

Петрова Ксения Константиновна

**ИММУНО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Благовещенск, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор РАН Андриевская Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Мироманова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Надеев Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья и репродукции человека»

Защита состоится «22» декабря 2021 года в 14:30 на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования определяется высокой распространенностью цитомегаловируса (ЦМВ) среди женщин репродуктивного возраста во всем мире - серопозитивность достигает 70-100% (Луценко М.Т. и соавт., 2013; 2015; Wang S. et al., 2017). Несмотря на то, что ЦМВ инфекция в период беременности чаще имеет бессимптомное течение, она способна оказывать негативное влияние на формирование плаценты, что способно привести к развитию осложнений беременности, включая гибель плода и прерывание беременности (Vuxmann H. et al., 2017; Chiuppesi F. et al., 2015; Schleiss M.R., 2020). Кроме того, высокий риск врожденной ЦМВ инфекции и развития патологии плода обусловлены способностью вируса к реактивации на любом сроке беременности (Кистенева Л.Б., 2017; Porobic-Jahic H. et al., 2019; van Zuylen W.J. et al., 2014), что становится возможным вследствие физиологической иммуносупрессии, свойственной беременности, поддерживаемой прогестероном и специфической рецепцией в эндометрии и плаценте (Татарова Н.А., 2014; Schumacher A. et al., 2014).

Реактивация ЦМВ в первом триместре беременности, по данным отечественных авторов, ассоциирована с высоким риском самопроизвольного выкидыша (до 20%) (Арестова И.М. с соавт., 2015; Быстрицкая Т.С., 2015; Волков В.Г., 2020), а при ее сохранении, частыми осложнениями являются развитие плацентарной недостаточности, задержки роста плода и преждевременные роды (Кистенева Л.Б., 2017; Петров Ю.А. с соавт., 2019; Cannie M.M. et al., 2016).

Известно, что ЦМВ способен реплицироваться в клетках трофобласта, приводя к развитию локального воспалительного ответа (Киселев О.И., 2013), что морфологически проявляется незрелостью и аваскуляризацией ворсин, тромбозом ворсинчатых капилляров, некрозом ворсин (Lindholm K., 2019; van Zuylen W.J. et al., 2014). Данные изменения ведут к развитию плацентарной недостаточности и нарушению плодово-плацентарного кровотока (Odibo A.O. et al., 2014; Scott G.M. et al., 2012; Tabata T. et al., 2015). Развитие воспалительных реакций в плаценте происходит за счет длительной экспрессии провоспалительных цитокинов, инициирующих апоптоз, и высокой активности макрофагов, поддерживаемой ядерным транскрипционным фактором (NF)- κ B (Довжикова И.В., 2017; Hancock M.H. et al., 2017; Itell H.L. et al., 2017). В литературе имеются данные о контролирующем влиянии эстрадиола и его рецептора на модуляцию провоспалительных эффектов NF- κ B через сигнальный путь фактор некроза опухолей альфа (TNF α) / растворимый рецептор TNF α (sTNF-R1) при различных патологических состояниях (Fan P. et al., 2018; Hu X.Q., 2017; Qi Q. et al., 2020).

Вместе с тем, остаются не изученными патофизиологические механизмы влияния сниженной концентрации гормонов на формирование плаценты и вклад в развитие неблагоприятных исходов беременности при различном течении ЦМВ инфекции. Также недостаточно исследований в области гистологической оценки особенностей эстрогено-прогестероногенеза в плаценте, недостаточность которого может иметь решающее значение в понимании механизмов угрожающего течения первого триместра беременности, ассоциированного с ЦМВ инфекцией.

В связи с этим, решение вопросов, связанных с поиском закономерностей изменения иммуно-гормональной регуляции формирования плаценты и вклад плацентарных нарушений в развитие угрозы прерывания беременности при различном течении ЦМВ инфекции имеет важное патофизиологическое значение.

Степень разработанности темы. Проведен углубленный анализ отечественной и мировой литературы по вопросу влияния ЦМВ инфекции на иммунные и гормональные закономерности нарушения формирования плаценты (Adams Waldorf K.M., 2013; Giakoumelou S. et al., 2016; Tao L. et al., 2011; Warner J.A. et al., 2012).

ЦМВ является одной из основных причин не только внутриутробной инфекции, но и патологических состояний плода и новорожденного, вызванных плацентарной недостаточностью (Послова Л.Ю., 2016; Сабыр кызы А. с соавт., 2016; Chiuppesi F. et al.,

2016). Понимание патогенеза ЦМВ в период беременности продолжает улучшаться благодаря применению новых технологий и интервенционных исследований. Тем не менее, остается ряд нерешенных вопросов, касающихся ЦМВ инфекции в период беременности, особенно у серопозитивных женщин.

Доказано, что ЦМВ ограничивает ангиогенез и сосудистое ремоделирование хориона, задерживает правильное развитие клеток-предшественников трофобласта, препятствуя ранним стадиям роста ворсинок. Данные изменения приводят к усилению гипоксии и задержке развития эмбриона (Tabata T. et al., 2012; 2016). Иммуновирологические исследования показывают, что тяжелая инфекция плаценты ассоциирована с диффузным виллузитом и некрозом, что сопоставимо с функциональными нарушениями и возможным последующим гипоксическим поражением головного мозга плода. Кроме того, показано, что ЦМВ инфекция ассоциируется с повышенной экспрессией антиапоптотических белков, а также ингибирует миграцию трофобласта (Leghmar K. et al., 2015). Также выявлено, что ЦМВ индуцирует иммунный ответ в плаценте, значительно изменяя децидуальную цитокиновую и хемокиновую среду. Предполагается, что ЦМВ индуцирует повышенную экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и TNF α (Emery V.C., 2017). Число исследований, касающихся влияния ЦМВ на особенности образования прогестерона и эстрогенов в плаценте, ограничено (Довжикова И.В. с соавт., 2015; Луценко М.Т. с соавт., 2014), несмотря на то, что недостаточность данных процессов может иметь решающее значение в понимании механизмов развития угрозы прерывания беременности, ассоциированной с ЦМВ инфекцией, в ранние сроки гестации.

Нет исследований провоспалительных каскадов в ворсинчатом хорионе при ЦМВ инфекции, регулируемых NF- κ B, не определены взаимные эффекты TNF α и sTNF-R1 при ЦМВ инфекции и их влияние на морфогенез плаценты и процессы прогестероно-эстрогеногенеза.

Таким образом, актуальность настоящего диссертационного исследования определяется важностью оценки патогенетически значимых иммуно-гормональных показателей, определяющих морфологию плаценты и развитие осложнений первого триместра беременности при различном течении ЦМВ инфекции, что и определило выбор темы и цель исследования.

Цель исследования. Установить иммуно-гормональные и морфологические закономерности нарушения формирования плаценты в патогенезе угрозы прерывания беременности при ЦМВ инфекции.

Задачи исследования.

1. Дать оценку содержания в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона транскрипционного фактора NF- κ B и растворимого рецептора sTNF-R1 и определить их вклад в модуляцию показателей TNF α при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

2. Определить особенности нарушения гормональной регуляции на системном (периферическая кровь) и локальном (ворсинчатый хорион) уровнях по показателям эстрадиола и прогестерона и их рецепции при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

3. Провести анализ изменчивости показателей 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы в ворсинчатом хорионе при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

4. Выявить ультразвуковые и морфологические особенности плаценты при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

5. Провести поиск причинно-следственных взаимосвязей иммуно-гормональных, ультразвуковых и морфологических параметров для выявления прогностически значимых показателей нарушения формирования плаценты и дать оценку факторам риска угрозы прерывания беременности при различном течении ЦМВ инфекции.

Научная новизна. Получены новые теоретические данные, расширяющие представление о роли ЦМВ инфекции в нарушении иммуно-гормональной регуляции формирования плаценты.

Доказано влияние уровня серопозитивности к ЦМВ у беременных женщин первого триместра на инфицирование хориона и развитие воспалительных реакций, реализуемых через сигнальный каскад транскрипционного фактора NF- κ B и синергичного действия TNF α и его растворимого рецептора sTNF-R1.

Показано, что выраженность гормонального дисбаланса у беременных женщин с ЦМВ инфекцией в первом триместре беременности зависит от активности инфекционного процесса и выраженности локальных TNF-зависимых воспалительных реакций, определяющих эффективность преобразований 3β -гидроксистероиддегидрогеназой прегненолона в прогестерон 17β -гидроксистероиддегидрогеназой эстрона в эстрадиол, и уровень экспрессии сигнальных рецепторов прогестерона (PR) и эстрадиола (ER α) в ворсинчатом хорионе.

Определен характер воспалительных изменений, морфологические признаки нарушения формирования и васкуляризации ворсин хориона у женщин с активной и латентной ЦМВ инфекцией в первом триместре беременности.

Проведен анализ и дана оценка факторам риска угрозы прерывания беременности у женщин с различным течением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности, основанных на клинических (частота выявления болей и мажущих кровянистых выделений из половых путей) и ультразвуковых исследованиях (гипертонус миометрия, ретрохориальная гематома, предлежание хориона).

Разработаны дискриминантные уравнения на основе многофакторного пошагового анализа иммуно-гормональных показателей в периферической крови у беременных женщин, которые с высоким уровнем предсказательной значимости позволяют прогнозировать угрозу прерывания беременности в зависимости от активности ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Предикторами угрозы прерывания беременности при активной ЦМВ инфекции являются увеличение показателей в периферической крови TNF α и его растворимого рецептора sTNF-R1, при латентном течении инфекции – уменьшение показателей прогестерона и увеличение TNF α .

