

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

На правах рукописи

Гориков Игорь Николаевич

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3. 3. 3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

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

Благовещенск, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Иммуно-гормональные и инфекционные причины формирования хронической плацентарной недостаточности	17
1.2. Роль эндотелиальной патологии в развитии плацентарной недостаточности	26
1.3. Особенности кровообращения и эхоструктура фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности	30
1.4. Морфофункциональное состояние плаценты и её кровеносных сосудов при плацентарной недостаточности	36
1.5. Ультразвуковые, молекулярно-генетические и иммунологические маркеры внутриутробного инфицирования	39
1.6. Особенности антенатального иммунного ответа при внутриутробной инфекции плода	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Дизайн и характеристика контингента исследования	49
2.2. Критерии включения/исключения пациенток в исследование	53
2.3. Методы исследования	54
2.3.1. Методы стандартного клинического исследования	54
2.3.2. Лабораторные методы исследования	55
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	61
ГЛАВА 3. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	
3.1. Особенности неспецифического и специфического	

гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	63
3.2. Особенности системной цитокинемии у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	72
3.3. Содержание вазоактивных медиаторов в крови у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	76
3.4. Гормональный статус у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	80
3.5. Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	85
3.6. Ультразвуковая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	96
ГЛАВА 4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ И ЕЁ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	
4.1. Некоторые иммуно-гормональные показатели в экстрактах плаценты у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	103
4.2. Особенности органомерических показателей и структурной организации плаценты у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией	106
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС КРОВИ ПУПОВИНЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ	
	134
ГЛАВА 6. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ В ПРОГНОЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У	

БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ВЫВОДЫ	201
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	204
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	205
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	207

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является хроническим антропозоонозным заболеванием, имеющим различные клинические формы [53, 277]. Социальная значимость ЦМВ инфекции обусловлена высокой частотой выявления антител иммуноглобулина (Ig) класса G к ЦМВ у женщин репродуктивного возраста (от 70 до 98%) и высокой вероятностью обострения инфекции у беременных женщин, что осложняет течение беременности и приводит к неблагоприятным последствиям для матери и плода [99, 144, 185, 197].

ЦМВ инфекция характеризуется персистенцией вируса в мононуклеарах [181, 240, 293], а при обострении инфекции, связана с нарушением иммунорегуляторных процессов, а также частым поражением клеток эндотелия кровеносных сосудов [155, 248].

После 20-й недели беременности на фоне завершения второй волны инвазии цитотрофобласта, интенсивного роста ворсинчатого хориона [158], а также увеличения продукции эстрогенов и вазоактивных факторов, возрастает риск развития эндотелиальной дисфункции [68, 190]. Вирусная инфекция на этом сроке беременности сопровождается усилением антигенной нагрузки на иммунциты и эндотелиальные клетки, что является причиной плацентарных нарушений и дисциркуляторных расстройств маточно-плацентарно-плодового комплекса [155, 223].

В свою очередь, воздействие возбудителя на макрофаги, Т- и В-лимфоциты [11] стимулирует антителообразование [179] и выработку провоспалительных цитокинов [192], взаимодействующих с эндотелиальной выстилкой кровеносных сосудов [157, 178, 295], вызывая развитие иммуноассоциированных процессов в стенке артерий хориальной пластины и росту сосудистого сопротивления [72]. На фоне выраженной цитокинемии многие авторы отмечают изменение процессов дифференцировки, созревания и васкулогенеза ворсин хориона [23, 124], что нарушает обменные процессы

в системе мать-плод и приводит к риску внутриутробного инфицирования [249]. В исследованиях показано наличие высокой корреляции между снижением маточно-плацентарно-плодового кровотока и наличием очагов хронической инфекции [60].

Следует указать и на то, что у беременных с инфекционной патологией в патогенезе хронической плацентарной недостаточности ключевая роль отводится вирулентности и сенсibiliзирующему влиянию возбудителя, нарушению иммуно-гормонального и вазоактивного статуса, реакции маточно-плацентарного кровотока и сосудов плаценты [62, 88].

Первостепенное значение в изменении иммунной реактивности кровеносного русла матки и плаценты имеют воспалительные изменения пуповины, которые часто коррелируют с повышенным уровнем циркулирующих цитокинов в фетальной крови пуповины [97].

Следует также отметить, что фетальный воспалительный ответ не всегда указывает на развитие внутриутробной инфекции, но может являться важным показателем иммунной реактивности, которая ассоциируется с цитокинемией, увеличивающей риск повреждений головного мозга [176, 195]. В исследованиях показана зависимость между изменениями показателей маточно-плацентарной перфузии и задержкой роста плода [4, 117].

Однако по обзору имеющейся на сегодняшний день мировой научной литературы нет исчерпывающих данных о механизмах хронической плацентарной недостаточности, определяющих взаимное влияние уровня анти-IgG к ЦМВ в динамике инфекционного заболевания у женщин во втором и третьем триместрах беременности на развитие местных и системных иммуно-воспалительных процессов, реакций стресс-лимитирующих и стресс-реализующих гормональных систем, а также вазоактивной регуляции маточно-плацентарно-плодового кровотока. Отсутствует сравнительная характеристика структурной организации плаценты и ее сосудистого русла в аспекте развития иммунной реактивности организма женщин и степени выраженности компенсаторных реакций

фетоплацентарной системы при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

В связи с этим поиск молекулярных предикторов для обоснования механизмов хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции с позиций нарушения иммуно-гормональной и вазоактивной регуляции процессов формирования плаценты и маточно-плацентарно-плодового кровотока имеет важное патофизиологическое значение, имеющее прикладные аспекты в области акушерства для выделения групп риска по развитию осложнений беременности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий.

Степень разработанности темы

Проводилось изучение отечественной и зарубежной литературы о роли ЦМВ инфекции в патогенезе хронической плацентарной недостаточности.

Показано, что развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности – задержка роста плода и внутриутробное инфицирование, зависит от срока обострения ЦМВ инфекции во время беременности [10, 18, 108]. При этом вертикальная передача ЦМВ инфекции у серопозитивных беременных происходит значительно реже, однако процент детей с клиническими проявлениями данной инфекции одинаков как у серопозитивных матерей, так и у женщин с первичной инфекцией [226, 245, 271].

Развитие плацентарных нарушений многие исследователи связывают со способностью ЦМВ инфекции вызывать стойкую иммуноактивацию [168], что приводит к развитию цитокинемии [198], индуцирующей апоптотические изменения и гибель трофобласта [11, 36, 57]. В других исследованиях показана роль ЦМВ в инфицировании эндотелиальных клеток и макрофагов, что активирует миграцию Т-лимфоцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ, с последующей гибелью клеток, поддерживающей

воспаление и развитие эндотелиальной дисфункции [282, 294]. Кроме того, имеются достоверные сведения о наличии корреляции повышенных титров анти-IgG к ЦМВ с развитием сосудистой патологии [212], что может иметь значение в патогенезе хронической плацентарной недостаточности, связанной с нарушением формирования плаценты и состояния маточно-плацентарно-плодового кровотока у серопозитивных женщин [280].

Продемонстрирована отрицательная корреляция между ЦМВ и функцией эндотелия [219], что объясняется влиянием инфекции на синтез ингибитора эндотелиальной NO-синтазы и блокадой активации NO-синтазы [268]. Также установлено влияние гиперэкспрессии эндотелина 1 на повышение эндотелиальной проницаемости и нарушение гематоплацентарного барьера при патологической беременности, вызванной изменением иммунного ответа на ишемию плаценты [261]. Все эти факторы в совокупности воздействуют на микроциркуляцию, что объясняет их патогенетическую значимость в развитии хронической плацентарной недостаточности.

Доказана важная роль ЦМВ инфекции на изменение содержания в периферической крови беременных маркеров специфического [157, 178, 196] и неспецифического гуморального иммунного ответа [11], эстрогенов, гестагенов и их метаболитов [39, 40], изменения процессов созревания и васкуляризации ворсин плаценты [84-86].

Определена роль выявления ультразвуковых патологий плаценты и развития плода как наиболее значимых прогностических факторов хронической плацентарной недостаточности и внутриутробного инфицирования ЦМВ [280].

Несмотря на многочисленные мировые научные исследования, посвященные установлению причин и механизмов развития хронической плацентарной недостаточности, в том числе при ЦМВ инфекции, отсутствует системный подход в обосновании патофизиологических механизмов нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока с позиций

взаимосвязи общей и специфической иммунологической реактивности организма беременных с особенностями гормональной и вазоактивной регуляции. Не определены специфические влияния иммуно-гормональных и вазоактивных нарушений на морфогенез и формирование сосудистого русла плаценты при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Таким образом, исследование молекулярных механизмов развития хронической плацентарной недостаточности имеет не только высокую фундаментальную актуальность, но и прикладную значимость за счет возможности использования полученных результатов исследования для прогнозирования тяжести плацентарных нарушений у беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией.

Цель исследования

Раскрыть патофизиологические механизмы и установить молекулярные предикторы иммуно-гормональных и вазоактивных нарушений фетоплацентарного комплекса для прогноза развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

Задачи исследования

1. Оценить динамику изменений неспецифического и специфического гуморального иммунного ответа у беременных женщин при обострении и ремиссии хронической ЦМВ инфекции во время беременности.
2. Определить особенности цитокинемии и воспалительного ответа в периферической крови у беременных женщин, в экстрактах плаценты и в крови пуповины новорожденных при хронической ЦМВ инфекции.
3. Провести оценку гормонального статуса беременных женщин в динамике при обострении и ремиссии хронической ЦМВ инфекции во время беременности.

4. Дать оценку динамики изменений содержания вазоактивных медиаторов в периферической крови беременных женщин при обострении и ремиссии хронической ЦМВ инфекции во время беременности.

5. Оценить состояние фетоплацентарного комплекса и сравнить доплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин в динамике при обострении и ремиссии хронической ЦМВ инфекции во время беременности.

6. Выявить особенности органомерических показателей и структурной организации плаценты при хронической ЦМВ инфекции.

7. Выявить ассоциации между иммуно-гормональными, вазоактивными показателями и доплерометрическими показателями маточно-плацентарно-плодового кровотока для определения предикторов развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

8. Разработать прогностическую модель развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

Научная новизна

Получены новые теоретические данные, расширяющие представление о иммуно-гормональных и вазоактивных механизмах развития хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции. Доказана взаимосвязь между уровнем титров анти-IgG к ЦМВ и степенью тяжести хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Впервые показано, что неспецифические системные (IgA, IgM, IgG) и локальные (sIgA) иммунные реакции у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности характеризуются развитием различной степени выраженности дисглобулинемии и метаболического дисбаланса.

Впервые определена патогенетическая значимость обострения ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в развитии системной и

местной провоспалительной цитокинемии (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6), пролонгирующей воспаление и развитие дисциркуляторных расстройств фетоплацентарного комплекса.

Впервые установлен значимый вклад эндотелий-зависимых (эндотелин 1, NO $_2^-$) и гормон-опосредованных (эстриол, прогестерон, ДЭАС, кортизол) механизмов в развитии нарушений структурной организации плаценты и маточно-плацентарных сосудов у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Впервые выявлена связь иммуно-гормонального дисбаланса и нарушений вазоактивной регуляции при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с прогрессирующим нарушением формирования фетоплацентарного комплекса. Определены эхографические признаки нарушений фетоплацентарного комплекса при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, которые характеризуются при компенсированном состоянии развитием амнионита и плацентита, при субкомпенсации – инфекционными фетопатиями (пиелоктазия, гепатомегалия, вентрикуломегалия) и задержкой роста плода. Морфологические критерии нарушения плаценты при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности характеризуются развитием различной степени выраженности инволютивно-дистрофических, дисциркуляторных и воспалительных процессов, а также нарушений созревания хориона (артериит, флебит, тромбоз и кальцификация сосудов хориальной пластины плаценты, незрелость промежуточных ворсин, повышение количества бессосудистых и аваскулярных терминальных ворсин, объемной плотности стромы и диаметра терминальных ворсин, количества синцитиальных почек, синцитиокапиллярных мембран, площади межворсинчатого фибриноида, снижение площади синцитиотрофобласта, фибриноидного изменения стромы терминальных ворсин).

Впервые установлена связь уровня титров анти-IgG к ЦМВ у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с риском

развития осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных (ишемия головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния, синдром дыхательного расстройства, неонатальная желтуха, тимомегалии).

Впервые с помощью дискриминантного анализа разработаны и предложены к применению в профильных медицинских учреждениях прогностические модели, основанные на использовании иммуногормональных и вазоактивных предикторов (IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелин 1, прогестерон, кортизол) в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по степени тяжести проявлений хронической плацентарной недостаточности.

Научная новизна исследования подтверждена 3 патентами на изобретения РФ (Патент РФ №2728679, Патент РФ №2730989, Патент РФ №2733168).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в раскрытии патофизиологических механизмов развития хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Определена патогенетическая значимость нарушений специфического и неспецифического гуморального иммунного ответа, выраженности цитокинемии и гормонального дисбаланса в тяжести проявлений хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

Практическую значимость имеют разработанные способы прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ №2728679), хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ №2730989) и хориоамнионита у

женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности (Патент РФ № 2733168).

Материалы диссертационного исследования внедрены в научно-практическую деятельность профильных структурных подразделений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) (акт внедрения 12 апреля 2022 г.), в отделение вспомогательных репродуктивных технологий Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница» (акт внедрения 7 апреля 2022 г.), в учебный процесс в отделе образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России); в лекционный курс и практические занятия на кафедре физиологии и патофизиологии (акт внедрения 25 апреля 2022 г.) и кафедре акушерства и гинекологии (акт внедрения от 21 апреля 2022 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжесть развития хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности связана иммунной реактивностью организма, определяемой интенсивностью образования специфических и неспецифических антител и иммунных комплексов в динамике течения заболевания.

2. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности приводит к развитию системной провоспалительной цитокинемии, поддерживающей локальный воспалительный ответ и дисбаланс в гормональной и вазоактивной регуляции фетоплацентарного комплекса.

3. У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности отмечается прогрессирующее нарушение основных

адаптивных и компенсаторных механизмов, определяющих степень выраженности изменений структурной организации плаценты и дисциркуляторных расстройств фетоплацентарного комплекса.

4. Развитие осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных при ЦМВ инфекции связано с уровнем титров анти-IgG к ЦМВ у женщин в динамике течения заболевания.

5. Разработаны прогностические модели, основанные на использовании иммуно-гормональных и вазоактивных предикторов в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по степени тяжести проявлений хронической плацентарной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные научные положения и выводы получены на достаточном объеме материала, выборка беременных женщин была однородной, использовались современные методы исследования и адекватные методы медицинской статистики, позволяющие получить теоретически обоснованные результаты.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 17 международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной науки» (г. Томск, 2015 г.), VIII-X съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (г. Благовещенск, 2019-2021 г.), X, XI, XII, XIII, XIV, XV научных конференциях с международным участием «Системный анализ в медицине» (г. Благовещенск, 2016-2021 гг.), Международных конгрессах Европейского респираторного общества (Милан, Италия, 2017 г.; Вена, Австрия, 2020 г.; Барселона, Испания, 2021 г.), XXIV конгрессе Азиатско-Тихоокеанского респираторного общества (Ханой, Вьетнам, 2019 г.), Международной конференции Американского торакального общества (Сан-Диего, Калифорния, 2018 г.; Даллас, США, 2019 г.; Сан-Франциско, США, 2022 г.), Всероссийской научной конференции с международным

участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (г. Москва, 2020 г.).

Внедрение

Результаты проведенного исследования внедрены в научно-практическую деятельность профильных структурных подразделений ДНЦ ФПД (г. Благовещенск), в учебный процесс в отделе образования ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России в лекционный курс и практические занятия на кафедре физиологии и патофизиологии, кафедре акушерства и гинекологии (г. Благовещенск).

По материалам диссертационной работы разработаны и внедрены в клиническую практику «Способ прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией в анамнезе» (Патент РФ №2728679), «Способ прогнозирования хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией в анамнезе» (Патент РФ №2730989) и «Способ прогнозирования развития хориоамнионита у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности и угрозой невынашивания» (Патент РФ № 2733168).

Личное участие автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов проводимого исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке научных публикаций по теме выполняемой работы, а также в оформлении текста диссертационного исследования.

Публикации

По теме выполненного диссертационного исследования опубликовано 50 печатных работ, из них 22 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 патента на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, главы заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 299 источника, из них 149 – зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Иммуно-гормональные и инфекционные причины формирования хронической плацентарной недостаточности

Обострение хронической инфекции у беременных женщин лежит в основе развития хронической плацентарной недостаточности и определяется как симптомокомплекс осложнений, объединяющий нарушения структурно-функциональных свойств плаценты и маточно-плацентарных сосудов [45, 170, 191, 222, 257].

Другим важным фактором, предопределяющим формирование плацентарных нарушений, является нейроэндокринная патология у женщин [15, 106, 125, 182].

Следует отметить, что развитие беременности возможно только при иммуносупрессивном состоянии, которое, в свою очередь, является триггером в реактивации хронической инфекции у женщин [122, 250, 298].

Инфекционные заболевания у беременных женщин часто сопровождаются изменением местного и системного гуморального иммунного ответа, приводящим к увеличению циркуляции IgA и IgG [11, 278], а также секреторного иммуноглобулина (sIg) A [121]. Доказано существование специфического рецептора Fc α RI (CD89) IgA на поверхности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, дендритных и купферовских клеток, вызывающее усиление фагоцитоза, эндоцитоза, презентацию антигенов и выработку провоспалительных цитокинов [164, 199].

Активация гуморального иммунного ответа связана с элиминацией вирусов и их нейтрализации посредством включения взаимосвязанных механизмов: простого взаимодействия с антигеном и формирования растворимых и нерастворимых циркулирующих иммунных комплексов; участия циркулирующих иммунных комплексов в связывании компонента и

его активации по классическому типу, приводящему к лизису клетки; контакта циркулирующих иммунных комплексов с мембранами клеток, пораженных вирусом, благодаря наличию Fc-рецепторов, повышению агглютинации и фагоцитарной способности нейтрофилов и макрофагов [133, 175, 255, 264].

Также показана роль иммуноглобулинов в реакциях сосудистого русла [200]. Так, повышение концентрации IgG и IgM связывают с уменьшением толщины интимы кровеносных сосудов [140, 186]. Вероятным механизмом является образование иммунных комплексов [169] экспрессируемых на поверхности эндотелиальных клеток, что вызывает локальный воспалительный ответ, повреждение эндотелиоцитов с последующим развитием эндотелиальной дисфункции [158, 166, 171].

В период беременности реализация клеточного звена иммунитета у женщин обеспечивается уровнем и соотношением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В синтезе провоспалительных цитокинов важная роль отводится Т- и В-лимфоцитам, натуральным киллерам, дендритным клеткам [51, 209, 211], нейтрофилам [262], нейтрофилам [247], макрофагам [161, 246], фибробластам и эндотелиоцитам [82].

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов и их влияния на межклеточном и молекулярном уровнях рассматривается как синдром системного воспалительного ответа [109, 231]. В свою очередь вирусные инфекции сопровождаются перестройкой цитокинового спектра периферической крови беременных женщин [69, 165]. Развитие осложнений беременности сопровождается накоплением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов [38, 76, 142], являющихся хемоаттрактантами для клеток моноцитарного ряда, стимулированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, что способствует проникновению нейтрофилов в стенку магистральных кровеносных сосудов и изменению их эластических свойств [103].

Под влиянием сигналов локального иммунного окружения в том числе и цитокинов, макрофаги приобретают фенотип M1 или M2 [19], что сопровождается развитием плацентарной недостаточности и задержкой роста плода [193].

Увеличение концентрации TNF- α , IL-1 β и IL-6 при активации макрофагов обеспечивает повышение проницаемости гистогематических барьеров [17]. IL-1 индуцирует синтез IL-2, повышает уровень простагландина E₂, коллагена и активность коллагеназы. Выработка эндотелиальными клетками IL-1- β возрастает под влиянием эндотоксинов и играет первостепенную роль в локализации инфекционно-воспалительного процесса [82]. В контексте этого, IL-1 β рассматривают как один из иммунологических маркеров внутриматочной инфекции [45].

Влияние IL-4 на клетки иммунной системы характеризуется развитием апоптоза в Т- и В-лимфоцитах, угнетением активирующего воздействия INF- γ , стимуляцией В-лимфоцитов и выработкой плазматическими клетками антител, в том числе и IgE [20, 243, 299]. При снижении уровня IL-4 отмечается прогрессирование инфекционно-воспалительного процесса и аутоиммунная перестройка организма человека [75, 129]. IL-4 способствует угнетению в плаценте спонтанного и индуцированного синтеза IL-1, IL-6 и TNF- α клетками моноцитарного ряда, а также подавляет экспрессию на их мембране Fc-рецепторов IgG. Кроме того, IL-4 участвует в ингибировании окислительного стресса и повышает микробицидные свойства макрофагальных клеточных элементов [183].

В настоящее время доказана связь системного воспалительного ответа, определяемого высокими показателями TNF- α , IL-1 β и IL-6 в крови у беременных женщин, и угрозы невынашивания, а также развития угрожающих преждевременных родов [148, 150, 153].

Показано, что повышение в крови беременных женщин на 30-32 неделях беременности уровня провоспалительных цитокинов увеличивает риск внутриутробной инфекции [113].

Снижение иммунной защиты у беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией (стрессовая ситуация, вторая половина беременности) сопровождается переходом инфекции в активную форму [65, 143]. У беременных женщин с обострением инфекции ДНК ЦМВ обнаруживается в крови, моче и цервикальном канале [Г.М. Савельева и соавт., 2015]. Показано наличие корреляционной связи между уровнем вирусной нагрузки при ЦМВ инфекции и содержанием Т- и В-клеток, а также фагоцитарной активностью моноцитарных клеток [4].

Антиген ЦМВ часто идентифицируется в моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов [56], а также в эндометрии, что сопровождается развитием аутоиммунных реакций, воспалительных изменений и выработкой провоспалительных цитокинов [10]. ЦМВ контактирует с рецепторами на поверхности эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и клеток их микроокружения (моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, фибробластов) [86, 253, 205]. ЦМВ часто использует нейтрофилы, как транспортную систему, позволяющую доставлять возбудитель инфекции в костный мозг [96].

В развитии вирусной инфекции важная роль отводится инфицированию антигенпрезентирующих клеток, что нарушает их рост и дифференцировку, процесс хемотаксиса, презентации антигенов и сопровождается угнетением синтеза ИЛ-12, участвующего в дифференцировке Т-хелперов (Th-1) из Т-клеток [69]. При этом наблюдается изменение синтеза специфических антител, взаимодействующих с антигенами ЦМВ, что способствует элиминации возбудителей и пораженных вирусом клеточных элементов с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов [134], а также натуральных киллеров [260].

Таким образом, активация системного воспалительного ответа сопровождается инициацией изменения В-клеточного иммунитета и выработкой плазматическими клетками сывороточных антител IgG и IgM, участвующих в формировании иммунных комплексов, что приводит к

нарушению структурно-функционального состояния стенки кровеносных сосудов.

Появление M1 активированных форм часто обусловлено липополисахаридом, IFN- γ и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (1-GM-CSF). В то же время формирование M2 фенотипа макрофагов связано с влиянием IL-4 и IL-13. TNF- α и IL-1 β являются синергистами [73, 172]. Изменение концентрации TNF- α указывает на системный воспалительный ответ [16, 34].

Показано, что под воздействием IL-1 β гладкомышечные клетки синтезируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). В поражении стенки кровеносных сосудов важная роль отводится IL-6, который инициирует увеличение концентрации IL-1 β и TNF- α , влияющих на активацию нейтрофилов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [24]. У небеременных с ревматоидным артритом повышение уровня TNF- α , IL-1 и IL-6 способствует повреждению стенки кровеносных сосудов [89]. При этом возрастает воспалительная и ангиогенная функция нейтрофилов, проникающих в стенку сосудов [238]. Цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α участвуют в регуляции межклеточного взаимодействия, стимулируют цитолиз клеток-продуцентов, а также контролируют процесс ангиогенеза [82, 244].

IFN- γ усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II класса (MHC-I, MHC-II), изменяет структуру мембран, что ограничивает взаимодействие вируса и цитолеммы клеток, нарушает проникновение возбудителя в их цитоплазму. Наблюдается повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов, лизиса клеточных элементов, пораженных вирусом. Это способствует снижению инфицирования вирусами и ограничивает процесс их репродукции на стадии выработки специфических белков в клетках [74, 130].

