимость между β-ХГ и TNFα ($r=-0,82$; $p<0,01$), средняя между β-ХГ и IFNγ, IL-1β, IgM, IgG ($r=-0,62$; $p<0,05$), что свидетельствовало о его влиянии на гормонообразовательную функцию желтого тела и формирующейся плаценты на ранних сроках гестации и участии в регуляции продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками.

Следующий гормон, который был использован как маркер ранних изменений морфофункционального состояния плаценты и внутриутробного развития плода при обострении латентной ЦМВИ – АФП.

Из данных, представленных в таблице 5, следует, что при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель (1 подгруппа основной группы) содержание АФП в периферической крови серопозитивных беременных, чья беременность закончилась самопроизвольным абортom, было максимально снижено в 2 раза по сравнению с группой контроля.

При интегральном анализе межсистемных взаимоотношений между показателями изучаемых гормонов беременности и показателями клеточного иммунитета, была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость между АФП и прогестероном ($r=0,82$; $p<0,01$), АФП и IL-4, IgA ($r=0,78$; $p<0,01$) и высокая обратная корреляционная зависимость между АФП и TNF α ($r=-0,83$; $p<0,01$), средняя между АФП и IFN γ , IL-1 β , IgM, IgG ($r=-0,68$; $p<0,05$), что подтверждало существующее мнение о регулирующей роли АФП на стероидогенез и участии в регуляции цитокиновой продукции при обострении латентной ЦМВИ.

При обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель (подгруппа 2 основной группы) в периферической крови серопозитивных беременных снижение содержания АФП происходило в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о функциональной активности фетальной печени и возможных плацентарных дефектах, обуславливающих развитие ПН.

Интегральный анализ межсистемных взаимоотношений позволил выявить высокую прямую корреляционную зависимость между АФП и прогестероном ($r=0,83$; $p<0,01$), АФП и эстриолом ($r=0,80$; $p<0,01$), среднюю между АФП и IL-4, IgA ($r=0,66$; $p<0,05$) и высокую обратную зависимость между АФП и TNF α ($r=-0,87$; $p<0,01$), среднюю между АФП и IFN γ , IL-1 β , IgM, IgG ($r=-0,69$; $p<0,05$), что возможно свидетельствовало о развитии первичной ПН.

При обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели (подгруппа 3 основной группы) в периферической крови серопозитивных беременных содержание АФП было сниженным в 1,4 раза по сравнению с группой контроля (табл. 5).

При интегральном анализе межсистемных взаимоотношений между изучаемыми параметрами иммунно-гормонального статуса, была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость между АФП и прогестероном ($r=0,8$; $p<0,01$), средняя между АФП и IL-4, IgA ($r=0,65$; $p<0,05$) и высокая обратная зависимость между АФП и TNF α ($r=-0,78$; $p<0,01$), средняя между АФП и IFN γ , IL-1 β , IgM, IgG ($r=-0,67$; $p<0,05$), что клинически подтверждалось развитием угрозы прерывания беременности и ПН (табл.1).

Следовательно, для обострения ЦМВИ, особенно в сроках 7-8 и 15-21 недели, характерно нарушение системного иммунного ответа, что приводило к цитокин-опосредованному повреждению эмбриональных и плацентарных гормонообразующих структур и, как следствие, уменьшению выработки прогестерона, эстриола, β -ХГ и АФП.

ГЛАВА 4

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ ЦМВИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1 Оценка продукции цитокинов плацентой при обострении латентной ЦМВИ во время беременности

Для изучения морфофункционального состояния формирующейся и зрелой плаценты, слизистой оболочки матки был взят материал от женщин при обострении латентной ЦМВИ в критические сроки развития беременности – 7-8 и 22-32 недели.

По данным, представленным в таблице 6, в гомогенате ворсинчатого хориона, взятого при медицинском аборте в сроке 7-8 недель по случаю начавшегося самопроизвольного выкидыша у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ (1 подгруппа основной группы), отмечалось изменение цитокинового профиля в сторону преобладания Th-1 иммунного ответа, что сопровождалось увеличением количества в гомогенате TNF α в 10 раз и IFN γ в 5 раз при снижении уровня регуляторного IL-4 в 1,4 раза по сравнению с показателями группы контроля.

При сравнительном анализе цитокинового профиля периферической крови (табл.3) и гомогената ворсинчатого хориона, полученного от серопозитивных беременных подгруппы 1 основной группы с начавшимся самопроизвольным абортom в сроке 7-8 недель, выявлены достоверно более высокие значения плацентарного TNF α в 1,2 раза и более низкие IL-4 в 1,7 раза, чем в крови у матери.

При интегральном анализе межсистемных взаимоотношений между параметрами системного и локального клеточного иммунного ответа на обострение ЦМВИ в организме серопозитивных беременных данной подгруппы, выявлена высокая прямая корреляционная зависимость между материнским и плацентарным TNF α ($r=0,80$; $p<0,01$), а также материнским и

плацентарным IL-4 ($r=0,75$; $p<0,01$). Также была выявлена высокая обратная корреляционная зависимость между плацентарными TNF α и IL-4 ($r=-0,8$; $p<0,01$) и IFN γ и IL-4 ($r=-0,7$; $p<0,01$).

Таблица 6

Показатели цитокинов в гомогенате тканей ворсинчатого хориона и плаценты при обострении латентной ЦМВИ во время беременности

Показатели, пг/мл	Ворсинчатый хорион (7-8 недель)		Плацента (38-39 недель)	
	ЦМВИ n=15	Контрольная группа n=15	ЦМВИ n=50	Контрольная группа n=50
IFN γ	357,21 \pm 5,33 p, p ₂ <0,001 p ₁ <0,01	68,62 \pm 2,23	124,54 \pm 4,42 p, p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	105,11 \pm 2,12
TNF α	101,3 \pm 3,24 p, p ₃ <0,001	9,40 \pm 0,77	92,90 \pm 1,87 p, p ₃ <0,001	16,80 \pm 0,9
IL-4	9,22 \pm 0,62 p<0,01	13,22 \pm 1,02	35,14 \pm 1,04	37,20 \pm 1,72

Примечание: p – достоверность по сравнению с контрольной группой; p₁ – IFN γ и TNF α , p₂ – IFN γ и IL-4, p₃ – TNF α и IL-4.

При серологическом исследовании цитокинового профиля гомогената зрелой плаценты, взятой при родах при доношенной беременности от женщин при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели (подгруппа 4 основной группы), увеличение количества IFN γ и TNF α происходило, соответственно, в 1,2 раза и 5,5 раза по сравнению с показателями контрольной групп (табл. 6). При этом в содержании IL-4 по сравнению с показателями контрольной группы достоверно значимых изменений не было.

При интегральном анализе межсистемных взаимоотношений между параметрами локального клеточного иммунного ответа, выявлена высокая обратная корреляционная зависимость между TNF α и IL-4 ($r=-0,75$; $p<0,01$) и IFN γ и IL-4 ($r=-0,72$; $p<0,01$).

На основании полученных данных можно заключить, что при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели местный иммунный ответ плаценты, как и системный материнский иммунный ответ, характеризуется более выраженной супрессией IL-4 по отношению к повреждающему действию TNF α и IFN γ на клеточные структуры, что способствует прогрессированию беременности, но с развитием ПН.

4.2 Состояние гормонообразовательных процессов в плаценте и эмбриональных тканях при обострении латентной ЦМВИ во время беременности

Наряду с оценкой иммунного статуса при обострении латентной ЦМВИ во время беременности определялась гормональная функция плаценты, как на ранних сроках развития, так и в конце беременности.

Основным местом синтеза стероидных гормонов, начиная с 6 недели гестации, является трофобласт, а АФП – печень плода. Их метаболическая активность определяется структурно-функциональным состоянием тканей плаценты и печени плода. Поэтому их принято считать основными биохимическими маркерами – предикторами состояния морфофункциональной системы «плацента-плод», которые, обладая иммуносупрессивным действием, модулируют трансформацию эндометрия, имплантацию, пролиферацию и дифференцировку тканей плаценты и маточно-плацентарных сосудов [1, 5, 183].

По данным, представленным в таблице 7, в гомогенате ворсин хориона, взятого при медицинском аборте в сроке 7-8 недель по случаю начавшегося самопроизвольного выкидыша у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ (подгруппа 1 основной группы), показатели прогестерона, эстриола и АФП имели ту же направленность, но более выраженную, чем в периферической крови, что свидетельствовало о функциональной активности тканей плаценты и эмбриональной печени. Так,

уменьшение показателей прогестерона происходило в 2,5 раза, эстриола в 2,9 раза и АФП в 5,4 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблица 7

Показатели основных гормонов в гомогенате тканей хориона и плаценты при обострении латентной ЦМВИ во время беременности

Показатели	Ворсинчатый хорион (7-8 недель)		Плацента (38-39 недель)	
	ЦМВИ n=15	Контрольная группа n=15	ЦМВИ n=50	Контрольная группа n=50
Эстриол, нмоль/л	3,62±0,91 p<0,001	10,4±0,95	47,94±3,14 p<0,01	51,09±2,09
Прогестерон, нмоль/л	21,53±2,7 p<0,001	53,4±3,7	180,87±5,18 p<0,01	237,42±5,05
альфа- фетопротеин, мкг/л	3,0±0,11 p<0,001	16,1±0,90	65,4±2,35 p<0,01	78,56±3,51

Примечание: p – достоверность по сравнению с контрольной группой

При сравнительном анализе содержания данных гормонов в периферической крови (табл. 4) и гомогенате ворсинчатого хориона, полученных от серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 7-8 недель с начавшимся самопроизвольным абортom, выявлены достоверно более низкие значения плацентарного прогестерона в 1,2 раза и эстриола в 1,5 раза, чем в крови у матери, что свидетельствовало о срыве механизмов регуляции гормонообразовательной функции плаценты и, как следствие, нарушение процессов имплантации.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между параметрами плацентарных и фетальных гормонов в гомогенате ворсин хориона от серопозитивных женщин данной подгруппы, была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость между прогестероном и эстриолом ($r=0,79$; $p<0,01$), прогестероном и АФП ($r=0,80$; $p<0,01$),

эстриолом и АФП ($r=0,78$; $p<0,01$), прогестероном и IL-4 ($r= 0,78$; $p<0,01$), эстриолом и IL-4 ($r=0,76$; $p<0,01$), средняя между АФП и IL-4 ($r=0,65$; $p<0,05$), а также высокая обратная зависимость между прогестероном и TNF α ($r=-0,81$; $p<0,01$), АФП и TNF α ($r=-0,80$; $p<0,01$), эстриолом и TNF α ($r=-0,80$; $p<0,01$).

Обобщая полученные данные, можно заключить, что нарушение имплантации и процессов формирования плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, ведущее к ранней потере беременности, может быть связано и с дефицитом прогестерона. В свою очередь, его недостаточная выработка клетками трофобласта в период обострения латентной ЦМВИ стимулирует активацию цитотоксических и фагоцитарных реакций в плаценте. Цитокиновая активация плацентарных НК-клеток обуславливает их трансформацию в лимфокин-активированные клетки, обладающие способностью разрушать клетки трофобласта и эмбриональные клетки, что ведет к раннему выкидышу [34, 109, 141, 164].

При серологическом исследовании гормонального профиля гомогената зрелой плаценты, взятой при родах от серопозитивных женщин при обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели (подгруппа 4 основной группы), уменьшение количества прогестерона, эстриола и АФП происходило в 1,3 и 1,2 раза по сравнению с показателями контрольной группы, соответственно, что указывало на нарушения со стороны фетоплацентарного комплекса и свидетельствовало о развитии компенсированной формы ХПН (табл. 7). При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений между параметрами локального клеточного иммунного ответа выявлена высокая прямая корреляционная зависимость между прогестероном и эстриолом ($r=0,80$; $p<0,01$), прогестероном и АФП ($r=0,76$; $p<0,01$), эстриолом и АФП ($r=0,78$; $p<0,01$) и высокая обратная зависимость между прогестероном и TNF α ($r=-0,76$; $p<0,01$), эстриолом и TNF α ($r=-0,72$; $p<0,01$), АФП и TNF α ($r=-0,71$; $p<0,01$).

Таким образом, выраженность гестационных осложнений при обострении латентной ЦМВИ в период беременности будет определяться сроком гестации и особенностями иммуно-гормональной регуляции в плаценте.

4.3 Особенности морфоструктуры ворсинчатого хориона, плаценты и слизистой оболочки матки при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности

При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона и слизистой оболочки матки, взятых при медицинском аборте в сроке 7-8 недель по случаю начавшегося самопроизвольного выкидыша у ЦМВ-серопозитивных беременных (подгруппа 1 основной группы), выявлены существенные нарушения морфоструктуры трофобласта, мезенхимальных элементов и слизистой оболочки матки, которые проявлялись на фоне выраженной иммуносупрессии и снижении уровня прогестерона.

В первую очередь, следует сказать, о структурной дезорганизация клеточных элементов, участвующих в формировании плацентарного ложа, которое обеспечивает на начальных этапах гестации питанием имплантированного в слизистую оболочку матки зародыша. При этом следует отметить, что большая часть нагрузки на формирование эмбриотрофа приходится на эпителий слизистой матки, выделяющий тканевую жидкость. На долю крови, поступающей из капилляров спазмированных маточных артерий (рис. 3), приходилось незначительное ее количество (рис. 4), что свидетельствовало о недостаточном питании зародыша. Клетки в составе трофобластических тяжей, формирующих первичные ворсинки, получая недостаточное количество питательного материала, часто находились в состоянии апоптоза (рис. 5).

Строение вторичных ворсинок также претерпевало значительные морфологические изменения. Ядра синцитиотрофобласта часто были

деформированы. Отмечалась задержка формирования слоя Лангганса, прилежащего к синцитиотрофобласту (рис. 6). Ядра синцитиотрофобласта и клетки цитотрофобласта часто приобретали цитомегаловидную форму (рис. 7 а, б, в). В формирующихся ворсинках отмечались признаки нарушения дифференцировки мезенхимальных клеток в эндотелий сосудов, что проявлялось в изменении их формы и размеров (округление, появление мегалоцитов) (рис. 8). В децидуальной ткани и вторичных ворсинках усиливались деструктивные процессы (рис. 9). Формирующиеся ворсинки окончательно теряли свое сосудистое содержимое (рис. 10) и заполнялись соединительнотканью клеточными элементами (рис. 11).

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что для морфоструктуры ворсинчатого хориона при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель характерна задержка роста и созревания ворсин, нарушение дифференцировки мезенхимальных клеток в эндотелий сосудов, наличие мегалоцитов в структурных компонентах трофобласта, уменьшение пролиферативной активности синцитио- и цитотрофобласта и стромы при нарастании апоптотических изменений ядер. Все это свидетельствует об активном ограничении инвазии вневорсинчатого трофобласта, необходимом для нормальной плацентации. Нарушение трофики при повреждении эмбриональных тканей ЦМВ приводит к гибели зародыша и самопроизвольному аборту.

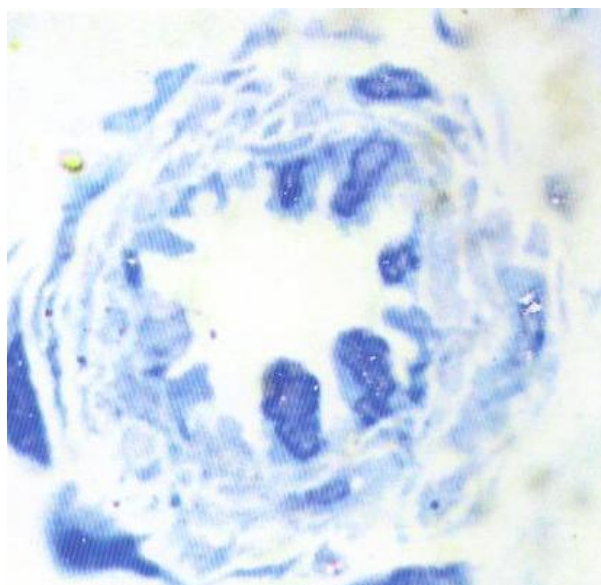


Рис. 3. Материнская часть плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Кровеносный сосуд матки. Эндотелий выбухает в просвет сосуда и местами слущивается. Спазм сосуда. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 40x100.

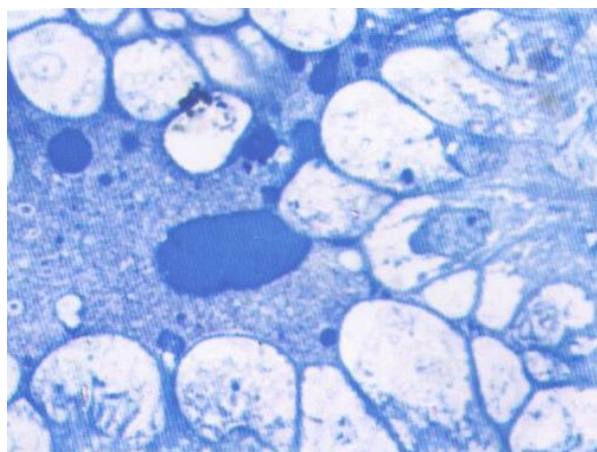


Рис. 4. Материнская часть плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Трофобластическое ложе заполнено в основном тканевой жидкостью. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 40x90.

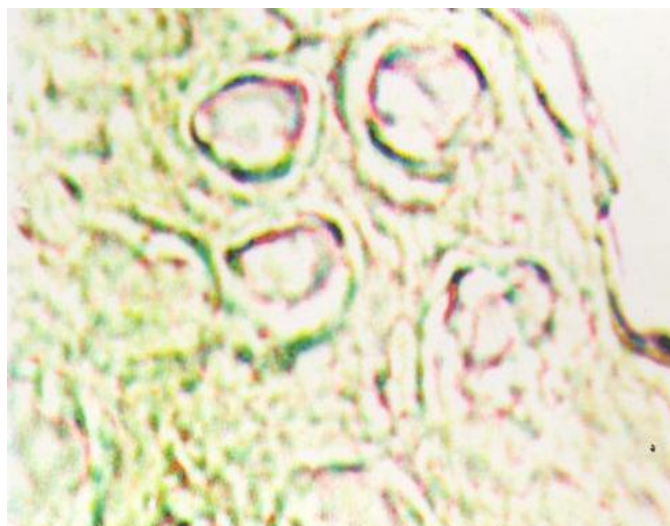


Рис. 5. Ворсинчатый хорион при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Клетки трофобластического тяжа находятся в состоянии апоптоза. Иммуногистохимическая реакция ISEL-метод. Увеличение 40x100.