Предложены математические модели, разработанные на основе дискриминантного анализа, раскрывающие иммуно-гормональные закономерности формирования патологических изменений хориона у женщин с различным течением ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. При активной ЦМВ инфекции наиболее значимыми показателями, влияющими на развитие патологии хориона, являются увеличение TNF α и уменьшение 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, при латентном течении инфекции – увеличение TNF α и уменьшение рецепторов PR.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена 2 патентами на изобретение РФ (патент РФ № 2664446, патент РФ № 2724395).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в полученных в ходе диссертационного исследования новых данных, расширяющих представления о зависимых от формы течения ЦМВ инфекции в ранние сроки беременности иммунных, гормональных, ультразвуковых и морфологических изменениях, происходящих в хорионе и организме беременной женщине, значимости в развитии такого осложнения беременности, как угроза ее прерывания в ранние сроки.

Практическую значимость имеют разработанные способы прогнозирования угрозы прерывания беременности при цитомегаловирусной инфекции (патент РФ № 2664446) и плацентарной недостаточности во второй половине беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с угрозой невынашивания ранних сроков (патент РФ № 2724395).

Внедрение

Материалы диссертации внедрены в структурные научные подразделения и отделения клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) (акт внедрения от 25 января 2019 г.), в учебный процесс в отделе образования Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (Амурская ГМА): в лекционный курс и практические занятия на кафедрах физиологии и патофизиологии, акушерства и гинекологии. По материалам диссертации разработаны и внедрены в клиническую практику способы прогнозирования угрозы прерывания беременности при цитомегаловирусной инфекции (патент РФ № 2664446) и плацентарной недостаточности во второй половине беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с угрозой невынашивания ранних сроков (патент РФ № 2724395).

Методология и методы диссертационного исследования. Проведено проспективное исследование (2016-2019 гг.) 192 ЦМВ-серопозитивных и ЦМВ-серонегативных беременных женщин в первом триместре беременности (срок 6-12 недель). В исследовании выделены опорные точки: первая – ЦМВ-серопозитивные и ЦМВ-серонегативные беременные женщины в первом триместре беременности; вторая – ЦМВ-серопозитивные беременные женщины с активной и латентной ЦМВ инфекцией в первом триместре беременности.

Диссертационное исследование включало оформление тематических разработочных карт, современные клинико-лабораторные, морфологические и функциональные методы исследования показателей, характеризующих иммунные и гормональные изменения в периферической крови и ворсинчатом хорионе, а также ультразвуковые и морфологические особенности плаценты. В работе применены методы статистического анализа значимости различий исследуемых показателей, их множественных корреляций, а также дискриминантный анализ и оценка относительных рисков.

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие воспалительных реакций в маточно-хориальной области у женщин с ЦМВ инфекцией в первом триместре, связано с характером течения инфекционного процесса, изменяющим провоспалительную активность транскрипционного фактора NF- κ B, продукцию TNF α и его растворимого рецептора sTNF-R1.

2. При ЦМВ инфекции в первом триместре беременности выявляется зависимое от характера течения инфекционного и TNF α -зависимое воспалительного процесса нарушение плацентарного эстрогено-прогестероногенеза, определяющего уровень эстрадиола и прогестерона, рецепторов к ним и влияние гормональной недостаточности на задержку дифференцировки и васкулогенеза ворсин хориона.

3. Разработаны дискриминантные уравнения, позволяющие установить наиболее значимые иммуно-гормональные показатели, определяющие патологию развития хориона, и предикторы угрозы прерывания беременности при различном течении ЦМВ инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы обусловлены достаточным объемом материала, однородностью выборки пациенток, применением современных методов исследования и адекватных методов биомедицинской статистики, теоретическим обоснованием полученных результатов исследования.

Основные положения доложены и обсуждены на научных конференциях «Молодые ученые – науке» (Благовещенск, 2017-2019 г.г.); научной конференции «Фундаментально-прикладные аспекты профилактической и восстановительной медицины» (Владивосток, 26-28 сентября 2017 г.); International Conference of the American-Thoracic-Society (Даллас, Техас, 17-22 мая, 2019 г.); VIII съезде врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока

(Благовещенск, 29-30 мая 2019 г.); региональной научной конференции «Дискуссионные вопросы акушерства и гинекологии» (Благовещенск, 27 мая 2021 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 13 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, из которых 4 в системе «Web of Science» и «Scopus», 13 – в РИНЦ, получено 2 патента РФ на изобретение, составлено методических пособий – 3.

Личное участие автора. Автор принимал непосредственное участие в получении исходных данных, их обработке и интерпретации, а также подготовке публикаций по проведенным исследованиям и оформлении текста диссертационной работы.

Автор выражает глубокую признательность Жуковец Ирине Валентиновне, д.м.н., доценту, декану лечебного факультета Федерального государственного учреждения образования высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в организации сбора материала для исследования, Довжиковой Инне Викторовне, д.б.н., ведущему научному сотруднику лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» за помощь на этапе проведения гистологических исследований.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, главы оценки прогностически значимых показателей, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 202 источника, из них 136 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в ДНЦ ФПД (2016-2019 г.г). Набор материала осуществлялся в гинекологическом отделении ГАУЗ Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Работа проводилась с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правил клинической практики в РФ (Приказ Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 года). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 114-Д от 22.11.2016 г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

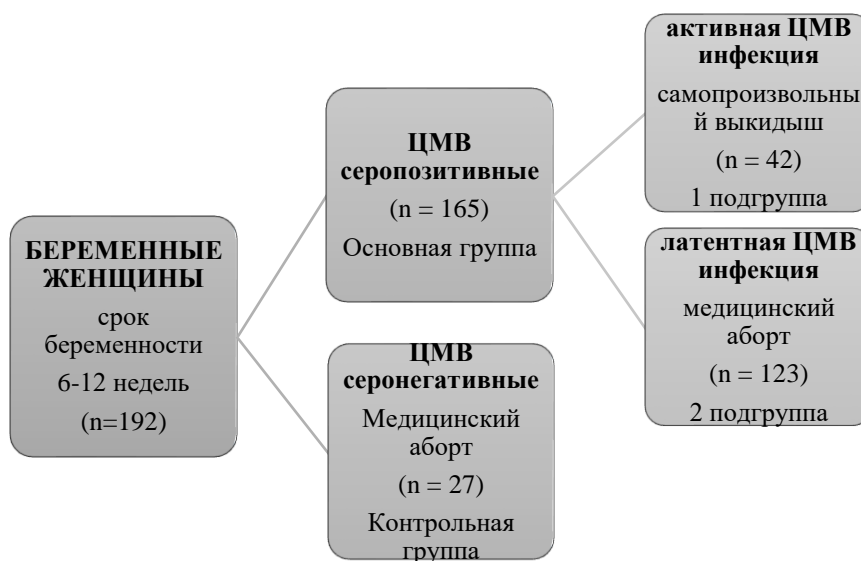


Рис. 1. Дизайн исследования.

Проведено проспективное исследование по типу «случай-контроль» 192 беременных женщин на сроке беременности 6-12 недель. Основную группу составили ЦМВ-серопозитивные беременные женщины – 165 случаев, из них первая подгруппа – беременные женщины с активной ЦМВ инфекцией и самопроизвольным выкидышем (42 случая), вторая подгруппа – беременные женщины с латентной ЦМВ инфекцией (123 случая) и преднамеренным прерыванием беременности. Контрольную группу составили 27 ЦМВ-серонегативных беременных женщин с преднамеренным прерыванием беременности. Все женщины были сопоставимы по возрасту и клинико-anamнестическим данным. Критерии включения в исследование: хроническая ЦМВ инфекция (активное или латентное течение), стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции, самопроизвольное прерывание беременности или медицинский аборт при сроке беременности 6-12 недель. Критерии исключения: первичная ЦМВ инфекция, обострение других воспалительных экстрагенитальных заболеваний, возраст женщины старше 27 лет, аномалии развития половых органов, наличие инфекций, передающихся половым путем, гормональная поддержка гестагенами, гестационный сахарный диабет.

Клинический диагноз активной ЦМВ инфекции устанавливали по данным серологического исследования – наличие в плазме крови иммуноглобулинов (Ig) класса М и G к ЦМВ, индекса avidности Ig G более 65%, выявлении ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, моче, буккальном соскобе или содержимом цервикального канала.

Забор крови для исследований проводили методом венопункции в пробирки с цитратом натрия. Плазму крови для иммуноферментных исследований получали методом центрифугирования в течение 20 мин при 1000g. Пробы мочи получали методом центрифугирования в течение 10 мин при 1000g с последующим ресуспендированием осадка в стерильной среде (Reachem, Россия; Sigma, Япония); забор буккального эпителия проводили стерильными зондами (Zhenjiang Gongdong Medical Technology Co. Ltd., Китай), после чего помещали в транспортную среду (стерильный раствор хлорида натрия 0,9%) и хранили в холодильнике, при температуре +2° С - +5° С не более 7 дней. Забор содержимого цервикального канала проводился с помощью стерильных урогенитальных зондов (Unicorn Med., Китай) после чего их помещали в пробирку с транспортной средой (стерильный раствор хлорида натрия 0,9%), хранили в холодильнике при температуре +2° С - +5° С не более 7 дней. 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. Учет результатов осуществляли на приборе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва), позволяющий анализировать образцы ДНК в динамическом диапазоне от 1 до 109 копий с одновременной детекцией по четырем флуоресцентным красителям (FAM/SYBRGreen, ROX, R6G, CY5) с заданной программой (95°С – 20 сек., 62°С – 40 сек.). Все исследования проводились в соответствии с инструкциями к прибору.