Показано, что IFN- γ подавляет выработку IL-10, IL-6, а также синтез IL-1 и TNF- α в случае длительного течения инфекционно-воспалительного

процесса при персистирующей инфекции [133]. Одновременно IFN- γ активирует натуральные киллеры и цитотоксические Т-клетки, участвующие в реализации цитокиндеструктивных процессов в трофобласте [32]. IFN- γ ингибирует: 1) процесс внутриклеточного размножения вирусов; 2) выработку IL-4 Th-2 лимфоцитами; 3) пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgE и IgA [49, 95]. Под влиянием IFN- γ снижается выработка коллагена ГМК и отмечается повышение активности макрофагов, участвующих в деградации коллагеновых и эластических волокон [111].

IL-6 синтезируется макрофагами, Th-1 лимфоцитами, В-клетками, фибробластами и эндотелиоцитами [73]. Он повышает активность В-лимфоцитов, участвующих в синтезе противовирусных антител, а также участвует в стимуляции пролиферативной активности Т-лимфоцитов в результате индукции рецепторов IL-2 и увеличения его концентрации [115]. Повышение концентрации IL-6 способствует ремоделированию стенки кровеносных сосудов посредством активации молекул клеточной адгезии (ICAM-1), стимуляции эндотелиоцитов, лейкоцитов и гладких миоцитов [24], что приводит к воспалительной реакции [24, 291]. Показано участие IL-6 в регуляции эндокринной функции плаценты [207].

IL-2 вырабатывается активированными Т-клетками и участвует в инициации вазоспастических реакций [111], в противоинфекционных, пролиферативных реакциях, в повышении активности натуральных киллеров, цитотоксических клеток, а также в синтезе этими клетками перфоринов и IFN- γ [32]. Он повышает пролиферацию В-клеток, а также образование иммуноглобулинов, контролирует рост и дифференцировку клеточных элементов трофобласта [115] и кровеносных сосудов [184, 214]. В стимуляции экспрессии рецепторов IL-2 на клетках крови и трофобласта важную роль играют гормоны (хорионический гонадотропин, трофобластический β_1 -гликопротеин). TNF- α , IL-1 и INF- γ вызывают стимуляцию экспрессии на мембране эндотелиоцита ICAM-1 [127], с последующей активацией и адгезией лейкоцитов, развитию иммунного

воспаления и васкулопатии. При этом ICAM-1 способствует контакту красных кровяных телец с поврежденной эндотелиальной выстилкой сосудов и, таким образом, повышает риск развития тромбоза [132]. Это связано с участием TNF- α , IL-1 β и IL-6 в угнетении процесса фибринолиза, а также в стимуляции выработки ингибиторов фибринолиза эндотелиоцитами и лейкоцитами [98].

Известно, что гормональная система у беременных женщин участвует в развитии и сохранении беременности, адаптации фетоплацентрной системы при вирусной инфекции [84, 233]. Поддержание синтеза половых гормонов у беременных женщин обеспечивается уровнем холестерина – исходного продукта для синтеза женских половых гормонов [42-44, 58], своевременным поступлением к синцитиотрофобласту предшественников стероидогенеза (ДЭАС) [8], посредством сохранения оптимального сосудистого сопротивления в кровеносных сосудах матки и плаценты.

Исходным субстратом для синтеза эстриола у беременных женщин является холестерин, который превращается на уровне трофобласта ворсин плаценты в прегненолон и в прогестерон. Из плаценты прегненолон проникает в кровоток внутриутробного плода, где наряду с фетальным прегненолоном трансформируется в коре надпочечников в ДЭАС. С помощью ферментных систем фетальной печени осуществляется гидролиз ДЭАС до 16-ОН-дегидроэпиандростеронсульфата. Последний, после поступления в плаценту, с помощью ферментов сульфатазы и ароматазы трансформируется в эстриол [43].

Влияние эстрогенов на кровеносные сосуды опосредуется через локализованные в их стенке рецепторы ER α и ER β [43, 162], относящиеся к транскрипционным факторам надсемейства ядерных рецепторов [178].

Эстрогены оказывают влияние на кровеносные сосуды [42, 131, 152, 288]: стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток; повышают синтез VEGF; выступают в качестве антагонистов кальция, блокирующих переход ионов кальция через мембрану гладких миоцитов

сосудистой стенки; способствуют активации формирования новых кровеносных сосудов и миграции гладких миоцитов; обеспечивают нормализацию эндотелиальной функции; замедляют выработку тромбосана А, подавляют синтез фактора активации тромбоцитов; снижают периферическое сосудистое сопротивление.

Под влиянием эстрогенов повышается проницаемость кровеносных сосудов матки и изменяется структурно-функциональное состояние их эндотелиальной выстилки [229]. Нарушение метаболизма эстрогенов в плаценте снижает структурно-функциональную адаптацию провизорного органа [213]. При этом чаще встречается нарушение роста и дифференцировки синцитиотрофобласта, отмечается угнетение его белоксинтезирующей функции и стимуляция процессов апоптоза [59].

Снижение концентрации эстриола в сыворотке крови у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью является достоверным маркером неблагоприятного течения беременности и плода, а также нарушения иммунорегуляторных процессов и регуляции сосудистого тонуса [125, 173].

Продукция прогестерона после четвертого месяца беременности связана с деятельностью плаценты, где его синтез осуществляется из холестерина матери [286]. Он сенсibiliзирует β -адренорецепторы миометрия и способствует тем самым снижению контрактильной активности мускулатуры матки за счет медиаторов симпатической нервной системы. В основе регулирующего влияния прогестерона на миометрий лежит его активное участие в работе ферментных систем, а также в поддержании иммунологической толерантности [114]. Оптимальное содержание прогестерона у беременных женщин обеспечивает подавление тонуса матки и сократительной активности миометрия [41, 112]. При физиологическом течении беременности в сыворотке крови отмечается увеличение содержания кортизола на фоне роста концентрации эстрогенов, повышающих синтез кортикостероид-связывающего глобулина [37]. При стресс-реакции

отмечается рост содержания кортизола у беременных женщин с хронической герпесвирусной инфекцией [40].

При прямом контакте гормоны взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами, которые выявляются в цитоплазме клеток [289]. Затем они перемещаются в ядро и контактируют с глюкокортикоидными элементами реагирования (GRE), локализованными на глюкокортикоид-чувствительных генах. Это инициирует процесс транскрипции генов, которые кодируют противовоспалительные пептиды (липокортин-1, IL-10, антагонист рецептора IL-1 (IL-1-1Ra), ингибитор нейтральной эндопептидазы). Непрямое воздействие глюкокортикоидов обусловлено участием гормонов в угнетении синтеза провоспалительных цитокинов. При физиологической концентрации глюкокортикоидов отмечается снижение выработки IL-2 и наблюдается рост содержания IL-4. Максимальный рост уровня глюкокортикоидов сопровождается угнетением экспрессии IL-4 и IL-5 в мастоцитах, что приводит к подавлению синтеза IgE [116].

Клетками-мишенями кортизола являются моноциты/макрофаги и Th-1 лимфоциты – важнейшие координаторы течения воспалительной реакции [22, 256], в том числе и на уровне стенки кровеносных сосудов плаценты.

Антагонистом кортизола является ДЭАС, влияющий на функциональное состояние иммунных органов и головного мозга. Синтез ДЭАС осуществляется в коре фетальных надпочечников плода, где продуцируют преимущественно С19-стероиды, которые используются для выработки эстриола в плаценте [37]. В процессе трансформации ДЭАС в эстриол важная роль отводится активности сульфатазы и сульфотрансферазы [40].

Таким образом, изменение иммуно-гормонального гомеостаза сопровождается не только нарушением регуляции сосудистого сопротивления через рецепторы эндотелиоцитов и гладких миоцитов, но и через активность иммунцитов в условиях повышения токсической нагрузки

на кровеносные сосуды в системе мать-плацента-плод [44, 86], что лежит в механизме развития хронической плацентарной недостаточности.

1.2. Роль эндотелиальной патологии в развитии плацентарной недостаточности

Эндотелиальные клетки артериальных кровеносных сосудов локализируются на базальной мембране, представленной белковой структурой толщиной до 50 мкм, на которой обнаруживаются ламинин, коллаген и гликопротеиды [202]. При физиологических концентрациях провоспалительных цитокинов на поверхности эндотелиоцитов слабо экспрессируются молекулы межклеточной адгезии-1 и 2 типа (ICAM-1 и ICAM-2), взаимодействующих с рецепторами на мембране В-лимфоцитов, а также васкулярные молекулы адгезии клеток стенки сосуда-1 типа (VCAM-1), контактирующие с рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов и моноцитов. Это позволяет эндотелиоцитам вырабатывать оксид азота (NO), простациклин и другие биогенные амины, участвующие в регуляции вазодилатационных процессов [30]. Эндотелиоциты находятся на базальной мембране кровеносных сосудов, характеризуются минимальным уровнем экспрессии ICAM-1, реагируют на изменение скорости, давления и объёма крови, обеспечивают поддержание тонуса сосудистой стенки, её избирательную проницаемость, текучесть крови, а также участвуют в регуляции свёртывающей системы крови. Эндотелиоциты занимают пограничное положение, позволяющее им передавать информацию от моноцитов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов, тромбоцитов, макрофагов и эритроцитов, циркулирующих в просвете артерий, посредством медиаторов через стенку кровеносного сосуда, а также с помощью модулирования сократительной активности гладкомышечных клеток [25].

Дисфункция эндотелия проявляется повышением проницаемости эндотелиальной выстилки, при которой молекулы проникают в стенку

сосудов: 1) через межэндотелиальные контакты; 2) посредством везикул (пиноцитоза); 3) с помощью липидтранспортных механизмов [30]. Этот процесс инициирует развитие протромбогенного и провоспалительного фенотипа [62].

Эндотелиоциты выполняют следующие функции: 1) обеспечивают синтез и секрецию оксида азота, эндотелин 1, ангиотензина 1, простациклинов и тромбоспандина; 2) регулируют процесс свёртывания крови, посредством поддержания одинакового заряда между эндотелиоцитами и, контактирующими с ними тромбоцитами, предотвращая адгезию; 3) регулируют процесс фибринолиза с помощью синтезированного простациклина и оксида азота, относящихся к дезагрегантам; 4) участвуют в выработке тканевого активатора плазминогена, в эндотелиоцитспрессии на мембране эндотелиоцитов тромбомодулина – белка, участвующего в образовании тромбина, а также в синтезе гепариноподобных гликозаминогликанов; 5) осуществляют представление антигенов клеткам иммунной системы и обеспечивают выработку IL-1; 6) ферментативная активность эндотелия включает эндотелиоцитспрессию на мембране эндотелиоцита ангиотензинпревращающего фермента; 7) эндотелиоциты взаимодействуют с мезенхимальными структурами стенки кровеносных сосудов; 8) способствуют росту гладких миоцитов с помощью эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста; 9) обеспечивают защиту гладких миоцитов стенки кровеносных сосудов от вазоактивных веществ и поддержание их оптимального просвета; 10) играют важную роль в миграции, пролиферации, тубулогенезе, анастомозировании и стабилизации прорастающих сосудов [30, 51, 200].

Включение эндотелийзависимых механизмов регуляции вазодилатации и формирования новых кровеносных сосудов в фетопатентарном комплексе обеспечивает приспособление кровотока в матке к меняющимся потребностям растущего внутриутробного плода [2, 68].

Образование эндотелина 1 происходит в результате протеолитической обработки специфического препроэндотелина. Он состоит из 38 аминокислотных остатков, которые трансформируются в эндотелин 1 под влиянием мембраносвязанной металлопротеинкиназы, относящейся к эндотелинпревращающим ферментам. В инициации выработки эндотелина 1 участвуют следующие факторы: стресс-реакция, гипоксия, ишемия, гиперхолестеринемия, глюкоза, липопротеиды низкой плотности, тромбин, изменение кислотно-основного состояния крови. Последние через воздействие на протеинкиназу C вызывают выделение кальция на мембранах саркоплазматического ретикулума [7]. К важнейшим ингибиторам синтеза эндотелина 1 относятся оксид азота, простаглицин, эстрогены и предсердный натрийуретический гормон. Под влиянием гипоксического фактора (HIF-1 α) и кортизола происходит стимуляция транскрипции иРНК, выработка предшественников эндотелина и их трансформация в эндотелин 1, а также его секреция эндотелиальными клетками [163].

При взаимодействии эндотелина 1 со специфическими рецепторами регистрируется сокращение гладких миоцитов артерий. В лейомиоцитах стенки кровеносных сосудов встречаются три вида рецепторов к эндотелину 1 (типа А, В и С) [141]. Первый тип рецепторов (А тип) выявляется в основном в гладких миоцитах сосудов, стимулируя вазоспазм и гипертрофию лейомиоцитов. Второй тип рецепторов (В тип) представлен двумя подтипами (В1 и В2). Подтип В1 встречается в клетках эндотелия кровеносных сосудов, В2 – в клетках гладкой мускулатуры. При стимуляции рецепторов В-типа из эндотелиоцитов выделяются вазодилатирующие субстанции (NO, адренормедуллин, натрийуретический пептид, простаглицин) и наблюдается угнетение апоптоза [7].

У беременных женщин отмечается снижение иммунной резистентности, которая инициирует дисфункцию эндотелия посредством нарушения баланса между синтезом вазодилатирующих, ангиопротективных,

антипролиферативных веществ и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов крови [296].

Морфологические изменения эндотелиоцитов при цитодеструктивных процессах, а также при их десквамации, приводят к оголению участков интимы сосудов, инициации непосредственного контакта вазоактивных субстанций с мембраной гладкого миоцита и их более быстрому сокращению [90], а также к апоптозу эндотелиоцитов, повышающему проницаемость артерий для провоспалительных цитокинов [80].

Доказано участие эндотелиальных механизмов в регуляции вазоконстрикторных реакций, приводящих к сокращению гладких миоцитов артериальных сосудов и к повышению сосудистой резистентности жизненно важных органов [13, 14, 167, 203, 292].

В регуляции расслабления и сокращения гладких миоцитов ключевую роль играют вазоактивные субстанции, которые изменяют содержание внутриклеточного кальция. Процесс вазодилатации характеризуется расслаблением гладких миоцитов в результате снижения концентрации интрацеллюлярного кальция. Взаимодействие ионов кальция с кальмодулином сопровождается образованием комплекса, приводящего к стимуляции киназы легких цепей миозина, инициирующих сокращение гладких миоцитов. При этом отмечается фосфорилирование легких цепей молекул миозина в присутствии аденозинтрифосфата. В процессе фосфорилирования молекулы миозина формируют поперечные мостики, которые взаимодействуют с актиновыми филаментами и стимулируют сокращение лейомиоцитов, что приводит к вазоконстрикции [7, 30].

Гладкие миоциты кровеносных сосудов постоянно взаимодействуют с эндотелиоцитами, НК, Т-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами и экспрессируют ряд рецепторов, определяющих их взаимодействие с цитокинами. Они продуцируют цитокины, влияющие на клетки иммунной системы, белки экстрацеллюлярного матрикса, гликозаминогликаны и NO [47, 48]. Перестройка структурно-функциональной организации гладких

миоцитов и эндотелиоцитов тесно связана с увеличением концентрации IL-6, инициирующий рост содержания IL-1 β , TNF- α и IL-8, а также с активацией нейтрофилов [24].

Доказано участие TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IFN- γ в изменении структурно-функционального состояния эндотелиоцита [160, 232].

На фоне эндотелиальной дисфункции и цитокинемии возрастает частота отложения кальция в стенке кровеносных сосудов [159, 206, 226].

В период беременности повреждение эндотелиоцитов запускает активацию синтеза эндотелина 1 и вызывает спазм кровеносных сосудов, что приводит к замедлению маточно-плацентарного кровотока [104, 105]. В период беременности эндотелинам отводится важная роль в развитии плацентарной ишемии [258, 281].

Эндотелиоциты артерий и вены пупочного канатика постоянно взаимодействуют с циркулирующими в крови плода цитокинами [215, 290].

Таким образом, функциональному состоянию эндотелиоцитов, эндотелиальных факторов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов отводится важная роль в инициации гемодинамических реакций сосудов матки и фетоплацентарного комплекса.

1.3. Особенности кровообращения и эхоструктура фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности

При физиологическом течении второй половины беременности отмечается прогрессирующее снижение сосудистого сопротивления и рост сердечного выброса [13, 14, 224]. После 20 недели беременности маточно-плацентарное кровообращение обеспечивает связь матки с кровеносным руслом ворсинчатого хориона и характеризуется снижением сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях на фоне завершения инвазии цитотрофобласта, увеличения диаметра спиральных артерий,

обеспечивающих снабжение плода кислородом, энергетическим и пластическим субстратом [135].

Снижение сопротивления току крови в маточной артерии и артерии пуповины диагностируется на фоне роста числа периферических кровеносных сосудов в плаценте и более низкой ригидности сосудистой стенки. В поддержании кровотока в артерии пуповины важная роль отводится структурной перестройке кровеносного русла ворсин хориона [52, 83].

Изменения кровотока в сосудах матки, плаценты и пуповины тесно интегрированных в единую сердечно-сосудистую систему, являются индикатором компенсаторно-приспособительных реакций женского организма. При этом спиральные артерии выступают в качестве связующего звена между маточной артерией и межворстинчатым пространством плаценты [131, 236].

Развитие плацентральной недостаточности характеризуется определенными закономерностями и последовательностью. На недостаточное поступление к плоду и провизорному органу энергетического и пластического субстрата первыми реагируют маточные артерии посредством снижения диастолического компонента [225, 297]. При этом не регистрируются гемодинамические нарушения в сосудах плаценты и плода, что направлено на поддержание его роста и дифференцировки тканей жизненно важных фетальных органов и систем. Дальнейшее затруднение поступления кислорода и питательных веществ через маточные артерии сопровождается нарушением тока крови в артерии пуповины, а затем и кровотока в среднюю мозговую артерию [124, 189].

Повышение резистентности маточных артерий часто связано с влиянием гипоксии, ростом концентрации биогенных аминов, провоспалительных цитокинов, эндотелинов, гормонов и активности матриксных металлопротеаз [154, 218, 246].

Ключевую роль в транспорте кислорода и метаболитов из организма беременной женщины к её плоду играет структурно-функциональное состояние вены пуповины [217], а в нарушении выведения углекислого газа и фетальных продуктов обмена веществ в плаценту – повышение сопротивления току крови в артериях пупочного канатика [227, 228].

Плацентарная недостаточность развивается в результате структурно-функциональных изменений в фетоплацентной системе и активации компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих прогрессирование беременности и антенатальное развитие плода [1, 46, 120, 126].

Важная роль в развитии плацентарной недостаточности отводится нарушению взаимоотношений маточные артерии – межворсинчатое пространство: снижению маточно-плацентарного кровотока в результате вазопрессорного влияния гормонов, и повышения сосудистого сопротивления [55, 104]; ограничению притока артериальной крови в межворсинчатое пространство в результате спазма маточных артерий [61, 94]; замедлению оттока крови из межворсинчатого пространства в результате угрозы невынашивания; депонированию крови в межворсинчатое пространство, которое сопровождается ростом системного артериального давления, замедляет поступление крови через спиральные артериальные сосуды и приводит к развитию плацентарной ишемии [104]; отложению фибриноида на поверхности ворсин, деструктивным изменениям синцитиотрофобласта в результате апоптоза, некроза и формирования синцитиальных узелков, приводящих к сужению межворсинчатого пространства и к задержке роста плода.

В известной классификация гемодинамических расстройств в системе мать-плацента-плод выделяют три степени нарушения кровотока: IA степень – это нарушение кровотока в артериях матки без изменения кровотока в артерии пуповины; IB степень характеризуется нарушением плодово-плацентарной гемодинамики на фоне сохраненных показателей маточно-

плацентарного кровотока; II степень отражает сочетанное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, которые не достигали критических показателей (то есть сохранялся диастолический кровоток); III степень относится к критическим нарушениям плодово-плацентарного кровотока (нулевой или ретроградный диастолический кровоток), который определяется на фоне нормальной или нарушенной маточно-плацентарной гемодинамики [123].

При компенсированной форме плацентарной недостаточности обнаруживается изолированное нарушение маточного кровотока, в случае развития субкомпенсированной формы – нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока [124].

С патофизиологических позиций поддержание тонуса кровеносных сосудов матки и фетоплацентарного комплекса определяется преобладанием функциональной активности различных звеньев вегетативной нервной системы. Показано, что развитие воспаления в послеперинатальном периоде при его восходящем инфицировании и формировании плацентарной недостаточности различной степени тяжести, сопровождается изменением трех спектральных параметров (метаболическо-гуморального, симпатoadреналового и парасимпатического) регуляции кардиоритма у беременных и их внутриутробного потомства.

Компенсированная форма плацентарной недостаточности характеризуется сохраненными адаптационно-приспособительными реакциями, поддерживающими состояние функциональной стабильности и определяющими антистрессовую устойчивость внутриутробного пациента.

Субкомпенсированная форма диагностируется при существенном повышении у женщин в период гестации активности симпатoadреналовой системы, десинхронизации процессов контроля и напряженности процессов компенсации на фоне снижения активности фетальных механизмов регуляции [101]. При субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности уменьшение кровотока в средней мозговой артерии плода подтверждается снижением систолодиастолического отношения и связан с

централизацией фетального кровотока [87]. Изменение резистентности средней мозговой артерии обусловлено влиянием гипоксического фактора [234, 269] и перестройкой иммуно-гормонального статуса [221]. Развитие гемодинамических нарушений в средней мозговой артерии плода при плацентарной недостаточности может быть связано с повышением у беременных в сыворотке крови IL-6 [110].

Вторая половина беременности характеризуется тенденцией к снижению сопротивления току крови в средней мозговой артерии в результате гемодинамической перестройки в организме плода. При этом антенатальный онтогенез характеризуется фетализацией плаценты, ростом и дифференцировкой кровеносных сосудов, обеспечивающих снижение периферического сосудистого сопротивления в бассейне артерий пуповины. При этом физиологическое течение беременности характеризуется стабилизацией тока крови в основном стволе артерии пупочного канатика на 31-32 неделях гестации [124].

Известно, что во втором триместре беременности, отягощенном внутриутробным инфицированием плода, часто эхографически диагностируется отек плаценты, который отмечается в течение 2-8 недель, включая период разгара и исчезновения симптомов инфекционного заболевания [67].

Показано, что на фоне антенатальной инфекции утолщение плаценты отмечается в результате ее отека при воспалительной реакции [54], при которой преобладают индуцированные инфекцией пролиферативные процессы [66]. Истончение органа сопровождается снижением площади межворсинчатого пространства, нарушением доставки кислорода и метаболитов к плоду и задержки роста плода. Появление множественных мелких кальцификатов или участков отложения солей кальция обычно рассматривается как последствия внутриутробно перенесенного инфекционно-воспалительного процесса [67, 147]. На фоне несоответствия

степени зрелости сроку беременности чаще морфологически выявляется нарушение развития ворсинчатого хориона [92].

У женщин с высоким риском развития внутриутробного инфицирования плода регистрируются нарушения маточно-плацентарного, плодово-плацентарного, плодового кровотока и ультразвуковые изменения плаценты, наиболее характерные для субкомпенированной формы плацентарной недостаточности [125].

При ультразвуковом исследовании у беременных с дисфункцией плаценты, чаще встречаются гипоэхогенные щелевидные полости расширенного межворсинчатого пространства. Увеличение размеров межворсинчатого пространства в субхориальной, внутридолевой зонах в периферическом или центральном участках плаценты обычно сопровождается её утолщением. Частая дилатация межворсинчатого пространства может быть связана с затруднением оттока материнской крови в венозное русло матки [67, 70]. В случаях расширения межворсинчатого пространства на эхограмме плаценты морфологически диагностируются очаги его выраженного полнокровия, гематомы, афункциональные зоны и ишемические инфаркты [92].

Важнейшими ультразвуковыми признаками антенатального инфицирования являются: нарушение эхоструктуры плаценты; обнаружение замедления или ускорения созревания органа; аномалии количества амниотической жидкости; задержка роста плода, визуализация гиперэхогенных образований в головном мозге и печени; более высокие показатели объёма живота и дилатация чашечно-лоханочной системы почек [27-29, 66].

В патогенезе задержки роста плода важную роль играют: инфекционный фактор [279]; изменение иммунного статуса [97, 149] и гормонального фона [240]; снижение кровотока в маточной артерии и артерии пуповины [241], нарушение транспортной функции плаценты [156], а также падение сопротивления тока крови в СМА [275].

Вышеизложенное позволяет заключить, что доплерометрическое исследование и эхоструктурный анализ фетоплацентрной системы являются достоверными методами диагностики, позволяющими оценить состояние маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока, а также детализировать объём поражения плаценты и внутриутробного плода.

1.4. Морфофункциональное состояние плаценты и её кровеносных сосудов при плацентральной недостаточности

На фоне хронической плацентарной недостаточности снижается объём межворсинчатого пространства, число кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах, возрастает фибриноидная дегенерация стромы и стенок кровеносных сосудов, доля периворсинкового фибриноида, образование коллагеновых волокон и промежуточных ворсин [3, 109, 242].