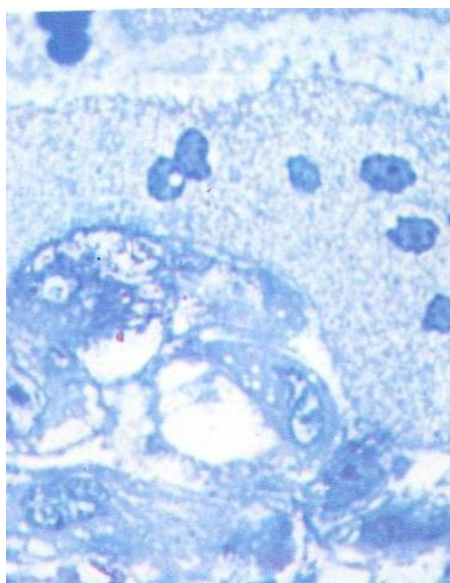
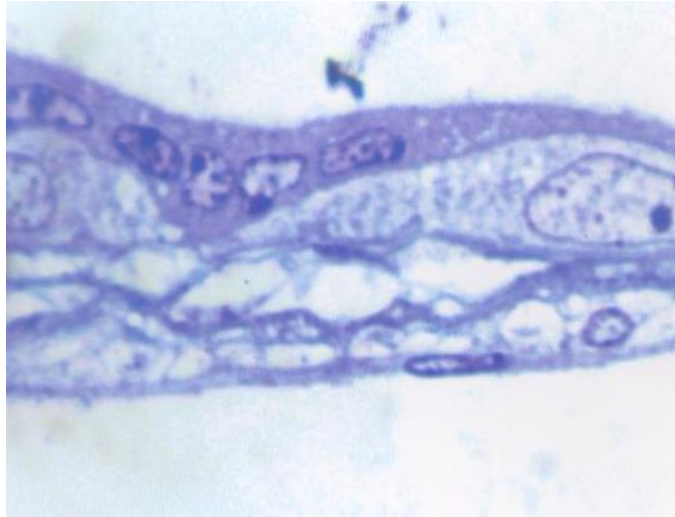
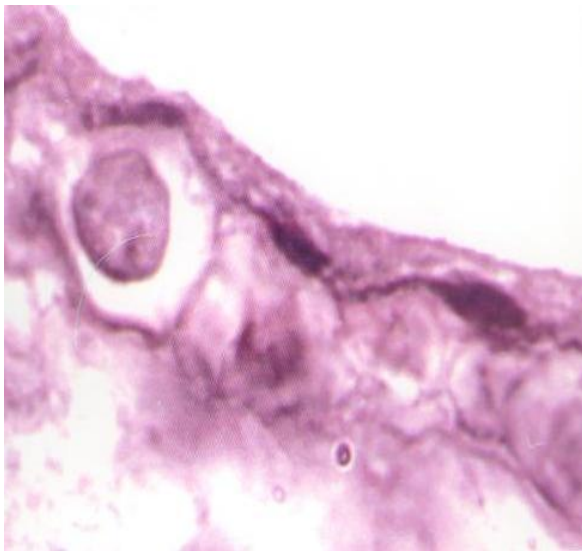


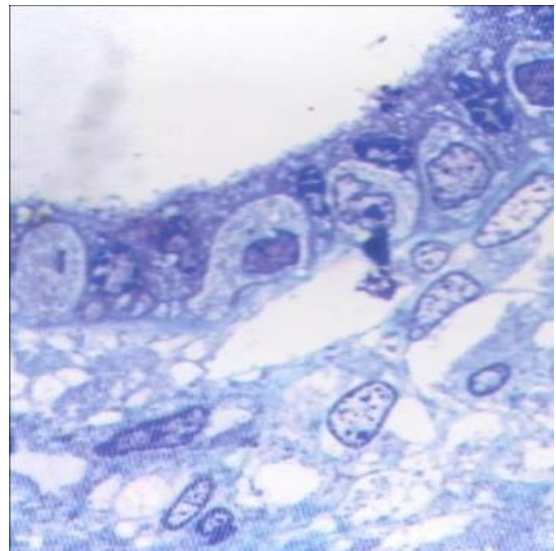
Рис. 6. Ворсинчатый хорион при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Ядра синцитиотрофобласта разбросаны хаотично, многие в состоянии гибели. Эпителиальный слой Ланганса не формируется. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 40x90.



а



б



в

Рис. 7. Ворсинчатый хорион при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. а, б – цитомегалические преобразования клеток цитотрофобласта; в – цитомегалические ядра синцитиотрофобласта. Полутонкие срезы. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 40x100.

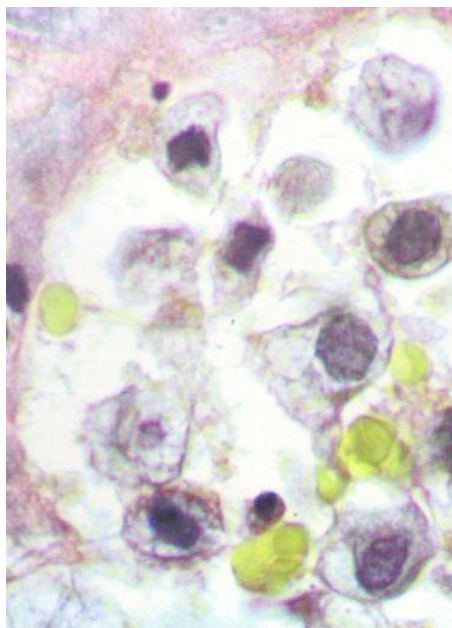


Рис. 8. Ворсинчатый хорион при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Мезенхимальные элементы округляются, увеличиваются в размерах и не дифференцируются в сторону образования сосуда. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 40x100.

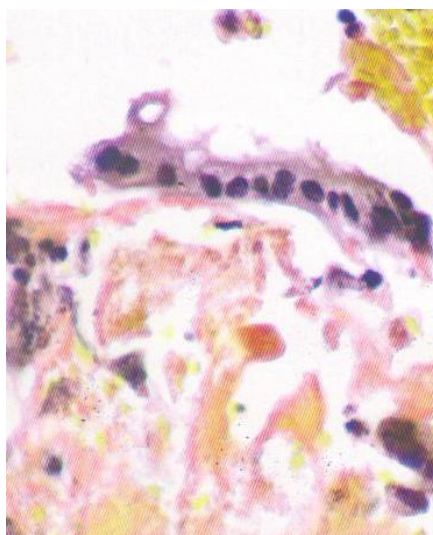


Рис. 9. Слизистая оболочка матки при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Некроз децидуальных клеток. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 40x100.

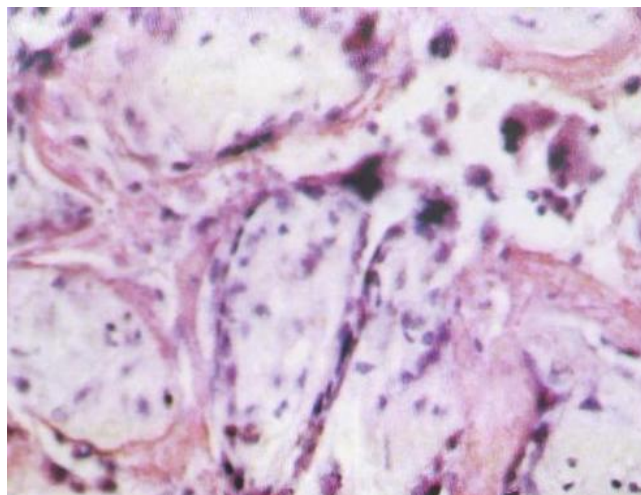


Рис. 10. Ворсинчатый хорион при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Гибель большинства ворсинок. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 40x90.

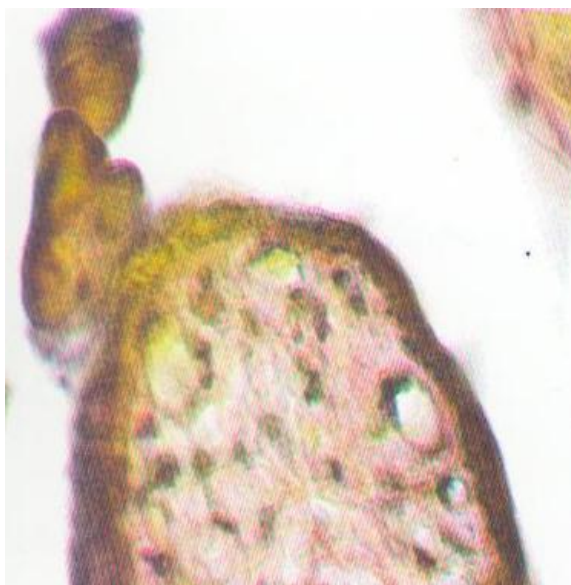


Рис. 11. Ворсинчатый хорион при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, медицинский аборт. Гибель ворсинки вследствие недостаточного формирования сосудов. Разрастание соединительной ткани. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 40x90.

При электронно-микроскопическом исследовании зрелой плаценты от женщин с обострением латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели (подгруппа 4 основной группы), были обнаружены следующие патологические изменения. На наружной поверхности выявлялась экспрессия иммунных комплексов, представленных группами лимфоцитов с продуктами активной репликации ЦМВ (рис. 12, 13). В отдельных случаях ЦМВ-комплекс проникал во внутрь синцитиотрофобласта (рис. 14), где отшнуровывался (рис. 15). Достигая ядер синцитиотрофобласта, ЦМВ вступал с ними в контакт (рис. 16). В результате отмечалась реакция ядра – расширение перинуклеарного пространства и конденсация хроматина (рис. 17). В толще синцитиотрофобласта часто встречались признаки структурной дезорганизации цитоплазмы – вакуолизация (рис. 15). К тому же в наружном слое синцитиотрофобласта были выявлены грубые морфологические изменения, которые соотносились с данными общегистологических исследований, используемых при оценке ПН, и выражались в укорочении микроворсинок, уменьшении их толщины, вплоть до разрушения (рис. 14), что снижало вероятную текучесть крови матери в межворсинчатом пространстве, отложению фибрина с последующей редукцией в этой зоне маточно-плацентарного кровообращения. Более того, выявляемое в ходе исследования усиление периферической циркуляции в подгруппе 4 основной группы цитодеструктивных факторов, таких как антигены ЦМВ, цитокины Th-1 типа, приводило к выраженным патологическим изменениям, как в ворсинках плаценты, так и в ее материнской части. Вокруг ворсинок формировались муфты из лимфоцитов-киллеров, что приводило к усилению выработки лимфокинов, инициирующих гибель соединительнотканых клеточных элементов стромы и эндотелия сосудов (рис. 18). В таких ворсинках отмечались апоптотические изменения соединительнотканых клеток стромы (рис. 19), что приводило к формированию соединительнотканного узелка (рис. 21) с обильным содержанием гликозаминогликанов типа хондроитинсульфатов (рис. 20).



Рис. 12. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Экспрессия лимфоцитов с продуктами активной репликации ЦМВ на поверхности синцитиотрофобласта. Электронномикроскопическое исследование. Увеличение x 7000.

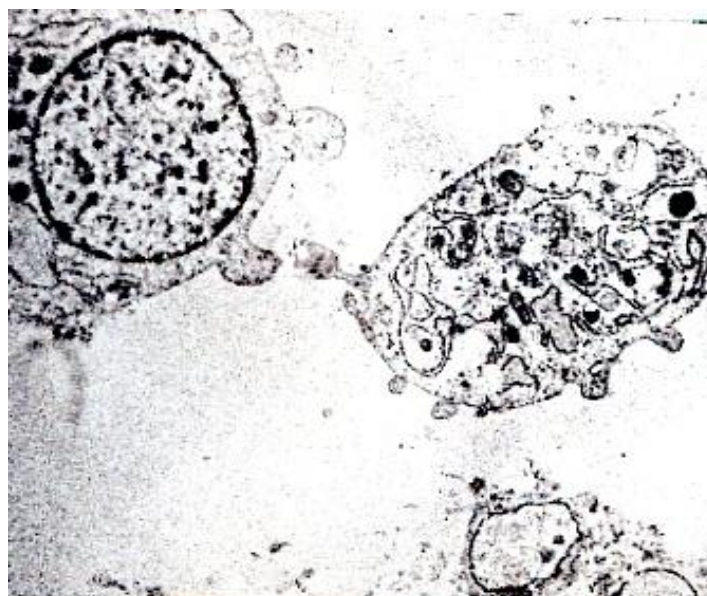


Рис. 13. Лимфоциты с продуктами активной репликации ЦМВ на поверхности синцитиотрофобласта. Электронная микроскопия. Увеличение x20000.

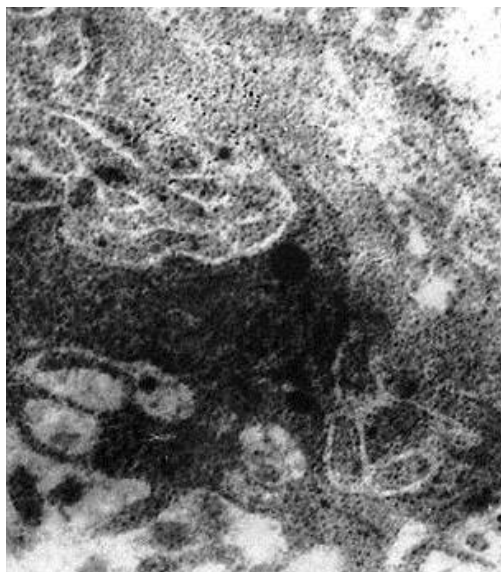


Рис. 14. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Проникновение ЦМВ во внутрь синцитиотрофобласта. Электронная микроскопия. Увеличение x20000.

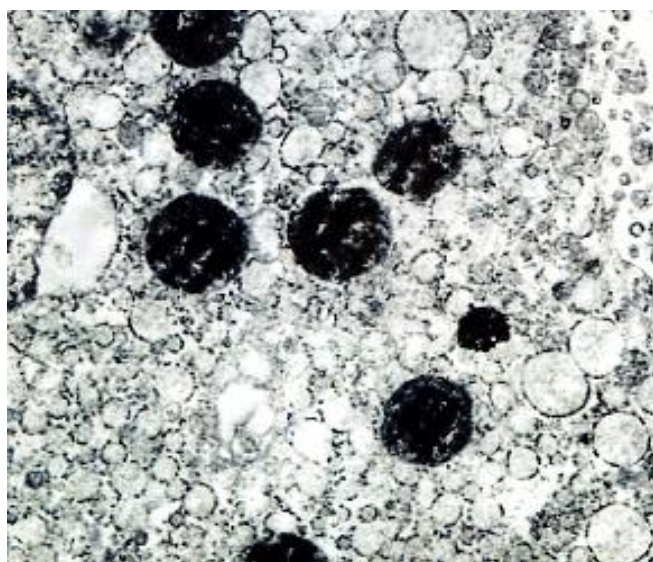


Рис. 15. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. В цитоплазме синцитиотрофобласта большое количество ЦМВ. Электронная микроскопия. Увеличение x 40000.

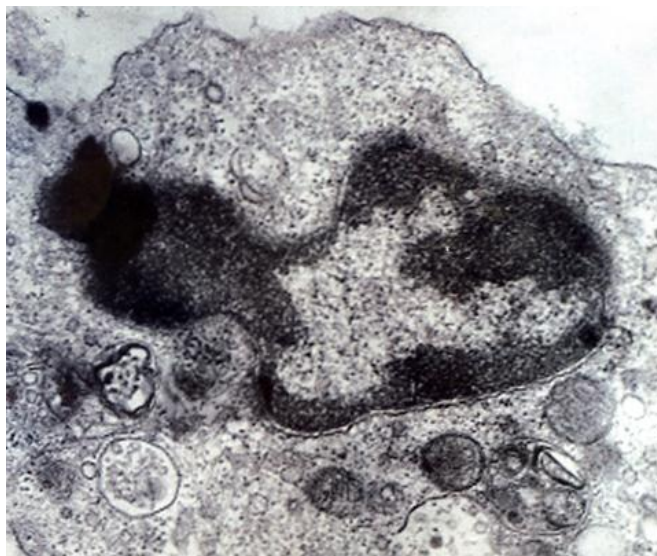


Рис. 16. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Сближение ЦМВ с ядром синцитиотрофобласта. Электронная микроскопия. Увеличение x40000.

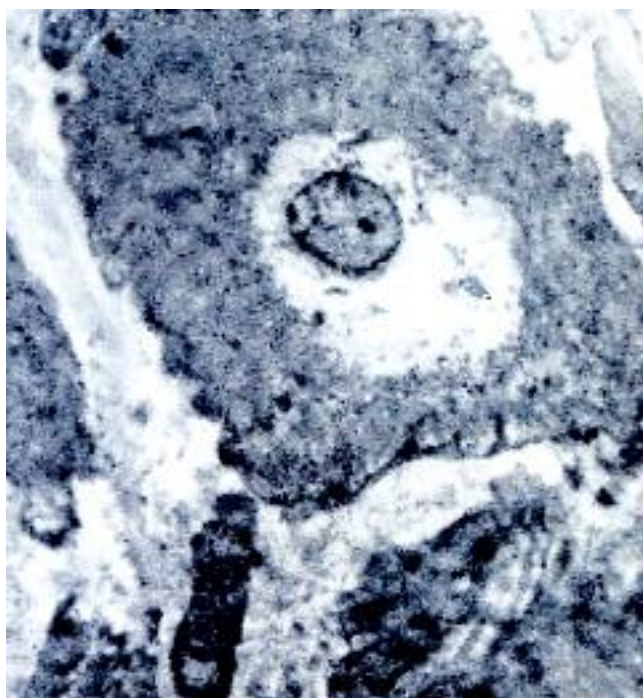


Рис. 17. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Внедрение ЦМВ в ядро синцитиотрофобласта. Электронная микроскопия. Увеличение x40000.

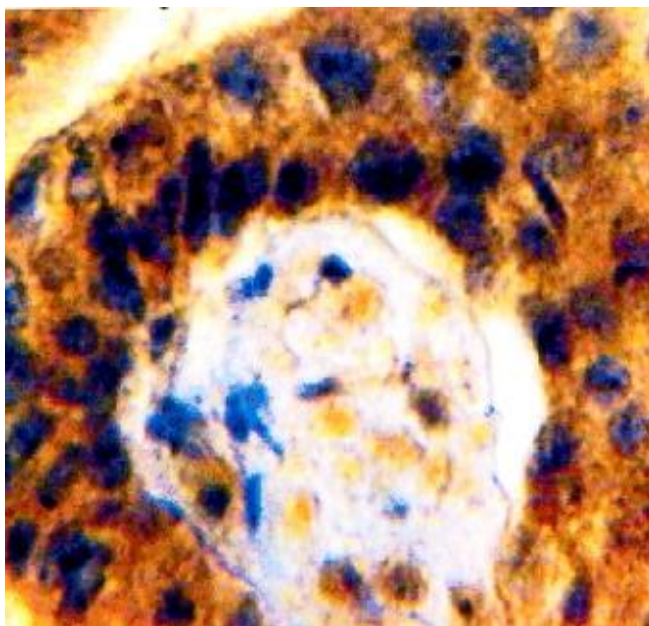


Рис. 18. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Вокруг ворсинки муфта из лимфоцитов-киллеров, вырабатывающих лимфотоксины. Иммуногистохимическая реакция ISEL. Увеличение 15x100.

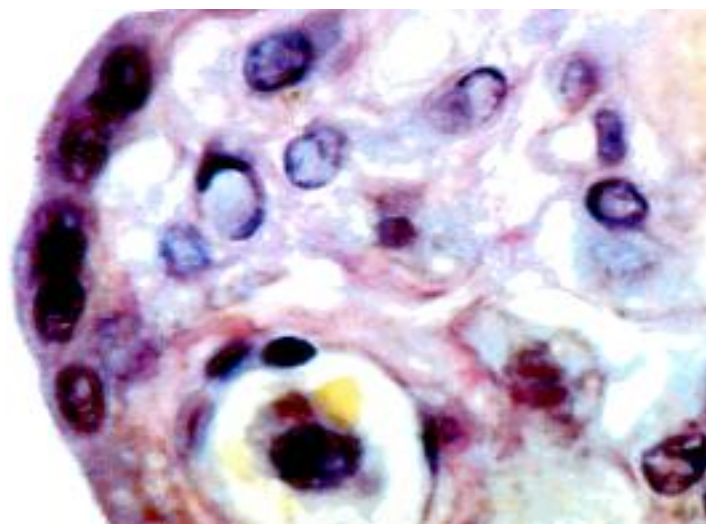


Рис. 19. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Апоптоз клеток эндотелия сосудов и фибробластических элементов. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 10x100.