Образцы ворсинчатого хориона забирались в течение 10-15 минут после медицинского аборта, промывали в стерильном физиологическом растворе. Для выделения ДНК ЦМВ, предварительно взвешенные кусочки ворсинчатого хориона помещали в жидкий азот, растирали их в порошок в ступке в жидком азоте, добавляли равный объем стерильного физиологического раствора, тщательно перемешивали и отбирали необходимый объем материала для дальнейшего анализа. Экстракт ткани получали центрифугированием гомогената в течение 15 минут при 3000g и температуре +4° С, полученного описанным выше способом.

Все образцы биологического материала подвергались заморозке при -70° С до проведения анализов.

Иммуноферментным методом анализа в плазме крови определяли типоспецифические антитела Ig M и G к ЦМВ, авидность Ig G к ЦМВ, прогестерон (P) и эстрадиол (E) в плазме крови и экстрактах ворсинчатого хориона, рецепторы прогестерона (PR) и эстрогена альфа (ER α) в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в плазме крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в плазме крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, TNF α в сыворотке крови и в экстрактах ворсинчатого хориона.

Гистологические исследования проводились с использованием парафиновых (окраска по Ван Гизону) и полутонких срезов (окраска толуидиновым синим) ворсинчатого хориона.

Гистохимически выявляли 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу I типа и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназу I типа. Расчет цитофотометрических показателей проводился на программе компьютерной цитофотометрии путем подсчета методом измерения на стандартную единицу площади 0,01 (зонд) в 100 различных точках объекта (пиксель/мкм²).

Всем беременным проводили эхографическое исследование на ультразвуковом аппарате «Philips HD 11 XE» (Нидерланды) с использованием трансвагинального датчика частотой 3-7 МГц и/или трансабдоминального датчика частотой 3-8 МГц. Определяли локализацию плодного яйца, проводили оценку его строения, размеров и роста, размеры хориальной и амниотической полостей, а также размеры, форму и экзогенность желточного мешка, оценивали толщину, структуру и экзогенность хориона, наличие ретрохориальной гематомы, исследовали структуру миометрия на наличие участков утолщения (гипертонуса).

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Непрерывные величины представлены как средние и стандартные отклонения в формате $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, при соответствии нормальному закону распределения. Для проверки равенства средних значений в двух выборках использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки равенства дисперсий между независимыми выборками применяли критерий Фишера. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10, использовался критерий с поправкой χ^2 Йейтса. Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ внутригрупповой взаимосвязи признаков проводился методом корреляционного анализа Пирсона. Оценку корреляционной зависимости проводили с помощью построения корреляционной сети с помощью программы Cytoscape 3.7.2 (США) и приложения к программе Metscape 3.1.3. Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Показатели специфического к ЦМВ иммунного ответа и основных медиаторов воспалительного ответа (NF-kB, TNF α , sTNF-R1) в периферической крови и в плаценте при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности

На начальном этапе исследования была проведена оценка состояния специфического иммунного ответа у беременных женщин с активной ЦМВ инфекцией (1 подгруппа) и латентным ее течением (2 подгруппа) в первом триместре беременности. В периферической крови беременных женщин 1 подгруппы были выявлены типоспецифические Ig M к ЦМВ с уровнем $2,15 \pm 0,37$, титр Ig G составил от 1:1600 до 1:3200, индекс авидности Ig G – $91,20 \pm 1,31\%$. ДНК ЦМВ методом ПЦР была выявлена: в

образцах мочи (67% случаев) и в содержимом цервикального канала (33%), что увеличивало риск гематогенного или восходящего инфицирования хориона. Доказательством явилось наличие ДНК ЦМВ во всех образцах хориального материала, полученного при инструментальной ревизии полости матки, выполненной после самопроизвольного аборта. Серологические исследования крови у беременных женщин 2 подгруппы выявили антитела класса Ig G к ЦМВ, при этом их титр был значимо ниже, чем в 1 подгруппе ($p < 0,001$), и составил 1:400-1:800. Индекс avidности Ig G в данной подгруппе беременных был значимо выше в сравнении с 1 подгруппой ($p < 0,05$) и составил $98,10 \pm 1,16$ %. ДНК ЦМВ в 17% случаев был выявлен в соскобах буккального эпителия, что свидетельствовало о хроническом течении инфекции и отсутствии риска инфицирования хориона, что подтверждалось результатами ПЦР анализа. Дальнейший иммуноферментный анализ параметров TNF-зависимого воспалительного ответа в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона показал характерные различия для исследуемых подгрупп, которые представлены в таблице 1. В 1 подгруппе относительно контрольной группы выявлено увеличение средних показателей TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона в 5,49 раза и в периферической крови в 5,33 раза, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона – в 2,25 раза и в периферической крови – в 2,24 раза, sTNF-R1 в экстрактах ворсинчатого хориона – в 2,66 раза ($p < 0,001$ соответственно). Во 2 подгруппе были значимо выше значения TNF α в периферической крови в 1,8 раза и в экстрактах ворсинчатого хориона в 1,7 раза ($p < 0,001$ соответственно) относительно контрольной группы.

Таблица 1 – Показатели TNF α , sTNF-R1и NF-kB в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	p_1	2 подгруппа	p_2	Контрольная группа
Размер выборки	42		123		27
Периферическая кровь					
TNF- α , пг/мл	$109,66 \pm 3,35$	$<0,001$	$37,29 \pm 1,27$	$<0,001$	$20,56 \pm 1,24$
sTNF-R1, нг/мл	$2,53 \pm 0,23$	$>0,05$	$2,34 \pm 0,29$	$>0,05$	$2,07 \pm 0,38$
NF-kB, пг/мл	$12,45 \pm 1,44$	$<0,001$	$7,16 \pm 0,78$	$>0,05$	$5,55 \pm 0,96$
Экстракт ворсинчатого хориона					
TNF- α , пг/мл	$123,78 \pm 3,12$	$<0,001$	$40,31 \pm 1,11$	$<0,001$	$22,56 \pm 0,98$
sTNF-R1, нг/мл	$7,27 \pm 0,18$	$<0,001$	$2,89 \pm 0,41$	$>0,05$	$2,73 \pm 0,23$
NF-kB, пг/мл	$15,91 \pm 2,03$	$<0,001$	$8,38 \pm 0,89$	$>0,05$	$7,07 \pm 0,73$
Примечание: здесь и далее p_1 – значимость различий при сравнении беременных женщин с активной ЦМВ инфекцией и контрольной группой; p_2 – значимость различий при сравнении женщин с латентным течением ЦМВ инфекции и контрольной группой.					

Поиск взаимосвязей между показателями специфического иммунного ответа к ЦМВ и медиаторами TNF-зависимого воспалительного ответа, регулируемого NF-kB и sTNF-R1, выявил следующие закономерности. В 1 подгруппе показаны высокие прямые корреляции (рисунок 2) между TNF α в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в периферической крови, показателями уровня антител Ig M к ЦМВ в периферической крови ($r=0,79-0,83$, $p < 0,01$); TNF α и NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, Ig M к ЦМВ в периферической крови ($r=0,82-0,90$, $p < 0,01$); Ig M к ЦМВ и NF-kB в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,83-0,86$, $p < 0,01$); TNF α и sTNF-R1 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,75-0,83$, $p < 0,01$); sTNF-R1и NF-kB в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,83-0,90$, $p < 0,01$), что указывало на прямое влияние инфекции в развитие локального воспалительного ответа. Во 2 подгруппе выявлена высокая прямая корреляционная зависимость (рисунок 4) между показателями TNF α в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,71$, $p < 0,01$), свидетельствующая о

наличии системной взаимосвязи между уровнем циркулирующего в периферической крови беременных женщин провоспалительного цитокина и его продукцией в трофобласте.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что реактивация ЦМВ инфекции в отличие от ее латентной формы вызывает усиление локального воспалительного ответа, реализуемого через активацию сигнального NF- κ B пути, стимуляцию продукции TNF α и sTNF-R1, что может быть одной из причин нарушения обменной и гормонообразовательной функции плаценты на этапе ее формирования в первом триместре беременности.

Содержание прогестерона, эстрадиола и их рецепторов в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона при различном течении ЦМВ инфекции

Доказательством влияния локальных TNF-зависимых воспалительных реакций на гормонообразовательную способность плаценты, явилось однонаправленное уменьшение показателей прогестерона (P) и его рецепторов (PR) в 1 подгруппе относительно контрольной группы как в периферической крови, так и в экстрактах ворсинчатого хориона в 1,5 раза ($p < 0,001$) соответственно, количество рецептора в экстрактах ворсинчатого хориона уменьшалось в 1,9 раза ($p < 0,001$) (таблица 2). Во 2 подгруппе значительно уменьшались только показатели P как в периферической крови, так и в экстрактах ворсинчатого хориона в 1,2 раза ($p < 0,001$) соответственно.