При развитии хронической плацентарной недостаточности с нарушением кровотока в правой и левой маточной артериях в плаценте отмечается избыточная коллагенизация стромы и редукция сосудистого русла ворсин, сужение межворсинчатого пространства в результате избыточного отложения фибриноида. В центре ворсин часто выявляются узкие капилляры с одним или двумя эритроцитами, практически не визуализируются терминальные ворсины, формирующие синусоиды [79], а также облитерация просвета сосудов, изменение строения артерий и артериол стволовых ворсин, избыточное коллагенообразование и рост числа терминальных бессосудистых ворсин [28, 284].

Показано, что избыточное образование фибриноида в стенке кровеносных сосудов приводит: к увеличению числа рецепторов, контактирующих с биологически активными веществами и участвующими в их инактивации, к изменению порога их чувствительности и к повышению сосудистого сопротивления [2]. Снижение иммунологической толерантности у женщин в период гестации приводит к гиперреактивности, которая

сопровождается формированием очагов иммуноассоциированного воспаления в окружающей соединительной ткани и в стенке сосудов, а также к развитию воспаления в провизорном органе [101,187, 190, 208].

Данная морфологическая картина указывает на преобладание неразветвляющегося ангиогенеза [79].

На повышение внутриплацентарного сопротивления току крови при хронической плацентарной недостаточности указывают: признаки незрелости ворсин хориона; избыточное коллагенообразование; снижение количества кровеносных сосудов в ворсинах хориона [70].

Усиление локального воспалительного ответа в маточно-плацентарной зоне у беременных способствует поступлению в системный кровоток элементов синцития ворсин плаценты, являющихся эндогенными лигандами Toll- подобных рецепторов [149]. Циркуляция ДНК синцития плаценты в крови у беременных способствует развитию структурно-функциональных изменений эндотелиоцитов их кровеносных сосудов и инициации гемодинамических реакций в системе мать-плацента-плод [2].

При контакте с возбудителями инфекций часто наблюдается рост количества синцитиальных почек, а также некротических изменений ворсин с отложением солей кальция [93].

Частым морфологическим признаком при плацентарной недостаточности и задержке роста плода является нарушение созревания ворсин хориона, появление инфарктов, геморрагий, избыточного образования фибриноида, нарушение формирования кровеносного русла и склерозирование их стенки в ворсинах плаценты [6, 29, 102].

На фоне избыточного отложения фибрина ограничивается поступление из межворсинчатого пространства эритроцитов, лейкоцитов, кислорода и метаболитов к синцитиальному покрову хориальных ворсин, что приводит к их альтеративным изменениям. В этих участках часто обнаруживаются кальцификаты [93]. При летальном исходе у доношенных новорожденных с антенатальным инфекционным поражением тромбоз вены пупочного

канатика диагностируется в 13,8%, базальный и париетальный децидуит – в 47,1%, хориоамнионит – в 38,3%, интервиллузит – в 13%, фуникулит- в 18,1%, флебит вены пуповины – 15,2%, артериит – в 11,6% [100].

Очаговый или диффузный виллит, при котором структурные изменения преобладают в строме ворсин часто встречается в плаценте при ЦМВ инфекции. В просвете сосудов выявляются тромбы и отек стромы ворсин хориона. Обнаруживается цитомегаловирусный метаморфоз эндотелиоциты, очаги лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации, кальцификаты в строме, в стенке кровеносных сосудов и их просвете [139].

ЦМВ инфекция у беременных приводит к изменению васкуляризации терминальных ворсин, которая сопровождается утолщением гематоплацентарного барьера в результате увеличения расстояния между стенкой капилляра и синцитиотрофобласта [84], развитием отека ворсин, выпадением солей кальция и избыточным коллагенообразованием, а также к частому выявлению бессосудистых ворсин [147].

При внутриутробной инфекции новорожденных ЦМВ обнаруживаются следующие морфологические признаки компенсированной плацентарной недостаточности: диссоциированное созревание ворсин хориона, умеренно выраженное образование фибриноида, склероз и кальцификация стромы ворсин. Компенсаторно-приспособительные процессы определяются наличием достаточного числа синцитиальных почек и синцитиокапиллярных мембран. Определяются очаги воспаления, вирусного изменения цитотрофобласта и скопления мононуклеаров в септах. Гистологически при развитии субкомпенсированной формы плацентарной недостаточности в плаценте чаще обнаруживаются маркеры диссоциированного созревания, незрелые промежуточные ворсины, обилие фибриноида, кальцификация синцитиальных почек и структурные изменения кровеносных сосудов ворсин. Регистрируется гиперплазия капилляров и утолщение синцитиокапиллярной мембраны на фоне диффузной мононуклеарной инфильтрации. Наблюдается гигантоклеточный метаморфоз, гиперхроматоз

ядер и кариорексис в синцитиотрофобласте и эндотелиоцитах кровеносных сосудов [64]. Сочетание функциональных и структурных изменений стенки кровеносных сосудов и стромы ворсин хориона при осложненном течении беременности часто приводит к нарушению внутриплацентарного кровотока [235].

На фоне нарушения компенсаторно-приспособительных и выраженных альтеративных и воспалительных процессов в плаценте возрастает частота повреждения центральной нервной системы у плода в результате снижения доставки кислорода, энергетического и пластического субстратов в нейроны и глиальным клеточным элементам головного мозга [26, 81].

Доказано, что у беременных с инфекционной патологией, приводящей к развитию плацентарной недостаточности, не всякое повреждение плаценты приводит к гематогенному проникновению возбудителя в кровь плода [139].

Несмотря на имеющиеся в литературе сведения об изменении морфологии плаценты при хронической плацентарной недостаточности инфекционного генеза, до настоящего времени не выделены структурные изменения кровеносных сосудов пуповины, хориальной пластины, ворсин хориона, признаки нарушения роста и васкуляризации терминальных ворсин, а также компенсаторно-приспособительные и патологические процессы, определяющие возможность внутриутробного инфицирования.

1.5. Ультразвуковые, молекулярно-генетические и иммунологические маркеры внутриутробного инфицирования

Во второй половине беременности, осложненной инфекционными заболеваниями, в развитии внутриутробного инфицирования выделяются три основных синдрома: поражение плаценты, инфицирование амниотической жидкости и плода. Антенатальное поражение фетоплацентарного комплекса ЦМВ на 22-37 неделях беременности характеризуется обнаружением эхографических маркеров изменения околоплодной жидкости (амнионит,

многоводие, олигогидроамнион), плаценты (плацентит, плацентомегалия, гиперэхогенные включения, расширение межворсинчатого пространства) и задержка развития плода [136].

В динамике структурных преобразований плаценты, после инфицирования на 20-22 неделях беременности, многоводие и плацентомегалия обнаруживаются у 62,7 % женщин на 30-34 неделях беременности. Исходами внутриутробного инфицирования во втором триместре являются частая визуализация мелких гиперэхогенных кальцификатов, преждевременное созревание и гипоплазия плаценты у 11,8% пациенток на 30-34 неделях беременности [66]. Одним из механизмов повреждения плаценты при внутриутробном инфицировании является повышение в сыворотке крови у беременных женщин уровня протеолитических ферментов, указывающее на стимуляцию активности Fas-зависимого апоптоза в клеточных элементах [287] и окислительный стресс [266, 276].

Поражение плода во втором триместре беременности характеризуется распространением инфекционно-воспалительного процесса на фетальные ткани и органы, в которых часто преобладают склеротические процессы, приводящие к незаращению или сужению естественных отверстий, а также к кистозным изменениям в жизненно важных органах [29, 136].

При оценке зависимости патофизиологических воспалительных реакций и эхографической картины плаценты после 20-й недели беременности выделяются две стадии: 1 – гемоциркуляторные нарушения; 2 – пролиферация. На первой стадии клинически диагностируется эндотелиоцитсудативный воспалительный процесс с четко выраженными дисциркуляторными и эндотелиоцитсудативными изменениями, которые при ультразвуковом анализе визуализируются в виде плацентомегалии, многоводия, признаков поражения органов и систем плода (вентрикуломегалии, пиелоэндотелиоциттазии, расширения петель кишечника). Во второй стадии развиваются пролиферативные или

продуктивные нарушения с избыточным развитием соединительной ткани. На эхограмме это подтверждается преждевременным созреванием органа и развитием задержки роста плода. Важными эхографическими критериями внутриутробной инфекции являются расширение межворсинчатого пространства и гиперэхогенные образования в органе [136, 239].

У женщин с хроническими инфекциями в анамнезе возрастает частота визуализации на эхограмме расширения межворсинчатого пространства, увеличения толщины и преждевременного старения плаценты [54, 267].

У женщин хронической ЦМВ инфекцией увеличивается риск внутриутробного инфицирования и задержки роста плода. Первоначально вирусы обнаруживаются в плацентарной ткани, а затем они поступают в околоплодные воды с десквамированными амниоцитами. Проникновение ЦМВ через гематоплацентарный барьер в фетальный кровоток сопровождается бессимптомным течением инфекционно-воспалительного процесса у 90-95% новорожденных. При этом чаще всего обнаруживаются неспецифические признаки в виде асфиксии, респираторного дистресс-синдрома, общей вялости, падения мышечного тонуса и угнетения рефлексов, развития конъюгационной желтухи, врожденной гипотрофии, геморрагического синдрома, внутрижелудочковых геморрагий и церебральной ишемии [138]. Клиническая манифестация внутриутробной инфекции отмечается у 5-10 % обследованных (гепатоспленомегалия, мелкие петехиальные кровоизлияния, желтуха, микроцефалия, перивентрикулярные кальцификаты в головном мозге) [99].

Следует отметить, что хроническая плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями после 20-22-й недель беременности часто сочетается с антителозависимой дифференцировкой иммуноцитов, а также с установлением интеграционных связей между органами иммунной и нейроэндокринной систем [12]. На этой стадии онтогенеза отмечается включение фетальных механизмов специфической и неспецифической

защиты, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода [22].

Поэтому при обострении ЦМВ инфекции иммунный ответ плода на инфекционный агент, проникающий через поврежденный гематоплацентарный барьер, документируется выделением ДНК ЦМВ в пуповинной крови, глоточном мазке, моче и в спинномозговой жидкости [56]. Важная роль в верификации врожденной ЦМВ инфекции отводится выработке собственных IgM к ЦМВ с последующим усилением синтеза IgA, а также изменению величины титров антител IgG к ЦМВ в парах мать-новорожденный. При более высоких титрах антител IgG к ЦМВ у матерей по сравнению с их потомством, а также при равных титрах антител IgG к ЦМВ в парах мать-дитя не выявляется внутриутробной инфекции. В то же время увеличение IgG в организме новорожденных, по сравнению с таковыми у их матерей в период беременности связано преимущественно с их трансплацентарной передачей [21, 22]. При обострении ЦМВ инфекции во время беременности рост в сыворотке пуповинной крови концентрации IgG к ЦМВ отражает их проникновение к плоду из организма женщины. В период беременности, осложненной ЦМВ инфекцией, титры антител IgG к ЦМВ у матерей часто не отличаются от таковых у их потомства при рождении [64]. На фоне развития инфекционно-воспалительных процессов и повышения проницаемости гематоплацентарного барьера для возбудителей и антител класса G (IgG) возрастает риск антенатального инфицирования плода и новорожденного [78].

Это обусловлено снижением функционального состояния их Т- и В-клеточного звеньев иммунитета по сравнению со взрослыми [93]. Несмотря на обнаружение у новорожденных в биологических средах ДНК ЦМВ, объективно подтверждающей антенатальное инфицирование, у них часто не выявляются специфические клинические признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции [70]. Это может быть обусловлено антигенной стимуляцией внутриутробного пациента без формирования у

него активного инфекционно-воспалительного процесса [139]. При длительной репликации ЦМВ в организме плода отмечаются: 1) стимуляция апоптоза; 2) образование ЦИК; 3) нарушение количественного состава лимфоцитов; 4) падение числа натуральных киллеров и Т-хелперов; 5) снижение отношения $CD4^+/CD8^+$ [237]; 6) изменение концентрации цитокинов; 7) поликлональная стимуляция В- лимфоцитов и выработка аутоантител [64]. В то же время при выраженной антигенной стимуляции может регистрироваться апоптоз, нарушение дифференцировки и падение количества В-клеток ($CD20^+$), инициирующее снижение концентрации IgG [31].

Обострение ЦМВ инфекции у беременных женщин характеризуется увеличением риска антенатального поражения плода до 2-8%. У серопозитивных беременных женщин отмечается более эффективный противовирусный иммунитет (высокоавидные IgG к ЦМВ), а также реакции неспецифического гуморального и клеточного иммунитета, которые угнетают размножение возбудителя [146]. Трансплацентарное проникновение в организм плода ЦМВ происходит одновременно с поступлением материнских антител (IgG к ЦМВ), которые ограничивают репликацию и распространение инфекта [53]. Ключевую роль в установлении диагноза внутриутробного инфицирования при инфекционных заболеваниях у беременных играет идентификация более высоких титров специфических антител (IgG) в сыворотке пуповинной крови [63], содержание которых обычно снижается в течение первых 3 недель жизни [134]. Значимыми критериями внутриутробного инфицирования новорожденного являются выявление в сыворотке пуповинной крови IgM к ЦМВ [99].

Существует точка зрения, что максимально выраженная предрасположенность к внутриутробному инфицированию регистрируется у женщин с инфекционной патологией на 30-32 неделях беременности при высоком уровне TNF- α , IL-1 β , IL-10 и IL-18 и более низких значениях показателя IFN- γ . При клинических проявлениях внутриутробной инфекции

у новорожденных важную роль играют: вид и вирулентность возбудителя; массивность обсеменения биологической среды; путь антенатального инфицирования; изменение иммунной защиты у женщин в период гестации; срок антенатального онтогенеза при контакте плаценты и плода с инфектом.

При внутриутробном контакте потомства и инфекционного агента выделяются 4 варианта клинического течения: 1) удовлетворительное состояние детей при рождении и отсутствие осложнений в раннем неонатальном периоде; 2) нормальное состояние здоровья в первые минуты постнатального онтогенеза и развитие заболеваний в раннем неонатальном возрасте; 3) состояние здоровья новорожденных в первые минуты оценивается как средней степени тяжести с его улучшением до удовлетворительного в момент выписки из стационара; 4) у детей при рождении состояние здоровья оценивается как средней степени тяжести и наблюдается его ухудшение в течение первой недели жизни [138].

При обострении ЦМВ инфекции у беременных женщин внутриутробное инфицирование у их потомства протекает более легко и без выраженной клинической манифестации. Однако и в случае бессимптомного течения инфекционного процесса у каждого пятого новорожденного могут диагностироваться нарушения слуха и зрения, а также расстройства нервно-психической сферы [35, 53].

1.6. Особенности антенатального иммунного ответа при внутриутробной инфекции плода

Во второй половине беременности иммунный ответ плода проявляется меньшими резервами неспецифической защиты. В их зрелых Т-лимфоцитах по сравнению с эмбриональными формами на мембране выявляется белок CD4+ или CD8+. Соотношение CD4+ и CD8+ определяет иммунный ответ на возбудителя инфекции. В случае смещения отношения в сторону CD8+ регистрируется падение устойчивости к оппортунистическим инфекциям. В

дальнейшем отмечается дифференцировка CD4⁺ на специализированные клеточные элементы, которые синтезируют TNF- α , IFN- γ и другие интерлейкины. Последние участвуют в повышении активности макрофагальных клеточных элементов и натуральных киллеров, в усилении фетального системного воспалительного ответа, который проявляется выработкой активных форм кислорода, активацией перекисного окисления липидов и лизисом возбудителей инфекции [12].

Развитие у женщин с вирусными инфекциями после 20-й недели беременности хронической плацентарной недостаточности часто сочетается с антенатальным иммунным ответом у их потомства [12]. Это может быть обусловлено включением механизмов специфической и неспецифической защиты, проникновением к плоду материнских цитокинов через поврежденный гематоплацентарный барьер [5], а также активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у плода [21].

Важное значение в прогнозировании внутриутробной инфекции у беременных женщин с урогенитальной инфекцией после 30 недели беременности имеет иммуно-гормональный и клиничко-эхографический скрининг. Хронические инфекции у беременных женщин часто сопровождается эндотелиальной дисфункцией у их потомства, которая ассоциируется с фуникулитом и воспалением кровеносных сосудов пупочного канатика [48, 118]. При фуникулите у новорожденных отмечается стимуляция выработки адренокортикотропного гормона и кортизола [22], указывающая на стресс-реакцию, приводящую к инволюции вилочковой железы, развитию морфологической незрелости и к задержке развития плода [118, 119]. На фоне стимуляции выработки кортизола при внутриутробном инфицировании угнетается синтез IFN- α и стимулируется выработка IL-4 и IL-6 [128].

Нарушение строения эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов инициирует проникновение вируса в амниотическую полость и в кровь плода, стимуляцию его иммунной системы и синтез провоспалительных цитокинов [12], обладающих эндотелиотропными свойствами [50].

Активация эндотелия сосудов у плода при внутриутробном инфицировании связано с повышением концентрации IL-6 и IL-1, а также ICAM-1 в сыворотке крови при воспалении пупочного канатика, коррелирующее с содержанием 17-гидроксипрогестерона [118]. Обострение ЦМВ инфекции у беременных характеризуется изменением структурно-функционального состояния коры фетальных надпочечников, что приводит к снижению уровня ДЭАС в сыворотке крови [84, 85]. Накопление в сыворотке крови у новорожденных IL-6 может повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера и инициирует поражение центральной нервной системы в раннем неонатальном возрасте [33]. При фетальном воспалительном ответе отмечается рост содержания провоспалительных цитокинов и развитие эндотелиальной дисфункции, диагностируется повреждение белого вещества головного мозга, астроцитов и микроглии, что нарушает формирование речевой и моторной функций у детей первого года жизни [119].

При гематогенном проникновении инфекционного патогена через поврежденный гематоплацентарный барьер в кровоток плода отмечается вазоспастическое влияние продуктов воспалительной реакции на стенку маточных артерий и артерий пуповины [21].

Показано, что инфекционная патология, ассоциированная с внутриутробным поражением фетоплацентарного комплекса, при распространении инфекционно-воспалительного процесса на пуповину, характеризуется менее выраженными компенсаторно-приспособительными реакциями, приводящими к истощению как центрального, так и автономного контуров регуляции кардиоритма у беременных и их плодов [101], и, следовательно, к более выраженному нарушению сосудистого тонуса маточных артерий и артерий пуповины.

Несмотря на многочисленные мировые научные исследования, посвященные установлению причин и механизмов развития хронической плацентарной недостаточности, в том числе при ЦМВ инфекции, отсутствует системный подход в обосновании патофизиологических механизмов нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока с позиций взаимосвязи общей и специфической иммунологической реактивности организма беременных с особенностями нарушений гормональной и вазоактивной регуляции. Не определены специфические влияния иммуно-гормональных и вазоактивных нарушений на морфогенез и формирование сосудистого русла плаценты при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. В доступной литературе отсутствует комплексный подход в оценке причин развития хронической плацентарной недостаточности в динамике развития ЦМВ-зависимого инфекционного процесса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в период с 2015 года по 2019 год в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких (заведующий лабораторией – д.б.н., профессор РАН И.А. Андриевская).

В проспективное исследование включены беременные женщины во втором и третьем триместре беременности, их плаценты и новорожденные. Ретроспективно оценивался паритет беременности и родов, состояние новорожденных. Данные получены при анализе обменных карт беременной (форма №113-у), историй родов (форма №096-у) и историй развития новорожденного (форма №097-у).

Клинические исследования проводились на базе Амурского областного перинатального центра Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск).

В работе с пациентками соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правила клинической практики в РФ (Приказ Министерства РФ №200н от 1 апреля 2016 года). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 106Д/1от 01.12.2015 года).

Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие.

2.1. Дизайн и характеристика контингента исследования

Проведено динамическое наблюдение 200 женщин во втором и в третьем триместрах беременности (Рисунок 1). Опорные точки исследования: хроническая ЦМВ инфекция во втором триместре беременности в стадии обострения, хроническая плацентарная недостаточность. При формировании групп беременных женщин (основная группа, группа сравнения) по опорным точкам учитывались следующие критерии: наличие прямых маркеров ЦМВ инфекции (антитела иммуноглобулины (Ig) класса М и G, ДНК) в биологическом материале (периферическая кровь, буккальный эпителий, моча), подтвержденных молекулярно-биологическими и иммуноферментными методами анализа, и эхографические признаки хронической плацентарной недостаточности.

При установлении степени тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентральной системы использовали классификацию Стрижакова А.Н. [123]: IA степень – нарушение кровотока в артериях матки без изменения кровотока в артерии пуповины; IB степень – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранении показателей маточно-плацентарного кровотока; II степень – сочетанное нарушение маточно-плацентарного и плодово- плацентарного кровотока не достигающих критических показателей (диастолический кровоток сохранен); III степень – критические нарушения плодово-плацентарного кровотока при нормальном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Всего с хронической ЦМВ инфекцией в стадии обострения (второй триместр) и ремиссии заболевания (третий триместр) обследовано 165 женщин (основная группа), из них 138 пациенток с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (подгруппа 1) и 27 – с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (подгруппа 2).

Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках беременности.

Диагноз – хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения – устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические анти-IgM), индекса avidности высокоавидных анти-IgG более 65 % и ДНК ЦМВ.

Комплексные эхографические и доплерометрические исследования фетоплацентарной системы в исследуемых группах женщин проводились на сроках 21-24 и 30-34 недели беременности.

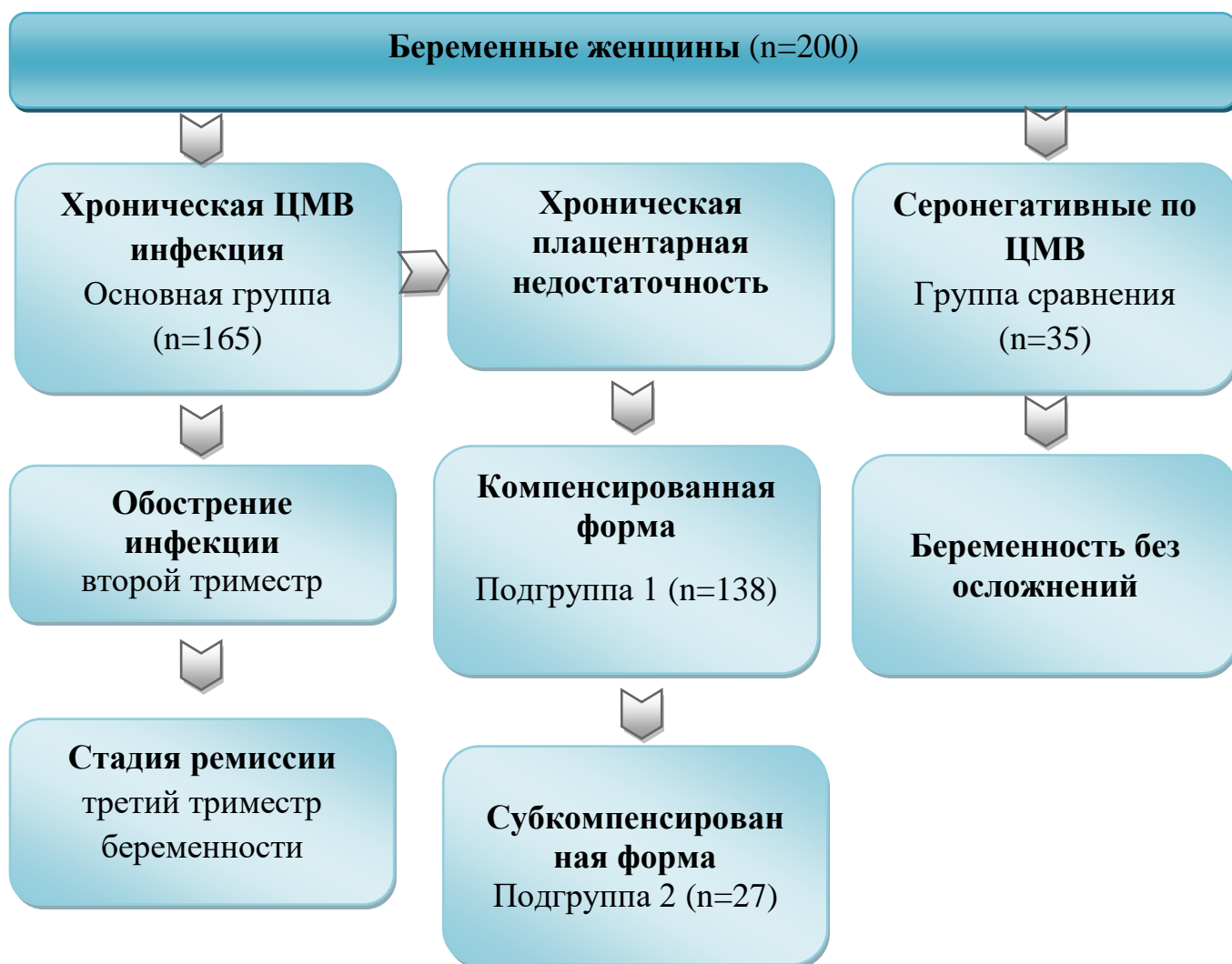


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Участницы исследования были жителями г. Благовещенска, работающими. Средний возраст в основной группе составил 27,3 (25-32) лет, в группе сравнения – 28,7 (26-33) лет ($p > 0,05$). Индекс массы тела в обеих группах не имел достоверных различий и у 19 (11,5 %) исследуемых женщин соответствовал ожирению, у 24 (14,5 %) пациенток – избыточной массе тела (в группе сравнения – у 3 (8,6 %) и 6 (17,1 %) соответственно). В подгруппах основной группы статистически значимых различий по возрасту и ИМТ выявлено не было ($p > 0,05$).