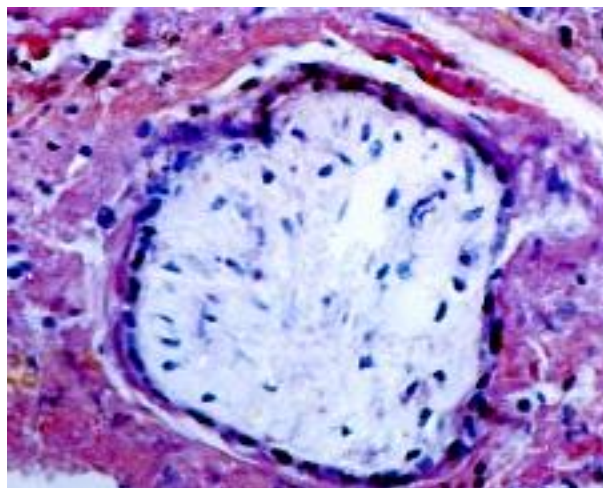


Рис. 20. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Некроз стромы ворсинки. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 10x100.

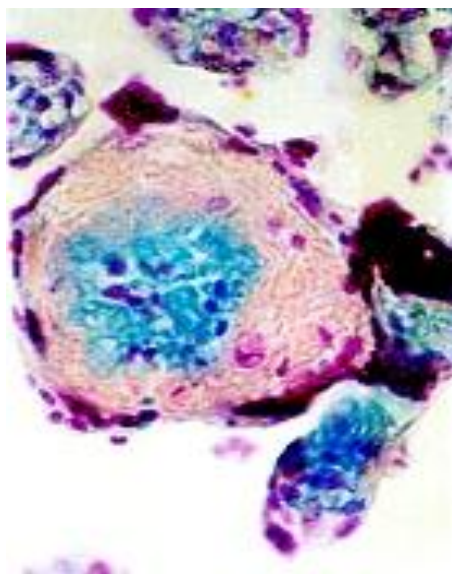


Рис. 21. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Реакция на гликозаминогликаны. Окраска по Сиддмену альциановым голубым. Увеличение 10x100.

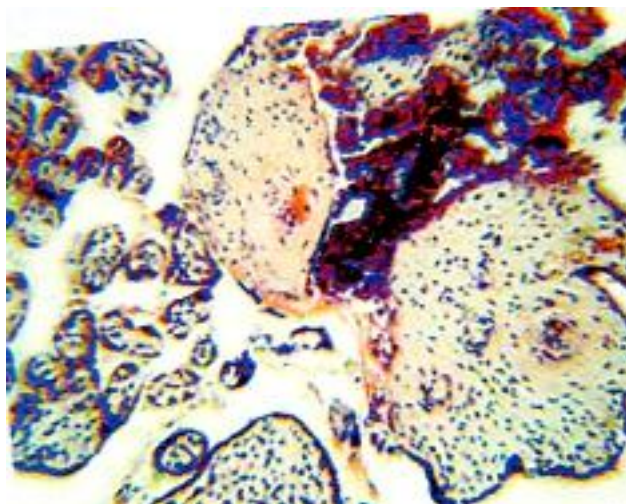


Рис. 22. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Подавляющее число ворсинок находится в состоянии гибели. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 40x100.

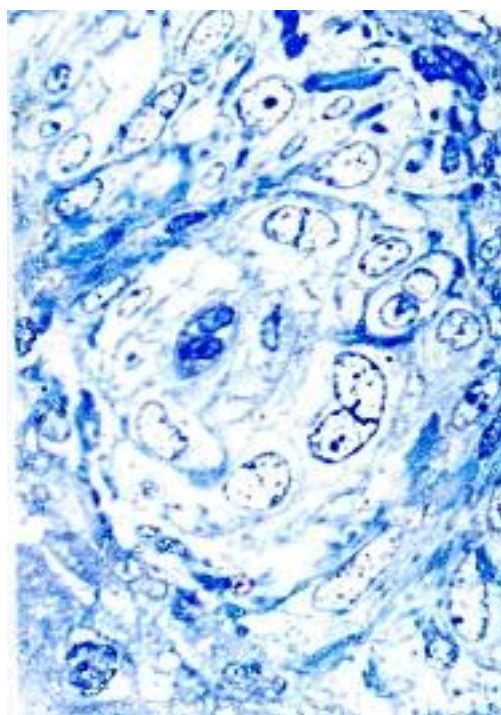


Рис. 23. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Эндотелиальные клетки сосуда ворсинки увеличиваются в объеме, сплюсываются и закупоривают просвет сосуда. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x100.

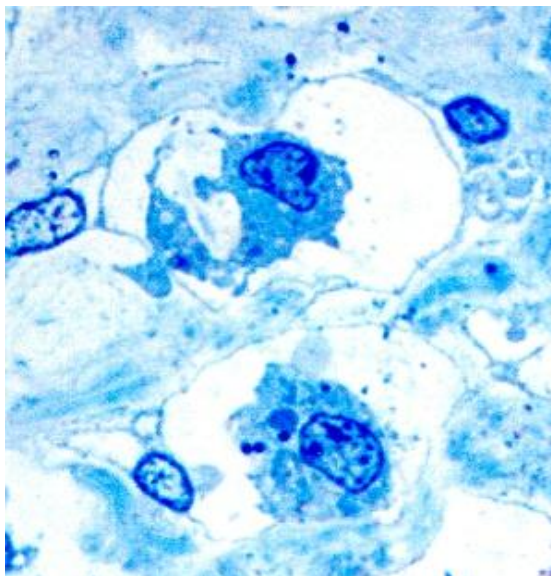


Рис. 24. Плацента в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. Эндотелиальные клетки слищаются, приобретая отростчатую форму. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 15x100.

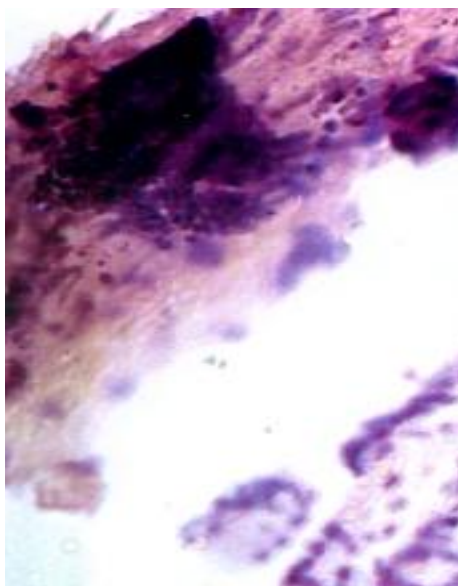


Рис. 25. Материнская часть плаценты в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. В зоне, прилегающей к лакунам плаценты, очаг некротических изменений соединительной ткани. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 10x100.

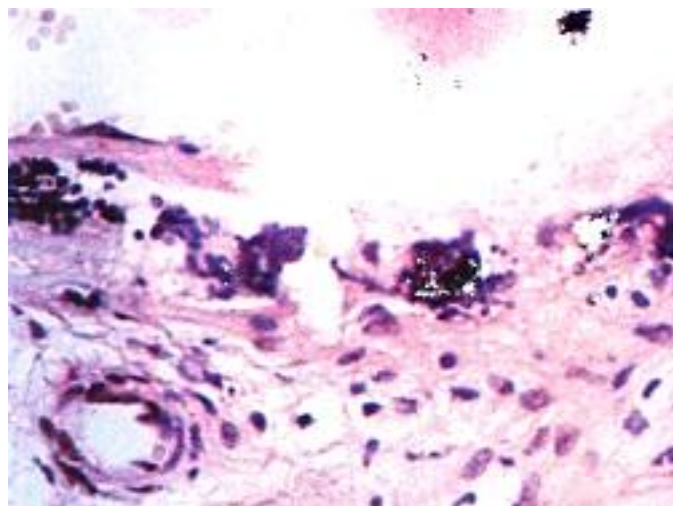


Рис. 26. Материнская часть плаценты в сроке 38-39 недель гестации. Обострение латентной ЦМВИ в сроке 28 недель. В зоне, прилегающей к лакунам плаценты, одиночные и множественные очаги некротических изменений соединительной ткани. Окраска по Ван Гизону. Увеличение 10x100.

Таких ворсинок в плаценте к моменту родов насчитывалось до 10-12% (рис. 22).

Наряду с этим, наблюдалось увеличение в размерах эндотелиальных клеток, которые слущивались в просвет сосуда, приобретая отростчатую форму (рис. 23, 24). Нарушение кровоснабжения в материнской части плаценты способствовало появлению одиночных и множественных очагов некротических изменений соединительной ткани (рис. 25, 26).

Таким образом, для морфоструктуры зрелой плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели характерны грубые структурные нарушения поверхности синцитиотрофобласта в виде деструкции микроворсинок, дезинтеграция цитоплазмы, изменения на уровне ДНК ядер синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов ворсинки. Гистологическими признаками морфологических нарушений в таких плацентах могут являться лимфоцитарная инфильтрация ворсинок, дисфункция эндотелиальных клеток, апоптоз соединительнотканых клеток стромы и ее некроз. Данные патологические изменения структурных компонентов плаценты при обострении латентной ЦМВИ отражают уровень устойчивости к повреждающим факторам инфекционной природы и указывают на дизадаптационную направленность его перестроек в виде ПН.

ГЛАВА 5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЛАТЕНТНОЙ ЦМВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Для определения наиболее информативных показателей в диагностике ПН, был применен многофакторный дискриминантный анализ. Пошаговый алгоритм построения дискриминантных функций предполагает определение наиболее значимых показателей и их включение в уравнение. Дискриминантная функция может рассматриваться как оптимальный комплекс показателей, описывающий максимально возможные различия в состоянии беременных женщин исследуемых групп с наличием и отсутствием изучаемого фактора по введенным статистически значимым показателям. Расчет канонической функции проводили по значению признаков для конкретной беременной. Объект относится к той группе, для которой его удаление от соответствующего центра окажется минимальным. Центры групп показывают многофакторные средние значения распределения женщин с различными факторами по значениям наиболее информативных показателей.

На первом этапе исследования были определены наиболее информативные показатели, характеризующие максимально возможные различия между серопозитивными беременными при обострении латентной ЦМВИ (основная группа) и серонегативными беременными (группа контроля) в 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели беременности.

Дискриминантные уравнения для исследуемых групп представлены ниже.

1. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель (1 подгруппа основной группы):

$$F_1 = -21128,8 + 314,4 \times \text{TNF}\alpha + 509,8 \times \text{IgG} - 28,3 \times \text{Пр} + 13,9 \times \text{IFN}\gamma$$

Контрольная группа в сроке 7-8 недель:

$$F_5 = -1675,75 + 65,61 \times \text{TNF}\alpha + 184,53 \times \text{IgG} + 4,64 \times \text{Пр} + 2,05 \times \text{IFN}\gamma$$

$F_i \max 21054,233$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = -120,787 + 1,545 \times \text{TNF}\alpha + 2,020 \times \text{IgG} - 0,204 \times \text{Пр} + 0,074 \times \text{IFN}\gamma$$

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель явились: $\text{TNF}\alpha$ ($p < 0,0000$), IgG ($p < 0,012$), $\text{IFN}\gamma$ ($p < 0,034$) и прогестерон ($p < 0,042$).

Диаграмма распределения групп беременных основной и контрольной групп в 7-8 недель по значениям канонической величины представлены на рисунке 27.

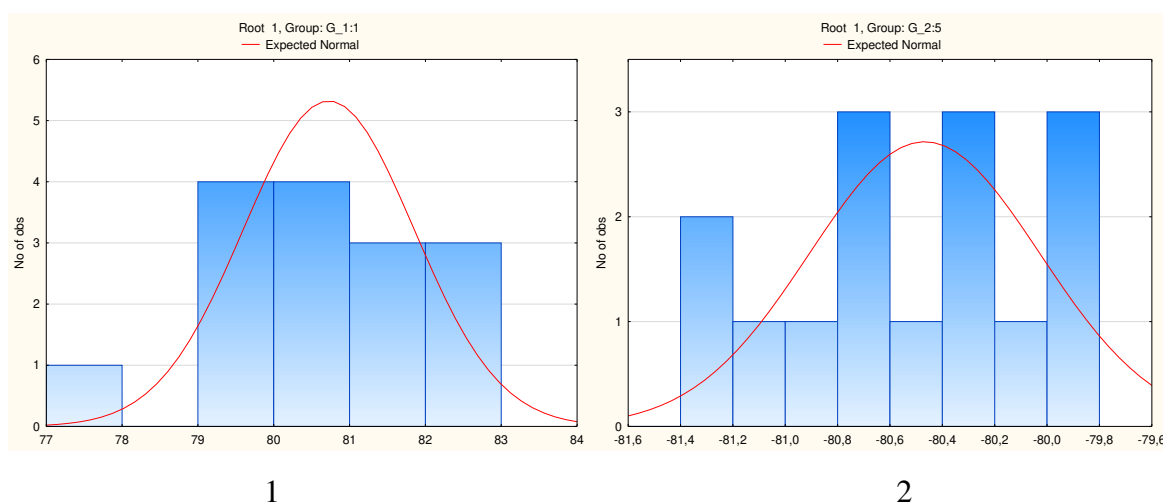


Рисунок 27. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 7-8 недель.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у

беременных основной и контрольной групп составило $D_1 = 25937,96$. Величина правильности классификации составила - 99%.

2. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель (2 подгруппа основной группы):

$$F_2 = -11787,7 + 21,1 \times \text{IFN}\gamma + 68,9 \times \text{TNF}\alpha - 47,5 \times \text{IgA} + 125,9 \times \text{IL-4} + 766,1 \times \text{IgM} + 2,5 \times \text{IL-1}\beta + 253,2 \times \text{IgG}$$

Контрольная группа в сроке 9-14 недель:

$$F_3 = -4780,69 + 5,38 \times \text{IFN}\gamma + 3,5 \times \text{TNF}\alpha + 532,32 \times \text{IgA} + 195,61 \times \text{IL-4} + 275,18 \times \text{IgM} - 0,68 \times \text{IL-1}\beta + 174,21 \times \text{IgG}$$

$$F_i \max 11774,752$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{KB}_{1-2} = 66,040 - 0,148 \times \text{IFN}\gamma - 0,617 \times \text{TNF}\alpha + 5,465 \times \text{IgA} + 0,657 \times \text{IL-4} - 4,627 \times \text{IgM} - 0,030 \times \text{IL-1}\beta + 0,744 \times \text{IgG}$$

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель являлись: $\text{TNF}\alpha$ ($p < 0,0000$), $\text{IFN}\gamma$ ($p < 0,0000$), $\text{IL-1}\beta$ ($p < 0,033$), IL-4 ($p < 0,021$), IgM ($p < 0,023$), IgG ($p < 0,042$) и IgA ($p < 0,001$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 9-14 недель представлены на рисунке 28.

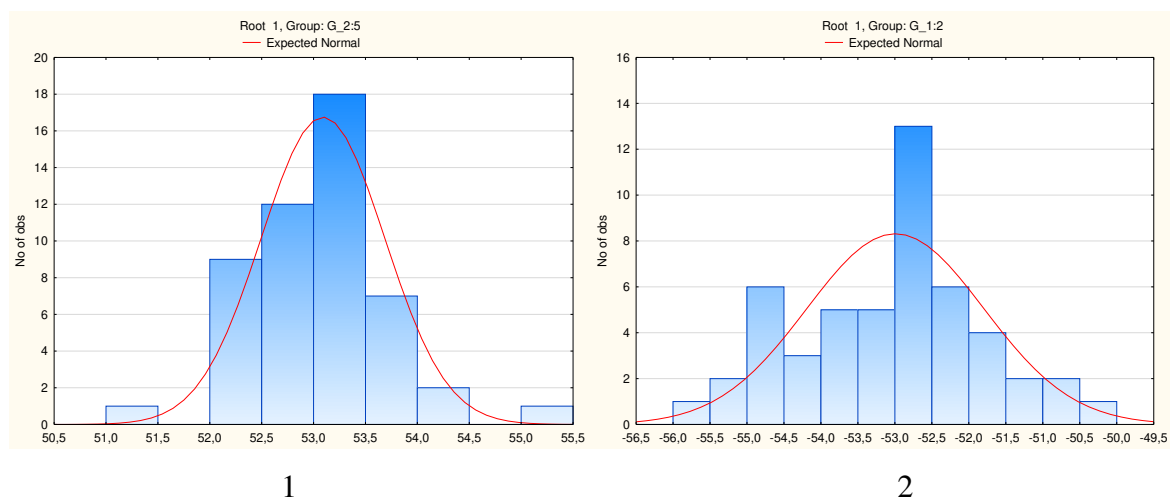


Рисунок 28. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 9-14 недель.

Расстояние Махаланобиса $D_2 = 11257,77$, величина правильности классификации - 99%.

3. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели (3 подгруппа основной группы):

$$F_3 = -10993,8 + 166,9 \times \text{TNF}\alpha + 19,5 \times \text{IFN}\gamma + 4,3 \times \text{Пр} - 26,6 \times \text{IgM}$$

Контрольная группа в сроке 15-21 недели:

$$F_5 = -1437,67 + 36,17 \times \text{TNF}\alpha + 6,05 \times \text{IFN}\gamma + 11,69 \times \text{Пр} - 6,47 \times \text{IgM}$$

$$F_i \max 10983,9$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = 3198,506 - 1,167 \times \text{TNF}\alpha - 0,120 \times \text{IFN}\gamma - 0,066 \times \text{Пр} + 0,180 \times \text{IgM}$$

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели являлись: $\text{TNF}\alpha$ ($p < 0,0000$), $\text{IFN}\gamma$ ($p < 0,0000$), IgM ($p < 0,047$) и прогестерон ($p < 0,047$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 15-21 недели представлены на рисунке 29.

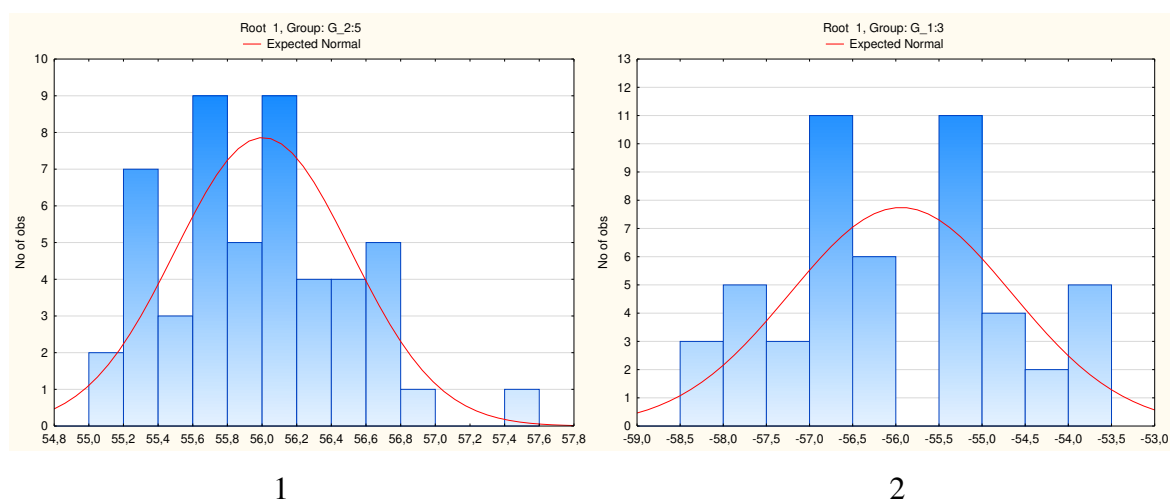


Рисунок 29. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 15-21 недели.