При анализе показателей эстрадиола (E2) и его рецепторов (ER α) значимое уменьшение было характерно только для 1 подгруппы. Показатели E2 в периферической крови были ниже контрольной группы в 1,6 раза ($p < 0,001$), в экстрактах ворсинчатого хориона – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Количество ER α в экстрактах ворсинчатого хориона также было ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Показатели прогестерона, эстрадиола и их рецепторов в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона в исследуемых группах, M \pm SD

Показатели	1 подгруппа	p_1	2 подгруппа	p_2	Контрольная группа
Размер выборки	42		123		27
Периферическая кровь					
P, нмоль/л	57,27 \pm 3,65	<0,001	64,29 \pm 2,18	<0,001	78,39 \pm 2,25
E2, пг/мл	6,75 \pm 1,05	<0,05	8,09 \pm 0,94	>0,05	9,72 \pm 0,82
Экстракт ворсинчатого хориона					
P, нмоль/л	48,13 \pm 1,04	<0,001	60,99 \pm 1,75	<0,001	72,85 \pm 2,06
PR, нг/мл	9,86 \pm 1,20	<0,001	16,67 \pm 1,02	>0,05	18,59 \pm 1,10
E2, пг/мл	5,38 \pm 0,65	<0,001	7,18 \pm 0,77	>0,05	8,66 \pm 0,76
ER α , нг/мл	14,46 \pm 0,94	<0,05	17,85 \pm 1,99	>0,05	20,37 \pm 1,79

Поиск взаимосвязей между показателями специфического иммунного ответа к ЦМВ, маркерами TNF-зависимого воспаления и гормональных нарушений в исследуемых подгруппах показал наличие следующих закономерностей (рисунок 2-5). В 1 подгруппе выявлена высокая прямая корреляционная зависимость (рисунок 2) между P и PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α ($r = 0,72-0,75$, $p < 0,01$); PR в экстрактах ворсинчатого хориона и E2 в периферической крови, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α ($r = 0,77-0,82$, $p < 0,01$); E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α ($r = 0,74-0,77$, $p < 0,01$); E2 и ER α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,79$, $p < 0,01$). Высокая обратная корреляционная зависимость (рисунок 2) между TNF α в периферической крови и P в периферической крови, E2 ($r = -0,81-(-0,74)$, $p < 0,01$) в периферической крови; TNF α

и E2, P, PR, ER α ($r = -0,82$ - $(-0,7)$, $p < 0,01$) в экстрактах ворсинчатого хориона; между NF-kB в периферической крови и P в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, PR, E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α ($r = -0,76$ - $(-0,83)$, $p < 0,01$); между NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона и P в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, PR, E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α ($r = -0,78$ - $(-0,89)$, $p < 0,01$); sTNF-R1 и E2 в периферической крови, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = -0,76$ - $(-0,74)$, $p < 0,01$); IgM к ЦМВ и P в периферической крови, P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = -0,80$ - $(-0,73)$, $p < 0,01$). Средняя прямая корреляционная зависимость (рисунок 3) между P и E2 в периферической крови ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Средняя обратная корреляционная зависимость между PR в экстрактах ворсинчатого хориона и IgM к ЦМВ в периферической крови ($r = -0,68$, $p < 0,01$).

Во 2 подгруппе выявлена высокая прямая корреляционная зависимость (рисунок 4) между показателями P в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,79$, $p < 0,01$); высокая обратная корреляционная зависимость между P и TNF α в периферической крови ($r = -0,73$, $p < 0,01$); PR в экстрактах ворсинчатого хориона и TNF α в периферической крови ($r = -0,78$, $p < 0,01$); E2 и TNF α в периферической крови ($r = -0,72$, $p < 0,01$). Средняя прямая корреляционная зависимость (рисунок 5) между P в периферической крови и PR в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,64$, $p < 0,01$). Средняя обратная корреляционная зависимость между P и TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = -0,60$, $p < 0,01$); PR и TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = -0,60$, $p < 0,01$); E2 и TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = -0,69$, $p < 0,01$).

На основе выявленных закономерностей можно заключить, что наличие обратной связи высоких уровней TNF α и sTNF-R1 и низких показателей прогестерона и эстрадиола, и их рецепторов (PR, ER α) в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона в подгруппе беременных женщин с активной ЦМВ инфекцией, может указывать на развитие патологических процессов, определяющих формирование эмбриохориальной недостаточности и создание условий для неблагоприятного исхода беременности. В подгруппе с латентным течением инфекции связь показателей TNF α , прогестерона и эстрадиола также указывает на модулирующую роль цитокина в эффективности участия гормонов в процессах, контролирующих формирование ворсин хориона и васкулогенез.

Выявленные закономерности не случайны и подтверждаются результатами клинических исследований, в которых показана роль низкого уровня эстрогенов в повышении продукции TNF α и, наоборот, выявленных при патологической беременности (Finch S.L. et al., 2019). По другим данным, изменение провоспалительных эффектов NF-kB и транскрипция генов-мишеней воспалительного ответа также может контролироваться E2 и P и их рецепторами (PR, ER α) (Fan P. et al., 2019; Hewitt S.C. et al., 2019; Qi Q. et al., 2020). Наличие обратной связи между маркерами воспаления и гормональной регуляции, может указывать на развитие нарушений в процессах пролиферации, миграции и инвазии трофобласта, а также дифференцировки и васкулогенеза ворсин хориона (Pereira, L., 2018), определяющих неблагоприятный исход беременности.

Показатели активности основных гистохимических маркеров, отражающих состояние процессов образования прогестерона и эстрогенов в плаценте при различном течении ЦМВ инфекции

Дальнейшие наши исследования были направлены на определении качественных и количественных показателей в ворсинчатом хорионе 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа (3 β -ГСДГ-1) и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы I – основных ферментов, катализирующего процессы образования P и E2 из предшественников - прегненолона и

эстрогена. Согласно литературным данным, уровень 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе (Довжикова И.В., Луценко М.Т., 2017), начиная с 8 недели беременности, может определять не только локальный уровень P и E2, но и количество циркулирующих гормонов в крови у беременных женщин. По нашим данным было отмечено уменьшение интенсивности продуктов реакции на 3β -ГСДГ-1 и 17β -ГСДГ-1 в трофобласте ворсин хориона у беременных женщин 1 и 2 подгрупп в сравнении с контрольной группой. Анализ цитофотометрических показателей 3β -ГСДГ-1 и 17β -ГСДГ-1 (таблица 3) в 1 подгруппе беременных в сравнении с контрольной группой позволил выявить значимое уменьшение уровня в 1,4 раза ($p < 0,001$) как 3β -ГСДГ-1, так и 17β -ГСДГ-1 соответственно. Во 2 подгруппе значимо уменьшались только показатели 17β -ГСДГ-1 в 1,1 раза ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Цитофотометрические показатели 3β -ГСДГ-1 и 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе в исследуемых группах, $M \pm SD$

Показатели	1 подгруппа	p_1	2 подгруппа	p_2	Контрольная группа
Размер выборки	42		123		27
3β -ГСДГ-1, пиксель/мкм ²	32,48±2,24	<0,001	44,15±2,54	>0,05	46,97±2,11
17β -ГСДГ-1, пиксель/мкм ²	32,24±1,88	<0,001	40,38±1,71	<0,001	45,18±2,33

Корреляционный анализ позволил выявить следующие закономерности (рисунок 2-5). В 1 подгруппе выявлены высокие прямые корреляции (рисунок 2) между 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе и P в периферической крови, E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,70-0,79$, $p < 0,01$); 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе и P в периферической крови, P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,81-0,86$, $p < 0,01$). Средняя прямая корреляционная зависимость выявлена (рисунок 3) между 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе и P в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,69$, $p < 0,01$).

Во 2 подгруппе высокая прямая корреляционная зависимость выявлена (рисунок 4) между 17β -ГСДГ-1 и P, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона ($r = 0,81-0,85$, $p < 0,01$).

Дальнейший анализ взаимосвязи основных гистохимических маркеров, отражающих состояние эстрогено- и прогестероногенеза и маркерами воспаления выявил следующие закономерности (рисунок 2-5).

В 1 подгруппе выявлены высокие обратные корреляционные связи (рисунок 2) между sTNF-R1в экстрактах ворсинчатого хориона и 3β -ГСДГ-1, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r = -0,77-(-0,87)$, $p < 0,01$); TNF α и 3β -ГСДГ-1, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r = -0,70-(-0,88)$, $p < 0,01$); NF-kB и 3β -ГСДГ-1, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r = -0,78-(-0,93)$, $p < 0,01$); Ig M к ЦМВ и 3β -ГСДГ-1, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r = -0,72-(-0,83)$, $p < 0,01$).

Во 2 подгруппе выявлены высокие обратные корреляции (рисунок 4) между TNF α , 3β -ГСДГ-1, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r = -0,71-(-0,72)$, $p < 0,01$).

Таким образом, можно предположить, что локальные воспалительные процессы, развивающиеся в плаценте в ранние сроки беременности при ЦМВ инфекции, оказывают негативное влияние не только на активность, но и на количество образуемой 3β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, что уменьшает образование прогестерона из прегненолона. При этом активная ЦМВ инфекция в отличие от ее латентной формы оказывает более выраженное негативное действие на данные процессы, что создает условия для нарушения формирования ворсин плаценты.