Структура заболеваний верхних дыхательных путей у беременных женщин исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Структура заболеваний верхних дыхательных путей у беременных женщин исследуемых групп

Соматическая патология / Код МКБ-10	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Вазомоторный ринит J30.0	9	6,5			1	2,9	$P_{1-2} > 0,05$
Хронический ринит J31.0	14	10,1	4	14,8	2	5,7	$P_{1-2} > 0,05$
Острый синусит J01.0	5	3,6					
Острый фарингит J02.9	18	13,3					
Хронический назофарингит J31.1	23	16,7	11	40,7	4	11,4	$P_{1-2} > 0,05$
Хронический фарингит J31.2	14	10,1	5	16,7			$P_{1-2} > 0,05$
Хронический фаринготрахеит J37.1	9	6,5					
Хронический тонзиллит J35.0			7	25,9			
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.							

Согласно представленным данным значимых различий в соматической патологии среди участниц исследования выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди участниц подгруппы 1 курили 12 женщин (8,7 %), в подгруппе 2 – 3 (11,1 %) и в группе сравнения – 3 женщины (8,6 %). Средний возраст наступления менархе у женщин в основной группе составил 11,7 (9-14) лет, в группе сравнения – 10,9 (9-13) лет. В подгруппах достоверных различий по данному признаку выявлено не было ($p > 0,05$). Все участницы исследования отмечали регулярный менструальный цикл.

В таблице 2 представлены данные о числе и структуре осложнений беременности и родов в исследуемых группах.

Таблица 2 – Число и структура осложнений беременности и родов в исследуемых группах

Нозологическая форма / Код МКБ-10	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Первородящие	25	18,1	5	18,5	7	20	$P_{1-2} > 0,05$
Повторнородящие	113	81,9	22	81,5	28	80	$P_{1-2} > 0,05$
Медицинский аборт O04	41	29,7	7	25,9	10	28,6	$P_{1-2} > 0,05$
Угрожающий аборт O20.0	37	26,8	11	40,7	7	20	$P_{1-2} > 0,05$
Несостоявшийся выкидыш O02.1			3	11,1			
Самопроизвольный выкидыш O03	19	13,8	7	25,9			$P_2 > 0,05$
Кесарево сечение O82	13	9,4	3	11,1	3	8,6	$P_{1-2} > 0,05$
Преждевременные роды O60	11	8	6	22,2			$P_2 > 0,05$
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.							

Из 165 участниц основной группы с доношенной беременностью роды через естественные родовые пути произошли у 149 (90,3 %), операцией кесарева сечения родоразрешены 16 (9,7 %). Показания к плановой операции

кесарево сечение у участниц основной группы были следующими. Несостоятельный послеоперационный рубец на матке у повторнородящих в сочетании с акушерской патологией – у 11 (6,7 %) участниц. Тазовое предлежание и крупный плод с массой более 3600 грамм у 5 (3 %) первородящих в основной группе и у 3 (8,6 %) в группе сравнения, что статистически не значимо. Дальнейший анализ не выявил особенностей осложнения и патологических состояний беременности и родов в исследуемых группах женщин.

Следовательно, все женщины, вошедшие в исследование, были сопоставимы по большинству анамнестических данных.

2.2. Критерии включения/исключения пациенток в исследование

Критериями включения в группу сравнения были: серонегативные по ЦМВ женщины в возрасте до 35 лет; обноплодная доношенная беременность; отсутствие осложнений родовой деятельности, аномалий развития и воспалительных изменений в плаценте; согласие на проведение исследований.

Критериями включения в основную группу были: хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения во втором триместре беременности; возраст до 35 лет; обноплодная доношенная беременность; хроническая плацентарная недостаточность компенсированной и субкомпенсированной формы; получение согласия на проведение исследований.

Критериями исключения были: возраст менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная ЦМВ инфекция; респираторные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, в стадии обострения; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуноассоциированная и акушерская патология; отсутствие согласия на проведение исследований.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методы стандартного клинического исследования

1. Сбор анамнеза.
2. Жалобы (характер клинических проявлений обострения ЦМВ инфекции).
3. Объективное обследование (тип телосложения, индекс массы тела, состояние молочных желез).
4. Специальное гинекологическое исследование (осмотр наружных половых органов, характеристика выделений из влагалища, шейки матки, трофические изменения, высыпания и язвенные поражения, их количество и качество).
5. Проведение клинико-лабораторного исследования (установление группы и резус фактора, исследование клинического и биохимического анализа крови, определение коагулограммы, общего анализа мочи, иммунологического и гормонального профиля крови, бактериоскопического и бактериологического анализа, отделяемого из цервикального канала и влагалища, молекулярно-генетический анализ инфекций, передающихся половым путем, на ДНК ЦМВ, ВПГ-1,2 типа, хламидии, уреаплазмы и микоплазмы).
6. Ультразвуковое исследование матки и фетоплацентарного комплекса.
7. Консультация узких специалистов (терапевт, оториноларинголог, окулист, стоматолог, инфекционист и врачи других специальностей в зависимости от показаний).

Обследование участниц исследования было проведено в соответствии с действовавшим приказом №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»,

утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации
20.10.2020 г.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Забор крови проводился в момент госпитализации методом венопункции в пробирки вакуумные 5 мл с антикоагулянтом EDTA-K3 (этилендиаминтетраацетат) (GONGDONG, Китай).

Плазму крови получали центрифугированием (время – 20 минут, скорость вращения ротора – 1000 g), разливали в аликвоты и хранили при -70 °С до проведения иммуноферментного анализа.

Выделение мононуклеарных клеток крови осуществлялось с использованием раствора фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл) (ДНК-технология, г.Москва) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Полученные мононуклеарные клетки хранили при температуре минус 20⁰ С в течение 1 месяца до проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Образцы мочи получали из утренней порции методом центрифугирования (время – 10 минут, скорость вращения ротора – 1000 g). Пробы хранили при -70 °С до проведения ПЦР анализа.

Забор буккального эпителия проводили стерильными зондами (GONGDONG, Китай) в контейнер с транспортной средой (стерильный раствор хлорида натрия 0,9 %). Хранили в холодильнике до проведения анализа не более 7 дней (температура +2-5° С) до проведения ПЦР анализа.

Кусочки плаценты забирались в течение 10-15 минут после родов. Перед использованием материал промывали в стерильном физиологическом растворе. Для выделения ДНК, предварительно взвешенные кусочки плаценты замораживали в жидком азоте, растирали в порошок, перемешивали с равным объемом стерильного физиологического раствора. Пробы хранили при -70 °С до проведения ПЦР анализа.

Перед проведением иммуноферментных исследований гомогенат плацентарной ткани размораживали и подвергали центрифугированию (время – 15 минут, скорость вращения ротора – 3000 g, температура – +4 ° С).

Иммуноферментный анализ использовали для определения:

- типоспецифических иммуноглобулинов (Ig) класса М и G к ЦМВ и ВПГ-1,2 (наборы ЦМВ-IgM-стрип, ЦМВ-IgG-стрип, ВПГ-1,2-IgM-стрип, ВПГ-1,2-IgG-стрип (Вектор-Бест, г. Новосибирск));
- индекса авидности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 (наборы ВекторЦМВ-IgG-авидность и ВекторВПГ-1,2-IgG-авидность (Вектор-Бест, г. Новосибирск));
- общих IgA, IgM и IgG (наборы IgA общий-ИФА-БЕСТ, IgM общий-ИФА-БЕСТ, IgG общий-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, г. Новосибирск));
- секреторного sIgA (IgA секреторный-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест, г. Новосибирск);
- интерлейкина (IL) 1 β и 4, фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерферона (IFN)- γ (наборы Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ”, Интерлейкин 4-ИФА-БЕСТ, гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ, альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, г. Новосибирск), интерлейкина 2 и 6 (наборы Цитокин, г. Санкт-Петербург), эндотелина 1 (наборы Biomedica Grupp, Австрия));
- эстриола, прогестерона, кортизола, дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭАС) (наборы Стероид ИФА-эстриол, Стероид-ИФА-прогестерон, Стероид ИФА-кортизол, Стероид ИФА-ДЭА сульфат (АлкорБио, г. Санкт-Петербург));
- общий NO²/NO³- и нитрит анион (NO²-) (наборы Total NO/Nitrit/Nitrat (R&D Systems, Канада).

При использовании данных тест-систем, антитела, которые являются специфичными к определяемым биологически активным веществам, сорбировались в ячейки планшета. В процессе добавления контрольных

образцов плазмы крови отмечалось связывание с антителами в ячейках планшета и образование ферментного комплекса. Несвязанные антитела удалялись при отмывке, после чего добавлялся субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом и образовывал окрашенный раствор.

При регистрации результатов использовался вертикальный фотометр Stat-Fax-2100 (США). Исследования проводились при длине волны 450 нм и длине волны сравнения 620 нм. Интенсивность окраски, соответствующая указанной длине волны, была прямо пропорциональна концентрации исследуемых антител, иммуноглобулинов, цитокинов и гормонов в образцах биологической жидкости (сыворотка и экстракт ткани). Все исследования выполнены в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Турбидиметрический анализ использовали для определения:

– циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва).

При регистрации результатов оптической плотности исследуемых образцов использовался вертикальный фотометр Stat-Fax-2100 (США). Исследования проводились при длине волны 450 нм. Интенсивность окраски, соответствующая указанной длине волны, была прямо пропорциональна концентрации ЦИК в образцах сыворотки. Все исследования выполнены в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР) использовали для выявления ДНК ЦМВ в мононуклеарах крови, моче, буккальном эпителии и гомогенате плаценты.

При постановке ПЦР использовали комплекты реагентов для выделения ДНК и ПЦР-амплификации ДНК ЦМВ (ДНК-технология, г. Москва), согласно рекомендациям фирмы производителя.

Реакционная смесь содержала смесь для амплификации, запечатанную в парафине (20 мкл), Tag-полимеразу (10 мкл), минеральное масло (10 мкл) и образец ДНК (5 мкл).

Во всех случаях учет результатов исследования проводился на приборе ДТ-96 (ДНК-технология, г. Москва), который позволял анализировать образцы ДНК в динамическом диапазоне от 1 до 10^9 копий и одновременной детекцией по четырем флуоресцентным красителям (FAM/SYBRGreen, ROX, R6G и CY5) с заданной программой ($95^{\circ}\text{C} - 20$ сек., $62^{\circ}\text{C} - 40$ сек.).

При проведении исследований соблюдались все инструкции для работы с прибором.

Функциональные методы исследования

Исследование сосудистого сопротивления в правой маточной артерии, левой маточной артерии, артерии пуповины и средней мозговой артерии проводилось с помощью датчика 5 МГц на аппарате ALOKASSD-1700 (Япония). При определении правой и левой дуговых артерий использовалось продольное сканирование стенки малого таза. В случае выявления области бифуркации общей подвздошной артерии, датчик смещали по боковой стенке матки к зоне локализации правой и левой маточной артерии. Оценка кровотока в артерии пуповины проводилась в её средней части. Визуализация среднемозговой артерии осуществлялась на основании черепа, через сечение ствола мозга.

Изменение сосудистого сопротивления в среднемозговой артерии на 30-34 неделях беременности регистрировалось во время двигательного покоя и апноэ плода, на фоне ритмичной и нормальной его сердечной деятельности, соответствующей сроку беременности. При повышении тонуса маточной мускулатуры измерение маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока проводилось между схватками.

Во всех случаях при характеристике маточно-плацентарной, плодово-плацентарной и плодовой гемодинамики рассчитывалось

систолюдиастолического отношения (СДО) (отношение между максимальной систолической (А) и максимальной диастолической (В) скоростью кровотока: $СДО = А / В$).

Индекс резистентности (ИР) = $(А - В) / А$.

Пульсационный индекс (ПИ) = $(А - В) / С$,

где А – максимальная скорость кровотока в систолу; В – минимальная скорость кровотока в диастолу; С – средняя скорость кровотока в течение сердечного цикла.

Ультразвуковое исследование матки, плаценты и плода на 21-24 и 30-34 неделях беременности осуществлялось на аппарате ALOKASSD -1700 (Япония) (датчик 5 МГц). Изучение эхоструктуры матки и фетоплацентарного комплекса включало оценку тонуса маточной мускулатуры, установление толщины плаценты, гиперэхогенных включений (кальцификаты), варикозного расширения сосудов хориальной пластины, наличие участков расширения межворсинчатого пространства, кист, определение степени зрелости плаценты [201], состояния пуповины, количества околоплодных вод.

Органометрическое и гистологическое исследование плаценты

Во всех случаях определялась масса плаценты (г) на медицинских весах (с точностью до 1 гр.), площадь материнской поверхности органа с помощью сетки Вейбеля (см²), а также вычислялся плацентарно-плодовый коэффициент.

Гистометрический анализ плаценты и кровеносного русла ворсин хориона

Для проведения морфометрического исследования кусочки плаценты фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезвоживались в спиртах и заливались в парафин. Гистологические срезы 5-7 мкм окрашивались гематоксилином-эозином.

В исследуемых плацентах определялись участки макропатологии (склероза, кальцификатов, кровоизлияний, тромбов), подсчитывалось количество очагов воспаления. Акцентировалось внимание на выявление отека, альтеративных изменений эндотелия интимы и мышечного слоя, а также пристеночное образование тромбов, отложение кальцификации в тромбах и стенке артерий и вены пуповины, стволовых ворсин I и II порядка и промежуточных ворсин; развитие умеренного и резко выраженного полнокровия, стазов, агрегатов эритроцитов, единичные лейкоциты и их скопления в просвете и стенке кровеносных сосудов.

Гистометрически исследовался удельный объём межворсинчатого пространства, стромы, синцитиотрофобласта, кровеносного русла, синцитиальных почек, межворсинчатого фибриноида, фибриноидного изменения стромы ворсин, псевдонекрозов и кальцификатов ворсин хориона. Для стереометрического подсчета использовалась многоцелевая стереометрическая решетка (100-точечная), которая помещалась в окуляр микроскопа (увеличение 15x20). Частота выявления вышеуказанных параметров (в %) рассчитывалась на общее количество точек (500 в каждой плаценте).

Оценка роста ворсин хориона осуществлялась с помощью подсчета числа анатомических форм с диаметром 30-60, 60-90 и более 90 мкм (в %). Изменение ангиогенеза в ворсинчатом хорионе документировалось посредством установления количества терминальных ворсин с 1-3, 4-6, 7-10 и более 10 капиллярами (%). Участие ворсинчатого хориона в газообмене подтверждалось с помощью выявления количества синцитиокапиллярных мембран в терминальных ворсинах. Определялось число бессосудистых терминальных ворсин, а также число терминальных ворсин с полностью сохранным синцитиотрофобластом, частично и полностью десквамированным синцитиотрофобластом (%) (на 500 ворсин) на микроскопе Micros (Австрия). Для выявления коллагеновых волокон срезы

органа окрашивались по ван Гизону, а кислых гликозаминогликанов – альциановым синим по Стивдену.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics, v20 (США) и соблюдения общих требований для медицинских и биологических исследований.

Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения признаков оценивали по значениям Шапиро-Уилка. Статистический анализ проводили с помощью теста Стьюдента и Фишера при нормальном распределении признака или теста Манна-Уитни при парном сравнении в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения.

Количественные показатели в исследовании представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал (Q) (верхний и нижний), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с использованием 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). Показатель ОР сравнивался с 1 для определения характера связи фактора и исхода: ОР =1 – исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом); ОР >1 – фактор повышает частоту исходов (прямая связь); ОР <1 – фактор снижает вероятность исхода (обратная связь). В случае если оба значения – и нижней, и верхней границ ДИ – находились по одну сторону от 1, не включая 1, то

делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$).

Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). При r , составляющим 0,7 до 1, диагностировалась сильная, при r от 0,3 до 0,7 – умеренная, а при r от 0 до 0,3 – слабая корреляционная связь. Если r с положительным знаком, регистрировалась прямая, положительная связь, если r с отрицательным – обратная, отрицательная связь. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Дискриминантный анализ (многофакторный математический анализ с выявлением наиболее весомых показателей, ранга их информативности по F-критерию Фишера и веса каждого показателя) проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений.

Наряду с дискриминантным анализом для оценки качества прогностических моделей использовали ROC-анализ, в ходе которого определяли площадь под кривой ROC AUC (Area under ROC), а также проводили расчет чувствительности и специфичности. При AUC, составляющем от 0,9 до 1 отмечали отличное качество модели, от 0,8 до 0,9 – очень хорошее, от 0,7 до 0,8 – хорошее, от 0,6 до 0,7 – среднее, от 0,5 до 0,6 – неудовлетворительное.

ГЛАВА 3. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1. Особенности неспецифического и специфического гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Анализ уровня титров антител к ЦМВ среди беременных женщин во втором триместре беременности (основная группа) показал, что в подгруппе 1 (хроническая компенсированная плацентарная недостаточность, развившаяся в третьем триместре беременности) и подгруппе 2 (хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, развившаяся в третьем триместре беременности) одинаково часто выявлялись типоспецифические анти-IgM к ЦМВ ($P > 0,05$) и высокоавидные анти-IgG с индексом авидности Me 96 (94-98) % и Me 95 (93-97) % соответственно ($P > 0,05$), что свидетельствовало о реактивации хронической ЦМВ инфекции.

При этом количество и частота распределения титров анти-IgG к ЦМВ значимо различались в исследуемых подгруппах. Данные представлены на рисунках 2 и 3. В подгруппе 1 значения титров анти-IgG к ЦМВ распределялись следующим образом: у 40 (28,9 %) участниц во втором триместре беременности титры составили 1:400, у 70 (50,7 %) – 1:800, у 20 (14,5 %) – 1:1600 и у 8 (5,8 %) – 1:3200 (Рисунок. 2).

В подгруппе 2 у 2 (7,4 %) участниц во втором триместре беременности выявлен титр 1:400, что в 1,2 раза реже, чем подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,07-1,34) ($P < 0,05$) (Рисунок. 3). Титр 1:800 – у 6 (22,2 %), что в 1,22 раза реже, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,07-1,4) ($P < 0,05$). Титр 1:1600 – у 11 (40,7 %), что в 2,82 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,47-5,4) ($P < 0,05$). Титр 1:3200 – у 8 (29,7 %), что в 3,92 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 2,06-7,48) ($P < 0,001$).

Сравнение частоты выявления ДНК ЦМВ в биологическом материале (кровь, моча, соскоб буккального эпителия) от женщин исследуемых подгрупп позволило выявить следующие закономерности (Рисунок 4 и 5). В подгруппе 1 ДНК ЦМВ в пробах мочи выявлена у 14 (10,1 %) участниц, у 74 (53,6 %) – в буккальном эпителии. В подгруппе 2 ДНК ЦМВ в пробах мочи выявлен у 15 (55,6 %) участниц, что в 5,86 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 3,08-11,17) ($P < 0,001$). В буккальном эпителии ДНК ЦМВ выявлен у 11 (40,7 %) участниц, что не значимо по сравнению с подгруппой 1 ($P > 0,05$).

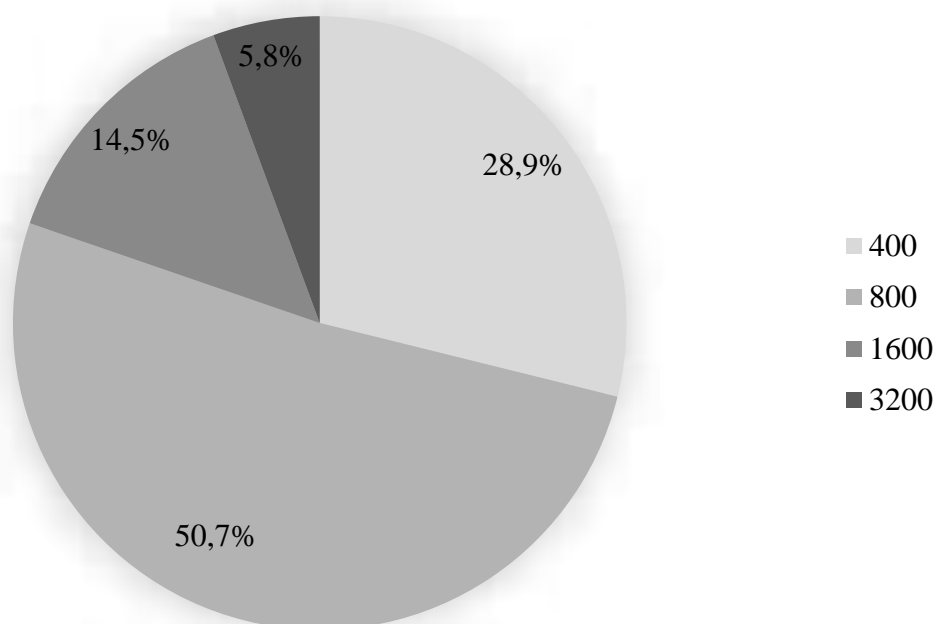


Рисунок 2. Суммарная частота распределения титров анти-IgG к ЦМВ у женщин во втором триместре беременности (подгруппа 1).

65

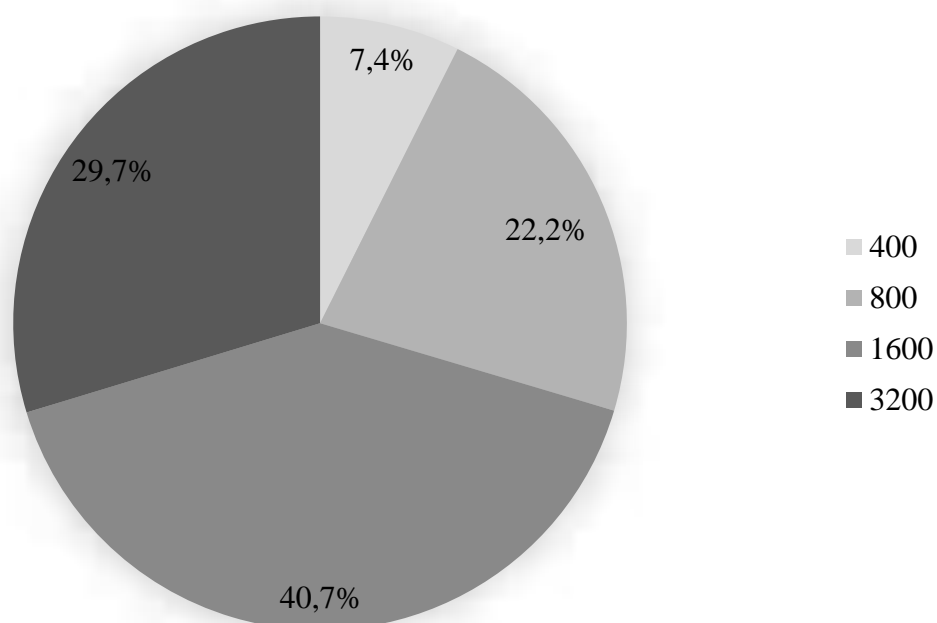


Рисунок 3. Суммарная частота распределения титров анти-IgG к ЦМВ у женщин во втором триместре беременности (подгруппа 2).