Расстояние Махаланобиса $D_3 = 12538,14$, величина правильности классификации - 99%.

4. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели (4 подгруппа основной группы):

$$F_4 = -18441 + 141,8 \times \text{TNF}\alpha + 43,8 \times \text{IFN}\gamma + 1628 \times \text{IgM} + 206,6 \times \text{IL-4} + 2,6 \times \text{IL-1}\beta + 254,2 \times \text{IgA}$$

Контрольная группа в сроке 22-32 недели:

$$F_5 = -8585,41 + 30,11 \times \text{TNF}\alpha + 16,48 \times \text{IFN}\gamma + 650,6 \times \text{IgM} + 301,71 \times \text{IL-4} - 2,75 \times \text{IL-1}\beta + 515,91 \times \text{IgA}$$

$$F_i \max 18447,408$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = -82386 + 0,934 \times \text{TNF}\alpha + 0,228 \times \text{IFN}\gamma + 8,171 \times \text{IgM} - 0,795 \times \text{IL-4} + 0,045 \times \text{IL-1}\beta - 2,188 \times \text{IgA}$$

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели являлись: $\text{TNF}\alpha$ ($p < 0,0000$), $\text{IFN}\gamma$ ($p < 0,0000$), $\text{IL-1}\beta$ ($p < 0,001$), IL-4 ($p < 0,004$), IgM ($p < 0,001$) и IgA ($p < 0,044$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 22-32 недели представлены на рисунке 30.

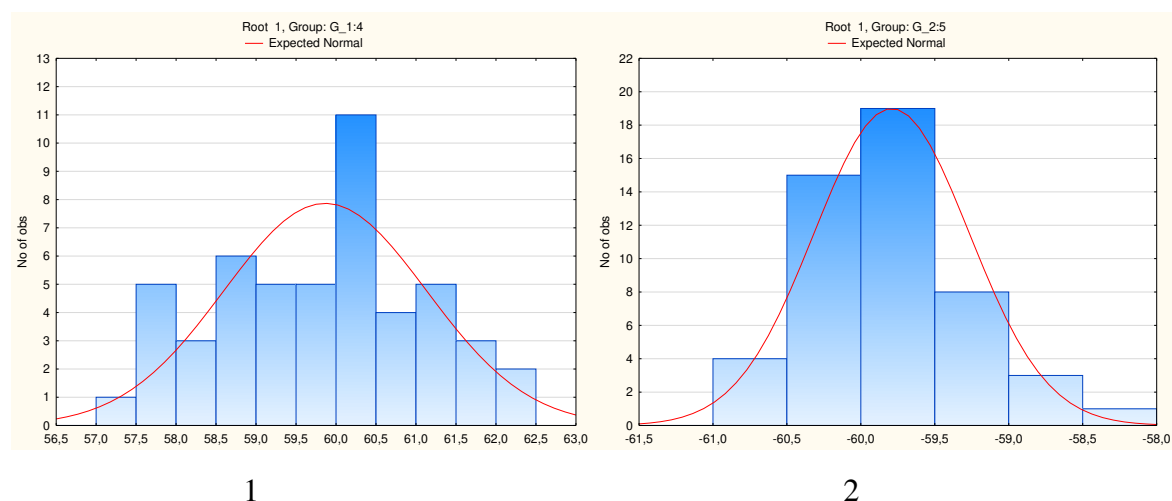


Рисунок 30. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 22-32 недели.

Расстояние Махаланобиса (D_4) = 14310,58, величина правильности классификации - 99%.

- где F_{1-4} – дискриминантные функции для серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели соответственно
- F_5 – дискриминантная функция для женщин группы контроля
- $IFN\gamma$ – интерферон-гамма
- $TNF\alpha$ - фактор некроза опухоли – альфа
- $IL-1\beta$ – интерлейкин-1 бета
- Ig A – иммуноглобулины класса A
- $IL-4$ – интерлейкин – 4
- IgM – иммуноглобулины класса M
- IgG – иммуноглобулины класса G
- Пр - прогестерон

Линейные дискриминантные уравнения дают возможность по условию F_i тах отнести обследованных беременных к той или иной группе и установить точность различий. Суммарный показатель правильности классификации составил 99%, что является надежным критерием отнесения пациенток к группам.

На втором этапе исследования были определены наиболее информативные показатели гормонов, характеризующие максимально возможные различия между серопозитивными беременными при обострении ЦМВИ (основная группа) и серонегативными беременными (группа контроля) в 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели беременности.

Дискриминантные уравнения для исследуемых групп представлены ниже.

1. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель (1 подгруппа основной группы):

$$F_1 = -753,628 + 3,278 \times \text{Пр} + 98,005 \times \text{АФП} + 80,6 \times \text{Э}$$

Контрольная группа в сроке 7-8 недель:

$$F_5 = -2027,43 + 9,74 \times \text{Пр} + 179,9 \times \text{АФП} + 117,78 \times \text{Э}$$

$$F_i \text{ max } 558,991$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = -4849,38 + 0,2459 \times \text{Пр} + 3,1156 \times \text{АФП} + 1,4152 \times \text{Э}$$

Расстояние Махаланобиса (D_1)=689,9736, величина правильности классификации - 99%.

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель являлись: прогестерон ($p < 0,008$), АФП ($p < 0,0001$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 7-8 недель представлены на рисунке 31.

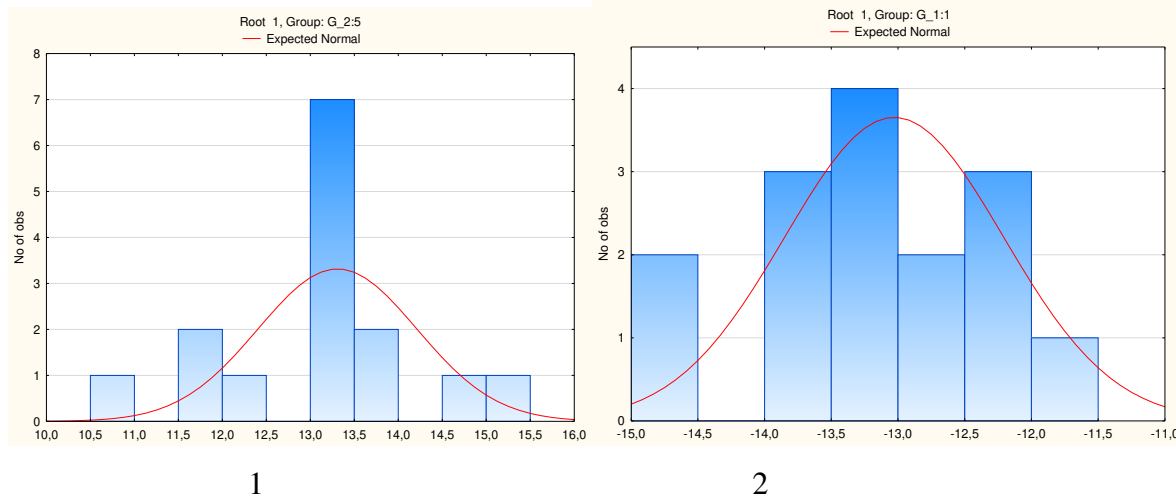


Рисунок 31. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 7-8 недель.

2. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель (2 подгруппа основной группы):

$$F_2 = -130,806 + 2,020 \times \text{Пр} + 7,650 \times \text{АФП} + 0,033 \times \beta\text{-ХГ}$$

Контрольная группа в сроке 9-14 недель:

$$F_5 = -277,060 + 3,338 \times \text{Пр} + 9,510 \times \text{АФП} + 0,05 \times \beta\text{-ХГ}$$

$$F_i \text{ max } 261073,914$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = 18,68721 - 0,16839 \times \text{Пр} - 0,23762 \times \text{АФП} + 0,0006 \times \beta\text{-ХГ}$$

Расстояние Махаланобиса (D_2) = 61,25261, величина правильности классификации - 98%.

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель являлись: прогестерон ($p < 0,0000$), АФП ($p < 0,001$), β -ХГ ($p < 0,017$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 9-14 недель представлены на рисунке 32.

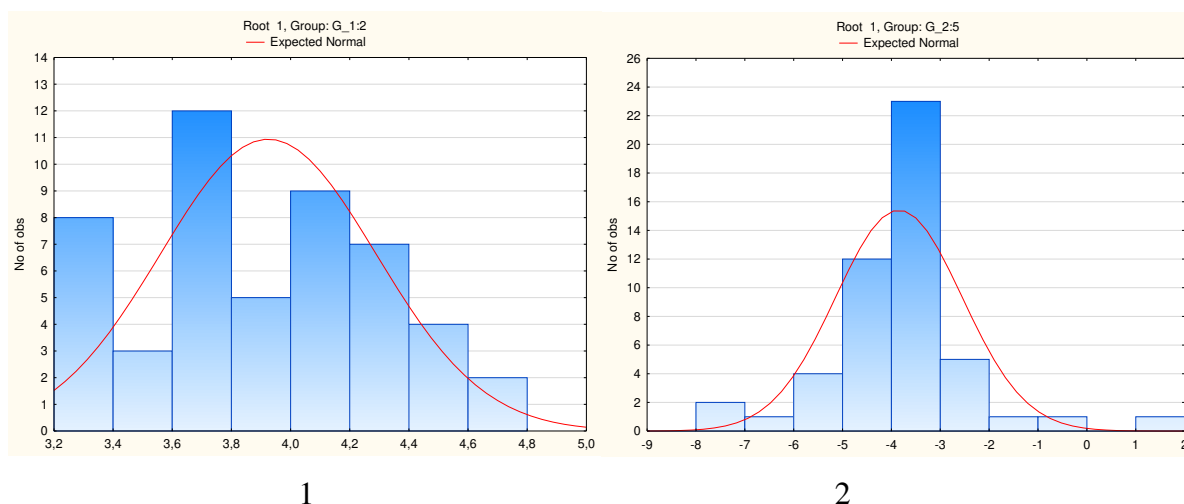


Рисунок 32. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 9-14 недель.

3. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели (3 подгруппа основной группы):

$$F_3 = -562,599 + 8,718 \times \text{Пр} + 11,689 \times \text{АФП} + 10,924 \times \text{Э}$$

Контрольная группа в сроке 15-21 недели:

$$F_5 = -1289,22 + 13,86 \times \text{Пр} + 16,69 \times \text{АФП} + 14,17 \times \text{Э}$$

$F_i \max 476397,2702$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB_{1-2} = 41,26504 - 0,29757 \times \text{Пр} - 0,28417 \times \text{АФП} - 0,18418 \times \text{Э}$$

Расстояние Махаланобиса (D_3)=310,1023, величина правильности классификации - 99%.

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели являлись: прогестерон ($p < 0,0000$), АФП ($p < 0,0000$), эстриол ($p < 0,009$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 15-21 недели представлены на рисунке 33.

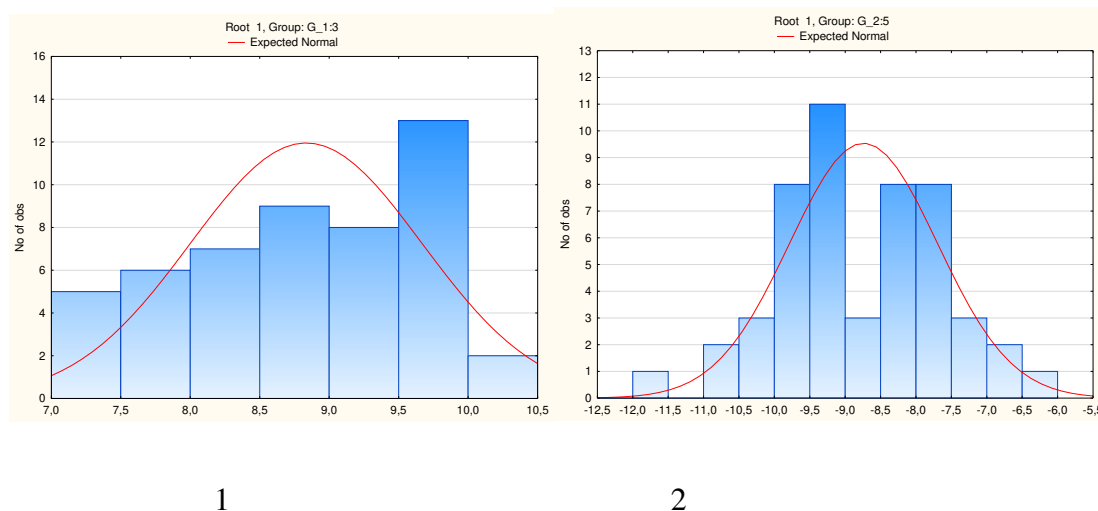


Рисунок 33. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 15-21 недели.

4. Серопозитивные беременные при обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели (4 подгруппа основной группы):

$$F_4 = -259,815 + 4,001 \times \text{Пр} + 1,235 \times \text{Э}$$

Контрольная группа в сроке 22-32 недели:

$$F_5 = -462,293 + 5,351 \times \text{Пр} + 1,578 \times \text{Э}$$

$F_i \max 922711,91$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB_{1-2} = 26,55950 - 0,17698 \times \text{Пр} - 0,04496 \times \text{Э}$$

Расстояние Махаланобиса (D_3)=58,11858, величина правильности классификации - 99%.

Наиболее информативными показателями в группе серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели являлись: прогестерон ($p < 0,0000$), эстриол ($p < 0,032$).

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных основной и контрольной групп в 22-32 недели представлены на рисунке 34.

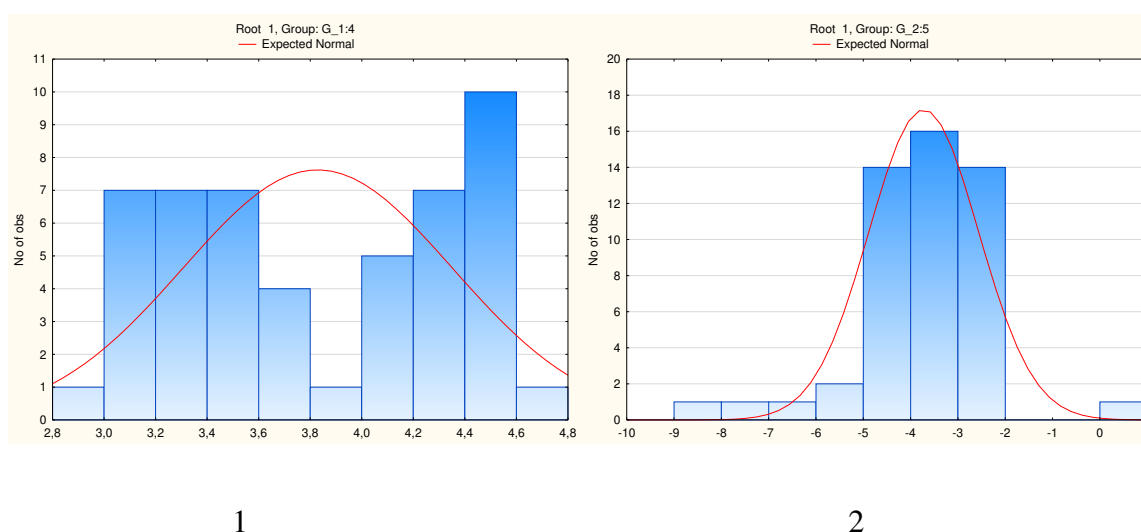


Рисунок 34. Диаграммы распределения значений канонической величины для беременных основной (1) и контрольной групп (2) в 22-32 недели.

- где F_{1-4} – дискриминантные функции для серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели соответственно
- F_5 – дискриминантная функция для женщин группы контроля
- Пр – прогестерон
- АФП – альфа-фетопротеин

- Э – эстриол
- В-ХГ – бета-субъединица хорионического гонадотропина человека

Для определения наиболее значимых иммуно-гормональных показателей характеризующих максимально возможные различия между серопозитивными беременными при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности, имеющих значение в развитии ПН, нами был проведен внутригрупповой многофакторный дискриминантный анализ. Учитывая, что у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 7-8 недель (1 подгруппа основной группы) произошел самопроизвольный аборт, они не были включены в дискриминантный анализ.

1. При сравнении серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 9-14 и 15-21 нед. беременности получено дискриминантное уравнение:

$$F_1 = -7387,89 + 5,01 \times \text{Пр} + 17,42 \times \text{IFN}\gamma + 63,62 \times \text{IL-4} + 53,99 \times \text{TNF}\alpha + 70,68 \times \text{IgG} + 2,52 \times \text{IL-1}\beta + 2,17 \times \text{Э} - 19,24 \times \text{IgM}$$

$$F_1 \text{ max } 7385,1854$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = -11,732 + 0,2543 \times \text{Пр} - 0,1135 \times \text{IFN}\gamma + 1,1648 \times \text{IL-4} - 0,1138 \times \text{TNF}\alpha + 0,2733 \times \text{IgG} - 0,0086 \times \text{IL-1}\beta + 0,0784 \times \text{Э} - 0,0438 \times \text{IgM}$$

Расстояние Махаланобиса (D_1) = 1902,104, величина правильности классификации - 99%.

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 и 15-21 недели представлены на рисунке 35.

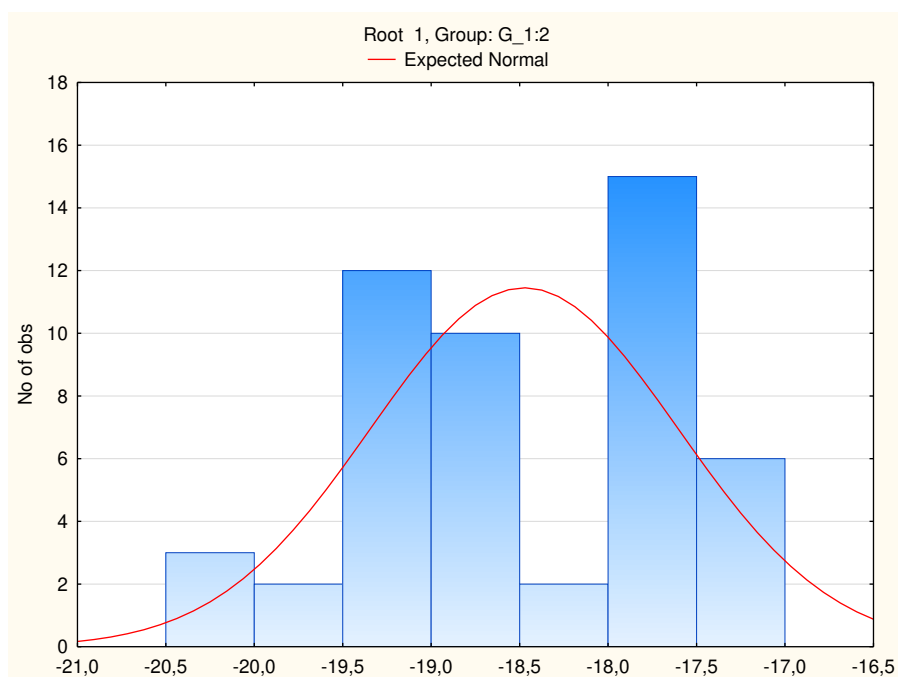


Рисунок 35. Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 и 15-21 недели.