Клинико-морфологические и ультразвуковые особенности строения плаценты у беременных женщин при различном течении ЦМВ инфекции. Анализ относительного риска угрозы прерывания беременности

Особенности течения ранних сроков беременности у беременных женщин 1 и 2 подгрупп представлены в таблице 4. В 1 подгруппе угроза прерывания беременности была диагностирована в 10 раз чаще ($p<0,001$) в сравнении с контрольной группой. При этом женщины 1 подгруппы в 8 раз чаще ($p<0,001$) жаловались на тянущие боли внизу живота. По данным ультразвукового исследования в 1 подгруппе в 9 раз чаще ($p<0,001$) выявлено предлежание хориона и в 6 раз чаще ($p<0,001$) гипертонус миометрия по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в 1 подгруппе в 47,6% случаев отмечались мажущие кровянистые выделения из половых путей, в 28,9% по данным ультразвукового исследования было выявлено наличие ретрохориальной гематомы. В контрольной группе беременных данных изменений выявлено не было.

Таблица 4 – Клинические и ультразвуковые признаки угрозы прерывания беременности в исследуемых группах

	1 подгруппа (n=42)		2 подгруппа (n=123)		Контрольная группа (n=27)		p_1	p_2
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Угроза прерывания беременности	42	100	35	28,4	2	7,4	<0,001	<0,05
Тянущие боли внизу живота	24	57,1	18	14,6	2	7,4	<0,001	>0,05
Мажущие кровянистые выделения из половых путей	20	47,6	7	5,7	0	0	<0,001	>0,05
Предлежание хориона	14	33,3	19	15,4	1	3,7	<0,05	>0,05
Ретрохориальная гематома	12	28,6	12	9,8	0	0	<0,05	>0,05
Гипертонус миометрия	18	42,9	25	20,3	2	7,4	<0,05	>0,05

Во 2 подгруппе в сравнении с контрольной группой также значительно чаще выявлялась угроза прерывания беременности – в 4 раза ($p<0,001$). На тянущие боли внизу живота беременные женщины 2 подгруппы предъявляли жалобы в 2 раза чаще ($p<0,001$), чем в контрольной группе. При ультразвуковом исследовании в 4 раза чаще выявлялось предлежание хориона ($p<0,001$) и в 3 раза чаще гипертонус миометрия ($p<0,001$). Жалобы на мажущие кровянистые выделения из половых путей среди беременных женщин 2 подгруппы предъявляли 5,7%, по данным ультразвукового исследования в данной подгруппе женщин в 9,8% была выявлена ретрохориальная гематома.

Дальнейший анализ показал наличие значимой зависимости угрозы прерывания беременности от активности ЦМВ инфекции в первом триместре беременности (таблица 5). Риск развития угрозы прерывания беременности в 1 подгруппе был в 2,47 раза выше (OR = 2,47; 95% ДИ: 1,667 – 3,655), чем во 2 подгруппе.

Среди клинических признаков угрозы прерывания беременности первое место занимали мажущие кровянистые выделения из половых путей, риск возникновения которых в 1 подгруппе был в 8,11 раз выше (OR = 8,11; 95% ДИ: 3,054 – 21,508), чем во 2 подгруппе. Вероятность возникновения тянущих болей внизу живота также была значительно выше в 3,55 раза выше в 1 подгруппе, чем во 2 подгруппе (OR = 3,55; 95% ДИ: 2,005 – 6,286).

Таблица 5 – Оценка риска угрозы прерывания беременности и уменьшения образования прогестерона и эстрадиола у беременных женщин 1 подгруппы

Признаки	χ^2	<i>p</i>	ОР	ДИ 95%	
				нижняя граница	верхняя граница
Угроза прерывания беременности	28,46	<0,001	2,47	1,667	3,655
Клинические признаки угрозы прерывания беременности					
Тянущие боли внизу живота	25,60	<0,001	3,55	2,005	6,286
Мажущие кровянистые выделения из половых путей	30,27	<0,001	8,11	3,054	21,508
Ультразвуковые признаки угрозы прерывания беременности					
Предлежание хориона	8,189	<0,05	2,28	1,243	4,174
Ретрохориальная гематома	8,017	<0,05	2,95	1,367	6,356
Гипертонус миометрия	8,193	<0,05	2,05	1,212	3,476
Изменение показателей гормонов в периферической крови					
Уменьшение прогестерона в периферической крови	37,32	<0,001	2,43	1,716	3,454
Уменьшение эстрадиола в периферической крови	31,09	<0,001	2,46	1,684	3,583
Примечание: <i>p</i> – значимость различий при сравнении беременных с активной ЦМВ инфекцией и ее латентным течением.					

Анализ ультразвуковых признаков угрозы прерывания беременности также показал, что все они значимо чаще выявлялись в 1 подгруппе. Риск возникновения ретрохориальной гематомы в 1 подгруппе был в 2,95 раза выше (ОР = 2,95; 95% ДИ: 1,367 – 6,356), чем во 2 подгруппе, предлежания хориона – в 2,28 раза выше (ОР = 2,28; 95% ДИ: 1,243 – 4,174), гипертонуса миометрия – в 2,05 раза (ОР = 2,05; 95% ДИ: 1,212 – 3,476).

У 34 (81%) беременных женщин 1 подгруппы показатели прогестерона и у 31 (74%) женщин показатели эстрадиола в периферической крови были ниже минимальных значений контрольной группы. Во 2 подгруппе ниже минимальных значений контрольной группы были показатели прогестерона у 41 (33%) беременной женщины. Риск гипопрогестеронемии в 1 подгруппе был в 2,47 раза выше (ОР = 2,43; 95% ДИ: 1,716 – 3,454), гипоэстрогенемии – в 2,46 раза выше, чем во 2 подгруппе (ОР = 2,46; 95% ДИ: 1,684 – 3,583).

При гистологическом исследовании препаратов ворсинчатого хориона в 1 подгруппе выявлены зоны инфильтрации и отека стромы промежуточных ворсин, что указывало на наличие воспалительных процессов. В таких ворсинах увеличивалось число увеличенных в размерах макрофагов с пикнотизированными ядрами, свидетельствующее о подавлении их регуляторной функции. На этом фоне отчетливо выявлялись гиповаскулярные или аваскулярные ворсины различной формы и размеров. Зрелость ворсин не соответствовала сроку беременности (часто встречались вторичные мезенхимальные ворсины). Выявленные признаки указывали на общую структурную дезорганизацию ворсинчатого хориона, нарушение дифференцировки и васкуляризации ворсин.

На препаратах ворсинчатого хориона, полученных от женщин 2 подгруппы, в строме ворсин выявлялись макрофаги с большим количеством гранул. Структура ворсин соответствовала сроку беременности (встречались третичные мезенхимальные ворсины). Капилляры в строме васкуляризованных ворсин располагались преимущественно в парацентральной и центральной зонах. Часто встречались гиповаскулярные ворсины, что возможно указывало на нарушение процессов васкуляризации. Просвет центрально расположенных более крупных сосудов был расширен и пуст.

Проведенный поиск взаимосвязей между показателями специфического иммунного ответа к ЦМВ, маркерами воспаления, гормональных нарушений и признаками угрозы прерывания беременности в исследуемых подгруппах показал следующие закономерности (рисунок 2-5). В 1 подгруппе выявлена высокая прямая корреляционная зависимость (рисунок 2) между угрозой прерывания беременности и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в периферической крови, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, IgM к ЦМВ в периферической крови ($r= 0,73-0,76, p <0,01$); тянущими болями внизу живота и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в периферической крови, sTNF-R1 в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в периферической крови, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, IgM к ЦМВ в периферической крови ($r= 0,75-0,85, p <0,01$); мажущими кровянистыми выделениями из половых путей и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в периферической крови, sTNF-R1 в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в периферической крови, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, IgM к ЦМВ в периферической крови ($r= 0,75-0,87, p <0,01$); предлежанием хориона и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в периферической крови, sTNF-R1 в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в периферической крови, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, IgM к ЦМВ в периферической крови ($r=0,72-0,83, p <0,01$); ретрохориальной гематомой и NF-kB в периферической крови, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,72-0,79, p <0,01$); гипертонусом миометрия и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона, sTNF-R1 в периферической крови, sTNF-R1 в экстрактах ворсинчатого хориона, NF-kB в периферической крови, NF-kB в экстрактах ворсинчатого хориона, IgM к ЦМВ в периферической крови ($r=0,77-0,85, p <0,01$).

Высокая обратная корреляционная зависимость установлена между угрозой прерывания беременности и 3β -ГСДГ-1, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,73-(-0,76), p <0,01$); тянущими болями внизу живота и P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r= -0,72-(-0,83), p <0,01$); мажущими кровянистыми выделениями из половых путей и P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,72-(-0,81), p <0,01$); предлежанием хориона и P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, показателями 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,71-(-0,78), p <0,01$); ретрохориальной гематомой и ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,74 - (-0,75), p <0,01$); гипертонусом миометрия и P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,71-(-0,79), p <0,01$).

Средняя прямая корреляционная зависимость выявлена (рисунок 3) между угрозой прерывания беременности и sTNF-R1 в периферической крови ($r=-0,63, p <0,01$); ретрохориальной гематомой, TNF α в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, Ig M к ЦМВ в периферической крови ($r=0,67-0,69, p <0,01$). Средняя обратная корреляционная зависимость – между угрозой прерывания беременности, P в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, ($r= -0,62-(-0,68), p <0,01$); тянущими болями внизу живота и P в периферической крови, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,65-(-0,69), p <0,01$); мажущими кровянистыми выделениями из половых путей и P в периферической крови, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, 3β -

ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,60-(-0,67)$, $p < 0,01$); предлежанием хориона и P в периферической крови, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,56-(-0,68)$, $p < 0,01$); ретрохориальной гематомой и P в периферической крови, P в экстрактах ворсинчатого хориона, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,57-(-0,69)$, $p < 0,01$); гипертонусом миометрия и P в периферической крови, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, 3β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,57-(-0,69)$, $p < 0,01$).