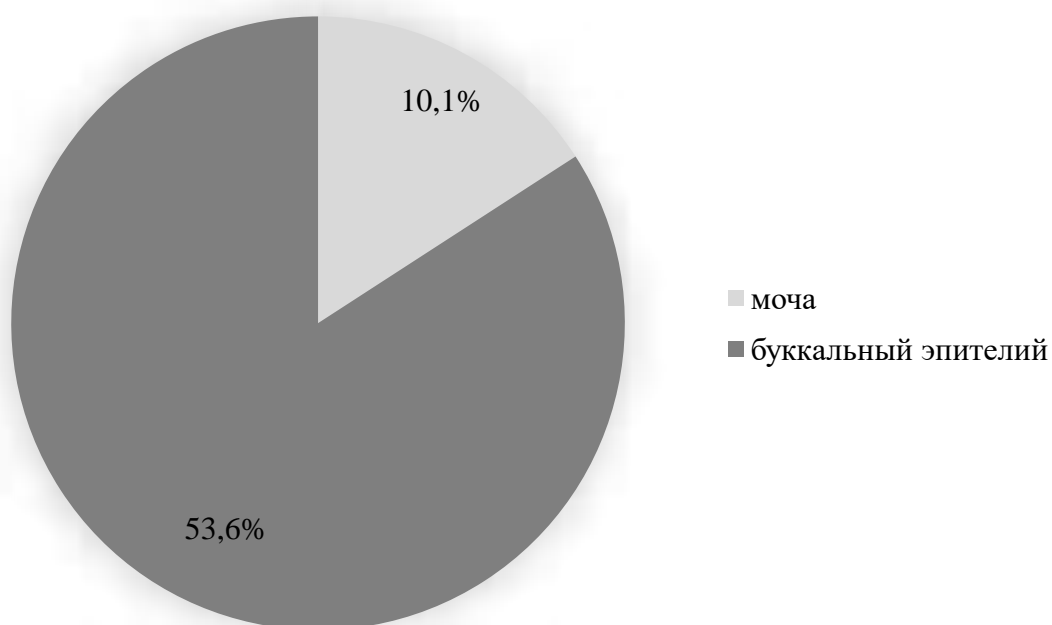


Рисунок 4. Суммарная частота распределения ДНК ЦМВ в биологическом материале у женщин во втором триместре беременности (подгруппа 1).

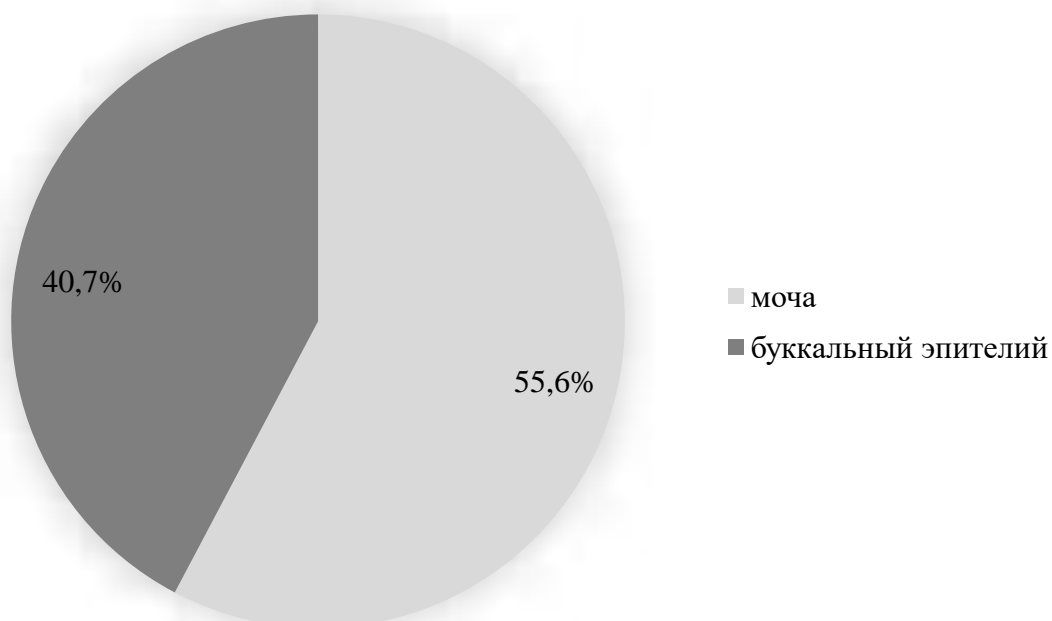


Рисунок 5. Суммарная частота распределения ДНК ЦМВ в биологическом материале у женщин во втором триместре беременности (подгруппа 2).

Дальнейший анализ уровня титров антител к ЦМВ, проведенный в подгруппах 1 и 2 в третьем триместре беременности, показал отсутствие типоспецифических анти-IgM и наличие высокоавидных анти-IgG к ЦМВ в крови, что указывало на ремиссию заболевания. Частота распределения титров анти-IgG к ЦМВ в подгруппах 1 и 2 в третьем триместре беременности представлена на рисунках 6 и 7. В подгруппе 1 титры анти-IgG к ЦМВ 1:400 выявлены у 23 (16,7 %), 1:800 – у 92 (66,7 %), 1:1600 – 18 (13 %) и 1:3200 – у 5 (3,6 %) участниц исследования (Рисунок 5).

При сравнении частоты распределения титров анти-IgG внутри подгруппы 1 в динамике выявлено снижение распространенности титров анти-IgG к ЦМВ 1:400 в 1,4 раза (ДИ 95%: 1,11-1,77) и повышение титров 1:800 в 1,34 раза (ДИ 95%: 1,04-1,74) в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром беременности. Титры анти-IgG к ЦМВ 1:1600 и 1:3200 в подгруппе 1 встречались одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности ($P > 0,05$).

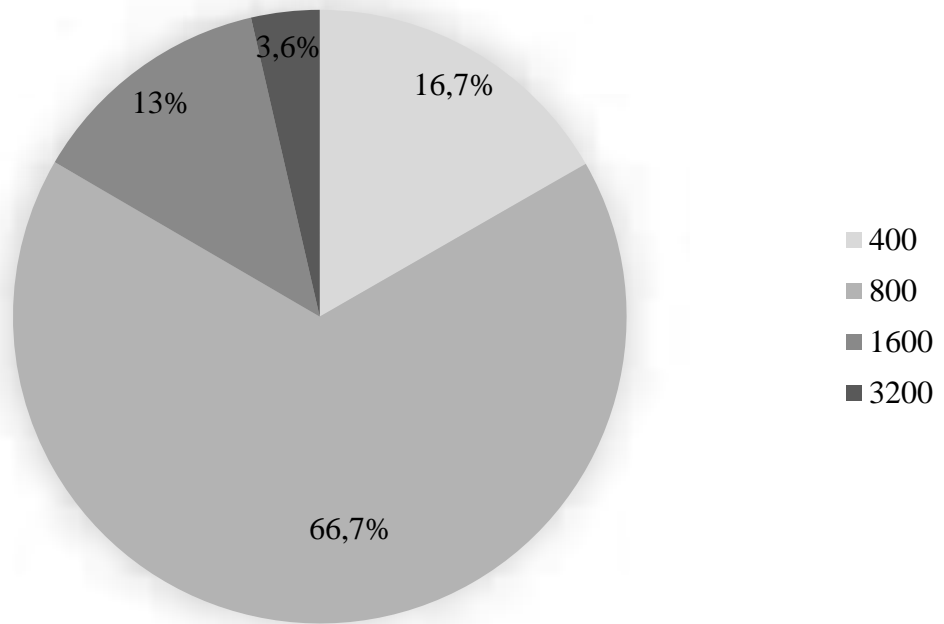


Рисунок 6. Суммарная частота распределения титров антител IgG к ЦМВ у женщин в третьем триместре беременности (подгруппа 1).

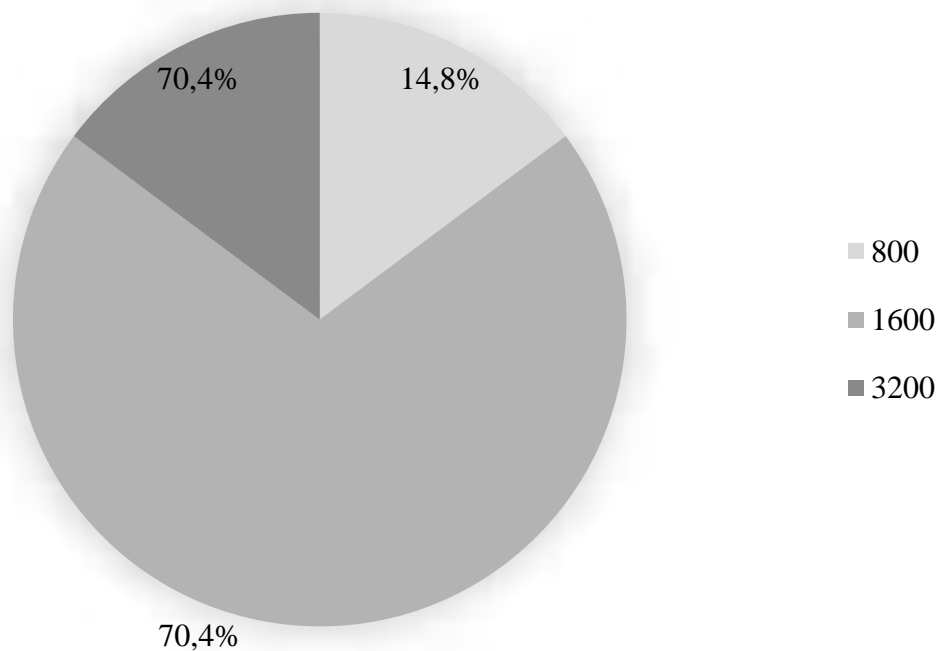


Рисунок 7. Суммарная частота распределения титров антител IgG к ЦМВ у женщин в третьем триместре беременности (подгруппа 2).

В подгруппе 2 в третьем триместре беременности у 6 (22,2 %) участниц выявлены титры 1:800, что незначимо по сравнению с показателями внутри подгруппы ($P > 0,05$ соответственно) и в 1,44 раза (ДИ 95%: 1,21-1,71) реже, чем в подгруппе 1 на том же сроке беременности (Рисунок. 7). Титры 1:1600 выявлены у 19 (70,4 %), что в 1,9 раза (ДИ 95%: 1,01-3,56) и в 8,22 раза (ДИ 95%: 3,92-17,23) чаще, чем внутри подгруппы и в подгруппе 1 на том же сроке беременности соответственно. Титры 1:3200 выявлены у 4 (14,8 %) участниц, что незначимо по сравнению с подгруппой 1 в третьем триместре беременности и внутри подгруппы ($P > 0,05$ соответственно).

Можно предположить, что уровень титров антител к ЦМВ в подгруппах 1 и 2 – результат иммунологической реактивности организма беременных женщин.

В таблицах 3 и 4 представлены показатели системного и местного неспецифического гуморального иммунного ответа в исследуемых группах. При проведении сравнительного анализа в подгруппе 1 во втором при обострении и в третьем триместрах беременности при ремиссии заболевания не было выявлено значимых изменений показателей секреторного иммуноглобулина (sIg) А относительно группы сравнения ($P > 0,05$). Сравнение внутригрупповых показателей показало снижение sIgA в 1,45 раза ($P < 0,0001$) в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности. При сравнении показателей общего IgA отмечено снижение в 1,64 раза ($P < 0,0001$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) относительно группы сравнения соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Сравнительный внутригрупповой анализ выявил снижение показателей общего IgA в 1,38 раза ($P < 0,0001$) в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности. Показатели общего IgG были выше в 1,18 раза ($P < 0,01$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$), общего IgM – в 2,35 раза ($P < 0,0001$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$), чем в группе сравнения соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. При сравнительном внутригрупповом анализе выявлено снижение показателей общих IgG в 1,1 раза ($P < 0,05$) и IgM

в 2 раза ($P < 0,0001$) в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови повышалось в 1,64 раза ($P < 0,0001$) и в 1,54 раза ($P < 0,0001$) соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Внутри подгруппы значимых изменений в показателях ЦИК выявлено не было ($P > 0,05$).

В подгруппе 2 относительно группы сравнения и подгруппы 1 во втором триместре беременности выявлены более выраженные сдвиги в показателях неспецифического системного и местного гуморального иммунного ответа (Таблицы 3 и 4).

Таблица 3 – Показатели системного и местного гуморального иммунитета в периферической крови у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Me (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
sIgA, мг/л	5,75 (3,3-7,1) $P_1 > 0,05$	3,40 (2,3-5,7) $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,0001$	4,30 (3,70-8,20)
IgA, мг/мл	1,53 (1,28-2,11) $P_1 < 0,0001$	1,14 (1,02-1,33) $P_{1-2} < 0,0001$	2,51 (2,21-2,62)
IgG, мг/мл	16,0 (13,0-19,0) $P_1 < 0,05$	18,05 (15,0-22,4) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,05$	13,5 (13,0-14,5)
IgM, мг/мл	2,33 (1,51-2,95) $P_1 < 0,0001$	3,05 (2,34-3,34) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,001$	0,99 (0,87-1,56)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,16 (0,14-0,18) $P_1 < 0,0001$	0,20 (0,16-0,22) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,001$	0,10 (0,07-0,12)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 4 – Показатели системного и местного гуморального иммунитета в периферической крови у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
sIgA, мг/л	3,95 (3,10-7,30) P ₁ >0,05	3,15 (2,50-4,80) P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	5,0 (4,10-7,10)
IgA, мг/мл	2,11 (1,46-2,45) P ₁ <0,05	1,44 (1,26-2,13) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	2,32 (2,09-2,48)
IgG, мг/мл	14,8 (13,6-16,5) P ₁ <0,05	16,3 (14,8-17,5) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	13,8 (12,8-14,4)
IgM, мг/мл	1,17 (1,06-1,63) P ₁ <0,05	1,34 (1,14-2,21) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	1,08 (0,98-1,19)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,15 (0,13-0,18) P ₁ <0,0001	0,18 (0,15-0,19) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	0,097 (0,08-0,11)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Сравнительный анализ выявил снижение показателей sIgA и общего IgA в 1,26 раза (P <0,01) и в 2,2 раза (P <0,0001) относительно группы сравнения. При сравнении с подгруппой 1 показатели были ниже аналогичных в 1,7 раза (P <0,0001) и в 1,46 раза (P <0,0001). Внутригрупповой сравнительный анализ показал отсутствие изменений в показателях sIgA, тогда как значения общего IgA были в 1,26 раза (P <0,01) ниже в третьем триместре, чем во втором триместре беременности. Показатели общих IgG и IgM, ЦИК были соответственно в 1,34 раза (P <0,0001), в 3,1 раза (P <0,0001) и в 1,85 раза (P <0,0001) выше, чем в группе сравнения. При сравнении с подгруппой 1 показатели были выше аналогичных соответственно в 1,1 раза (P <0,05), в 1,14 раза (P <0,05) и в 1,2

раза ($P < 0,05$). Сравнительный внутригрупповой анализ показал снижение уровня общих IgG в 1,11 раза ($P < 0,05$) и IgM – в 2,28 раза ($P < 0,0001$), ЦИК – в 1,11 раза ($P < 0,05$) в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности.

Сравнительный анализ показателей специфического к ЦМВ и неспецифического гуморального иммунного ответа показал умеренные прямые корреляции в парах анти-IgG к ЦМВ – sIgA ($r = 0,40$, $P < 0,05$) и анти-IgG к ЦМВ – IgA ($r = 0,69$, $P < 0,01$) в подгруппе 1; sIgA – IgA ($r = 0,42-0,44$, $P < 0,05$) соответственно в подгруппе 1 и 2 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции. В подгруппе 2 в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания отмечены умеренные прямые корреляции в парах анти-IgG к ЦМВ – IgA ($r = 0,41$, $P < 0,05$) и обратная умеренная в паре sIgA – ЦИК ($r = -0,52$, $P < 0,01$).

Данные результаты свидетельствуют о том, что тяжесть заболевания и характер течения беременности в исследуемых подгруппах, связаны с уровнем анти-IgG к ЦМВ и sIgA.

Поиск статистической взаимосвязи между уровнем титров анти-IgG к ЦМВ во втором триместре беременности и тяжестью хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности в исследуемых подгруппах показал, что титр анти-IgG 1:3200 имеет высокую сопряженность ($r=0,84$) с компенсированной плацентарной недостаточностью ($\chi^2 = 106,96$, $P < 0,001$), тогда как титр 1:800 – умеренную сопряженность ($r=0,44$) с субкомпенсированной формой плацентарной недостаточности ($\chi^2 = 19,66$, $P < 0,001$).

На основании полученных результатов можно заключить, что уровень титров анти-IgG к ЦМВ у беременных женщин с обострением инфекции во втором триместре беременности сопряжен с дисиммуноглобулинемией, проявляющейся снижением местной иммунной защиты и повышением системных воспалительных реакций, определяющих в последующем тяжесть плацентарных и циркуляторных нарушений. Увеличение частоты выделения

ЦМВ с мочой в подгруппе 2 по сравнению с подгруппой 1 может свидетельствовать о риске вертикальной передачи вируса плоду.

3.2. Особенности системной цитокинемии у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Анализ основных показателей, отражающих уровень цитокинемии в исследуемых группах в динамике, представлен в таблицах 5 и 6. В подгруппе 1 во втором триместре беременности показатели провоспалительного цитокина TNF- α в крови были в 5,3 раза ($P < 0,0001$), IFN- γ – в 1,76 раза ($P < 0,0001$) и IL-1 β – в 4,85 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения (Таблица 5). Показатели провоспалительных IL-6 и IL-2 также были повышены относительно группы сравнения в 2,76 раза ($P < 0,0001$) соответственно. Показатели противовоспалительного цитокина IL-4 значимо не изменялись ($P > 0,05$). При проведении сравнительного анализа в подгруппе 1 в динамике выявлено, что показатели TNF- α в третьем триместре беременности были в 1,9 раза ($P < 0,0001$) и IL-1 β – в 1,42 раза ($P < 0,001$) ниже, чем во втором триместре беременности. Показатели IFN- γ значимо не изменялись ($P > 0,05$). Показатели IL-2 в третьем триместре беременности были в 1,42 раза ($P < 0,001$) ниже, IL-6 и IL-4 в 1,29 раза ($P < 0,01$) и 1,66 раза ($P < 0,0001$) выше, чем во втором триместре беременности соответственно.

В подгруппе 2 относительно группы сравнения и подгруппы 1 в динамике отмечались более выраженные изменения в цитокиновом профиле (Таблицы 5-6). Показатели TNF- α в третьем триместре беременности были в 5,9 раза ($P < 0,0001$), IFN- γ – в 2,44 раза ($P < 0,0001$), IL-1 β – в 8,11 раза ($P < 0,0001$), IL-6 – в 4,6 раза ($P < 0,0001$) и IL-2 – в 3,77 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Показатели IL-4 были в 1,83 раза ($P < 0,0001$) ниже аналогичных значений в группе сравнения. Сравнительный анализ внутри подгруппы 2 выявил снижение в третьем триместре беременности

показателей TNF- α в 1,6 раза ($P < 0,0001$), IFN- γ – в 1,52 раза ($P < 0,0001$), IL-1 β – в 1,97 раза ($P < 0,0001$), IL-6 – в 1,38 раза ($P < 0,001$). Значимых изменений в показателях IL-2 выявлено не было ($P > 0,05$). Показатели IL-4 повышались в 2,03 раза ($P < 0,0001$).

Таблица 5 – Показатели цитокинемии в периферической крови у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Ме (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
TNF- α , пг/мл	85,1 (46,9-99,6) $P_1 < 0,0001$	94,9 (68,3-127,3) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,05$	16,05 (13,2-30,3)
IFN- γ , пг/мл	237,3 (191,4-318,6) $P_1 < 0,0001$	328,3 (277,5-403,6) $P_{1-2} < 0,0001$	134,4 (114,2-151,3)
IL-1 β , пг/мл	87,3 (55,6-98,2) $P_1 < 0,0001$	146,1 (131,8-174,6) $P_{1-2} < 0,0001$	18,0 (13,4-36,3)
IL-6, пг/мл	5,25 (3,60-7,40) $P_1 < 0,0001$	8,75 (4,30-9,80) $P_{1-2} < 0,0001$	1,90 (1,40-3,30)
IL-4, пг/мл	26,4 (24,2-40,2) $P_1 > 0,05$	14,3 (12,2-20,6) $P_{1-2} < 0,0001$	26,2 (20,3-51,3)
IL-2, пг/мл	77,1 (58,6-92,3) $P_1 < 0,0001$	105,3 (70,5-122,5) $P_{1-2} < 0,0001$	27,9 (18,2-38,0)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

При сравнении подгрупп показатели TNF- α в подгруппе 2 были в 1,11 раза ($P < 0,05$) и в 1,3 раза ($P < 0,01$), IL-1 β – в 1,67 раза ($P < 0,0001$) и в 1,2 раза ($P < 0,05$), IL-2 – в 1,36 раза ($P < 0,0001$) и в 1,89 раза ($P < 0,0001$) выше, IL-4 в 1,84 раза ($P < 0,0001$) и в 1,51 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в подгруппе 1 соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Показатели IFN- γ были в 1,38 раза ($P < 0,0001$), IL-6 – в 1,6 раза ($P < 0,0001$) выше в подгруппе 2, чем в подгруппе 1 во втором триместре беременности. В

третьем триместре беременности значимых изменений по данным показателям в подгруппах 1 и 2 выявлено не было ($P > 0,05$).

Таблица 6 – Показатели цитокинемии в периферической крови у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Ме (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
TNF- α , пг/мл	45,9 (38,5-56,7) $P_1 < 0,0001$	58,9 (48,2-95,6) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,01$	14,7 (12,1-33,2)
IFN- γ , пг/мл	238,7 (199,5-264,3) $P_1 < 0,0001$	215,5 (165,6-246,0) $P_1 < 0,0001$ $P_1 > 0,05$	128,7 (117,0-172,5)
IL-1 β , пг/мл	61,6 (46,3-74,5) $P_1 < 0,0001$	74,0 (53,1-100,6) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,05$	20,4 (13,8-35,3)
IL-6, пг/мл	6,8 (4,53-8,62) $P_1 < 0,0001$	6,32 (4,67-7,02) $P_1 < 0,0001$ $P_1 > 0,05$	3,43 (2,94-4,13)
IL-4, пг/мл	43,9 (33,6-50,8) $P_1 > 0,05$	29,0 (23,2-43,9) $P_{1-2} < 0,01$	37,8 (30,0-55,4)
IL-2, пг/мл	54,1 (39,0-68,0) $P_1 < 0,0001$	102,2 (60,4-126,1) $P_{1-2} < 0,0001$	25,7 (21,0-27,3)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Следовательно, можно предположить, что в подгруппе 2 формируется более высокий уровень цитокинемии по сравнению с подгруппой 1, свидетельствующий о напряженности в системе иммунной регуляции как в период обострения ЦМВ инфекции, так и при ремиссии заболевания.

Дальнейший сравнительный анализ выявил корреляции между компонентами иммунного ответа в исследуемых подгруппах.

В подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции отмечены высокая прямая корреляция в паре IL-2 – sIgA ($r =$

0,78, $P < 0,01$), умеренные корреляции в парах TNF- α – IFN- γ ($r = 0,43$, $P < 0,05$), TNF- α – IL-2 ($r = 0,58$, $P < 0,01$), TNF- α – sIgA ($r = 0,58$, $P < 0,01$), TNF- α – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,46$, $P < 0,05$), IFN- γ – IL-2 ($r = 0,42$, $P < 0,05$), IFN- γ – sIgA ($r = 0,42$, $P < 0,05$), IFN- γ – IgA ($r = 0,52$, $P < 0,01$), IFN- γ – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,59$, $P < 0,01$), IgA – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,69$, $P < 0,01$). Обратные умеренные корреляции в парах IL-4 – IL-2 ($r = -0,49$, $P < 0,01$), IL-4 – sIgA ($r = -0,49$, $P < 0,01$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены аналогичные по количеству и силе корреляции, что указывало на скоординированность изучаемых показателей местного и системного иммуно-воспалительного ответа.

В подгруппе 2 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции отмечены высокие прямые корреляции в парах IL-2 – sIgA ($r = 0,81$, $P < 0,01$), IFN- γ – IL-2 ($r = 0,74$, $P < 0,01$), IFN- γ – sIgA ($r = 0,74$, $P < 0,01$); умеренные связи в парах TNF- α – IL-1 β ($r = 0,51$, $P < 0,01$), TNF- α – IFN- γ ($r = 0,42$, $P < 0,05$), TNF- α – IL-2 ($r = 0,69$, $P < 0,01$), TNF- α – sIgA ($r = 0,69$, $P < 0,01$), IL-1 β – IL-2 ($r = 0,44$, $P < 0,05$), IL-1 β – sIgA ($r = 0,44$, $P < 0,05$), IL-2 – IgA ($r = 0,44$, $P < 0,05$), IgA – sIgA ($r = 0,44$, $P < 0,05$). Обратные умеренные связи в парах TNF- α – IL-4 ($r = -0,53$, $P < 0,01$), TNF- α – анти-IgM к ЦМВ ($r = -0,41$, $P < 0,05$), IL-4 – IgA ($r = -0,65$, $P < 0,01$). В подгруппе 2 в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания сходство и различие в количестве и силе связей были следующими. Выявлены высокие прямые корреляции в парах TNF- α – IL-6 ($r = 0,76$, $P < 0,01$), TNF- α – IgA ($r = 0,81$, $P < 0,01$), IL-2 – sIgA ($r = 0,82$, $P < 0,01$), IL-4 – IgA ($r = 0,80$, $P < 0,01$), умеренные прямые связи в парах TNF- α – IL-1 β ($r = 0,55$, $P < 0,01$), TNF- α – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,52$, $P < 0,01$), IL-6 – IL-1 β ($r = 0,47$, $P < 0,05$); умеренно обратные связи в парах TNF- α – IL-4 ($r = -0,68$, $P < 0,01$), IFN- γ – ЦИК ($r = -0,48$, $P < 0,05$), IL-2 – ЦИК ($r = -0,48$, $P < 0,05$), sIgA – ЦИК ($r = -0,52$, $P < 0,01$).