2. При сравнении серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 9-14 и 22-32 нед. беременности получено дискриминантное уравнение:

$$F_2 = -6903,83 + 7,24 \times \text{Пр} + 14,92 \times \text{IFN}\gamma + 73,26 \times \text{IL-4} + 55,55 \times \text{TNF}\alpha + 66,0 \times \text{IgG} + 2,13 \times \text{IL-1}\beta + 3,68 \times \text{Э} - 17,96 \times \text{IgM}$$

$$F_i \text{ max } 7384,8$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ}_{1-2} = -10,340 + 0,617 \times \text{Пр} - 0,5546 \times \text{IFN}\gamma + 0,6446 \times \text{IL-4} - 0,1468 \times \text{TNF}\alpha + 0,1344 \times \text{IgG} - 0,0809 \times \text{IL-1}\beta + 0,1743 \times \text{Э} - 0,0384 \times \text{IgM}$$

Расстояние Махаланобиса (D_2) = 1039,127, величина правильности классификации - 99%.

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 и 22-32 недели представлены на рисунке 36.

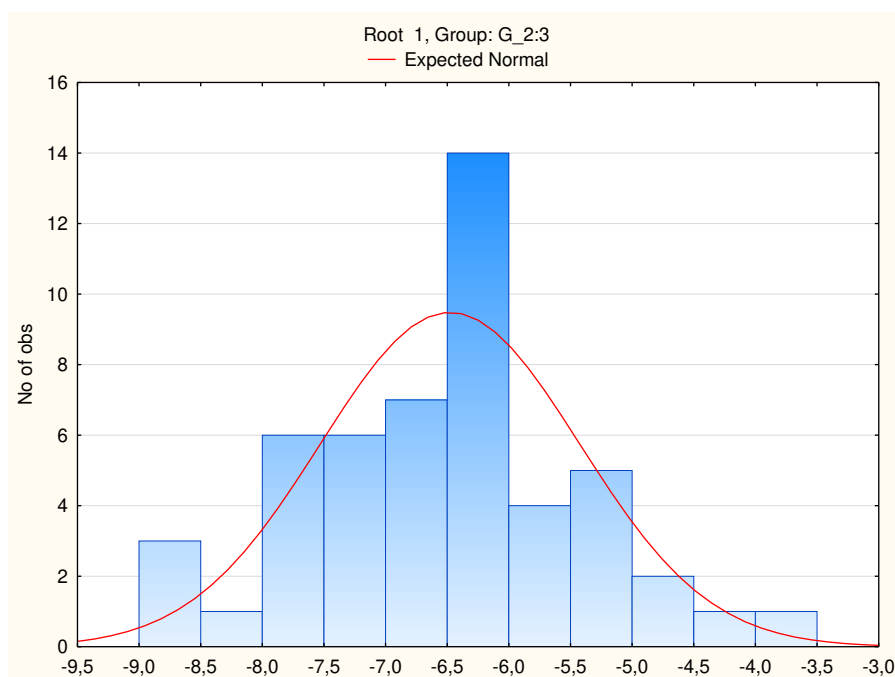


Рисунок 36. Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 и 22-32 недели.

3. При сравнении серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 15-21 и 22-32 нед. беременности получено дискриминантное уравнение:
 $F_3 = -7909,73 + 15,88 \times \text{Пр} + 12,18 \times \text{IFN}\gamma + 113,22 \times \text{IL-4} + 49,80 \times \text{TNF}\alpha + 80,51 \times \text{IgG} + 2,07 \times \text{IL-1}\beta + 5,73 \times \text{Э} - 20,68 \times \text{IgM}$
 $F_i \text{ max } 6365,5$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$\text{KB}_{1-2} = -12,134 + 0,588 \times \text{Пр} - 0,4455 \times \text{IFN}\gamma + 0,5553 \times \text{IL-4} + 0,0331 \times \text{TNF}\alpha + 0,1182 \times \text{IgG} - 0,0994 \times \text{IL-1}\beta + 0,0718 \times \text{Э} - 0,0024 \times \text{IgM}$

Расстояние Махаланобиса (D_3) = 221,767, величина правильности классификации - 99%.

Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных при обострении латентной ЦМВИ в 15-21 и 22-32 недели представлены на рисунке 37.

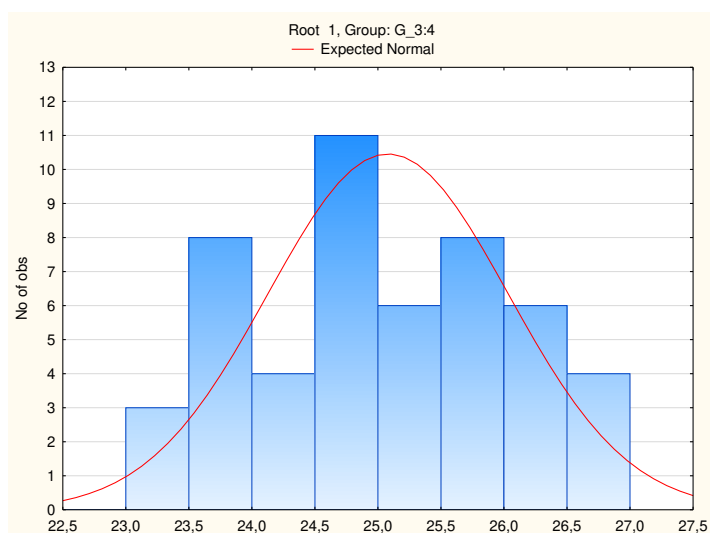


Рисунок 37. Диаграмма распределения значений канонической величины для беременных при обострении латентной ЦМВИ в 15-21 и 2-32 недели.

По полученным результатам была построена точечная диаграмма (рис. 38), где видно, что «облака», относящиеся к подгруппам 2, 3 и 4 основной группы, находятся изолированно друг от друга, что подтверждает их достоверное отличие между собой. Пациенток относят к той группе, от центра которой, согласно результатам обследования, получено наименьшее удаление.

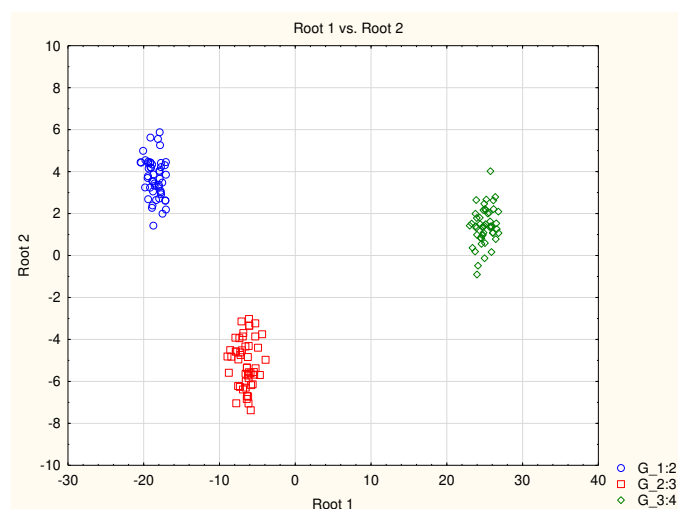


Рисунок 38. Распределение обследованных ЦМВ-серопозитивных беременных (1- при обострении в 9-14 нед., 2 – при обострении в 15-21 нед., 3 – при обострении в 22-32 нед.)

В результате межгруппового многофакторного анализа наиболее информативными показателями в группах серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 9-14, 15-21 и 22-32 недели являлись: прогестерон ($p < 0,0000$), $IFN\gamma$ ($p < 0,0000$), IL-4 ($p < 0000$), $TNF\alpha$ ($p < 0,0000$), IgG ($p < 0,0000$), IL1 β ($p < 0,001$), эстриол ($p < 0,02$), IgM ($p < 0,042$).

На третьем этапе исследования был проведен анализ соответствия канонических признаков в каждой изучаемой подгруппе нормальному закону распределения. Оценивали характер распределения методами Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки. При одномоментном сравнительном анализе серопозитивных беременных с наличием и отсутствием ПН во 2, 3 и 4 подгруппах, обнаружено, что в подгруппе при обострении ЦМВИ в 9-14 недель (2 подгруппа основной группы) выявлен высокий уровень $IFN\gamma$ у серопозитивных беременных с наличием ПН, что статистически значимо отличалось от серопозитивных беременных без ПН.

Таким образом, полученные с помощью статистических анализов наиболее информативные показатели, характеризуют состояние иммуногормональной регуляции у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности и могут быть использованы в качестве диагностических маркеров развития ПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЦМВИ является одной из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии [7, 13, 44, 149]. Особое ее значение обусловлено высоким уровнем заболеваемости беременных с поражением плодов и новорожденных и значительной долей ЦМВИ в структуре осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов [3, 44, 53, 116, 140, 162]. Так, по данным сероэпидемиологических исследований, показатель выявления антител к ЦМВ в крови беременных составляет от 40 до 100% [45, 13]. Манифестации и рецидивированию латентной ЦМВИ способствует снижение иммунного статуса и изменение характера нейроэндокринных и обменных процессов у матери, свойственное периоду беременности [20, 37, 38]. Среди беременных, инфицированных ЦМВ, в 2 раза чаще развивается риск акушерской патологии, чем среди серонегативных женщин [107, 146, 184, 205]. В структуре акушерской патологии при обострении латентной формы ЦМВИ у беременных преобладают неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши, угроза прерывания, ПН, синдром задержки роста плода, многоводие [40, 106, 126, 151]. При этом ПН встречается у каждой четвертой серопозитивной беременной [52, 77].

Высокий риск осложнений беременности и развития патологий плода определяются способностью ЦМВ вызывать выраженные нарушения регуляции иммунного ответа. При воздействии вируса происходит увеличение содержания провоспалительных цитокинов, обладающих цитолитическим и цитотоксическим действием на клеточные структуры [22, 71]. Результатом цитопатического действия ЦМВ является снижение синтеза основных стероидных и пептидных гормонов фетоплацентарного комплекса [62, 68, 223]. Обладая эндотелиотропным действием, ЦМВ повреждает эндотелий маточно-плацентарных сосудов [64, 177]. В связи с неадекватным моделированием в спиральных артериях матки нарушается гестационная

трансформация трофобласта и мезенхимы ворсин хориона, что имеет значение в этиопатогенезе ПН и невынашивании беременности [32, 55, 123].

Следовательно, изучение состояния системы иммуно-гормональной регуляции у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ позволит уточнить закономерности развития ПН в разные сроки беременности.

В связи с выше изложенным, целью нашего исследования явилось установление основных иммуно-гормональных закономерностей формирования ПН при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности.

Для достижения поставленной цели проведено проспективное обследование по триместрам 215 беременных. Основная группа была сформирована из 165 ЦМВ-серопозитивных беременных (средний возраст $24,6 \pm 0,4$ года), контрольную группу составили 50 ЦМВ-серонегативных беременных (средний возраст $23,4 \pm 0,5$ года).

На первом этапе исследования в зависимости от срока беременности, в котором отмечалось обострение латентной ЦМВИ, в основной группе выделено четыре подгруппы: 1 подгруппа – 15 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в 7-8 недель; 2 подгруппа – 50 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в 9-14 недель; 3 подгруппа – 50 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в 15-21 недели; 4 подгруппа – 50 пациенток при обострении латентной ЦМВИ в 22-32 недели.

Женщины контрольной группы ($n=50$) были обследованы в сроки гестации, аналогичные основной группе.

На втором этапе исследования в зависимости от исхода беременности, женщины основной группы разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа с репродуктивными потерями – 15 пациенток с самопроизвольным абортом в 7-8 недель, у которых обострение латентной ЦМВИ отмечалось в 7-8 недель; 2 подгруппа без репродуктивных потерь – 150 пациенток, родоразрешившихся живыми детьми.

Выделение подгрупп в основной группе было предпринято для изучения роли обострения латентной ЦМВИ в разные сроки беременности в развитии гестационных осложнений в зависимости от состояния системы иммуно-гормональной регуляции. Первая подгруппа включена в исследование для изучения роли обострения латентной ЦМВИ, как этиологического фактора изменений иммуно-гормональной регуляции, приводящих к самопроизвольному аборту, на основании достоверности различий с результатами исследований у женщин при прогрессировании беременности (подгруппа 2 основной группы).

У всех серопозитивных беременных основной группы выявлена ХГВИ в стадии стойкой ремиссии.

Обострение латентной ЦМВИ диагностировали по клиническим данным, наличию IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса avidности более 65%, а также выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР.

Клинически обострение ЦМВИ проявлялось ОРВИ у всех серопозитивных беременных основной группы.

В ходе работы были применены методы стандартного клинического обследования, такие как сбор анамнеза, общеклиническое обследование, специальное гинекологическое исследование, консультация узких специалистов, лабораторные методы исследования, заключающиеся в исследовании иммуно-гормонального статуса, молекулярно-биологический метод исследования, морфологическое исследование плаценты, функциональные методы исследования. Статистические методы включали в себя оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость различий относительных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность. Оценка различий процентов в исследуемых группах осуществлялась с помощью углового преобразования Фишера.

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При анализе меры зависимости между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$. Использовался многофакторный дискриминантный анализ, что позволило выявить значимость наиболее информативных показателей. По выявлении информативных показателей, представленных в виде уравнений канонической величины, осуществляли оценку различий между исследуемыми группами, выраженным критерием Махаланобиса D_2 . В целях уточнения закономерностей развития ПН был использован многофакторный регрессионный анализ.

Как известно, ЦМВ персистирует в иммунокомпетентных клетках, что неизбежно приводит к продукции ими провоспалительных цитокинов ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1\beta$), обладающих цитолитическим и цитотоксическим действием на клеточные структуры, в том числе на плацентарные и эмбриональные ткани [59].

Исследование специфического иммунного ответа у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности показало увеличение до 70,3% суммарной частоты выявления высокого титра антител IgG к ЦМВ 1:1600, тогда как титр антител 1:800 регистрировался в 29,7% случаев. При этом максимальное распределение частоты выявления соответствовало подгруппам серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 и 22-32 недели. Возможно, что усиление циркуляции типоспецифических антител IgG в данных подгруппах ЦМВ-серопозитивных беременных, явилось следствием более высокой иммунной реактивности организма по сравнению с подгруппами при обострении ЦМВИ в сроках 7-8 и 9-14 недель. Более того, отмечена корреляция между частотой выявления ЦМВИ и распространенностью ОРВИ во время беременности, что свидетельствует о «маскировке» инфекции под видом других интеркуррентных заболеваний, что осложняет ее диагностику.

При анализе показателей неспецифического гуморального иммунитета у серопозитивных беременных выявлены изменения в содержании общих иммуноглобулинов классов М, G и А, которые определялись сроком обострения ЦМВИ во время беременности. Максимально высокие значения IgM и IgG при снижении уровня IgA выявлялись в подгруппах серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроки 7-8 и 15-21 недели. Однако, по сравнению с подгруппой серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроки 9-14 и 22-32 недели, в данных подгруппах определялась относительная недостаточность иммунореактивности В-лимфоцитов в отношении продукции IgG, что может служить неблагоприятным фактором развития инфицирования и раннего воспалительного ответа.

Выявленные изменения в содержании неспецифических иммуноглобулинов класса М, G и А в крови серопозитивных беременных могли быть следствием снижения общего числа В-лимфоцитов, часто наблюдаемых при их дифференцировке в плазматические клетки – продуценты иммуноглобулинов, в том числе и специфических антител.

Вместе с тем, следует сказать, что IgM и IgG сами по себе не обладают выраженными провоспалительными свойствами. Они принимают непосредственное участие в образовании циркулирующих иммунных комплексов, которые обладают патогенным действием на ткани и стенки сосудов [52]. В случае неадекватной реакции иммунной системы, образовавшиеся иммунные комплексы длительно циркулируют в крови, откладываются в различных органах и тканях. Наиболее вероятными участками фиксации иммунных комплексов являются фильтрующие мембраны и места с сильным турбулентным током крови. Такими биологическими фильтрами являются плацента и почки беременной [123, 132, 141]. Из-за накопления в кровеносном русле иммунных комплексов развиваются реологические нарушения, приводящие к развитию ретрохориальной гематомы и блокаде маточно-плацентарного и

фетоплацентарного кровообращения. В результате повреждения эндотелия сосудов и тромбоцитов происходят тромбоэмболические повреждения трофобласта и плаценты, которые могут привести к гибели эмбриона, а при прогрессировании беременности – формированию ПН.

Следовательно, у серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения ЦМВИ во время беременности, формируются изменения в первичном (IgM) и вторичном (IgG) иммунном ответе, что свидетельствует о нарушении системных и локальных межклеточных взаимодействий между иммунокомпетентными клетками и приводит к дисбалансу в продукции антител, участвующих в элиминации вирусных агентов, инфицированию и развитию системного воспалительного ответа, которые осложняют течение гестационного периода.

Если при гуморальных реакциях организма беременной в ответ на активацию вирусного антигена плазматические клетки, образующиеся из В-лимфоцитов, вырабатывают и продуцируют специфические антитела, направленные против антигена, то в реакции клеточного иммунитета вовлечены Т-лимфоциты, обладающие супрессивной или хелперной активностью. Т-лимфоциты контролируют функции В-лимфоцитов и участвуют в развитии воспалительной реакции, реализуя цитотоксическую активность и вырабатывая цитокины Th-1 типа – провоспалительные (TNF α , IFN γ , IL-1 β) и Th-2 типа – регуляторные (IL-4) [123]. Известно, что Th-1 цитокины обладают эмбриотоксическим действием и приводят к невынашиванию беременности, вызывают развитие эндотелиопатии и активацию системы комплимента, а дефицит Th-2 цитокинов приводит к недостаточному развитию плаценты и гибели плода [160, 167, 188]. Однако роль ЦМВИ в генезе нарушения иммунологической толерантности остается недостаточно изученной.

При анализе состояния клеточного звена иммунитета у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ определялось смещение соотношения Th-1/Th-2 в сторону преобладания Th-1, что соотносилось со сроком

обострения латентной ЦМВИ во время беременности. Наиболее выраженный сдвиг соотношения Th-1/Th-2 отмечался в подгруппах серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроках 7-8 и 15-21 недели, что выражалось увеличением периферической циркуляции TNF α , IFN γ и IL-1 β при снижении уровня IL-4. Обострение латентной ЦМВИ в сроках 9-14 и 22-32 недели характеризовалось менее выраженными изменениями механизмов иммунной коррекции, хотя эти нарушения и были ассоциированы с развитием акушерской патологии в виде угрозы прерывания и ПН.

Очевидно, что выявленное снижение Th-2 клеточной стимуляции и выработки ими регуляторных цитокинов, в том числе IL-4, у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ способствовали нарушению кооперативности между T- и B-клетками, что осложняло течение гестационного периода.

Следовательно, для обострения латентной ЦМВИ, особенно в сроках 7-8 и 15-21 недели, характерна недостаточность обоих звеньев системного иммунного ответа: гуморального (относительный дефицит IgG, повышение уровня IgM) и клеточного (активация провоспалительных цитокинов Th-1 типа – TNF α , IFN γ , IL-1 β , дефицит IL-4, продуцируемого лимфоцитами Th-2 типа), что является одной из основных причин патологического течения беременности.

Вместе с тем, следует отметить, что наступление беременности сопряжено не только с иммунными, но и гормональными механизмами регуляции. Помимо половых гормонов, вырабатываемых в яичниках, в период беременности синтезируется ряд гормонов с участием провизорных органов – надпочечники и печень плода. Часть гормонов как бы дополняет ранее известные по половому циклу гормоны – эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) и прогестерон. Другие начинают вырабатываться на ранних этапах имплантации – ХГ, АФП и ряд других гормонов [109, 196]. Их синтез обусловлен наличием иммунологических барьеров и адекватным сроку беременности функционированием системы локальных иммунорегуляторных

механизмов, осуществляемых в организме беременной. Продуцируемый Т-лимфоцитами IL-1 во время беременности стимулирует продукцию прогестерона, а TNF α индуцирует развитие желтого тела и стероидогенез, однако в комбинации с IFN γ он токсичен для клеток желтого тела, IL-4 может стимулировать выработку ХГ клетками трофобласта [34, 109, 195].