Во 2 подгруппе выявлена средняя прямая корреляционная зависимость (рисунок 5) между угрозой прерывания беременности и показателями TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,50-0,62$, $p < 0,01$); тянущими болями внизу живота и показателями TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,43-0,52$, $p < 0,01$); предлежанием хориона и TNF α в периферической крови ($r=0,44$, $p < 0,01$); ретрохориальной гематомой и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,41-0,42$, $p < 0,01$); гипертонусом миометрия и TNF α в периферической крови, TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона ($r=0,45-0,53$, $p < 0,01$). Высокая обратная корреляционная зависимость выявлена (рисунок 4) между угрозой прерывания беременности и P в экстрактах ворсинчатого хориона, PR, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови ($r=-0,72-(-0,83)$, $p < 0,01$); тянущими болями внизу живота и показателями E2 в периферической крови ($r=-0,71$, $p < 0,01$); гипертонусом миометрия и PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови ($r=-0,72-(-0,80)$, $p < 0,01$).

Средняя обратная корреляционная зависимость выявлена (рисунок 5) между угрозой прерывания беременности и P в периферической крови, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,55-(-0,67)$, $p < 0,01$); тянущими болями внизу живота и P в периферической крови, P в экстрактах ворсинчатого хориона, PR, E2, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,54-(-0,64)$, $p < 0,01$); мажущими кровянистыми выделениями из половых путей и E2 в периферической крови, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,42-(-0,46)$, $p < 0,01$); предлежанием хориона и P в периферической крови, P в экстрактах ворсинчатого хориона, PR в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в периферической крови, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,41-(-0,60)$, $p < 0,01$); ретрохориальной гематомой и P в периферической крови, PR, E2 в периферической крови, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,41-(-0,64)$, $p < 0,01$); гипертонусом миометрия и P в периферической крови, P в экстрактах ворсинчатого хориона, E2 в экстрактах ворсинчатого хориона, ER α в экстрактах ворсинчатого хориона, 17β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе ($r=-0,56-(-0,65)$, $p < 0,01$).

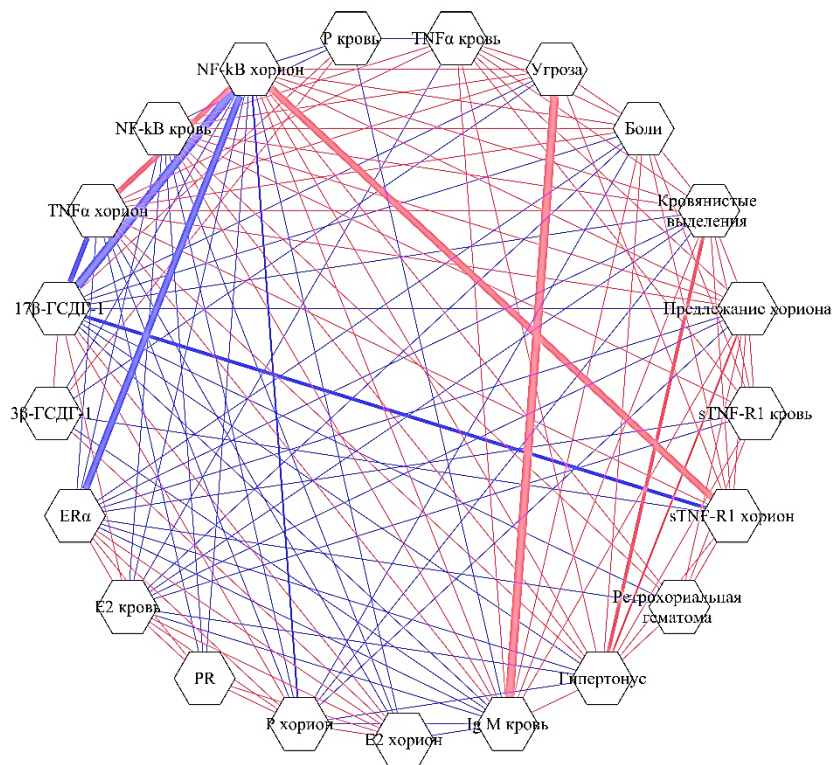


Рис. 2. Графическое изображение высокой прямой (с установленным порогом $r > 0,7$) и обратной (с установленным порогом $r < -0,7$) корреляционной связи в 1 подгруппе. Красным цветом указана прямая корреляционная связь, синим – обратная.

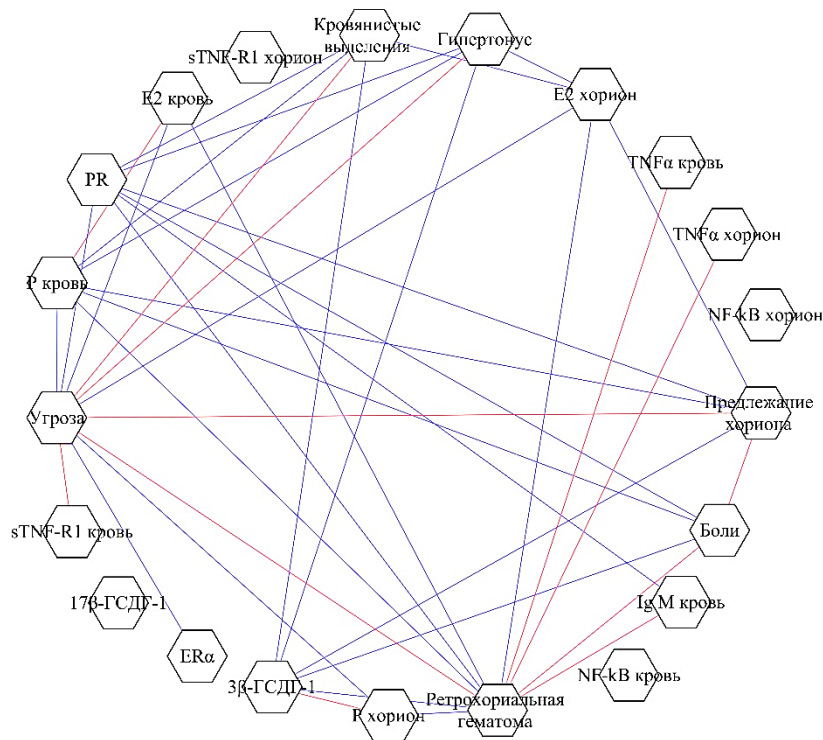


Рис. 3. Графическое изображение средней прямой (с установленным порогом $r = 0,4-0,69$) и обратной (с установленным порогом $r = -0,69-(-0,4)$) корреляционной связи в 1 подгруппе. Красным цветом указана прямая корреляционная связь, синим – обратная.

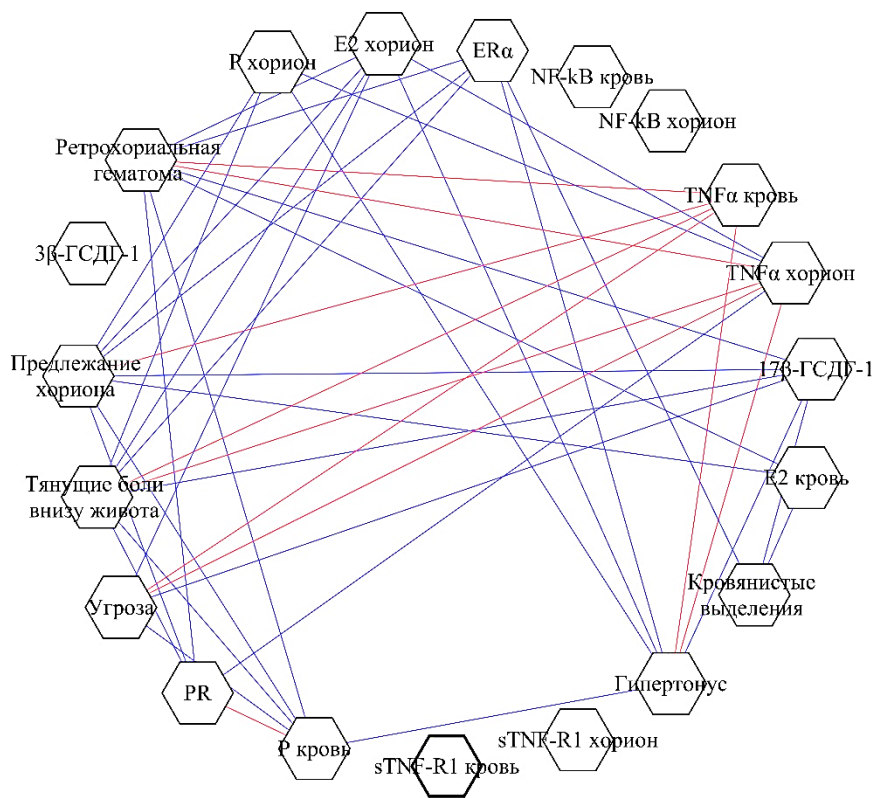


Рис. 4. Графическое изображение высокой прямой (с установленным порогом $r > 0,7$) и обратной (с установленным порогом $r < -0,7$) корреляционной связи во 2 подгруппе. Красным цветом указана прямая корреляционная связь, синим – обратная.