Выявленные закономерности свидетельствуют о сложных функциональных взаимоотношениях между параметрами иммунной системы в подгруппах беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией.

Повышение силы и количества обратных связей в подгруппе 2 по сравнению с подгруппой 1 между компонентами местного и системного иммунного ответа свидетельствует о дисбалансе иммунной регуляции фетоплацентарного комплекса.

Таким образом, у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности отмечается зависимое от уровня титров анти-IgG к ЦМВ развитие системной цитокинемии, проявления которой сохраняются в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания и приводят к нарушению вазоактивной и гормональной регуляции фетоплацентарного комплекса.

3.3. Содержание вазоактивных медиаторов в крови у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Оценка функционального статуса эндотелия сосудов в фетоплацентарном комплексе у беременных женщин исследуемых групп проводилась по показателям эндотелина 1 и вазоактивных метаболитов NO. Результаты исследования в подгруппах 1 и 2 в динамике представлены в таблицах 7 и 8.

Выявлено, что в подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции показатели эндотелина 1 были в 1,31 раза ($P < 0,01$), $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ – в 1,1 раза ($P < 0,05$) выше, NO_2^- – в 1,15 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели эндотелина 1 были в 2,05 раза ($P < 0,0001$), $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ – в 1,11 раза ($P < 0,05$) выше, NO_2^- – в 1,22 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения (Таблица 8).

Сравнительный анализ внутри подгруппы выявил повышение показателей эндотелина 1 в третьем триместре беременности в 1,52 раза ($P < 0,0001$) по сравнению со вторым триместром беременности (Таблица 7-8).

Значимых изменений в показателях $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ и NO_2^- внутри подгруппы 1 выявлено не было ($P > 0,05$).

Таблица 7 – Показатели эндотелина 1 и метаболитов NO в периферической крови у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Ме (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Эндотелин 1, фмоль/мл	0,92 (0,55-1,78) $P_1 < 0,01$	2,16 (0,77-2,79) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,05$	0,70 (0,37-0,83)
$\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$, мкмоль/л	87,1 (83,2-87,8) $P_1 < 0,05$	90,1 (87,2-94,3) $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	79,4 (73,7-87,5)
NO_2^- , мкмоль/л	33,0 (30,0-35,0) $P_1 < 0,05$	31,0 (29,0-33,2) $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	40,0 (34,0-48,0)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

В подгруппе 2 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции показатели эндотелина 1 были в 3,08 раза ($P < 0,0001$), $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ – в 1,16 раза ($P < 0,05$) выше, NO_2^- – в 1,3 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели эндотелина 1 были в 4,13 раза ($P < 0,01$), $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ – в 1,13 раза ($P < 0,05$) выше, NO_2^- – в 1,52 раза ($P < 0,0001$) ниже, чем в группе сравнения. При сравнительном анализе показателей внутри подгруппы выявлено повышение эндотелина 1 в 1,30 раза ($P < 0,01$) и NO_2^- – в 1,15 раза ($P < 0,05$) в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром беременности. Значимых изменений в показателях $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ внутри подгруппы 2 выявлено не было ($P > 0,05$).

Таблица 8 – Показатели эндотелина 1 и метаболитов NO в периферической крови у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Ме (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Эндотелин 1, фмоль/мл	1,40 (1,09-2,04) P ₁ <0,0001	2,81 (1,11-2,98) P ₁₋₂ <0,0001	0,68 (0,48-1,23)
NO ₂ ⁻ / NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	89,3 (87,2-94,5) P ₁ <0,05	93,1 (89,1-99,6) P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	80,4 (74,3-89,5)
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	32,0 (30,0-35,0) P ₁ <0,01	27,5 (24,0-29,1) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	41,0 (32,7-47,5)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

При сравнительном анализе подгрупп выявлено, что показатели эндотелина 1 в подгруппе 2 во втором и в третьем триместрах беременности были в 2,34 раза (P <0,0001) и в 2 раза (P <0,0001) выше, NO₂⁻ – в 1,12 раза (P <0,05) и в 1,26 раза (P <0,01) ниже, чем в подгруппе 1 соответственно. Значимых изменений в показателях NO₂⁻ / NO₃⁻ между подгруппами 1 и 2 выявлено не было (P >0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменение функционального статуса эндотелия сосудов в обеих подгруппах связано с выраженностью воспалительного ответа, что подтверждается полученными корреляциями.

В обеих подгруппах выявлены высокие обратные корреляции в паре эндотелин 1 – NO₂⁻ (r = -0,87-(-0,62), P <0,01, соответственно в подгруппах 1 и 2). Меньшая по значению корреляция в подгруппе 2 указывала на возможное влияние других факторов в реализацию вазоактивной регуляции сосудов.

Дальнейший сравнительный анализ, проведенный в подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции, выявил высокую обратную корреляцию эндотелин 1 – IL-4 ($r = -0,87$, $P < 0,01$), умеренные корреляции эндотелин 1 – IgA ($r = -0,49$, $P < 0,01$), NO_2^- – IL-6 ($r = -0,49$, $P < 0,01$); умеренные прямые корреляции эндотелин 1 – TNF- α ($r = 0,57$, $P < 0,01$), эндотелин 1 – IL-2 ($r = 0,49$, $P < 0,01$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания корреляции менее разнообразны – высокая обратная корреляция эндотелин 1 – IL-4 ($r = -0,83$, $P < 0,01$), высокая прямая корреляция NO_2^- – IL-4 ($r = 0,80$, $P < 0,01$).

В подгруппе 2 корреляции более многочисленны и разнообразны по сравнению с подгруппой 1. Во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции выявлены прямые умеренные корреляции в парах эндотелин 1 – TNF- α ($r = 0,53$, $P < 0,01$), эндотелин 1 – IL-2 ($r = 0,41$, $P < 0,05$), NO_2^- – IgA ($r = 0,56$, $P < 0,01$); обратная высокая корреляция эндотелин 1 – IL-4 ($r = -0,81$, $P < 0,01$), умеренные обратные корреляции эндотелин 1 – IgA ($r = -0,65$, $P < 0,01$), NO_2^- – TNF- α ($r = -0,42$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности выявлены высокая прямая корреляция эндотелин 1 – IL-6 ($r = 0,78$, $P < 0,01$), умеренные прямые корреляции эндотелин 1 – TNF- α ($r = 0,69$, $P < 0,01$), NO_2^- – IgA ($r = 0,41$, $P < 0,05$); высокая обратная корреляция NO_2^- – IL-4 ($r = -0,72$, $P < 0,01$), умеренные обратные корреляции эндотелин 1 – IL-4 ($r = -0,79$, $P < 0,01$), эндотелин 1 – IgA ($r = -0,66$, $P < 0,01$), эндотелин 1 – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,41$, $P < 0,05$), NO_2^- – TNF- α ($r = -0,53$, $P < 0,01$), NO_2^- – IL-6 ($r = -0,56$, $P < 0,01$).

Таким образом, дисгаммаглобулемия и системная цитокинемия у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности сопряжена с эндотелиальной дисфункцией и нарушением вазоактивной регуляции фетоплацентраного комплекса. Системные воспалительные процессы во втором триместре беременности при ЦМВ инфекции приводят к развитию дисциркуляторных изменений и нарушению формирования

плаценты, что является причиной хронической плацентарной недостаточности.

3.4. Гормональный статус у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Результаты исследования гормонального статуса в подгруппах 1 и 2 в динамике представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Гормональный статус у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Ме (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Эстриол, нмоль/л	10,8 (9,2-23,5) P ₁ <0,0001	7,9 (6,8-15,5) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	15,3 (12,4-34,2)
Прогестерон, нмоль/л	93,3 (69,2-121,2) P ₁ <0,001	65,7 (54,7-86,2) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	115,0 (102,4-154,2)
Кортизол, нмоль/л	721,4 (612,6-810,5) P ₁ <0,0001	791,1 (714,8-872,3) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	517,3 (445,6-623,7)
ДЭАС, мкмоль/л	9,8 (5,9-13,8) P ₁ >0,05	5,6 (4,4-9,3) P ₁₋₂ <0,0001	11,4 (8,7-14,7)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Выявлено, что в подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции показатели эстриола были в 1,42 раза (P <0,0001), прогестерона – в 1,23 раза (P <0,05), ниже, кортизола – в 1,39 раза (P <0,0001) выше, чем в группе сравнения.

В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели эстриола были в 1,65 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,41 раза ($P < 0,0001$), ниже, кортизола – в 1,21 раза ($P < 0,01$) выше, чем в группе сравнения. Показатели дегидроэпиандростеронсульфата (ДЭАС) во втором и в третьем триместрах беременности значимо не изменялись ($P > 0,05$).

Сравнительный анализ внутри подгруппы выявил повышение показателей эстриола в 1,34 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,21 раза ($P < 0,01$), кортизола – в 1,28 раза ($P < 0,01$), снижение показателей ДЭАС – в 1,3 раза ($P < 0,01$) в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности.

Таблица 10 – Гормональный статус у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Ме (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Эстриол, нмоль/л	14,5 (11,2-30,0) $P_1 < 0,0001$	11,3 (9,3-20,2) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,01$	23,9 (18,9-40,2)
Прогестерон, нмоль/л	113,6 (93,7-149,7) $P_1 < 0,0001$	103,7 (88,4-121,4) $P_1 < 0,0001$ $P_2 > 0,05$	160,7 (122,6-224,0)
Кортизол, нмоль/л	922,1 (862,5-992,0) $P_1 < 0,01$	993,4 (891,5-1168,0) $P_{1-2} < 0,0001$	760,6 (715,6-834,8)
ДЭАС, мкмоль/л	7,5 (5,1-9,3) $P_1 > 0,05$	4,7 (3,6-6,2) $P_{1-2} < 0,0001$	9,3 (5,3-11,4)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

В подгруппе 2 в подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции показатели эстриола были в 1,4 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,75 раза ($P < 0,0001$), ДЭАС – в 2,03 раза ($P < 0,0001$) ниже, кортизола – в 1,53 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения.

В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели эстриола были в 2,11 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,54 раза ($P < 0,0001$), ДЭАС – в 1,97 раза ($P < 0,0001$) ниже, кортизола – в 1,31 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ внутри подгруппы выявил повышение показателей эстриола в 1,43 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,58 раза ($P < 0,0001$), кортизола – в 1,25 раза ($P < 0,01$), снижение показателей ДЭАС – в 1,2 раза ($P < 0,05$) в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности.

При сравнительном анализе подгрупп выявлено, что показатели эстриола в подгруппе 2 во втором и в третьем триместрах беременности были в 1,34 раза ($P < 0,01$) и в 1,28 раза ($P < 0,01$), ДЭАС – в 1,75 раза ($P < 0,0001$) и в 1,59 раза ($P < 0,0001$) ниже, кортизола – в 1,1 ($P < 0,05$) и в 1,59 ($P < 0,0001$) выше, чем в подгруппе 1 соответственно. Показатели прогестерона во втором триместре беременности были значимо ниже в 1,42 раза ($P < 0,01$) в подгруппе 2, чем в подгруппе 1. В третьем триместре беременности между подгруппами значимых различий в показателях прогестерона выявлено не было ($P > 0,05$).

Дальнейший сравнительный анализ между иммуно-гормональными показателями в группе сравнения в динамике показал прямые умеренные корреляции в парах прогестерон – IL-2, прогестерон – sIgA ($r = 0,41$, $P < 0,05$) соответственно во втором и в третьем триместрах беременности, что указывало на выраженное иммунологическое действие прогестерона, определяющее стабильность функционирования фетоплацентарного комплекса на протяжении всей беременности.

В подгруппах 1 и 2 во втором и в третьем триместрах беременности корреляции разнообразны и многочисленны, что указывало на напряженность в системе иммуно-гормональной и вазоктивной регуляции, как при обострении, так и в стадии ремиссии заболевания, выраженных в большей мере в подгруппе 2.

В подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции выявлены прямые умеренные корреляции эстриол – прогестерон ($r = 0,43$, $P < 0,05$), эстриол – ДЭАС ($r = 0,54$, $P < 0,01$), эстриол – кортизол ($r = 0,54$, $P < 0,01$), прогестерон – кортизол ($r = 0,57$, $P < 0,01$), кортизол – ДЭАС ($r = 0,41$, $P < 0,05$), кортизол – TNF- α ($r = 0,56$, $P < 0,01$), IFN- γ – кортизол ($r = 0,40$, $P < 0,05$), кортизол – эндотелин 1 ($r = 0,41$, $P < 0,05$), эстриол – sIgA ($r = 0,40$, $P < 0,05$), прогестерон – sIgA ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ДЭАС – sIgA ($r = 0,48$, $P < 0,01$), прогестерон – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,40$, $P < 0,05$), кортизол – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,50$, $P < 0,01$), кортизол – IL-2 ($r = 0,41$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции эстриол – TNF- α ($r = -0,53$, $P < 0,01$), прогестерон – TNF- α ($r = -0,45$, $P < 0,05$), ДЭАС – TNF- α ($r = -0,40$, $P < 0,05$), эстриол – IFN- γ ($r = -0,42$, $P < 0,05$), прогестерон – IFN- γ ($r = -0,46$, $P < 0,05$), ДЭАС – IFN- γ ($r = -0,40$, $P < 0,05$), кортизол – sIgA ($r = -0,59$, $P < 0,01$), ДЭАС – IgM ($r = -0,40$, $P < 0,05$), эстриол – ЦИК ($r = -0,50$, $P < 0,01$).

В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания количество корреляций снижалось, преобладали прямые корреляции, что указывало на стабилизацию инфекционного и воспалительного процессов в подгруппе в динамике. Выявлены прямые высокие корреляции в паре эстриол – sIgA ($r = 0,87$, $P < 0,01$), умеренные корреляции в парах эстриол – кортизол ($r = 0,60$, $P < 0,01$), прогестерон – ДЭАС ($r = 0,43$, $P < 0,05$), кортизол – ДЭАС ($r = 0,51$, $P < 0,01$), кортизол – TNF- α ($r = 0,65$, $P < 0,01$), кортизол – IL-6 ($r = 0,58$, $P < 0,01$), прогестерон – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,43$, $P < 0,05$), кортизол – TNF- α ($r = 0,65$, $P < 0,01$), обратная умеренная корреляция кортизол – sIgA ($r = -0,60$, $P < 0,01$).

В подгруппе 2 количество корреляций в динамике повышалось, что указывало на дестабилизацию иммуно-гормональных взаимоотношений, определяющих дисбаланс вазоактивных реакций и развитие дисциркуляторных нарушений в фетоплацентарном комплексе. Во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции выявлены прямая высокая корреляция прогестерон – sIgA ($r = 0,71$, $P < 0,01$), прямые

умеренные корреляции эстриол – прогестерон ($r = 0,53$, $P < 0,01$), эстриол – ДЭАС ($r = 0,40$, $P < 0,05$), прогестерон – ДЭАС ($r = 0,52$, $P < 0,01$), кортизол – IL-6 ($r = 0,49$, $P < 0,01$), прогестерон – IL-4 ($r = 0,46$, $P < 0,05$), эстриол – sIgA ($r = 0,51$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции эстриол – кортизол ($r = -0,48$, $P < 0,01$), кортизол – ЦИК ($r = -0,69$, $P < 0,01$), эстриол – TNF- α ($r = -0,64$, $P < 0,01$), прогестерон – TNF- α ($r = -0,66$, $P < 0,01$), ДЭАС – TNF- α ($r = -0,40$, $P < 0,05$), эстриол – IFN- γ ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ДЭАС – IFN- γ ($r = -0,40$, $P < 0,05$), эстриол – IL-2 ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ДЭАС – IL-2 ($r = -0,40$, $P < 0,05$), прогестерон – эндотелин 1 ($r = -0,47$, $P < 0,05$).

В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены прямые высокие корреляции эстриол – прогестерон ($r = 0,72$, $P < 0,01$), эстриол – кортизол ($r = 0,88$, $P < 0,01$), прогестерон – кортизол ($r = 0,85$, $P < 0,01$), прогестерон – sIgA ($r = 0,77$, $P < 0,01$), кортизол – TNF- α ($r = 0,80$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции эстриол – ДЭАС ($r = 0,40$, $P < 0,05$), прогестерон – ДЭАС ($r = 0,60$, $P < 0,01$), кортизол – ДЭАС ($r = 0,52$, $P < 0,01$), эстриол – sIgA ($r = 0,66$, $P < 0,01$), ДЭАС – sIgA ($r = 0,59$, $P < 0,01$), эстриол – NO₂⁻ ($r = 0,49$, $P < 0,01$), прогестерон – NO₂⁻ ($r = 0,55$, $P < 0,01$), ДЭАС – NO₂⁻ ($r = 0,47$, $P < 0,01$), кортизол – эндотелин 1 ($r = -0,59$, $P < 0,01$), кортизол – IL-6 ($r = 0,71$, $P < 0,01$), эстриол – IL-4 ($r = 0,5$, $P < 0,01$), прогестерон – IL-4 ($r = 0,63$, $P < 0,01$), ДЭАС – IL-4 ($r = 0,68$, $P < 0,01$), кортизол – IL-1 β ($r = 0,56$, $P < 0,01$), эстриол – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,66$, $P < 0,01$), прогестерон – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ДЭАС – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,40$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции эстриол – TNF- α ($r = -0,76$, $P < 0,01$), прогестерон – TNF- α ($r = -0,88$, $P < 0,05$), кортизол – sIgA ($r = -0,72$, $P < 0,01$), обратные умеренные корреляции эстриол – эндотелин 1 ($r = -0,56$, $P < 0,01$), прогестерон – эндотелин 1 ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ДЭАС – эндотелин 1 ($r = -0,68$, $P < 0,01$), кортизол – NO₂⁻ ($r = -0,59$, $P < 0,01$), эстриол – IL-6 ($r = -0,70$, $P < 0,01$), прогестерон – IL-6 ($r = -0,70$, $P < 0,01$), ДЭАС – IL-6 ($r = -0,60$, $P < 0,01$), кортизол – IL-6 ($r = -0,59$, $P < 0,01$), ДЭАС – TNF- α ($r = -0,51$,

$P < 0,01$), эстриол – IL-1 β ($r = -0,55$, $P < 0,01$), прогестерон – IL-1 β ($r = -0,51$, $P < 0,01$), кортизол – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,55$, $P < 0,01$).

Таким образом, у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности отмечается зависимое от степени выраженности иммунной реактивности организма развитие недостаточности продукции стресс-лимитирующих прогестерона и эстриола с повышением секреции стресс-реализующего кортизола и сохранением его высокого уровня в третьем триместре беременности, что поддерживает локальное воспаление и приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности.

3.5. Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Доплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока в подгруппах 1 и 2 в динамике представлены в таблицах 10-16.

Выявлено, что в подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции показатели систолодиастолического отношения (СДО), пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) в правой маточной артерии (ПМА) были соответственно в 1,26 раза ($P < 0,01$), в 1,52 раза ($P < 0,0001$) и в 1,23 раза ($P < 0,01$) выше, чем в группе сравнения. Показатели индексов СДО, ПИ и ИР в левой маточной артерии (ЛМА) были в 1,52 раза ($P < 0,0001$), в 1,87 раза ($P < 0,0001$) и в 1,39 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Показатели индексов СДО, ПИ и ИР в артерии пуповины (АП) статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$).

В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели индексов СДО, ПИ и ИР в ПМА были в 1,43 раза ($P < 0,0001$), в 1,77 раза ($P < 0,0001$) и в 1,44 раза ($P < 0,0001$), в ЛМА – в 1,48 раза ($P < 0,0001$), в 1,68 раза ($P < 0,0001$) и в 1,21 раза ($P < 0,01$) выше, чем в группе сравнения. Показатели индексов в АП и в СМА статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$ соответственно).

Сравнительный анализ внутри подгруппы выявил повышение показателей индексов СДО, ПИ и ИР в ЛМА в 1,15 раза ($P < 0,05$), в 1,21 раза ($P < 0,01$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$). Без динамики были показатели индексов кровотока в ПМА и в АП ($P > 0,05$ соответственно).

Полученные результаты исследований кровотока маточной артерии в подгруппе 1 свидетельствуют о повышении ее резистентности, что соответствует IA степени нарушений маточно-плацентарной гемодинамики.

В подгруппе 2 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции показатели индексов СДО, ПИ и ИР в ПМА были в 1,71 раза ($P < 0,0001$), в 2,01 раза ($P < 0,0001$) и в 1,48 раза ($P < 0,0001$), в ЛМА – в 1,66 раза ($P < 0,0001$), в 1,95 раза ($P < 0,0001$) и в 1,48 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Показатели индексов СДО, ПИ и ИР в АП были в 1,3 раза ($P < 0,0001$), в 1,17 раза ($P < 0,05$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) выше, чем в группе сравнения.

В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели индексов СДО, ПИ и ИР в ПМА были в 1,63 раза ($P < 0,0001$), в 1,98 раза ($P < 0,0001$) и в 1,54 раза ($P < 0,0001$), в ЛМА – в 1,58 раза ($P < 0,0001$), в 1,8 раза ($P < 0,0001$) и в 1,27 раза ($P < 0,01$) выше, чем в группе сравнения. Показатели индексов кровотока в АП были в 1,33 раза ($P < 0,0001$), в 1,3 раза ($P < 0,0001$) и в 1,11 раза ($P < 0,05$) выше, в СМА – в 1,32 раза ($P < 0,0001$), в 1,26 раза ($P < 0,0001$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ внутри подгруппы в динамике выявил снижение показателей индексов СДО, ПИ и ИР в ПМА в 1,19 раза ($P < 0,05$), в 1,16 раза ($P < 0,05$) и в 1,13 раза ($P < 0,05$), в ЛМА – в 1,17 раза ($P < 0,05$), в 1,14 раза ($P < 0,05$) и в 1,13 раза ($P < 0,05$), в АП – в 1,27 раза ($P < 0,0001$), в 1,18 раза ($P < 0,05$) и в 1,12 раза ($P < 0,05$) соответственно.

Следовательно, в подгруппе 2 формируются нарушения как в маточно-плацентарном, так и в плацентарно-плодовом кровотоке, что соответствует II степени нарушения гемодинамики. Изменения показателей кровотока СМА в

третьем триместре беременности могут быть следствием декомпенсации плодово-плацентарного кровообращения.

При сравнительном анализе подгрупп выявлено, что показатели индексов СДО, ПИ и ИР в ПМА в подгруппе 2 во втором и в третьем триместрах беременности были соответственно в 1,34 раза ($P < 0,0001$) и в 1,14 раза ($P < 0,05$), в 1,32 раза ($P < 0,0001$) и в 1,13 раза ($P < 0,05$), в 1,2 ($P < 0,01$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) выше, чем в подгруппе 1. Показатели СДО и ПИ в АП были в 1,21 раза ($P < 0,0001$) и в 1,34 раза ($P < 0,0001$), в 1,17 раза ($P < 0,05$) и в 1,21 раза ($P < 0,01$) выше, чем в подгруппе 1. Показатели индексов СДО, ПИ в СМА в подгруппе 2 в третьем триместре беременности были в 1,3 раза ($P < 0,0001$) и в 1,21 раза ($P < 0,0001$) ниже, чем в подгруппе 1. Значимых различий в показателях индексов СДО, ПИ и ИР в ЛМА между подгруппами 1 и 2 выявлено не было ($P > 0,05$).

Выявленные закономерности отражают выраженность нарушений маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока в подгруппе 2 в динамике.