В последнее время не исключается роль PIBF (прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор), который вырабатывается в присутствии достаточного количества прогестерона, в активации CD-4 клеток, вызывающих Th-2 ответ. Последние продуцируют противовоспалительные цитокины, в том числе IL-4, которые блокируют провоспалительный и цитотоксический эффект, вызванный Th-1 типа. Следует указать и на то, что гормоны, вырабатываемые в период гестации желтым телом, плацентой или фетальными органами, по принципу обратной связи могут оказывать регуляторное воздействие не только друг на друга, но и на иммунные процессы, происходящие в фетоплацентарной системе.

Как показали исследования, при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель отмечалось наиболее выраженное снижение прогестерона и эстриола. Выявленные закономерности подтверждают наличие токсического действия, вызываемого TNF α в комбинации с IFN γ для желтого тела, что может приводить к ингибированию образования прогестерона и эстриола.

При интегральной оценке межсистемных взаимоотношений была выявлена высокая корреляционная зависимость между прогестероном и эстриолом, а при расчете соотношения между этими гормонами равновесие смещалось в сторону прогестерона, что свидетельствовало о прогестерон-зависимой недостаточности желтого тела в продукции эстриола.

И это оправдано, так как образующийся из эстриола прогестерон через промежуточные продукты синтеза под влиянием специальных для каждого этапа метаболизма энзимов превращаются в эстрогены, в том числе эстрадиол и эстриол [27].

Можно предположить, что установленный дефицит в большей степени прогестерона, чем эстриола, на фоне выраженной иммуносупрессии в сроке 7-8 недель у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ, лежит в основе механизма развития самопроизвольного аборта.

При обострении латентной ЦМВИ в сроке 9-14, 15-21 и 22-32 недели также отмечалось снижение уровня прогестерона и эстриола в крови серопозитивных беременных, но менее выраженное, чем у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель. Эти изменения создают неблагоприятные условия для развития трофобласта и питания зародыша (плода) в зависимости от срока гестации, что обуславливает развитие ПН при сохранении беременности.

На основании полученных результатов исследований можно утверждать, что снижение содержания прогестерона, эстриола при увеличении уровня общих IgM и IgG, провоспалительных цитокинов Th-1 типа, могут способствовать развитию ПН у серопозитивных беременных.

Наряду со стероидными гормонами в крови серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель, определяли содержание β -ХГ. Считается, что данный гормон, синтезируясь в трофобласте, необходим не только для поддержания и функционирования желтого тела, но и для непосредственного влияния на локальные клеточные взаимодействия за счет снижения клеточной пролиферации и повышения уровня апоптоза в клетках эндометрия в период имплантации и инвазии трофобласта [33, 179].

Определение количества свободной β -ХГ в комплексе с прогестероном и эстриолом на ранних сроках гестации позволяет судить о формирующейся функциональной недостаточности плаценты.

Как показали проведенные исследования, при обострении латентной ЦМВИ в сроке 9-14 недель, содержание β -ХГ в периферической крови беременных было снижено, что указывало на возможное уменьшение компенсаторных возможностей плаценты. Другой причиной может явиться

формирование неполноценного плодного яйца, которое не вырабатывает достаточное количество ХГ, необходимого для стимуляции и поддержки желтого тела в продукции прогестерона и эстриола. Снижение потенциальных возможностей ХГ во многих случаях ранней потери беременности, по имеющимся сведениям, обусловлено наличием мутации в гликопротеидной части гормона [33, 131, 202].

Следующий гормон, который был использован как маркер ранних изменений морфофункционального состояния плаценты, сосудистого русла и внутриутробного развития плода при обострении ЦМВИ – АФП. По имеющимся данным, эффекты АФП реализуются на уровне комплексной регуляции клеточной пролиферации, обеспечивающих клетки энергетическим и пластическим материалом, включении механизма апоптоза, индукцией регуляторных сигналов через усиление экспрессии рецепторов [1, 19, 173]. Как показывают исследования, АФП обладает иммуносупрессивной активностью, подавляет выработку антител и созревание цитотоксических лимфоцитов на Т-зависимые антигены [1], снижает активность НК-лимфоцитов посредством супрессии синтеза $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, регулирует стероидогенез [186, 207].

При анализе содержания АФП в крови серопозитивных беременных, максимально низкие значения выявлялись в подгруппе при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель, что может рассматриваться как показатель развития дефектов эмбриональных клеточных структур, в том числе эктодермы желточного мешка, отвечающего за выработку гормона. Более того, снижение уровня данного гормона может свидетельствовать о нарушении пролиферативной активности эндотелиальных клеток плодовых сосудов плаценты и матки [76], что вызывает нарушение маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения.

При обострении латентной ЦМВИ в сроке 9-14 и 15-21 недели показатели гормонов были снижены, но в меньшей степени, чем в подгруппе при обострении инфекции в 7-8 недель.

Следовательно, для обострения латентной ЦМВИ особенно в сроках 7-8 и 15-21 недели, характерно обусловленное высоким уровнем вирусемии нарушение системного иммунного ответа у серопозитивных беременных, что приводит к цитокин-опосредованному повреждению эмбриональных и плацентарных гормонообразующих структур, и, как следствие, уменьшению выработки прогестерона, эстриола, β -ХГ и АФП.

Выявленные нарушения свидетельствуют о негативном влиянии латентной ЦМВИ на продукцию гормонов фетоплацентарного комплекса. Снижение количества эстрогенов на ранних сроках беременности может привести к нарушению ангиогенеза и кровообращения в маточно-плацентарной зоне [135], что подтверждается рядом исследований при обострении вирусного процесса [24, 175].

На основании полученных результатов исследований можно утверждать, что установленные закономерности нарушений в системе иммуно-гормональной регуляции у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности являются одними из основных факторов развития гестационных осложнений в виде самопроизвольного аборта и ПН.

Как известно, иммунологическое равновесие между матерью и плодом обеспечивает плацента. Иммунная система в плаценте представлена макрофагами и НК-клетками, а также набором синтезированных ими цитокинов, преимущественно Th-2 типа, которые регулируют развитие ткани плаценты, влияя на функциональную активность клеток трофобласта через специфические к данным пептидам рецепторы. Тем не менее, в последнее время появились сведения о стимулирующем влиянии провоспалительных цитокинов Th-1 типа – IL-1 и IFN γ на миграционную активность трофобласта, от которого зависят его инвазия и последующее установление маточно-плацентарного кровообращения [14, 192]. В то же время длительное комплексное воздействие IL-1 и TNF α при их массивном освобождении может быть причиной гибели эмбриона (плода) и выкидыша [20, 123, 212].

Также показано, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов IL-2 и TNF α плацентарными макрофагами выше нормального уровня может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в структурах фетоплацентарных тканей, а недостаточная секреция цитокинов, обладающих ограничивающим действием в отношении воспалительных реакций, усугубляет тяжесть патологического состояния [80, 128, 152].

Следовательно, в плаценте в течение всей беременности должна осуществляться локальная иммуносупрессия, обеспечивающая снижение цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток как возможных реализаторов выкидыша.

По нашим данным, в гомогенате ворсинчатого хориона, взятого при медицинском аборте в сроке 7-8 недель по случаю начавшегося самопроизвольного аборта у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ, установлено изменение цитокинового профиля в сторону преобладания Th-1 иммунного ответа, что сопровождалось увеличением количества абортотенных цитокинов IFN γ и TNF α при снижении уровня регуляторного IL-4.

При сравнительном анализе цитокинового профиля периферической крови серопозитивных беременных и гомогената ворсинчатого хориона при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель, выявлены достоверно более высокие значения плацентарного TNF α и более низкие IL-4, чем в крови у матери, что свидетельствовало о локальных иммунных нарушениях вследствие повреждения тканевых структур хориона антигенами ЦМВ и Th-1 цитокинами материнского происхождения. В результате цитотоксических эффектов, реализуемых макрофагами и NK-лимфоцитами в ворсинчатом хорионе, происходило повышение продукции антиангиогенных и проапоптогенных факторов, что сопровождалось повышенной гибелью трофобласта.

При исследовании цитокинового профиля гомогената зрелой плаценты, взятой при доношенной беременности от женщин при обострении латентной

ЦМВИ в сроке 22-32 недели, также определялось повышение уровня цитокинов Th-1 типа – TNF α и IFN γ , но значимых изменений в содержании IL-4 не происходило.

На основании полученных результатов можно заключить, что при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели местный иммунный ответ плаценты, как и системный материнский иммунный ответ, характеризуется более выраженной супрессией IL-4 по отношению к повреждающему действию TNF α и IFN γ на клеточные структуры фетоплацентарного барьера, что способствует прогрессированию беременности.

Наряду с оценкой иммунного статуса при обострении ЦМВИ в сроки 7-8 и 22-32 недели беременности, определялось состояние гормональной функции формирующейся и зрелой плаценты.

Как известно, основным местом синтеза стероидных гормонов, начиная с 6 недель беременности, является трофобласт, а АФП – желточный мешок и печень плода. Их метаболическая активность определяется структурно-функциональным состоянием тканей плаценты и печени плода. Поэтому их считают основными биохимическими маркерами-предикторами состояния морфофункциональной системы «плацента-плод», которые, обладая иммуносупрессивным действием, модулируют пролиферацию и дифференцировку тканей плаценты и маточно-плацентарных сосудов [1, 5, 183].

При исследовании гормонального профиля гомогената ворсинчатого хориона, взятого при медицинском аборте в сроке 7-8 недель по случаю начавшегося самопроизвольного аборта у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ, показатели прогестерона, эстриола и АФП имели ту же направленность, но более выраженную, чем в периферической крови, что свидетельствовало о срыве механизмов локальной гормональной регуляции, возникающих в ответ на цитокиноопосредованное повреждение трофобласта, развитии местной воспалительной реакции и гибели эмбриона.

Следовательно, обострение латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель приводит к ранней потере беременности, которая связана с дефицитом в большей степени прогестерона, чем эстриола, что по принципу обратной связи ведет к активации цитотоксических и фагоцитарных реакций в формирующейся плаценте. Цитокиновая активация трофобластических НК-клеток обуславливает их трансформацию в лимфокин-активированные клетки, обладающие способностью разрушать клетки трофобласта и эмбриональные клетки, что ведет к раннему выкидышу [34, 109, 152].

При исследовании гормонального профиля гомогената зрелой плаценты, взятой при доношенной беременности от женщин при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели, отмечались менее выраженные изменения в содержании прогестерона, эстриола и АФП, что указывало на развитие ПН, но в компенсированной форме.

Таким образом, можно заключить, что ЦМВ-опосредованная морфофункциональная неполноценность фетоплацентарного барьера при дизадаптации механизмов иммуно-гормональной регуляции, сопровождается формированием целого ряда взаимообусловленных иммунопатологических реакций, пролонгирующих нарушение метаболических процессов и деструктивных изменений тканевых структур плаценты в зависимости от срока обострения латентной ЦМВИ во время беременности. К таким неспецифическим нарушениям, характерным для обострения латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель, можно отнести структурную дезорганизацию клеточных элементов, участвующих в формировании плацентарного ложа, что обеспечивает питание на начальных этапах беременности имплантированного зародыша.

На долю крови, поступающей из капилляров спазмированных маточных артерий, приходилось незначительное ее количество, что свидетельствовало о недостаточном питании зародыша. Клетки в составе трофобластических тяжей, формирующих первичные ворсинки, находились в состоянии апоптоза. Наряду с этим, структура вторичных ворсинок также

претерпевала морфологические изменения, которые выражались в деформации ядер синцитиотрофобласта, задержке формирования цитотрофобласта, дедифференцировке мезенхимальных клеток стромы и ангиопатии ворсин. В децидуальной ткани усиливались деструктивные процессы. Специфические нарушения трофобласта проявлялись в появлении большого числа мегалоцитов, характерных для ЦМВ-инфицирования.

Следовательно, для морфоструктуры ворсинчатого хориона в 7-8 недель при обострении латентной ЦМВИ характерна задержка роста и созревания ворсин, нарушение дифференцировки мезенхимальных клеток в эндотелий сосудов, наличие мегалобластов в структурах трофобласта, уменьшение его пролиферативной активности, нарастание апоптотических изменений ядер. Все это свидетельствует об активном ограничении инвазии вневорсинчатого трофобласта, необходимого для нормальной плацентации. Нарушение трофики при повреждении эмбриональных структур приводит к гибели зародыша и самопроизвольному аборту.

При электронно-микроскопических исследованиях зрелой плаценты от женщин с обострением латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели выявлялась экспрессия иммунных комплексов на наружной поверхности, представленных лимфоцитами с продуктами активной репликации ЦМВ. В отдельных случаях, ЦМВ-комплекс проникал во внутрь синцитиотрофобласта, где отшнуровывался и вступал в контакт с ядрами синцитиотрофобласта. В результате отмечалась реакция ядер – расширение перинуклеарного пространства и конденсация хроматина. В толще синцитиотрофобласта встречались признаки дезинтеграции цитоплазмы – вакуолизация. Более того, в наружном слое синцитиотрофобласта выявлялись грубые морфологические изменения, которые соотносились с данными общегистологического исследования при оценке ПН, и выражались в укорочении микроворсинок, уменьшении их толщины, вплоть до разрушения, что снижало вероятную текучесть крови матери в межворсинчатом пространстве, отложению фибрина с последующей

редукцией маточно-плацентарного кровообращения. Часто вокруг ворсинок обнаруживались муфты их лимфоцитов-киллеров, что приводило к усилению выработки цитокинов, инициирующих гибель соединительнотканых клеточных элементов стромы и эндотелия сосудов. В таких ворсинках отмечались апоптотические изменения соединительнотканых клеток стромы, что приводило к формированию соединительнотканного узелка с обильным содержанием гликозаминогликанов. Наряду с этим, выявлялось увеличение в размерах эндотелиальных клеток, которые сплющивались в просвет сосуда, приобретая отростчатую форму. Нарушение кровоснабжения в материнской части плаценты способствовало появлению одиночных и множественных очагов некроза соединительной ткани.

Следовательно, для морфоструктуры зрелой плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели характерны грубые структурные нарушения поверхности синцитиотрофобласта в виде деструкции микроворсинок, дезинтеграция цитоплазмы, цитомегалический метаморфоз синцитиотрофобласта и эндотелия плодовых сосудов ворсин. Гистологическими признаками морфологических нарушений в таких плацентах могут являться лимфоцитарная инфильтрация ворсинок, дисфункция эндотелиальных клеток, апоптоз соединительнотканых клеток стромы и ее некроз. Данные патологические изменения структурных компонентов плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели отражают уровень устойчивости к повреждающим факторам инфекционной природы и указывают на дизадаптационную направленность его перестроек в виде формирующейся ПН.

Среди причин, способствующих развитию морфофункциональной недостаточности фетоплацентарного барьера при обострении латентной ЦМВИ в критические периоды развития беременности в 7-8 и 22-32 недели, можно назвать появление дисбаланса в системе клеточных взаимодействий на уровне слизистой оболочки матки и трофобластических элементов. Вероятно, это связано с повышением цитотоксических реакций клеток крови

матери, а также снижением фагоцитирующей активности плацентарных макрофагов, что приводит к экспрессии повреждающих агентов и нарастанию апоптозных изменений ядер синцитиотрофобласта, эндотелиальных клеток и соединительнотканых элементов стромы. Можно согласиться и с тем, что обострение латентной ЦМВИ изменяет способность пораженных иммунокомпетентных клеток синтезировать цитокины, а клеток-мишеней – отвечать на действия последних. Событием, определяющим направленность течения пролиферативного ответа в разные сроки беременности, может служить секреция $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$. Их избыточная продукция способна приводить к развитию цитотоксического иммунного ответа у серопозитивных беременных, что также усиливает нарушение структурного гомеостаза и апоптоз тканей формирующейся и зрелой плаценты.

Результатом взаимообусловленных патологических процессов при обострении латентной ЦМВИ в ранние сроки беременности будет угроза прерывания и самопроизвольный аборт, а в более поздние сроки при сохранении механизмов компенсации – развитие ПН при прогрессирующей беременности.

Данное высказывание подтверждалось многофакторным дискриминантным анализом, который позволил определить наиболее информативные показатели в диагностике самопроизвольного аборта и ПН. Такие показатели были найдены для подгрупп серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель – $TNF\alpha$, IgG, $IFN\gamma$ и прогестерон; при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель – $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IFN\gamma$, $IL-4$, IgM, IgG, IgA; при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели – $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IgM и прогестерон; при обострении ЦМВИ в сроке 22-32 недели – $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-4$, IgM, IgA. Суммарный показатель правильности классификации составил 99%, что является надежным критерием отнесения серопозитивных беременных к группам риска по развитию ПН.

Также были определены наиболее информативные показатели основных гормонов фетоплацентарного комплекса, характеризующие максимально возможные различия между серопозитивными беременными при обострении ЦМВИ и серонегативными беременными в разные сроки беременности.

Для подгруппы серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 7-8 недель наиболее информативными показателями гормонов являлись прогестерон и АФП; для подгруппы серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 9-14 недель – прогестерон, АФП, β -ХГ; для подгруппы серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в сроке 15-21 недели – прогестерон, АФП, эстриол; для подгруппы серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в 22-32 недели – прогестерон, эстриол. Точность составленных классификационных уравнений составила 99%.

На основании полученных результатов исследования разработана концептуальная схема развития ПН у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ в разные сроки беременности (рис. 39), в основе которой лежат изменения в системе иммуно-гормональной регуляции.

На начальных этапах развития инфекционно-воспалительного процесса при обострении латентной ЦМВИ в зависимости от сроков беременности и механизмов компенсации изменяющихся функций организма беременной, происходит модификация гуморального и клеточного иммунитета, которая выражается в усилении антителообразования и выработки IgM и IgG, участвующих в образовании иммунных комплексов. Их экспонирование на наружной поверхности способствует проникновению ЦМВ в клеточные структуры фетоплацентарного барьера, что приводит к усилению репликации вируса и цитомегалическому перерождению клеток трофобласта, а также соединительнотканых элементов стромы. Формируемый при этом сдвиг соотношения Th-1/Th-2 в сторону преобладания Th-1 иммунного ответа, приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов (TNF α ,

IFN γ , IL-1 β), системному воспалительному ответу и нарушению гормонообразовательных процессов на системном и локальном уровнях.

В свою очередь, вырабатываемые провоспалительные цитокины, преимущественно TNF α , направляют NK-лимфоциты, которые выявляются в большом количестве вокруг ворсин плаценты, в сторону апоптогенного воздействия на клетки трофобласта и мезенхимальных элементов стромы, что приводит к задержке формирования плодовых сосудов ворсин и ангиопатии. Повышение содержания провоспалительных цитокинов в плаценте при прогестероновой недостаточности способствует активации патологических процессов с образованием гематом и тромбозов, которые на ранних сроках ассоциируются с прерыванием беременности, а на более поздних при адекватных компенсаторных механизмах – с ПН [167, 204, 208].