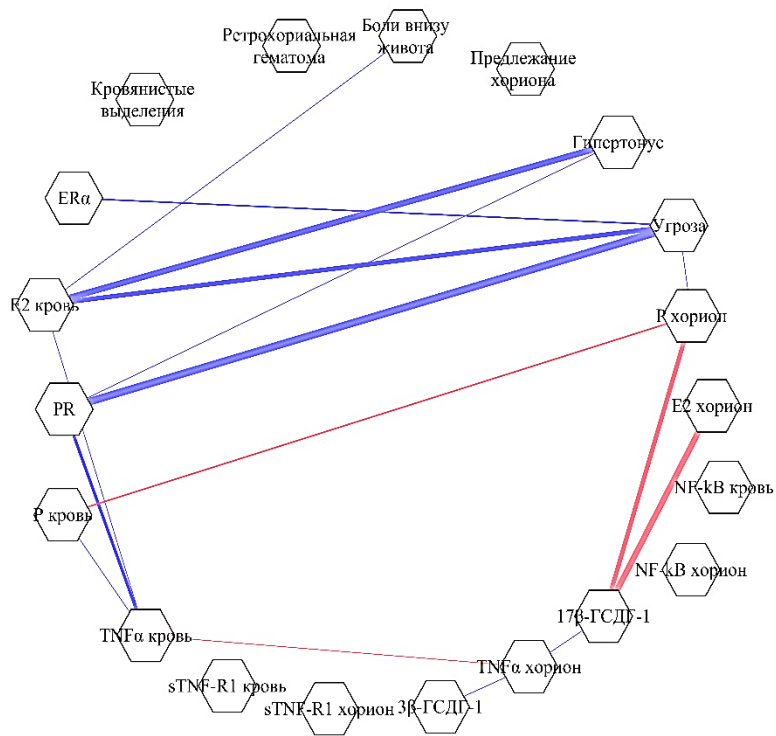


Рис. 5. Графическое изображение средней прямой (с установленным порогом $r = 0,4-0,69$) и обратной (с установленным порогом $r = -0,69-(-0,4)$) корреляционной связи во 2 подгруппе. Красным цветом указана прямая корреляционная связь, синим – обратная.

Полученные результаты позволяют утверждать, что ЦМВ инфекция, особенно ее активная форма, является причиной угрожающих беременности нарушений формирования плаценты (Чешик С.Г, Кистенева Л.Б., 2016; Rasti S. et al., 2016; Shi T.L. et al., 2018) через изменение баланса локальных и общих иммуно-гормональных механизмов (Воскресенский С.Л., 2017; Камилова М.Я. с соавт., 2017).

Прогностически значимые иммуно-гормональные показатели в оценке угрожающего течения первого триместра беременности при ЦМВ инфекции

С целью оценки угрозы прерывания беременности и выявления значимых иммуно-гормональных показателей при различном течении ЦМВ инфекции был проведен многофакторный дискриминантный анализ. В качестве независимых переменных выступали количественные параметры: TNF α , sTNF-R1и NF-kB, P, E2, ER α , PR в периферической крови и в экстрактах ворсинчатого хориона, 3 β -ГСДГ-1 и 17 β -ГСДГ-1 в плаценте. В качестве зависимой переменной был взят бинарный признак: наличие или отсутствие угрозы прерывания беременности в исследуемых подгруппах. Отбор независимых переменных осуществлялся путем прямого пошагового дискриминантного анализа.

В 1 подгруппе в результате проведенного анализа было получено дискриминантное уравнение:

$$D = -12,099 + 0,638 \times X_1 + 1,880 \times X_2,$$

где -12,099 – свободный член, X_1 – показатели TNF α в периферической крови, X_2 – показатели sTNF-R1 в периферической крови.

Значение дискриминантной функции больше -0,556 позволяет предсказать возникновение угрозы прерывания беременности в 1 подгруппе. Значение меньше -0,556 соответствует норме. Вероятность правильности классификации составляет 88,4%.

Во 2 подгруппе в результате проведенного анализа дискриминантное уравнение имеет следующий вид:

$$D = -2,472 + 1,036 \times X_1 - 0,826 \times X_2,$$

где -2,472 – свободный член, X_1 – показатели прогестерона в периферической крови, X_2 – показатели TNF α в периферической крови.

Значение дискриминантной функции меньше -0,65 позволяет предсказать возникновение угрозы прерывания беременности во 2 подгруппе. Значение больше -0,65 соответствует норме. Вероятность правильности классификации составила 95,7%.

Третий пошаговый дискриминантный анализ проведен для поиска значимых показателей, раскрывающих возможные закономерности нарушения формирования плаценты в 1 подгруппе. В качестве независимых переменных были взяты показатели, полученные в экстракте ворсинчатого хориона: TNF α , sTNF-R1, NF-kB, P, E2 и их рецепторы (PR, ER α), 3 β -ГСДГ-1 и 17 β -ГСДГ-1. В результате проведенного анализа было получено следующее дискриминантное уравнение:

$$D = 19,291 + 0,434 \times X_1 - 0,277 \times X_2,$$

где 19,291 – свободный член, X_1 – показатели 3 β -ГСДГ-1 в ворсинчатом хорионе, X_2 – показатели TNF α в экстракте ворсинчатого хориона.

Вероятность правильности классификации составила 95,8%.

Четвертый пошаговый дискриминантный анализ был проведен для поиска значимых показателей, раскрывающих возможные закономерности нарушения формирования плаценты во 2 подгруппе. В качестве независимых переменных были взяты показатели, полученные в экстрактах ворсинчатого хориона: TNF α , sTNF-R1, NF-kB, P, E2 и их рецепторы (PR, ER α), 3 β -ГСДГ-1 и 17 β -ГСДГ-1. В результате проведенного анализа было получено следующее дискриминантное уравнение:

$$D = -11,991 - 0,257 \times X_1 + 0,686 \times X_2,$$

где $-11,991$ – свободный член, X_1 – показатели прогестерона в экстрактах ворсинчатого хориона, X_2 – показатели TNF α в экстрактах ворсинчатого хориона.

Вероятность правильности классификации составила 94,3%.

Следовательно, основными предикторами развития угрозы прерывания беременности при активной ЦМВ инфекции являются увеличение показателей TNF α и его растворимого рецептора sTNF-R1, при латентной ЦМВ инфекции – увеличение показателей TNF α и уменьшение прогестерона в периферической крови. Основными предикторами развития патологии хориона при активной ЦМВ инфекции – увеличение показателей TNF α и уменьшение 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, при латентной ЦМВ инфекции – увеличение показателей TNF α и уменьшение количества прогестерона в экстрактах ворсинчатого хориона.

Полученные результаты исследования позволили разработать патогенетическую модель развития угрозы прерывания беременности при различном течении ЦМВ инфекции (рисунок 6).

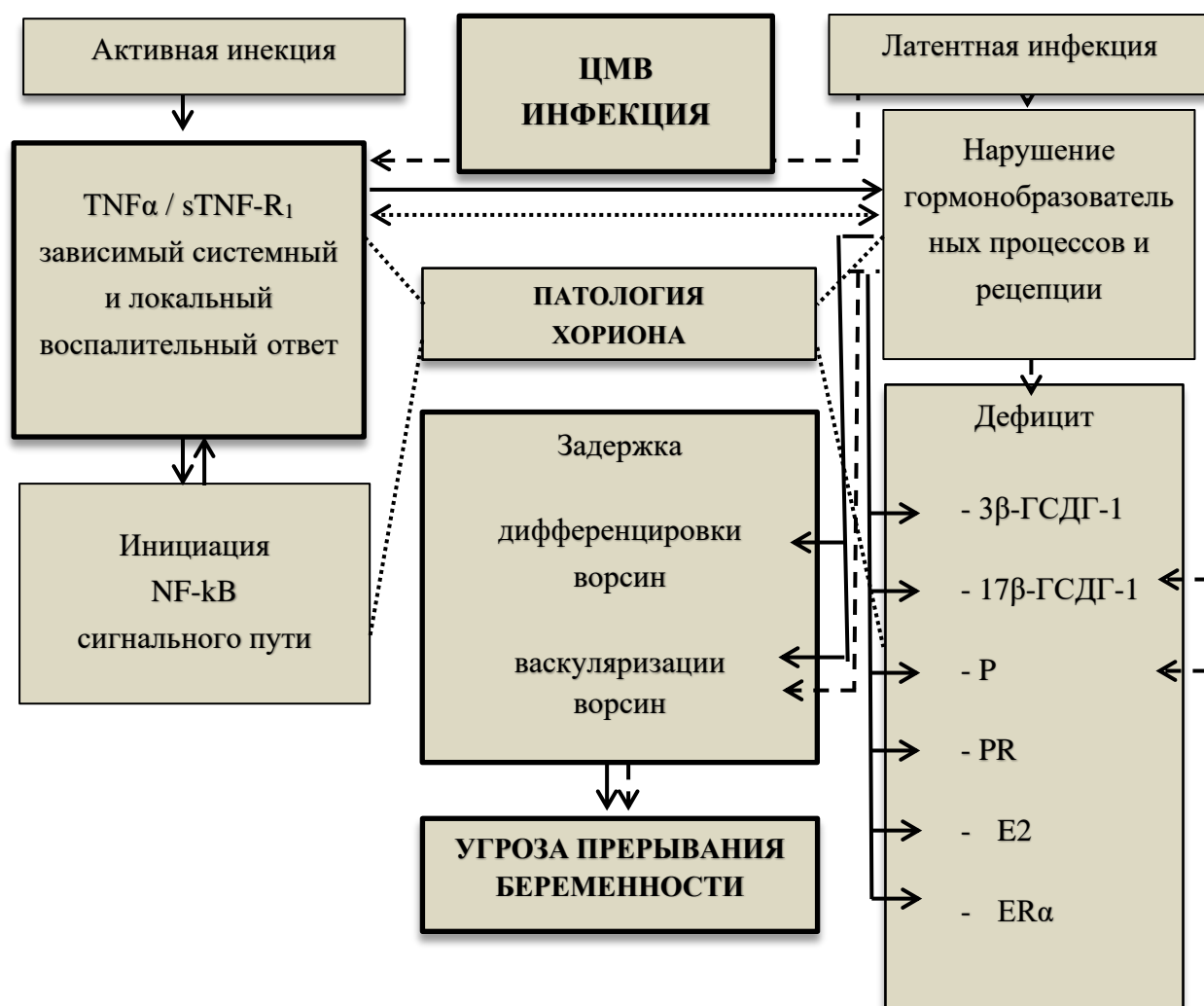


Рис. 6. Патогенетическая модель развития угрозы прерывания беременности при различном течении ЦМВ инфекции в первом триместре беременности.