Таблица 10 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в правой маточной артерии у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Ме (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	2,45 (2,35-3,46) $P_1 < 0,0001$	3,33 (2,51-4,12) $P_{1-2} < 0,0001$	1,95 (1,87-2,30)
ПИ, отн. ед.	0,99 (0,94-1,40) $P_1 < 0,01$	1,31 (1,03-1,82) $P_{1-2} < 0,0001$	0,65 (0,61-0,98)
ИР, отн. ед.	0,59 (0,57-0,71) $P_1 < 0,01$	0,71 (0,61-0,75) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,01$	0,48 (0,46-0,56)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 11 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в левой маточной артерии у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	2,80 (2,31-3,05) P ₁ <0,0001	3,05 (2,72-3,43) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	1,84 (1,73-2,25)
ПИ, отн. ед.	1,20 (0,89-1,31) P ₁ <0,0001	1,25 (1,07-1,41) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	0,64 (0,59-0,99)
ИР, отн. ед.	0,64 (0,56-0,67) P ₁ <0,0001	0,68 (0,63-0,72) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	0,46 (0,43-0,60)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 12 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в артерии пуповины у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	3,60 (3,18-4,02) P ₁ >0,05	4,36 (3,88-4,76) P ₁₋₂ <0,0001	3,35 (3,24-3,63)
ПИ, отн. ед.	1,22 (1,11-1,34) P ₁ >0,05	1,43 (1,29-1,53) P ₁₋₂ <0,05	1,22 (1,11-1,30)
ИР, отн. ед.	0,73 (0,69-0,74) P ₁ >0,05	0,77 (0,74-0,78) P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	0,71 (0,67-0,74)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 13 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в правой маточной артерии у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Ме (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	2,46 (2,21-2,87) P ₁ <0,0001	2,80 (2,44-3,27) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	1,72 (1,61-2,22)
ПИ, отн. ед.	1,01 (0,88-1,23) P ₁ <0,0001	1,13 (0,98-1,39) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	0,57 (0,51-0,87)
ИР, отн. ед.	0,59 (0,53-0,65) P ₁ <0,0001	0,63 (0,59-0,70) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	0,41 (0,39-0,54)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 14 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в левой маточной артерии у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Ме (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	2,44 (2,18-2,88) P ₁ <0,0001	2,61 (2,42-3,23) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	1,65 (1,58-2,13)
ПИ, отн. ед.	0,99 (0,89-1,24) P ₁ <0,0001	1,10 (0,96-1,38) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	0,61 (0,47-0,68)
ИР, отн. ед.	0,58 (0,53-0,65) P ₁ <0,01	0,61 (0,57-0,69) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	0,48 (0,36-0,51)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 15 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в артерии пуповины у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	2,55 (2,27-2,98) P ₁ >0,05	3,42 (3,14-4,20) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	2,57 (2,10-2,73)
ПИ, отн. ед.	0,95 (0,83-1,15) P ₁ >0,05	1,21 (1,06-1,38) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	0,93 (0,74-1,02)
ИР, отн. ед.	0,58 (0,55-0,67) P ₁ >0,05	0,69 (0,67-0,75) P ₁ <0,05 P ₂ <0,01	0,62 (0,52-0,68)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 16 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в среднемозговой артерии у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
СДО, отн. ед.	5,13 (4,50-5,30) P ₁ >0,05	3,95 (3,08-4,23) P ₁₋₂ <0,0001	5,20 (4,70-6,29)
ПИ, отн. ед.	1,79 (1,59-2,01) P ₁ >0,05	1,48 (1,25-1,57) P ₁₋₂ <0,0001	1,86 (1,64-1,89)
ИР, отн. ед.	0,79 (0,78-0,82) P ₁ >0,05	0,75 (0,67-0,76) P ₁₋₂ <0,05	0,81 (0,79-0,84)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Дальнейший сравнительный анализ между иммуно-гормональными, вазоактивными показателями и показателями маточно-плацентарно-плодового кровотока в группе сравнения во втором триместре беременности показал прямые умеренные корреляции в парах СДО ПМА – TNF- α ($r = 0,40$,

$P < 0,05$), СДО ПМА – IFN- γ ($r = 0,46$, $P < 0,05$), СДО АП – IL-6 ($r = 0,46$, $P < 0,05$), ПИ АП – IL-6 ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП – IL-6 ($r = 0,50$, $P < 0,01$), СДО ПМА – кортизол ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – кортизол ($r = 0,46$, $P < 0,05$), ИР ПМА – кортизол ($r = 0,40$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности выявлены прямые умеренные корреляции в парах СДО ПМА – TNF- α ($r = 0,44$, $P < 0,05$), СДО ПМА – IFN- γ ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ПИ АП – IL-6 ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ИР АП – IL-6 ($r = 0,42$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – прогестерон ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ЛМА – прогестерон ($r = 0,44$, $P < 0,05$), СДО АП – прогестерон ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – эстриол ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ЛМА – эстриол ($r = 0,40$, $P < 0,05$), что указывало на согласованность системы иммуно-гормональных механизмов регуляции и состояния кровотока в фетоплацентарном комплексе.

В подгруппах 1 и 2 выявлены многомерные корреляции в большей степени в третьем триместре беременности, чем во втором, а также в подгруппе 2, что указывало на сложность взаимосвязей, отражающих напряженность функционирования и дисциркуляторные расстройства фетоплацентарного комплекса.

В подгруппе 1 во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции были выявлены прямые высокие корреляции ПИ ПМА – IFN- γ ($r = 0,75$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IFN- γ ($r = 0,72$, $P < 0,01$), прямые умеренные корреляции ПИ ПМА – TNF- α ($r = 0,66$, $P < 0,01$), ИР ПМА – TNF- α ($r = 0,66$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – TNF- α ($r = 0,45$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – TNF- α ($r = 0,41$, $P < 0,05$), СДО ПМА – IL-1 β ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – IL-1 β ($r = 0,56$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IL-1 β ($r = 0,55$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IFN- γ ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – IL-2 ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IL-2 ($r = 0,60$, $P < 0,01$), СДО АП – IL-6 ($r = 0,63$, $P < 0,05$), ПИ АП – IL-6 ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ИР АП – IL-6 ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – эндотелин 1 ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА – эндотелин 1 ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – кортизол ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА – кортизол ($r = 0,64$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – кортизол ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – кортизол ($r = 0,48$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – кортизол (r

= 0,41, $P < 0,05$), ПИ ПМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,62$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,43$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,44$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции ПИ ПМА – IgA ($r = -0,66$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IgA ($r = -0,69$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IgA ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – IgA ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – IgA ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – эстриол ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ИР ПМА – эстриол ($r = -0,41$, $P < 0,05$), СДО ЛМА – эстриол ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – эстриол ($r = -0,44$, $P < 0,05$), ИР ЛМА – эстриол ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – прогестерон ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ИР ПМА – прогестерон ($r = -0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – прогестерон ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – прогестерон ($r = -0,41$, $P < 0,05$), ИР ЛМА – прогестерон ($r = -0,40$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены прямые высокие корреляции ПИ ЛМА – TNF- α ($r = 0,81$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – TNF- α ($r = 0,78$, $P < 0,01$), СДО АП – TNF- α ($r = 0,74$, $P < 0,01$), СДО ПМА – кортизол ($r = 0,74$, $P < 0,01$), ИР ПМА – кортизол ($r = 0,87$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – кортизол ($r = 0,72$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции СДО ПМА – TNF- α ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – TNF- α ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА – TNF- α ($r = 0,65$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – TNF- α ($r = 0,41$, $P < 0,05$), СДО ПМА – IL-6 ($r = 0,63$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – IL-6 ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ИР ПМА – IL-6 ($r = 0,58$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IL-6 ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – IL-6 ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – IL-6 ($r = 0,60$, $P < 0,01$), СДО АП – IL-6 ($r = 0,57$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – кортизол ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА – кортизол ($r = 0,64$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – кортизол ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – кортизол ($r = 0,48$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – кортизол ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,62$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,43$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,44$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции СДО ПМА – IgA ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – IgA ($r = -0,60$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IgA ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – IgA ($r = -0,41$, $P < 0,05$), СДО ПМА – эстриол ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ИР ПМА – эстриол ($r = -0,50$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – эстриол ($r = -0,40$,

$P < 0,05$), ПИ ЛМА – эстриол ($r = -0,41$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – прогестерон ($r = -0,62$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – прогестерон ($r = -0,67$, $P < 0,01$), СДО АП – прогестерон ($r = -0,69$, $P < 0,01$), ПИ АП – прогестерон ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ИР АП – прогестерон ($r = -0,49$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – ДЭАС ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА – ДЭАС ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – ДЭАС ($r = -0,54$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – ДЭАС ($r = -0,57$, $P < 0,01$), СДО АП – ДЭАС ($r = -0,54$, $P < 0,01$), ПИ АП – ДЭАС ($r = -0,53$, $P < 0,01$), ИР АП – ДЭАС ($r = -0,54$, $P < 0,01$).

В подгруппе 2 при обострении ЦМВ инфекции выявлены прямые высокие корреляции ПИ ПМА – TNF- α ($r = 0,75$, $P < 0,01$), ИР ПМА – TNF- α ($r = 0,70$, $P < 0,01$), СДО АП – IL-6 ($r = 0,87$, $P < 0,01$), ПИ АП – IL-6 ($r = 0,81$, $P < 0,01$), ИР АП – IL-6 ($r = 0,74$, $P < 0,01$), прямые умеренные корреляции СДО ПМА – TNF- α ($r = 0,41$, $P < 0,05$), СДО ЛМА – IL-1 β ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО АП – IL-1 β ($r = 0,53$, $P < 0,01$), ПИ АП – IL-1 β ($r = 0,51$, $P < 0,01$), ИР АП – IL-1 β ($r = 0,46$, $P < 0,05$), СДО ПМА – IFN- γ ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО АП – IFN- γ ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ПИ АП – IFN- γ ($r = 0,45$, $P < 0,05$), ИР АП – IFN- γ ($r = 0,51$, $P < 0,01$), СДО ПМА – IL-2 ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО ЛМА – IL-2 ($r = 0,57$, $P < 0,01$), СДО АП – IL-2 ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ПИ АП – IL-2 ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР АП – IL-2 ($r = 0,47$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – IL-6 ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – NO $_2^-$ ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ИР ПМА – NO $_2^-$ ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП – NO $_2^-$ ($r = 0,42$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – эндотелин 1 ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ИР ПМА – эндотелин 1 ($r = 0,61$, $P < 0,01$), ПИ АП – эндотелин 1 ($r = 0,40$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции СДО ПМА – IgA ($r = -0,74$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – IgA ($r = -0,88$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IgA ($r = -0,86$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – прогестерон ($r = -0,81$, $P < 0,01$), ИР ПМА – прогестерон ($r = -0,78$, $P < 0,01$), обратные умеренные корреляции ПИ ПМА – IL-4 ($r = -0,57$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IL-4 ($r = -0,61$, $P < 0,01$), СДО ПМА – sIgA ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – sIgA ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА – sIgA ($r = -0,51$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – sIgA ($r = -0,57$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – sIgA ($r = -0,40$, $P < 0,05$), СДО АП – sIgA ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ПИ АП – sIgA ($r = -0,59$, $P < 0,01$), ИР АП – sIgA ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ПИ ПМА – эстриол ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ИР ПМА – эстриол ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ИР ПМА – эстриол ($r = -0,63$, $P < 0,01$).

= -0,40, $P < 0,05$), СДО ПМА – ДЭАС ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ПИ ПМА – ДЭАС ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ИР ПМА – ДЭАС ($r = -0,55$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,42$, $P < 0,05$), ИР АП – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,43$, $P < 0,05$). В третьем триместре при ремиссии заболевания выявлены прямые высокие корреляции СДО ПМА – TNF- α ($r = 0,70$, $P < 0,01$), ИР ПМА – TNF- α ($r = 0,80$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – TNF- α ($r = 0,89$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – TNF- α ($r = 0,86$, $P < 0,01$), СДО АП – TNF- α ($r = 0,87$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IL-6 ($r = 0,71$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – IL-6 ($r = 0,81$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – IL-6 ($r = 0,79$, $P < 0,01$), СДО АП – IL-6 ($r = 0,74$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – эндотелин 1 ($r = 0,72$, $P < 0,01$), СДО ПМА – кортизол ($r = 0,71$, $P < 0,01$), ИР ПМА – кортизол ($r = 0,89$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – кортизол ($r = 0,83$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – кортизол ($r = 0,80$, $P < 0,01$), СДО АП – кортизол ($r = 0,77$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции СДО ЛМА – TNF- α ($r = 0,50$, $P < 0,01$), ПИ АП – TNF- α ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП – TNF- α ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ИР ПМА – IL-1 β ($r = 0,56$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – IL-1 β ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО ПМА – IL-6 ($r = 0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IL-6 ($r = 0,51$, $P < 0,01$), ПИ АП – IL-6 ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП – IL-6 ($r = 0,40$, $P < 0,01$), СДО ПМА – NO $_2^-$ ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА – NO $_2^-$ ($r = 0,51$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – NO $_2^-$ ($r = 0,52$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – NO $_2^-$ ($r = 0,51$, $P < 0,01$), СДО АП – NO $_2^-$ ($r = 0,46$, $P < 0,05$), ПИ АП – NO $_2^-$ ($r = 0,46$, $P < 0,01$), ИР АП – NO $_2^-$ ($r = 0,52$, $P < 0,01$), СДО ПМА – эндотелин 1 ($r = 0,47$, $P < 0,01$), ИР ПМА – эндотелин 1 ($r = 0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – эндотелин 1 ($r = 0,63$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – эндотелин 1 ($r = 0,66$, $P < 0,01$), СДО АП – эндотелин 1 ($r = 0,66$, $P < 0,01$), ПИ АП – эндотелин 1 ($r = 0,40$, $P < 0,01$), ИР АП – эндотелин 1 ($r = 0,49$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – кортизол ($r = 0,46$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции ПИ ЛМА – IL-4 ($r = -0,73$, $P < 0,01$), СДО ПМА – IgA ($r = -0,70$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IgA ($r = -0,72$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – IgA ($r = -0,85$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – IgA ($r = -0,85$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – IgA ($r = -0,80$, $P < 0,01$), СДО АП – IgA ($r = -0,79$, $P < 0,01$), ИР ПМА – эстриол ($r = -0,88$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – эстриол ($r = -0,79$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – эстриол ($r = -0,77$, $P < 0,01$), СДО АП – эстриол ($r = -0,72$,

$P < 0,01$), СДО ПМА – прогестерон ($r = -0,73$, $P < 0,01$), ИР ПМА – прогестерон ($r = -0,85$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – прогестерон ($r = -0,86$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – прогестерон ($r = -0,79$, $P < 0,01$), СДО АП – прогестерон ($r = -0,77$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – ДЭАС ($r = -0,87$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции СДО ПМА – IL-4 ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ИР ПМА – IL-4 ($r = -0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IL-4 ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – IL-4 ($r = -0,66$, $P < 0,01$), СДО АП – IL-4 ($r = -0,66$, $P < 0,01$), ПИ АП – IL-4 ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР АП – IL-4 ($r = -0,47$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – IgA ($r = -0,50$, $P < 0,01$), ПИ АП – IgA ($r = -0,44$, $P < 0,05$), ИР АП – IgA ($r = -0,47$, $P < 0,01$), СДО ПМА – эстриол ($r = -0,61$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – прогестерон ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ПИ АП – прогестерон ($r = -0,41$, $P < 0,05$), ИР АП – прогестерон ($r = -0,46$, $P < 0,05$), СДО ПМА – ДЭАС ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ИР ПМА – ДЭАС ($r = -0,52$, $P < 0,01$), СДО ЛМА – ДЭАС ($r = -0,54$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – ДЭАС ($r = -0,52$, $P < 0,01$), СДО АП – ДЭАС ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ПИ АП – ДЭАС ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ИР АП – ДЭАС ($r = -0,59$, $P < 0,01$), СДО ПМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,53$, $P < 0,01$), ИР ЛМА – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,48$, $P < 0,01$), СДО АП – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ПИ АП – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР АП – анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,41$, $P < 0,05$).

Таким образом, иммуно-гормональный дисбаланс, степень выраженности которого связана с уровнем анти-IgG к ЦМВ в динамике развития заболевания у беременных женщин, приводит к изолированным (компенсированным) или сочетанным (субкомпенсированным) нарушениям маточно-плацентарно-плодового кровотока, отражающих тяжесть плацентарной недостаточности и ее проявлений со стороны плода.

3.6. Ультразвуковая характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Ультразвуковые параметры состояния маточно-плацентарного комплекса в исследуемых подгруппах представлены в таблицах 17-18 и на рисунках 7-11.

В подгруппе 1 во втором и в третьем триместрах беременности одинаково часто выявлялся повышенный тонус матки у 28 (20 %) и у 23 (16,7 %) участниц исследования, гипоплазия плаценты – у 18 (13 %) соответственно ($P > 0,05$). Утолщение плаценты выявлялось одинаково часто в группе сравнения и в подгруппе 1 во втором и в третьем триместре беременности соответственно у 18 (13 %) и у 2 (5,7 %) участниц ($P > 0,05$). Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты) встречались одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности соответственно у 41 (29,7 %) и у 46 (33,3 %) участниц подгруппы ($P > 0,05$), что в 1,95 раза (95% ДИ: 1,54-2,53) и в 1,88 раза (95% ДИ: 1,52-3,32) чаще, чем в группе сравнения. В третьем триместре беременности одинаково часто выявлялись крупные кальцификаты и кисты у 9 (6,5 %) участниц ($P > 0,05$ соответственно). Ретрохориальная гематома выявлялась у 14 (10,1 %) участниц во втором триместре беременности, расширение межворсинчатого пространства – у 23 (16,7 %) в третьем триместре беременности. При оценке объема околоплодных вод в подгруппе 1 выявлено, что многоводие одинаково часто встречалось во втором и в третьем триместре беременности у 9 (6,7 %) и у 18 (13 %) участниц, олигогидроамнион – у 9 (6,7 %) и у 4 (2,9 %) ($P > 0,05$) соответственно.

В подгруппе 2 повышение тонуса матки одинаково часто выявлялось во втором и в третьем триместрах беременности у 9 (33,3 %) и у 7 (25,9 %) участниц исследования ($P > 0,05$). Риск развития данной патологии во втором триместре беременности был в 1,36 раза (95% ДИ: 1,04-1,8) выше, чем в

подгруппе 1. Утолщение плаценты выявлено у 12 (44,4 %) участниц, что в 2,34 раза (95% ДИ: 1,87-2,97) и в 1,97 раза (95% ДИ: 1,54-2,53) чаще, чем в группе сравнения и в подгруппе 1. Гипоплазия плаценты выявлена у 10 (37 %) участниц, что в 1,76 раза (95% ДИ: 1,37-2,26) чаще, чем в подгруппе 1. Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты) выявлялись одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности у 16 (59,2 %) и у 18 (66,7 %) участниц ($P > 0,05$). Риск развития патологии был в 1,79 раза (95% ДИ: 1,35-2,38) выше, чем в подгруппе 1 ($P < 0,05$). Крупные кальцификаты и кисты в плаценте в третьем триместре беременности выявлялись у 7 (25,9 %) и у 5 (18,5 %) участниц соответственно ($P > 0,05$), что в 1,78 раза (95% ДИ: 1,39-2,27) и в 1,57 раза (95% ДИ: 1,18-2,08) чаще, чем в подгруппе 1. Ретрохориальная гематома во втором триместре беременности выявлялась у 5 (18,5 %) участниц подгруппы 2, расширение межворсинчатого пространства – в третьем триместре беременности у 6 (22,2 %), что не значимо по сравнению с подгруппой 1 ($P > 0,05$ соответственно).

Таблица 17 – Ультразвуковые параметры состояния маточно-плацентарного комплекса во втором триместре беременности в исследуемых группах

Показатели	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Гипертонус матки	28	20	9	33,3	0	0	$P_2 < 0,05$
Утолщение плаценты	18	13	12	44,4	2	5,7	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Гипоплазия плаценты	18	13	10	37	0	0	$P_2 < 0,05$
Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты)	41	29,7	16	59,2	2	5,7	$P_{1-2} < 0,05$
Ретрохориальная гематома	14	10,1	5	18,5	0	0	$P_2 > 0,05$
Многоводие	9	6,7	4	14,8	0	0	$P_2 > 0,05$
Олигогидроамнион	9	6,7	7	25,9	0	0	$P_2 < 0,05$

Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

Многоводие одинаково часто выявлялось во втором и в третьем триместрах беременности у 7 (25,9 %) и у 5 (18,5 %) ($P > 0,05$). Частота выявления олигогидроамниона была одинаковой во втором и в третьем триместрах беременности соответственно у 7 (25,9 %) и у 6 (22,2 %) участниц, что в 1,78 раза (95% ДИ: 1,39-2,27) и в 1,97 раза (95% ДИ: 1,59-2,46) чаще, чем в подгруппе 1.

Таблица 18 – Ультразвуковые параметры состояния маточно-плацентарного комплекса в третьем триместре беременности в исследуемых группах

Показатели	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Гипертонус матки	23	16,7	7	25,9	0	0	$P_2 > 0,05$
Утолщение плаценты	18	13	12	44,4	2	5,7	$P_{1-2} < 0,05$
Гипоплазия плаценты	18	13	10	37	0	0	$P_2 < 0,05$
Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты)	46	33,3	18	66,7	2	5,7	$P_{1-2} > 0,05$
Крупные кальцификаты	9	6,5	7	25,9	0	0	$P_2 < 0,05$
Кисты	9	6,5	5	18,5	0	0	$P_2 < 0,05$
Расширение межворсинчатого пространства	23	16,7	6	22,2	0	0	$P_2 > 0,05$
Многоводие	18	13	5	18,5	0	0	$P_2 > 0,05$
Олигогидроамнион	4	2,9	6	22,2	0	0	$P_2 < 0,05$

Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

При ультразвуковом исследовании у плодов в третьем триместре беременности в подгруппах 1 и 2 выявлялись следующие особенности, определяющие высокий риск инфекционных фетопатий (Таблица 19). Вентрикуломегалия выявлялась одинаково часто у 5 (3,6 %) участниц подгруппы 1 и у 5 (18,5 %) участниц подгрупп 2. Риск развития патологии в

подгруппе 2 был в 1,8 раза (95% ДИ: 1,41-2,31) выше, чем в подгруппе 1. Гепатомегалия у плода была выявлена у 10 (1,2 %) участниц в подгруппе 1 и у 7 (18,5 %) участниц в подгруппе 2. Риск развития патологии в подгруппе 2 был в 3,04 раза (95% ДИ: 1,51-6,13) выше, чем в подгруппе 1. Пиелоктазия у плода была выявлена у 3 (2,2 %) участниц в подгруппе 1 и у 3 (11,1 %) – в подгруппе 2. Риск развития патологии в подгруппе 2 был в 1,78 раза (95% ДИ: 1,35-2,34) выше, чем в подгруппе 1. Задержка роста плода выявлена у 17 (63 %) у участниц в подгруппе 2.



Рисунок 7. Сонограмма плаценты. Основная группа. Второй триместр беременности. Обострение ЦМВ инфекции. Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты) в плаценте.



Рисунок 8. Сонограмма плаценты. Основная группа. Третий триместр беременности. Ремиссия заболевания. Увеличение мелких гиперэхогенных включений (кальцификаты) в плаценте.



Рисунок 9. Сонограмма плаценты. Основная группа. Второй триместр беременности. Обострение ЦМВ инфекции. Единичные крупные кальцификаты в плаценте.



Рисунок 10. Сонограмма плаценты. Основная группа. Третий триместр беременности. Ремиссия заболевания. Увеличение количества крупных кальцификатов в плаценте.



Рисунок 11. Сонограмма плаценты. Основная группа. Третий триместр беременности. Ремиссия заболевания. Участки расширения межворсинчатого пространства.

Таблица 19 – Ультразвуковые параметры состояния плода в исследуемых группах

Показатели	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Пиелюктазия	3	2,2	3	11,1	0	0	$P_2 < 0,05$
Гепатомегалия	10	7,2	7	25,9	0	0	$P_2 < 0,05$
Вентрикуломегалия	5	3,6	5	18,5	0	0	$P_2 < 0,05$
Замедленный рост и недостаточное развитие плода P05.0	0	0	17	63	0	0	
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.							

Дальнейший сравнительный анализ выявил прямую связь обострения ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с развитием ультразвуковых маркеров структурных нарушений фетоплацентарного комплекса в третьем триместре, более выраженных в подгруппе 2, чем в подгруппе 1.

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности сопряжено с прогрессирующим нарушением морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса, которое эхографически имеет признаки различной степени выраженности амнионита и плацентита, в критическом состоянии субкомпенсации отмечается увеличение частоты инфекционных фетопатий (пиелоктазия, гепатомегалия, венстрикуломегалия) и задержка роста плода.

ГЛАВА 4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ И ЕЁ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1. Некоторые иммуно-гормональные показатели в экстрактах плаценты у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

При исследовании иммуно-воспалительных реакций в плаценте основное внимание уделялось тем цитокинам, которые обладают выраженным противо-/ангиогенным и вазоактивным действием. Результаты анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели цитокинов в экстрактах плаценты у женщин исследуемых групп, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
TNF- α , пг/мл	48,1 (41,1-64,0) P ₁ <0,0001	60,9 (49,9-99,6) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	17,3 (14,2-36,1)
IL-1 β , пг/мл	62,5 (46,8-77) P ₁ <0,0001	76,0 (54,7-105,1) P ₁₋₂ <0,0001 P ₂ <0,05	22,2 (15,6-37,8)
IL-4, пг/мл	43,3 (23,5-49,4) P ₁ >0,05	29,0 (23,0-44,1) P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	35,3 (27,7-53,6)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

В подгруппе 1 показатели TNF- α в экстрактах плаценты были в 2,78 раза (P <0,0001), IL-1 β – в 2,81 раза (P <0,0001) выше, чем в группе сравнения.