При этом следует сказать, что формируемый системный и локальный воспалительный ответ сопровождается нарушением гормонпродуцирующих процессов на уровне желтого тела в ранние сроки беременности и в более поздние сроки, реализуемые с участием трофобласта и эмбриональных структур. В ходе беременности, осложненной латентной ЦМВИ, на фоне формируемого цитотоксического Th-1 иммунного ответа развивается дефицит прогестерона, наиболее выраженный в сроки обострения заболевания 7-8 и 15-21 недели, что усиливает abortивное действие цитокинов путем их влияния на процессы апоптоза трофобласта и подавления его развития, что также связано с невынашиванием беременности и нарушениями гестационного процесса в виде ПН.

Приведенные данные могут указывать на активацию иммунной системы у серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения ЦМВИ во время беременности и косвенно свидетельствовать о длительно текущих воспалительных процессах в фетоплацентарной системе при ПН, поскольку в норме цитокины, образующиеся при первичном иммунном ответе, не поступают в кровоток и не вызывают системных ответов в виде

прогестероновой недостаточности, вызванной структурно-функциональной перестройкой фетоплацентарного барьера.

Подводя итог, можно сказать, что в основе развития ПН у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ лежит нарушение иммуно-гормональных взаимодействий на уровне фетоплацентарного комплекса.

Кроме того, предоставленные данные свидетельствуют в пользу значимости системы Th-1 цитокинов и гуморальных факторов в формировании ПН в разные сроки беременности при обострении латентной ЦМВИ.



Рис. 39. Концептуальная схема механизмов развития плацентарной недостаточности у серопозитивных беременных при обострении ЦМВИ.

ВЫВОДЫ

1. У серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения латентной ЦМВИ во время беременности установлены изменения показателей гуморального и клеточного иммунитета: увеличение общего IgM в 2,2, 1,9, 2,5 и в 2,2 раза ($p < 0,001$), IgG в 2,2, 1,5, 1,2 и в 1,4 раза ($p < 0,001$), TNF α в 6,4, 5,7, 5,0 и в 4,5 раза ($p < 0,001$), IFN γ в 3,5, 3,0, 2,5 и в 2,0 раза ($p < 0,001$), IL-1 β в 15,8, 9,6, 7,4 и в 5,3 раза ($p < 0,001$) (соответственно, в сроки беременности 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели), при снижении уровня IgA в 2,5, 2,3, 2,0 и в 1,8 раза ($p < 0,001$) (соответственно, в сроки беременности 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели), IL-4 в 1,3 раза в 7-8 недель и в 1,2 раза в сроки беременности 9-14, 15-21 и 22-32 недели ($p < 0,001$).

2. У серопозитивных беременных в зависимости от срока обострения латентной ЦМВИ во время беременности установлены изменения показателей основных периферических гормонов: снижение прогестерона в 2,2, 1,6, 1,6 и в 1,4 раза ($p < 0,001$), эстриола в 1,5 ($p < 0,001$), 1,3, 1,2 и в 1,3 раза ($p < 0,01$) (соответственно, в сроки беременности 7-8, 9-14, 15-21 и 22-32 недели), АФП в 2,0, 1,3 и в 1,4 раза ($p < 0,001$) (соответственно, в сроки беременности 7-8, 9-14 и 15-21 недели), β -ХГ в 1,5 раза в 9-14 недель беременности ($p < 0,001$).

3. Изменения системы иммуно-гормональной регуляции в плаценте характеризуются увеличением TNF α в 10,8 и в 5,5 раза ($p < 0,001$), IFN γ в 5,2 ($p < 0,001$) и в 1,2 раза ($p < 0,01$) (соответственно, в сроки беременности 7-8 и 22-32 недели) при снижении регуляторного IL-4 в 1,4 раза ($p < 0,01$) в сроке 7-8 недель, гормонов – прогестерона в 2,5 ($p < 0,001$) и в 1,3 раза ($p < 0,01$), эстриола в 2,9 ($p < 0,001$) и в 1,2 раза ($p < 0,01$), АФП в 5,4 ($p < 0,001$) и в 1,2 раза ($p < 0,01$) (соответственно, в сроки беременности 7-8 и 22-32 недели).

4. Особенностью морфоструктуры ворсинчатого хориона и слизистой оболочки матки при обострении латентной ЦМВИ в сроке 7-8 недель и самопроизвольном аборте является нарушение формирования эмбриотрофа,

дифференцировки трофобласта и мезенхимальных клеток в эндотелий сосудов ворсин, цитомегалический метаморфоз клеток трофобласта и мезенхимальных элементов стромы, некроз стромы ворсин и слизистой оболочки матки; морфоструктура плаценты при обострении латентной ЦМВИ в сроке 22-32 недели гестации и ПН характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией, цитомегалическим метаморфозом клеток трофобласта и эндотелиальных клеток плодовых сосудов ворсин, дисфункцией эндотелия сосудов ворсинки, апоптотическими изменениями ядер синцитиотрофобласта и соединительнотканых клеток стромы, развитием некроза в строме ворсин и соединительнотканых элементах слизистой оболочки матки.

5. В результате сравнительного и дискриминантного анализа совокупности вероятных факторов развития ПН выявлены наиболее значимые показатели системы иммуно-гормональной регуляции у серопозитивных беременных при обострении латентной ЦМВИ ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, $\text{IFN}\gamma$, IL-4 , общий IgM , IgG , прогестерон), что дает возможность отнести беременную в группу риска по развитию ПН в зависимости от срока обострения ЦМВИ во время беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелев, Г. И. 25 лет изучения α -фетопротеина [Текст] / Г. И. Абелев // Онтогенез. – 1989. – Т. 20, № 6. – С. 607-615.
2. Абельская, И. С. Гормональный и иммунный статусы беременных при плацентарной недостаточности [Текст] / И. С. Абельская, Л. Ф. Можейко, И. В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 15-28.
3. Адиева, А. А. Роль цитомегаловирусной инфекции в патологии плода и новорожденного. Поиск новых противовирусных средств [Текст] : автореф. дис ... докт. биол. наук : 03.00.06 / Адиева Айна Ахмедовна. – Москва, 2009. – 50 с.
4. Альфа-фетопротеин и β_2 -микроглобулин как прогностические показатели состояния новорожденных [Текст] / Е. В. Екимова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 97-101.
5. Андриевская, И. А. Морфофункциональная характеристика плаценты при нарушении обмена гормонов и биогенноактивных веществ у беременных с герпес-вирусной инфекцией [Текст] : автореф. дис ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Андриевская Ирина Анатольевна. – Иркутск, 2004. – 21 с.
6. Асранкулова, Д. Б. Иммунный статус и провоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Д.Б. Асранкулова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 4. – С. 84.
7. Божбанбаева, Н. С. Клинико-лабораторная характеристика внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей [Текст] / Н. С. Божбанбаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 107-111.

8. Болтовская, М. Н. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности [Текст] / М. Н. Болтовская [и др.] // М. : МДВ, 2011. – 214 с.
9. Бреус, Э. П. Клиническое значение контроля параметров гемостаза у пациенток с нарушениями маточно-плацентарного и плодового кровотока [Текст] / Э. П. Бреус, Н. В. Самбурова, А. Д. Макацария // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине. – М. : МИК, 2011. – С. 61-62.
10. Бубнова, Н. И. Репродуктивные потери при декомпенсированной форме плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией [Текст] / Н. И. Бубнова, В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 55-58.
11. Буданов, П. В. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции [Текст] / П. В. Буданов, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 3. – С. 61-71.
12. Быстрицкая, Т. С. Репродуктивное здоровье, беременность и роды у подростков [Текст] / Т. С. Быстрицкая, О. Г. Путинцева. – Благовещенск: АГМА, 2005. – 254 с.
13. Владимирова, Н. Ю. Планирование беременности у женщин с бессимптомной цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Н. Ю. Владимирова, В. Г. Никитин, Г. В. Чижова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 71-73.
14. Влияние цитокинов на миграционную активность клеток трофобласта линии Jeg-3 [Текст] / О. И. Степанова [и др.]. // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 92-93.
15. Внутриутробные инфекции : современное состояние проблемы [Текст] / Н. В. Садова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 63-66.

16. Воеводин, С. М. Особенности иммунного ответа плода на внутриутробную инфекцию [Текст] / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева // Врач-аспирант. – 2011. – № 5. – С. 479-484.
17. Возможности прогнозирования гестационных осложнений с использованием иммунологических показателей [Текст] / И. А. Газиева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. - № 11. – С. 9.
18. Волкова, О. В. Основы гистологии с гистологической техникой [Текст] / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий // М. : Медицина, 1982. – 304 с.
19. Волянский, Ю. Л. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели [Текст] / Ю. Л. Волянский, Т. Ю. Колотова, Н. В. Васильев // Успехи современной биологии. – 1994. – Т. 114, вып. 6. – С. 679-692.
20. Газиева, И. А. Продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исхода [Текст] / И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 276-279.
21. Газиева, И. А. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь [Текст] / И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 539-550.
22. Герпесвирусная инфекция : особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета [Текст] / С. В. Сучков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 73-81.
23. Гланс, С. Биомедицинская статистика [Текст] / С. Гланс // Практика, 1999. – 459 с.
24. Гориков, И. Н. Изменение кровотока в маточных артериях и экоструктуры хориона при хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин в I триместре беременности [Текст] / И. Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 47. – С. 77-81.

25. Джобова, Э. М. Плацентарная недостаточность и угрожающие преждевременные роды : актуальные и спорные вопросы диагностики, терапии и профилактики [Текст] / Э. М. Джобова, С. Ж. Данелян // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 56-60.
26. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность : тромбофилические и клиничко-иммунологические факторы : руководство [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобова, Р. И. Озерова // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.
27. Довжикова, И. В. Изменение активности синтеза эстрогенов в плаценте на фоне обострения герпес-вирусной инфекции [Текст] / И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37. – С. 11-14.
28. Довжикова, И. В. Плацента при герпетической инфекции (обзор литературы) [Текст] / И. В. Довжикова, М. Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С. 33-37.
29. Довжикова, И. В. Синтез половых стероидных гормонов в плаценте (обзор литературы) [Текст] / И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 41. – С. 85-88.
30. Довжикова, И. В. Ферменты стероидогенеза (обзор литературы) [Текст] / И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 37. – С. 60-64.
31. Долгушина, Н. В. Вирусные инфекции и беременность [Текст] / Долгушина Н. В., Макацария А. Д. – М. : Триада, 2004. – 143 с.
32. Долгушина, Л. В. Эндотелиальные поражения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями [Текст] / Л. В. Долгушина, А. Д. Макацария. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2008. – Т. 7, № 2. – С.12-17.
33. Екимова, Е. В. Хорионический гонадотропин и его свободная β -субъединица при беременности [Текст] / Е. В. Екимова, Е. А. Гончарова, М. Л. Алексеева // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 97-98.

34. Жук, С. И. Невынашивание беременности : новый взгляд на старую проблему [Текст] / С. И. Жук, Я. Калинка, В. М. Сидельникова // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2007. – № 5. – С. 3-5.
35. Зайналова, С. А. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии [Текст] / С. А. Зайналова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 15-23.
36. Иммуитет беременной женщины [Текст] / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. – М. : Мед. книга, 2003. – 225 с.
37. Иммуный статус беременных с активными формами цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [Текст] / Э. А. Кашуба [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1 (35). – С. 145-146.
38. Иммунология [Текст] / Ройт А. [и др.]. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
39. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека [Текст] : [руководство] / под ред. В. А. Исакова. – СПб. : Спец.Лит., 2006. – 303 с.
40. Ищенко, А. И. Нарушенное количество околоплодных вод у беременных : диагностика, патогенез (обзор литературы) [Текст] / А. И. Ищенко, Н. К. Деменина // Здоровье женщины. – 2014. – № 6. – С. 26.
41. Каграманова, С. М. Ранняя диагностика нарушений внутриутробного состояния плода у пациенток с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / С. М. Каграманова, Н. М. Шамсадинская // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 3. – С. 13-17.
42. Каримова, Ф. Д. Опыт исследования развития фетоплацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции [Текст] / Ф. Д. Каримова, З. А. Раджабова // Врач-аспирант. – 2012. – № 1. – С. 76-83.
43. Квиткина, И. Г. Профилактика и ранняя диагностика плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.01 / Квиткина Ирина Георгиевна. – Челябинск, 2009. – 15 с.

44. Кистенева, Л. Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии [Текст] / Л. Б. Кистенева // Детские инфекции. – 2013. – № 3. – С. 44-47.
45. Климов, В. А. Инфекционные болезни и беременность [Текст] / В. А. Климов. – М. : МЕДпресс-информ. – 2009. – 288с.
46. Клинико-иммунологические аспекты герпетической инфекции у женщин с невынашиванием беременности [Текст] / А. Ф. Попова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 1. – С. 24-34.
47. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в I триместре [Текст] / П. А. Кирющенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 19-23.
48. Клинические варианты и классификация цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста [Текст] / И. П. Баранова [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – С. 22-28.
49. Кодирова, С. И. Роль герпесвирусной инфекции в развитии плацентарной недостаточности [Текст] / С. И. Кодирова, Т. Ш. Саидова, З. Х. Рафиева // Вестник педагогического университета. – 2012. – № 2. – С. 148-150.
50. Колесникова, Н. В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью [Текст] / Н. В. Колесникова // Российский иммунологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 343-351.
51. Кондря, Д. А. Иммуногистохимические исследования гормонов трофобласта ворсин хориона при плацентарной недостаточности у беременных с невынашиванием в анамнезе [Текст] / Д. А. Кондря, И. В. Калиновская // Наука в центральной России. – 2012. – № 25. – С. 17-22.
52. Константинова, Н. А. Иммунные комплексы и повреждение тканей [Текст] / Н. А. Константинова – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.

53. Кудашов, Н. И. Поражения ЦНС у новорожденных с герпес-вирусной инфекцией [Текст]. В кн. : Новорожденные высокого риска / Н. И. Кудашов. – М., 2006. – С. 104-115.
54. Кузнецов, Р. А. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности [Текст] / Р. А. Кузнецов, Л. П. Перетятко, О. В. Рачкова // Вестник российского университета дружбы народов. – 2011. – № 5. – С. 34-39.
55. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция [Текст] / В. И. Кулаков [и др.]. – М., 2004. – 494 с.
56. Курносенко, И. В. Клинико-иммунологические особенности хронической плацентарной недостаточности у женщин с генитальной инфекцией [Текст] / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, А. П. Сипок // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2. – С. 165-166.
57. Ледина, А. В. Возможности терапии акушерско-гинекологических заболеваний вирусной этиологии [Текст] / А. В. Ледина, Н. А. Короткова // Гинекология. – 2013. – № 6. – С. 42-45.
58. Лилли, Р. Патогистологическая техника практическая гистохимия [Текст] : пер. с англ. / Р. Лилли. – М. : Мир, 1969. – 646 с.
59. Ломова, Н. А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность [Текст] / Н. А. Ломова, Н. В. Орджоникидзе, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23-27.
60. Лукьянова, Е. В. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева [Текст] / Е. В. Лукьянова, О. И. Михайлова, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 27-31.
61. Луценко, М. Т. Активность гексокиназы в синцитиотрофобласте плаценты и эритроцитах периферической крови беременных третьего триместра с активной цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / М. Т.

Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 48. – С. 52-55.

62. Луценко, М. Т. Гормональная функция плаценты при обострении цитомегаловирусной инфекции в период гестации [Текст] / М. Т. Луценко, И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – №52. – С. 62-67.

63. Луценко, М. Т. Изменения в фетоплацентарном барьере при герпес-вирусной инфекции, приводящие к апоптозу ядер синцитиотрофобласта ворсинок плаценты [Текст] / М. Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – № 30. – С. 7-10.

64. Луценко, М. Т. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекции [Текст] / М. Т. Луценко, И. А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 3. – С. 137-140.

65. Луценко, М. Т. Морфофункциональная характеристика формирования связи эмбриона с плацентой при обострении у беременной цитомегаловирусной инфекции [Текст] / М. Т. Луценко, И. А. Андриевская, И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – №50. – С. 68-73.

66. Луценко, М. Т. Способ диагностики вступления ядер симпласта ворсинок плаценты в апоптоз путем определения в гомогенате плаценты содержания цитохрома С у беременных, перенесших в третьем триместре герпес-вирусную инфекцию [Текст] / М. Т. Луценко, И. А. Андриевская // Патент на изобретение РФ №2370772, 20.10.2009.

67. Луценко, М. Т. Способ определения гепарина в гомогенате плаценты у родильниц, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции [Текст] / М. Т. Луценко, И. А. Андриевская, Л. М. Колесникова // Патент на изобретение РФ №2425372, 27.07.2011.

68. Луценко, М. Т. Холестериновый обмен в плаценте при беременности, осложненной герпесвирусной инфекцией [Текст] / М. Т.

Луценко, И. В. Довжикова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 56-57.

69. Луценко, М. Т. Цитомегаловирусная инфекция [Текст] / М. Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 44. – С. 131-136.

70. Макарова, И. О. Современные возможности терапии угрозы преждевременных родов [Текст] / И. О. Макарова, Е. И. Боровкова, Н. А. Шешукова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 32-35.

71. Макаров, О. В. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре [Текст] / О. В. Макаров, Л. А. Озолия, Т. Н. Сумеди // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 28-32.

72. Макацария, А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода [Текст] / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. – М., 2008. – 80 с.

73. Мангушева, Я. Р. Цитомегаловирусная инфекция у детей [Текст] / Я. Р. Мангушева, И. М. Хаертынова, Л. И. Мальцева // Практическая медицина. – 2014. – № 7. – С. 11-16.

74. Мельникова, С. Е. Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст] / С. Е. Мельникова, Е. Б. Троиц // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 63-67.

75. Метод профилактики синдрома задержки роста плода и гипотрофии новорожденного у беременных при обострении герпес-вирусной инфекции [Текст] : пособие для врачей / М. Т. Луценко [и др.]. – Благовещенск, 2013. – 28 с.

76. Молдогазиева, Н. Т. Альфа-фетопротеин и факторы роста. Структурно-функциональные взаимоотношения и аналогии [Текст] / Н. Т. Молдогазиева, А. А. Терентьев // Успехи биологической химии. – 2006. – № 4. – С. 99-148.

77. Морфологические и ультразвуковые параллели при плацентарной недостаточности различной степени тяжести [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.] // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине. – М., 2011. – С. 153–154.
78. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 5-11.
79. Нагорная, В. Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении ее осложнений [Текст] / В. Ф. Нагорная // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5. – С. 30-44.
80. Нарушение иммунной регуляции на этапе плацентации как причина репродуктивных потерь [Текст] / И. А. Газиева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 102-107.
81. Невынашивание беременности [Текст] / В. М. Сидельникова [и др.]. – М. : МИА. – 2010. – 536 с.
82. Никифоровский, Н. К. Исходы беременности при отслойке хориона с формированием внутриматочной гематомы [Текст] / Н. К. Никифоровский, Е. А. Степанькова, Е. С. Андреева // Вестник российского университета дружбы народов. – 2011. – № 5. – С. 46–51.
83. Никонов, А. П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность [Текст] / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Гинекология. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 46-50.
84. Нисевич, Л. Л. Маркеры герпесвирусных и энтеровирусных инфекций у доношенных новорожденных, родившихся в физиологическом родильном доме [Текст] / Л. Л. Нисевич, Т. Н. Коноплева, Е. Н. Понамаренко // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 40-44.