ВЫВОДЫ

1. Высокий уровень серопозитивности к ЦМВ у беременных женщин первого триместра с активной инфекцией, подтверждаемый наличием прямых маркеров репликации ЦМВ (антитела Ig M к ЦМВ в периферической крови, ДНК ЦМВ в содержимом цервикального канала или моче), увеличивает риск инфицирования хориона и развития TNF-зависимого воспалительного повреждения, поддерживаемого на системном и локальном уровнях увеличением показателей ядерного транскрипционного фактора NF- κ B, провоспалительного TNF α и его растворимого рецептора sTNF-R1. Латентное течение инфекции характеризуется менее значимым увеличением системного и локального уровня TNF α .

2. Причиной эндокринных расстройств у беременных женщин с активной ЦМВ инфекцией в первом триместре является уменьшение показателей хориальной 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, системного и локального уровня прогестерона, эстрадиола и их рецепторов (PR, ER α). У беременных женщин с латентным течением заболевания отмечено уменьшение уровня хориальной 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, системного и локального уровня прогестерона.

3. Морфологические особенности инфицированного ЦМВ хориона у женщин с активной ЦМВ инфекцией в первом триместре беременности определяются развитием патологий, обусловленных воспалением и характеризующихся задержкой дифференцировки и васкуляризации ворсин. У женщин с латентным течением заболевания отмечаются признаки задержки васкуляризации ворсин хориона.

4. Факторами риска угрозы прерывания беременности являются: наличие активной формы ЦМВ инфекции в первом триместре беременности, развитие клинических симптомов (боли и мажущие кровянистые выделения из половых путей) и ультразвуковые (ретрохориальная гематома) признаки патологии хориона.

5. В результате прогнозных расчетов, выполненных с использованием многофакторного дискриминантного анализа и имеющих высокий уровень предсказательной значимости, основными предикторами угрозы прерывания беременности у женщин с активной ЦМВ инфекцией в первом триместре, являются значимо высокий уровень TNF α и его рецептора sTNF-R1, при латентном течении инфекции – увеличение показателей TNF α и уменьшение прогестерона в периферической крови. Наибольший вклад в развитие патологии хориона у беременных женщин с активной ЦМВ инфекцией вносят высокий локальный уровень TNF α и низкие показатели 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы I типа, при латентном течении инфекции – повышение уровня TNF α и уменьшение показателей прогестерона.

Практические рекомендации

Разработанные дискриминантные уравнения могут быть включены в алгоритм диагностики групп женщин высокого риска по развитию угрозы прерывания беременности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий.

Могут быть рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения способы прогнозирования угрозы прерывания беременности при ЦМВ инфекции (патент РФ № 2664446) и плацентарной недостаточности во второй половине беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с угрозой невынашивания ранних сроков (патент РФ № 2724395).

Список печатных работ по теме диссертации

Публикации в системе Web of Science и Scopus

1. Petrova K.K. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection / I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzhikova, N.A. Ishutina, I.N. Gorikov, N.N. Dorofienko, K.K. Petrova, N.G. Prikhodko // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 199. – A6173.
2. Петрова К.К. Изменение прогестеронсинтетической функции ворсинчатого хориона при цитомегаловирусной инфекции как один из факторов развития угрозы прерывания беременности на ранних сроках / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова // *Якутский медицинский журнал*. - 2020. -т № 2 (70). - С. 10-12.
3. Петрова К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – Т. 4, №3. – С. 45-51.
4. Петрова К.К. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе / И.В. Жуковец, О.Я. Лещенко, И.А. Андриевская, К.К. Петрова // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – Т. 5, №4. – С. 45-51.

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

5. Петрова К.К. Причины и диагностика раннего невынашивания при цитомегаловирусной инфекции // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – Вып. 64. – С. 50-54.
6. Петрова К.К. Плацентарный фактор роста как маркер угрозы ранних самопроизвольных выкидышей при цитомегаловирусной инфекции / И.А. Андриевская, М.Т. Луценко, К.К. Петрова, Е.Ю. Кочегарова, Н.Г. Приходько // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – Вып. 64. – С. 55-59.
7. Петрова К.К. Нарушение активности 20 α -гидроксистероиддегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинчатого хориона при обострении цитомегаловирусной инфекции во время беременности / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко, К.К. Петрова, Л.Ф. Шолохов // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – Вып. 65. – С. 50-53.
8. Петрова К.К. Патофизиологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности / О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, К.К. Петрова // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – Вып. 66. – С. 98-107.
9. Петрова К.К. Прогестерон и его 5 β -метаболит - маркеры угрожающего течения беременности при цитомегаловирусной инфекции / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова, М.Т. Луценко // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2018. – № 4. – С.20-23.
10. Петрова К.К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2018. – Вып. 70. – С. 104-112.
11. Петрова К.К. Архитектоника венозного русла плаценты у женщин, перенесших обострение хронической цитомегаловирусной инфекции на первом триместре беременности / И.Н. Гориков, Н.Н. Дорофиенко, О.Л. Кутепова, К.К. Петрова // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2018. – Вып. 67. – С. 55-59.
12. Петрова К.К. Влияние цитомегаловирусной инфекции на преобразование прогестерона в метаболит 5 α -прегнан-3,20-дион в плаценте ранних сроков беременности / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова, М.Т. Луценко // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2018. – Вып. 67. – С.50-54.
13. Петрова К.К. Метаболит прогестерона 11-деоксикортикостерон в плаценте при обострении цитомегаловирусной инфекции / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К.

Петрова, Н.А. Ишутина, И.Н. Гориков // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2019. – Вып. 71. – С. 84-87.

Публикации в иных журналах

14. Петрова К.К. Клинико-функциональные и гормональные причины раннего невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. – 2017. – №4 (71). – С. 111-113.

15. Петрова К.К. Способ оценки характера влияния реактивации цитомегаловирусной инфекции на стероидогенез в плаценте / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, К.К. Петрова // *Лабораторная служба*. – 2017. – № 6 (3). – С.57.

16. Петрова К.К. Молекулярные маркеры воспаления и инвазивной активности трофобласта при цитомегаловирусной инфекции / И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, К.К. Петрова, Н.Г. Приходько // *Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока* (под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова). – Благовещенск, 2019. – С.197-200.

Патенты на изобретения Российской Федерации

1. Способ прогнозирования угрозы невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции путем определения в крови плацентарного фактора роста: пат 2664446 Рос. Федерация: МПК G01N 33/50 / Андриевская И.А., Луценко М.Т., Довжикова И.В., Петрова К.К.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявка № 2017107627, от 07.03.2017, опубл.17.08.18, Бюл. № 23.

2. Способ прогнозирования плацентарной недостаточности во второй половине беременности у ЦМВ-серопозитивных женщин с угрозой невынашивания ранних сроков / пат №2521367 Рос. Федерация: МПК G01N 33/52 Луценко М.Т., Андриевская И.А., Петрова К.К.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявка № 2017126346 от 21.07.2017, опубл. 19.06.2019, Бюл. № 3.

Методические пособия

1. Петрова К.К. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности / Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Гориков И.Н., Петрова К.К., Приходько Н.Г. – Благовещенск, 2017. –12 с. Утверждено Министерством здравоохранения Амурской области 11.10.2017 г.

2. Петрова К.К. Диагностика осложнений первого триместра беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции путем определения дегидроэпиандростенсульфата и эстриола в крови / Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Метелкина И.Б., Петрова К.К. – Благовещенск, 2016. – 16 с. Утверждено Министерством здравоохранения Амурской области 14.10.2016 г.

3. Петрова К.К. Диагностика осложнений первого триместра беременности путем определения плацентарного лактогена в периферической крови беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции / Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Метелкина И.Б., Петрова К.К. – Благовещенск, 2016. – 16 с. Утверждено Министерством здравоохранения Амурской области 14.10.2016 г.

Список основных сокращений

ДИ – доверительный интервал
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЦМВ – цитомегаловирус
E2 – 17 β -эстрадиол
ER α – рецепторы эстрогена альфа
Ig G – иммуноглобулины класса G
Ig M – иммуноглобулины класса M
NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор
P - прогестерон
PR – рецепторы прогестерона
sTNF-R1 – растворимый рецептор TNF α
TNF α – фактор некроза опухолей альфа
3 β -ГСДГ-1 – 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа I типа
17 β -ГСДГ-1 – 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа I типа