85. Новое слово в фармакотерапии и профилактике плацентарной недостаточности при угрозе преждевременных родов [Текст] / А. В. Степанян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 94–97.
86. Новый метод прогнозирования, диагностики и контроля эффективности терапии хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Х. М. Клементе Алумайта [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 5. – С. 50–52.
87. Патоморфологическое исследование ворсин при плацентарной недостаточности инфекционного генеза [Текст] / Н. А. Илизарова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 5. – С. 92–96.
88. Плацентарная недостаточность [Текст] / Т. С. Быстрицкая [и др.]. – Благовещенск, 2010. – 135 с.
89. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности [Текст] / А. А. Останин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 33–38.
90. Показатели системного иммунного ответа у женщин с хроническим сальпингоофоритом хламидийной и нехламидийной этиологии [Текст] / Е. А. Михнина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, Вып. 1. – С. 55–60.
91. Преждевременный разрыв плодных оболочек [Текст] / О. Р. Баев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – №9. – С. 123–134.
92. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции [Текст] / А. Л. Заплатников [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 120–122.
93. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности по результатам биохимического скрининга I триместра [Текст] / И. О. Макаров [и др.] // Вестник российского университета дружбы народов. – 2011. – № 5. – С. 52–59.

94. Пустотина, О. А. Альфа-фетопротеин: значение в развитии беременности и прогнозировании осложнений у новорожденного [Текст] / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 15-17.
95. Радзинский, В. Е. Ранние сроки беременности [Текст] / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : StatusPraesens, 2009. – 480 с.
96. Ракишева, А. Г. Прогнозирование плацентарной недостаточности при многоплодной беременности [Текст] / А. Г. Ракишева // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 19. – С. 1220–1221.
97. Ранняя профилактика и лечение хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Е. Н. Гужвина [и др.] // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине. – М., 2011. – С. 73.
98. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных данных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва // Москва, МедиаСфера, 2012. – 312 с.
99. Рец., Ю. В. Значение кортикокатехоламиновых гормонов плода в патогенезе хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Ю. В. Рец, Г. А. Ушакова, С. А. Шрайбер // Акушерство и гинекология. – 2008. – №1. – С. 44-48.
100. Рец, Ю. В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности [Текст] / Ю. В. Рец // Акушерство и гинекология. – 2008. – №5. – С. 28-31.
101. Роль иммуно-гормональных взаимодействий в генезе угрозы прерывания беременности ранних сроков [Текст] / М. А. Левкович [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – Спецвыпуск. – С. 3-7.
102. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек [Текст] / В. А. Новикова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 6. – С. 35-39.

103. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности [Текст] / Е. В. Лукьянова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – №2. – С. 5-8.
104. Россихина, Е. В. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Е. В. Россихина, А. И. Смирнова, Е. П. Колеватых // *Вятский медицинский вестник*. – 2010. – № 3. – С. 45-50.
105. Рустамова, М. С. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / М. С. Рустамова // *Вестник Авиценны*. – 2014. – № 3. – С. 55-60.
106. Савичева, А. М. Внутриутробные инфекции – проблемы и перспективы диагностики и терапии [Текст] / А. М. Савичева // *Трудный пациент /Архив/*. – 2008. – № 8. – С. 1–4.
107. Савичева, А. М. Перинатальные инфекции : проблемы и пути решения [Текст] / А. М. Савичева, Е. В. Шипицина // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 3. – С. 33-37.
108. Серов, В. Н. Возможности клинко-диагностического прогнозирования фетоплацентарной недостаточности инфекционного генеза [Текст] / В. Н. Серов, Г. В. Кривчик, Е. Н. Кравченко // *Материалы IX Российского форума «Мать и дитя»*. – М. : МИК, 2007. – С. 229–230.
109. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности [Текст] / В.М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : МИА. – 2010. – 536 с.
110. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок [Текст] / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов – М. : Гэотар-Медиа, 2006. – 447 с.
111. Сидельникова, В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии [Текст] / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпрессинформ, 2007. – 352 с.
112. Сидорова, И. С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности [Текст] / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : МИА, 2005. – 296 с.

113. Сидорова, И. С. Физиология и патология родовой деятельности [Текст] / И. С. Сидорова. – М. : МИА, 2006. – 240 с.
114. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека [Текст] / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18-41.
115. Синдром задержки роста плода [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 128 с.
116. Смирнова, А. И. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии [Текст] / А. И. Смирнова, Е. В. Россихина, Н. С. Дюпина // Вятский медицинский вестник. – 2010. - № 4. – С. 41-47.
117. Смирнова, А. И. Цитомегаловирус – возбудитель оппортунистических инфекций [Текст] / А. И. Смирнова, Е. В. Россихина // Вятский медицинский вестник. – 2011. – №1. – С. 36-44.
118. Состояние фетоплацентарной системы при преждевременных родах [Текст] / М. А. Шапошникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С. 116-119.
119. Стрижаков, А. Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 5. - С. 5-12.
120. Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности [Текст] / А. П. Милованов [и др.] // Морфология. – 2012. – № 5. – С. 64-67.
121. Структура и причины преждевременных родов в группах высокого риска [Текст] / М. И. Базина [и др.] // Материалы Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием «Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы». – 2014. – С. 4-12.
122. Структурные изменения в плаценте человека и ее сосудистом русле при синдроме плацентарной недостаточности [Текст] / Л. И. Хожай [и

др.] // Журнал эволюции биохимии и физиологии. – 2010. – Т. 46, № 2. – С. 157–161.

123. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности [Текст] / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128-136.

124. Сухих, Г. Т. Преэклампсия [Текст] / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М., ГЭОТАРМедиа, 2010. – 576 с.

125. Тоирова, М. А. Влияние инфекции на гемодинамические показатели системы «мать-плацента-плод» у беременных с плацентарной недостаточностью [Текст] / М. А., Тоирова // Врач-аспирант. – 2014. – № 1. – С. 30-36.

126. Тютюнник, В. Л. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности инфекционного генеза [Текст] / В. Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1122–1125.

127. Тютюнник, В. Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза [Текст] / В. Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 18. – С. 1307–1310.

128. Уровни цитокинов в венозной и пуповинной крови у женщин с признаками внутриутробной инфекции [Текст] / И. А. Ботвиньева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – № 3. – С. 277-282.

129. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью [Текст] / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 13-19.

130. Халафян, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных [Текст] / А. А. Халафян // Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

131. Хорионический гонадотропин. Структура, функция, диагностическая значимость (обзор литературы) [Текст] / М. Л.Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 7-14.

132. Цитокиновый профиль крови при различных вариантах течения хронической фетоплацентарной недостаточности [Текст] / Е. В. Колесникова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 140-144.
133. Шмагель, К. В. Альфа-фетопроtein : строение, функции и роль в эмбриогенезе [Текст] / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 6-8.
134. Adler, S. P. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus [Text] / S. P. Adler, G. Nigro // Clin Infect Dis. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 189-192.
135. Albrecht, E. D. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy [Text] / E. D. Albrecht, G. J. Pepe // Int. J. Dev. Biol. – 2010. – Vol. 54, № 2-3. – P. 397-407.
136. Aussel, C. Alpha-fetoprotein and estrogen metabolism. I. Influence of steroids by rat liver microsomes in vitro [Text] / C. Aussel, R. Masseyeff // Biochimie. – 1976. – Vol. 58, № 6. – P. 737-741.
137. Can measurement of maternal anti-cytomegalovirus immunoglobulin-M antibody levels be used to screen for cytomegalovirus infection in embryos and fetuses? [Text] / M. Yoshida [et al.] // Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 166-169.
138. Cannon, M. J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [Text] / M. J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // Rev. Med. Virol. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 202-213.
139. Cannon, M. J. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection [Text] / M. J. Cannon, T. B. Hyde, D. S. Schmid // Rev. Med. Virol. – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 240-255.
140. Cantey, J. B. Overview of congenital infections: the prominence of cytomegalovirus [Text] / J. B. Cantey, P. J. Sanchez // Infect. Disord. Drug Targets. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 426-431.

141. Cardoso, E. Effect of human AFP on native and in vitro stimulated NK-activity [Text] / E. Cardoso, G. Valdez, E. Comini // *J. Clin. Lab. Immunol.* – 1991. – Vol. 34, № 4. – P. 183–188.
142. Catte, L. Prenatal neurologic anomalies: sonographic diagnosis and treatment [Text] / L. Catte, B. Keersmaeker, F. Claus // *Paediatr. Drugs.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 143-155.
143. Cerdeira, A. S. Regulatory T cells in preeclampsia: some answers, more questions? [Text] / A. S. Cerdeira, H. D. Kopcow, S. A. Karumanchi // *Am. J. Pathol.* – 2012. – Vol. 181, № 6. – P. 1900-1902.
144. Christiansen, O. B. Reproductive immunology [Text] / O. B. Christiansen // *Mol. Immunol.* – 2013. – Vol. 55, № 1. – P. 8-15.
145. Congenital CMV infections [Text] / J. W. Wieringa [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2013. – Vol. 157, № 41. – P. 50-62.
146. Congenital cytomegalovirus infection: current status and future perspectives [Text] / I. Avarello [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 2013. – Vol. 65, № 5. – P. 541-563.
147. Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage [Text] / L. Gabrielli [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 419-427.
148. Cytomegalovirus impairs cytotrophoblast-induced lymphangiogenesis and vascular remodeling in an in vivo human placentation model [Text] / T. Tabata [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2012. – Vol. 181. – P. 1540–1559.
149. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature [Text] / S. Bonalumi [et al.] // *Prenat. Med.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 1-8.
150. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen [Text] / S. P. Walker [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013. – Vol. 18, № 13. – P. 96.
151. Cytomegalovirus in pregnancy. Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada [Text] / Y. Yinon [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 348-354.

152. Cytomegalovirus infection during pregnancy with maternofetal transmission induces a proinflammatory cytokine bias in placenta and amniotic fluid [Text] / G. M. Scott [et al.] // *Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 8. – P. 1305-1310.
153. Cytomegalovirus sero positivity dramatically alters the maternal CD8+ T cell repertoire and leads to the accumulation of highly differentiated memory cells during human pregnancy [Text] / D. Lissauer [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 12. – P. 3355-3365.
154. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission [Text] / J. D. Stowell [et al.] // *Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 2. – P. 211-214.
155. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: a case report and review of the literature [Text] / T. Lazzarotto [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* – 2014. – Vol. 244. – P. 34-40.
156. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection [Text] / A. Y. Yamamoto [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2013. – Vol. 141, № 10. – P. 2187-2191.
157. Ekin, A. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes [Text] / A. Ekin [et al.] // *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1-5.
158. Farkas, N. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? [Text] / N. Farkas, C. Hoffmann, L. Ben-Sira // *Prenat. Diagn.* – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 360-366.
159. Fetal endocrinology [Text] / S. K. Kota [et al.] // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 568-579.
160. Gandhi, M. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments [Text] / M. Gandhi, R. Khanna // *Lancet. Infect. Dis.* – 2004. – № 4. – P. 725-738.

161. Gerna, G. Pathogenesis of human cytomegalovirus infection and cellular targets [Text] / G. Gerna, F. Baldanti, M. Revello // *Hum. Immunol.* – 2004. – № 65. – P. 381-386.
162. Guidelines on CMV congenital infection [Text] / O. Coll [et al.] // *Perinat. Med.* – 2010. - Vol. 37, № 5. – P. 433-445.
163. He, X. Z. The progress of congenital cytomegalovirus infection and detection methods [Text] / X. Z. He, X. F. Wang, S. W. Wang // *Bing Du Xue Bao.* – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 73-77.
164. Holzman, C. Mononuclear leukocyte infiltrate in extraplacental membranes and preterm delivery [Text] / C. Holzman, P. K. Senagore, J. Wang // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177, № 10. – P. 1053-1064.
165. How to predict spontaneous resolution of early pregnancies? [Text] / M. Malek-Mellouli [et al.] // *Tunis Med.* – 2013. – Vol. 91, № 5. – P. 304-309.
166. Hyde, T. B. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV [Text] / T. B. Hyde, D. S. Schmid, M. J. Cannon // *Rev. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 311-326.
167. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes [Text] / S. T. Hamilton [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 58-60.
168. Human cytomegalovirus infection inhibits CXCL12- mediated migration and invasion of human extravillous cytotrophoblasts [Text] / J. A. Warner [et al.] // *Virol. J.* – 2012. – Vol. 9. - P. 255.
169. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy-a case-control study of the outcome in children [Text] / G. Nigro [et al.] // *Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 2. – P. 215-227.
170. Increased apoptotic activity on inflammatory human placentas in spontaneous abortions during the first and second trimester of gestation: a histochemical and immunohistochemical study [Text] / T. E. Deftereou [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2012. – Vol. 50, № 1. – P. 118-124.

171. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site [Text] / G. Mor [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1221, № 1. – P. 80-87.
172. Kenneson, A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection [Text] / A. Kenneson, M. J. Cannon // *Rev. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 13, № 14. – P. 253-276.
173. Liffert, H. L. Alfa-fetoprotein biosynthesis during the growth cycle of differentiated fetal rat hepatocytes in primary monolayer culture [Text] / H. L. Liffert, S. Sell // *J. Cel. Biol.* – 1974. – Vol. 61, № 3. – P. 823–829.
174. Lipitz, S. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection [Text] / S. Lipitz, C. Hoffman, B. Feldman // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 13, № 6. – P. 709-717.
175. Lucenko, M. T. Circulating immune complex in pregnancy complicated by chronic cytomegalovirus infection [Text] / M. T. Lucenko, I. A. Andrievskaya // *International journal of biomedicine.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 174-176.
176. Lucenko, M. T. Morphofunctional characteristics of fetoplacental villi during pregnancy complicated by herpes-virus infection [Text] / M. T. Lucenko, I. A. Andrievskaya // *Bull. of exper. biology and medicine* – 2010. – Vol. 149, № 4. – P. 537-539.
177. Lucenko, M. T. Morphofunctional characteristics of syncytiotrophoblast and content of heat shock protein 70 in it during exacerbation of herpesvirus infection in pregnant women [Text] / M. T. Lucenko, N. N. Dorofienko, I. A. Andrievskaya // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 150, № 1. – P. 149-152.
178. Lucenko, M. T. Mechanisms preventing coagulation of placental lacunar blood [Text] / M. T. Lucenko // *International journal of biomedicine.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 225-227.

179. Mechanism of human chorionic gonadotrophin-mediated immunomodulation in pregnancy [Text] / A. S. Bansal [et al.] // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 8, № 8. – P. 747-753.
180. Milovanov A. P. Embryochorionic insufficiency: anatomic and physiologic prerequisites, rationale, definitions and pathogenetic mechanisms [Text] / A.P. Milovanov, I. N. Ozhiganova // *Arkh. Patol.* – 2014. – Vol. 76, № 3. – P. 4-8.
181. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection [Text] / S. A. Ross [et al.] // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P.466-474.
182. Payne, A. H. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones [Text] / A. H. Payne, D. B. Hales // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25, № 6. – P. 947-970.
183. Peck, A. B. Cellular and genetic restrictions in the immunoregulatory activiti of AFP. II. AFP-induced suppression of cytotoxic T-lymphocyte development [Text] / A. B. Peck, R. A. Murgita, H. Wigzell // *J. Exp. Med.* – 1978. – Vol. 148, № 2. – P. 360–372.
184. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy [Text] / A. Hamza [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2013. – Vol. 73, № 12. – P. 1241-1246.
185. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort [Text] / M. Leruez-Ville [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 10. – P. 1428-1435.
186. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study [Text] / O. Diav-Citrin [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2014. – Vol. 43. – P. 78-84.
187. Primary culture of human trophoblastic cells and their susceptibility to human cytomegalovirus [Text] / S. Zhou [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2012. – Vol. 43, № 3. – P. 344-377.

188. Primary human cytomegalovirus infection induces the expansion of virus-specific activated and atypical memory B cells [Text] / N. Dauby [et al.] // *Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 210, № 8. – P. 1275-1285.
189. Prince, H. E. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy [Text] / H. E Prince, M. Lapé-Nixon // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2014. – Vol. 21, № 10. – P. 1377-1384.
190. Pro- and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages [Text] / J. Calleja-Agius [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, № 1. – P. 8-16.
191. Production of proinflammatory cytokines by syncytiotrophoblasts infected with human cytomegalovirus isolates [Text] / I. J. Kovacs [et al.] // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28, № 7. – P. 620-623.
192. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening [Text] / A. Dubick [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 176-185.
193. Quinn, K. H. Decidual regulatory T cells in placental pathology and pregnancy complications [Text] / K. H. Quinn, M. M. Parast // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69, № 6. – P. 533-538.
194. Raghupathy, R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia [Text] / R. Raghupathy // *Med. Princ. Pract.* – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 8-19.
195. Relationship between TNF- α and sex steroid concentrations in the follicular fluid of women with immunological infertility [Text] / A. Cianci A. [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol. 11. – P. 256-258.
196. Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review [Text] / E. A. Kuijper [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 33-63.
197. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging [Text] / S. Lipitz [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 508-514.

198. Robinson, D. P. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis [Text] / D. P. Robinson, S. L. Klein // *Horm. Behav.* – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 263-267.
199. Rupture of membranes: pathophysiology, diagnosis, consequences and management [Text] / L. Blanchon [et al.] // *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 105-116.
200. Sasaki, K. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta [Text] / K. Sasaki, E. R. Norwitz // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 401-408.
201. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in pregnant women and associated role in obstetric complications: a preliminary study [Text] / T. S. Saraswathy [et al.] // *Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 20-22.
202. Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis [Text] / C. F. Tian [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 905-909.
203. Shindler, A. E. Immunology and progestins in pregnancy [Text] / A. E. Shindler // *Gynecol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 13, № 1/4. – P. 47-50.
204. Silasi, M. Decidual stromal cells as regulators of T-cell access to the maternal-fetal interface [Text] / M. Silasi, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 68, № 4. – P. 279-281.
205. Soldo, V. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance [Text] / V. Soldo, N. Cutura, M. Zamurovic // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 40, № 4. – P. 548-550.
206. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension [Text] / D. Salamani [et al.] // *Nat. Sci Biol. Med.* – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 352-355.

207. Tardieu, M. Virus-induced lesions and the fetal brain: examples of the transmission of HIV-1 and CMV from mother to offspring [Text] / M. Tardieu, M. Tejiokem, S. Nguefack // *HandbClin Neurol.* – 2013. – Vol. 112 – P.1103-1108.
208. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage [Text] / A. Nakashima [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 304-310.
209. The immunological basis of villitis of unknown etiology – review [Text] / J. A. Tamblyn [et al.] // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 846-855.
210. The importance of prenatal neuroimaging in prediction of developmental outcome of fetuses infected with cytomegalovirus [Text] / N. Farkas [et al.] // *Harefuah.* – 2010. – Vol. 149, № 1. – P. 45-48.
211. The prevalence of congenital and perinatal cytomegalovirus infections among newborns of seropositive mothers [Text] / S. Alkhwaja [et al.] // *J. Infect. Dev Ctries.* – 2012. – № 6 (5). – P. 410-415.
212. The role of interferons in early pregnancy [Text] / A. Micallef [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 1-6.
213. The role of the placenta in fetoneonatal infections [Text] / A. Spinillo [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 90, № 1. – P. 7-9.
214. The use of IgG antibody avidity assays in the diagnosis of cytomegalovirus infection [Text] / V. Stepanova [et al.] // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 115-120.
215. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death [Text] / E. G. Williams [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, № 2. – P. 424-428.
216. Yinon, Y. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada [Text] / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 348-354.

217. Zenclussen, A. C. Adaptive immune responses during pregnancy
[Text] / A. C. Zenclussen // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 69, № 4. - P.
291-303.