В подгруппе 2 показатели TNF- α в экстрактах плаценты были в 3,56 раза ($P < 0,0001$), IL-1 β – в 3,42 раза ($P < 0,0001$) выше, IL-4 – в 1,22 раза ($P < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения.

При сравнении подгрупп выявлено, что в подгруппе 2 показатели TNF- α в экстрактах плаценты были в 1,27 раза ($P < 0,01$) и IL-1 β – в 1,22 раза ($P < 0,05$) выше, чем в подгруппе 1.

Показатели IL-4 в экстрактах плаценты в подгруппе 1 относительно группы сравнения, а также при сравнении значений внутри подгрупп, статистически значимо не различались ($P > 0,05$).

Вероятно, более выраженное нарушение плацентарной секреции цитокинов в подгруппе 2 усиливает воспалительное влияние на сосудистый эндотелий в плаценте, способствует развитию функциональных и циркуляторных нарушений фетоплацентарного комплекса.

Кроме того, сложная система местных провоспалительных цитокинов участвует в модуляции плацентарного гормоногенеза и взаимоотношения гормонов с системными иммунными реакциями.

Результаты исследования гормонов в экстрактах плаценты в анализируемых группах представлены в таблице 21.

Выявлено, что в подгруппе 1 показатели эстриола в экстрактах плаценты были в 2,23 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – и в 1,43 раза ($P < 0,001$), ДЭАС⁻ – в 1,45 раза ($P < 0,001$) ниже, кортизола – в 1,2 ($P < 0,0001$) выше, чем в подгруппе 1.

В подгруппе 2 показатели эстриола были в 2,81 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,58 раза ($P < 0,0001$), ДЭАС – в 1,92 раза ($P < 0,0001$) ниже, кортизола – в 1,3 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения.

При сравнительном анализе подгрупп выявлено, что показатели эстриола в подгруппе 2 были в 1,26 раза ($P < 0,01$), ДЭАС⁻ – в 1,32 раза ($P < 0,01$) ниже, кортизола – в 1,1 ($P < 0,05$) выше, чем в подгруппе 1. В показателях прогестерона значимых изменений выявлено не было ($P > 0,05$).

Таблица 21 – Гормональные показатели в экстрактах плаценты у женщин исследуемых групп, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Эстриол, нмоль/л	11,52 (9,0-26,4) P ₁ <0,0001	9,1 (7,2-18,3) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	25,6 (20,0-40,5)
Прогестерон, нмоль/л	111,0 (89,8-150,8) P ₁ <0,001	100,3 (85,6-119,1) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	158,5 (121,5-223,5)
Кортизол, нмоль/л	913,5 (841,7-992,5) P ₁ <0,0001	989,5 (889,2-1164,0) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	760,0 (711,5-837,0)
ДЭАС, мкмоль/л	5,3 (2,9-7,4) P ₁ <0,001	4,0 (3,0-5,2) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	7,7 (6,1-10,1)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Дальнейший сравнительный анализ между иммуно-гормональными показателями в группе сравнения показал прямые умеренные корреляции в паре эстриол – TNF- α ($r = 0,48$, $P < 0,01$), обратные умеренные корреляции в паре IL-1 β – IL-4 ($r = -0,55$, $P < 0,01$).

В подгруппе 1 повышалось число обратных умеренных корреляций эстриол – TNF- α ($r = -0,51$, $P < 0,01$), эстриол – кортизол ($r = -0,69$, $P < 0,01$), прогестерон – кортизол ($r = -0,40$, $P < 0,05$). Прямая умеренная корреляция была в паре кортизол – TNF- α ($r = 0,51$, $P < 0,01$). Увеличение числа обратных связей указывало на нарушение в системе иммуно-гормональной регуляции фетоплацентарного комплекса.

В подгруппе 2 выявлены прямые умеренные корреляции TNF- α – IL-1 β ($r = 0,56$, $P < 0,01$), кортизол – TNF- α ($r = 0,69$, $P < 0,01$), кортизол – IL-1 β ($r = 0,51$, $P < 0,01$), эстриол – IL-4 ($r = 0,47$, $P < 0,01$); обратные высокие корреляции в паре эстриол – TNF- α ($r = -0,70$, $P < 0,01$), обратные умеренные

корреляции TNF- α – IL-4 ($r = -0,68$, $P < 0,01$), эстриол – кортизол ($r = -0,63$, $P < 0,01$), кортизол – IL-4 ($r = -0,54$, $P < 0,01$), свидетельствующие о напряженности механизмов иммуно-гормональной регуляции фетоплацентрного комплекса, в результате чего плод не может адаптироваться к прогрессирующим изменениям в плаценте.

Обращает внимание наличие высоких прямых корреляций между системными и местными гормональными показателями в исследуемых группах ($r = 0,81-85$, $P < 0,01$).

Таким образом, выявленная изменчивость иммуно-гормональной регуляции в плаценте у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности характеризуется прогрессирующим нарушением основных адаптивных и компенсаторных механизмов, определяющих степень выраженности нарушений структурной организации плаценты и дисциркуляторных расстройств в исследуемых подгруппах.

4.2. Особенности органомерических показателей и структурной организации плаценты у беременных женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Анализ морфометрических показателей плаценты представлен в таблице 22.

В подгруппе 1 показатели массы плаценты были в 1,14 раза ($P < 0,05$), площади материнской поверхности – в 1,33 раза ($P < 0,0001$) ниже, чем в группе сравнения.

В подгруппе 2 показатели массы плаценты были в 1,26 раза ($P < 0,0001$), площади материнской поверхности – в 1,53 раза ($P < 0,0001$) ниже, чем в группе сравнения.

При сравнении подгрупп показатели массы плаценты были в 1,11 раза ($P < 0,05$), площади материнской поверхности – в 1,15 раза ($P < 0,01$) ниже в подгруппе 2, чем в подгруппе 1.

Показатели плодово-плацентарного коэффициента относительно группы сравнения в подгруппах 1 и 2, между показателями подгрупп статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$).

Снижение органомерических показателей плаценты в подгруппе 2 могло быть связано с более выраженным напряжением механизмов компенсации во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции и возможностью их срыва при прогрессировании локальных воспалительных процессов в третьем триместре беременности в период ремиссии заболевания.

Таблица 22 – Органомерические показатели плаценты у женщин исследуемых групп, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Масса плаценты, г	431,5 (378,0-501,5) P ₁ <0,05	390,0 (373,7-401,2) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	493,0 (432,5-512,5)
Площадь материнской поверхности плаценты, см ²	214,0 (198,0-265,7) P ₁ <0,0001	186,0 (165,5-234,0) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,01	284,5 (250,7-341,0)
Плодово-плацентарный коэффициент	0,14 (0,13-0,15) P ₁ >0,05	0,14 (0,13-0,14) P ₁₋₂ >0,05	0,14 (0,13-0,15)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Следует отметить, что динамика органомерических показателей плаценты в подгруппах является отражением структурных изменений плаценты и ее сосудистого русла.

Оценка изменений гистологической структуры сосудистого русла плаценты в исследуемых группах представлена на рисунках 12-40.

В группе сравнения в артериях и венах хориальной пластинки и стволовых ворсинах I и II порядка преобладали эндотелиоциты с нормальной гистологической структурой (Рисунок 12). В просвете артерий обнаруживались эритроциты и единичные лимфоидные клеточные элементы. В венах определялась единичная десквамация эндотелиоцитов с четкой визуализацией гладкомышечных клеток, в просвете отсутствовали скопления клеток крови (Рисунок 15). Стволовые ворсины I и II порядка, промежуточные дифференцированные и терминальные ворсины были покрыты эпителием с небольшими скоплениями эритроцитов в межворсинчатом пространстве. В строме стволовых ворсин выявлялось умеренное количество кислых гликозаминогликанов (Рисунок 18). В просвете венул и капилляров промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин отмечалось умеренное количество эритроцитов (Рисунок 19).

В подгруппе 1 относительно группы сравнения в просвете артерий хориальной пластинки (Рисунок 13) и стволовых ворсинах I и II порядка (Рисунок 19, 20) выявлялись участки десквамации и скопления мелких агрегатов эритроцитов, единичные лейкоциты, а также умеренно отечная трансформация и пикноз ядер эндотелиоцитов. Встречались единичные участки оголения базальной мембраны интимы кровеносных сосудов. В просвете вен выявлялись скопления эритроцитов, единичные лейкоциты, умеренный отек и гиперхромия ядер, десквамация эндотелиоцитов (Рисунок 16, 22). Встречались ограниченные участки оголения базальной мембраны интимы кровеносных сосудов и лейкоциты в венозной стенке.

В подгруппе 2 по сравнению с подгруппой 1 часто выявлялись воспалительные изменения и утолщение мышечной оболочки артерии хориальной пластинки плаценты (артериит) (Рисунок 14). В просвете вены повышалось количество десквамированных эндотелиоцитов, а также количество лейкоцитов, мигрирующих в сосудистую стенку (Рисунок 17). В артериях стволовых ворсин I и II порядка часто выявлялись агрегаты

эритроцитов, лейкоциты и пристеночные тромбы. Повышалась частота обнаружения отека эндотелиальных клеток, вызывающая смещение и гиперхромия ядер, сужение просвета сосудов (Рисунок 21, 23). Встречались участки гиперплазии и десквамации эндотелиоцитов. В просвете вен хориальной пластины и стволовых ворсин I и II порядка выявлялись видоизмененные эндотелиоциты, лейкоциты, агрегаты эритроцитов и пристеночные тромбы (Рисунок 22). Просвет вен был расширен (Рисунок 23), идентифицировался выраженный отек и десквамация эндотелиоцитов, гиперхромия и пикноз ядер (Рисунок 24). Выявлялись более крупные участки оголения базальной мембраны. В стенке вены и в прилежащей к ней строме обнаруживались скопления лимфоцитов и нейтрофилов (Рисунок 24). В просвете вен с пристеночными тромбами в стенке сосуда часто обнаруживалась пролиферация эндотелия, скопления лейкоцитов, а также морфологические признаки флебита. Процесс тромбообразования характеризовался врастанием соединительной ткани в тромб и образованием каналов, выстланных эндотелием (стадия канализации тромба. Часто обнаруживались участки кальцификации стенки вены и обтурирующего её просвет тромба (Рисунок 25). В центральной части вены, а также между тромбом и стенкой сосуда определялось свободное пространство, указывающее на процесс реканализации тромба. Изменения венозного русла стволовых ворсин I и II порядка, увеличение коллагеновых волокон и накопление кислых гликозаминогликанов в окружающей их строме (Рисунок 26, 27) способствовали нарушению тока крови в дистально расположенных отделах ворсинчатого дерева. Часто обнаруживались стволовые ворсины с пролиферацией синцитиотрофобласта, замещением синцитиотрофобласта фибриноидом и редукцией кровеносного русла (Рисунок 28, 29). В некоторых промежуточных ворсинах отмечалось расширение просвета сосудов и увеличение коллагеновых волокон (Рисунок 30), определялся отек стромы и инфильтрация лимфоцитами (Рисунок 31, 32). Промежуточные ворсины имели неправильную форму с рыхлой стромой, отмечалось участки

пролиферации синцитиотрофобласта (Рисунок 33, 34). В промежуточных ворсинах были отмечены признаки облитерации кровеносного сосуда кальцификатом и кальцификация стромы (Рисунок 35). Обращало внимание и наличие гиперхромии ядер клеток цитотрофобласта (Рисунок 36). Терминальные ворсины были с резко выраженным полнокроем (Рисунок 37). В строме бессосудистых ворсин отмечалось избыточное количество коллагеновых волокон, часто были окружены вневорсинчатым фибриноидом (Рисунок 38). В зоне облитерации капилляров и в строме терминальных ворсин выявлялось накопление кислых гликозаминогликанов (Рисунок 39). Резко повышалось количество синцитиокапиллярных мембран и эритроцитов в межворсинчатом пространстве (Рисунок 40).

Морфологические изменения ворсин плаценты в исследуемых группах представлены в таблицах 23-24. При гистологическом исследовании микропрепаратов плаценты в подгруппе 1 общее количество ворсин с диаметром 60-90 мкм было в 1,15 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения (Таблица 23). В количестве ворсин с диаметром 30-60 мкм и с диаметром 90 и более мкм статистически значимых изменений выявлено не было ($P > 0,05$). Также отсутствовали изменения в структурной организации ворсин: площадь синцитиотрофобласта, соединительнотканной стромы, сосудов и межворсинчатого пространства были без изменений ($P > 0,05$).

Вместе с тем обращало внимание повышение количества синцитиальных почеч в 2 раза ($P < 0,0001$), площади межворсинчатого фибриноида в 2 раза ($P < 0,0001$) и фибриноидного изменения стромы в 3 раза ($P < 0,0001$) относительно группы сравнения, что могло указывать на расстройство кровообращения. Количество терминальных бессосудистых ворсин было в 4,18 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Различий в капилляризации ворсин выявлено не было ($P > 0,05$). Количество ворсин с сохранным синцитиотрофобластом было в 1,76 раза ($P < 0,01$) ниже, с частичной десквамацией – в 1,49 раза ($P < 0,05$) и с тотальной десквамацией – в 3 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Количество ворсин с

одной синцитиокапиллярной мембраной было в 1,4 раза ($P < 0,01$) ниже, с 3 синцитиокапиллярными мембранами – в 3 раза ($P < 0,05$) выше, чем в группе сравнения, что может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на усиление обменных процессов в системе мать - плод.

Таблица 23 – Морфологические изменения ворсин плаценты у женщин исследуемых групп, Me (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Диаметр ворсин (мкм)			
30-60	25,5 (15,0-40,0)	14,0 (10,0-24,5)	19,5 (16,7-24,0)
60-90	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05; P_2 < 0,01$	
90 и более	61,0 (51,5-72,5)	62,5 (58,0-75,0)	70,0 (65,7-74,2)
	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,05; P_2 > 0,05$	
	12,0 (6,7-18,2)	14,5 (9,7-28,2)	10,0 (7,7-12,0)
	$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,01; P_2 > 0,05$	
Площадь (%) соединительнотканной стромы	33,5 (26,5-40,0) $P_1 > 0,05$	33,0 (25,7-38,2) $P_{1-2} > 0,05$	32,0 (28,0-38,2)
синцитиотрофобласта	20,0 (13,7-29,2) $P_1 > 0,05$	11,0 (7,0-16,2) $P_{1-2} < 0,0001$	27,5 (28,0-38,2)
сосудов	8,5 (4,7-12,0) $P_1 > 0,05$	14,0 (7,7-18,0) $P_1 < 0,05; P_2 < 0,01$	10,0 (8,0-12,0)
синцитиальных почек	2,0 (1,0-3,0) $P_1 < 0,0001$	1,0 (1,0-2,0) $P_1 > 0,05; P_2 < 0,05$	1,0 (1,0-2,0)
межворсинчатого пространства	26,0 (19,7-32,5) $P_1 > 0,05$	28,5 (21,7-30,2) $P_{1-2} > 0,05$	23,0 (20,0-24,2)
межворсинчатого фибриноида	2,0 (1,0-3,0) $P_1 < 0,0001$	3,0 (2,0-4,0) $P_1 < 0,0001; P_2 < 0,01$	1,0 (1,0-1,0)
фибриноидного изменения стромы	3,0 (1,7-3,0) $P_1 < 0,0001$	4,0 (2,0-5,0) $P_1 < 0,0001; P_2 < 0,01$	1,0 (1,0-2,0)
Кальцификаты (%)	1,5 (0,5-2,0)	2,0 (1,0-3,0) $P_2 < 0,01$	0
Псевдонекрозы (%)	1,0 (1,0-2,0)	3,5 (2,0-4,0) $P_2 < 0,01$	0

Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

В подгруппе 2 структурные изменения в плаценте были выраженнее и характеризовались повышением числа ворсин с диаметром 90 и более мкм в 1,45 раза ($P < 0,01$), снижением ворсин с диаметром 60-90 мкм в 1,12 раза ($P < 0,05$) относительно группы сравнения (Таблица 23). Количество ворсин с диаметром 30-60 мкм статистически значимо не изменялось ($P > 0,05$). В строме отечных ворсин повышалось количество фибробластов, коллагеновых волокон, кислых гликозаминогликанов, выявлялись участки лейкоцитарной инфильтрации. Часто преобладали незрелые промежуточные ворсины, что указывало на диссоциированное созревание хориона. Площадь синцитиотрофобласта в ворсинах была в 2,5 раза ($P < 0,0001$) ниже, сосудов – в 1,4 раза выше ($P < 0,05$), чем в группе сравнения. Площадь соединительнотканной стромы и синцитиальных почек статистически значимо не изменялась ($P < 0,05$). Площадь межворсинчатого фибриноида была в 3 раза ($P < 0,0001$) и фибриноидного изменения стромы в 4 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Выявленные изменения указывали на выраженные воспалительные, инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в плаценте. Количество терминальных бессосудистых ворсин было в 8,53 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Количество ворсин с 1-3 капиллярами было в 1,96 раза ($P < 0,01$) выше, с 4-6 капиллярами – в 1,48 раза ($P < 0,05$), с 7-10 капиллярами – 2,2 раза ($P < 0,01$), 10 и более капилляров – 2 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения. Количество ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом было в 2,42 раза ($P < 0,0001$) ниже, с частичной десквамацией – в 2,42 раза ($P < 0,0001$) и тотальной десквамацией – в 3 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения. Общее количество ворсин с синцитиокапиллярными мембранами было в 2,46 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения. Вполне вероятно, что данный процесс является отражением формируемой субкомпенсации со стороны сосудистого русла плаценты в ответ на развитие хронического очага воспаления на фоне иммуно-гормонального дисбаланса.

При сравнении подгрупп выявлено снижение количества ворсин диаметром 30-60 мкм в подгруппе 2 в 1,82 раза ($P < 0,01$), количество ворсин с диаметром 60-90 мкм и с диаметром 90 и более мкм статистически значимо не изменялось по сравнению с подгруппой 1 ($P > 0,05$). Площадь синцитиотрофобласта в ворсинах была в 1,81 раза ($P < 0,0001$) ниже, сосудов – в 1,65 раза ($P < 0,01$) и синцитиальных почек – в 2 раза ($P < 0,05$) выше, чем в подгруппе 1. Площадь соединительнотканной стромы и межворсинчатого пространства статистически значимо не изменялись ($P < 0,05$). Площадь межворсинчатого фибриноида была в 1,5 раза ($P < 0,01$), фибриноидного изменения стромы – в 1,33 раза ($P < 0,01$), количество кальцификатов – в 1,33 раза ($P < 0,01$), псевдонекрозов – в 3,5 раза ($P < 0,01$) выше, чем в подгруппе 1. Количество терминальных бессосудистых ворсин было в 2 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в подгруппе 1. Количество ворсин с 1-3 капиллярами было в 1,85 раза ($P < 0,01$) выше, с 7-10 капиллярами – в 1,85 раза ($P < 0,01$), 10 и более капилляров – в 1,67 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в подгруппе 1.

Количество ворсин с сохранным синцитиотрофобластом было в 1,54 раза ($P < 0,01$) ниже, с частичной десквамацией – в 1,63 раза ($P < 0,01$) выше, чем в подгруппе 1. Общее количество ворсин с синцитиокапиллярными мембранами было в 2 раза ($P < 0,01$) ниже, с одной синцитиокапиллярной мембраной – в 1,3 раза ($P < 0,01$), с 2 – в 1,69 раза ($P < 0,01$), с 3 – в 2,72 раза ($P < 0,01$) выше, чем в подгруппе 1. Выявленные внутригрупповые изменения в структурной организации плаценты свидетельствуют о напряженности механизмов иммуно-гормональной компенсации в подгруппе 2 в ответ на воспаление.

Таблица 24 – Морфологические изменения терминальных ворсин плаценты у женщин исследуемых групп (%), Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Терминальные ворсины бессосудистые	7,1 (4,6-9,5) P ₁ <0,0001	14,5 (5,0-19,2) P ₁ <0,0001; P ₂ <0,01	1,7 (1,0-3,7)
1-3 капилляра	27,0 (17,5-51,2) P ₁ >0,05	50,0 (22,6-75,0) P ₁₋₂ <0,01	25,5 (18,4-32,8)
4-6 капилляра	39,0 (20,0-52,0) P ₁ >0,05	29,1 (13,5-50,5) P ₁ <0,05; P ₂ >0,05	43,2 (36,9-50,7)
7-10 капилляров	18,5 (15,7-25,0) P ₁ >0,05	10,0 (5,0-20,7) P ₁₋₂ <0,01	22,0 (18,4-29,3)
10 и более капилляров	5,0 (4,0-10,0) P ₁ >0,05	3,0 (2,0-5,2) P ₁₋₂ <0,01	6,0 (3,7-11,0)
Синцитиокапиллярные мембраны			
общее количество	24,5 (20,0-31,2) P ₁ >0,05	12,0 (10,0-22,5) P ₁₋₂ <0,0001	29,5 (21,7-44,2)
1	58,5 (37,0-74,0) P ₁ <0,01	75,5 (55,2-86,7) P ₁ >0,05; P ₂ <0,01	82,0 (63,7-88,2)
2	39,0 (24,7-57,0) P ₁ >0,05	23,0 (12,2-43,2) P ₁ >0,05; P ₂ <0,01	29,5 (21,7-44,5)
3	3,0 (2,0-6,2) P ₁ <0,05	1,0 (1,0-3,0) P ₁ >0,05; P ₂ <0,01	1,0 (1,0-2,0)
Синцитиотрофобласт сохранен	39,5 (24,5-76,2) P ₁ <0,01	25,5 (10,0-45,7) P ₁ <0,0001; P ₂ <0,01	69,5 (59,0-78,2)
частичная десквамация	48,0 (19,7-72,0) P ₁ <0,05	71,5 (44,7-86,5) P ₁ <0,0001; P ₂ <0,01	29,5 (19,7-39,2)
тотальная десквамация	6,0 (4,0-8,0) P ₁ <0,0001	6,0 (2,0-8,5) P ₁ <0,0001; P ₂ >0,05	2,0 (1,0-4,0)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

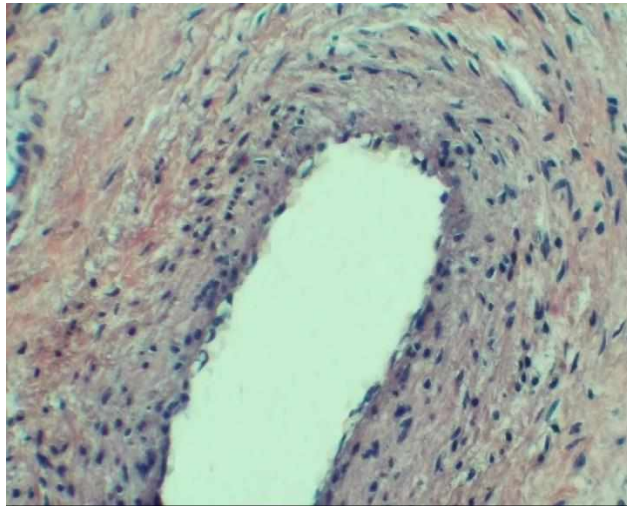


Рисунок 12. Плацента. Хориальная пластинка. Группа сравнения. Уплотнение эндотелиальных клеток и единичные десквамированные эндотелиоциты. Определяются гладкомышечные клеточные элементы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

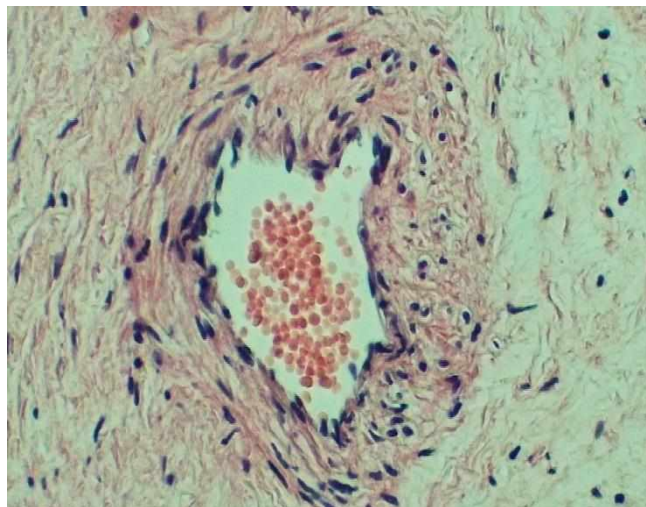


Рисунок 13. Плацента. Хориальная пластинка. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 1). В просвете артерии определяются скопления эритроцитов. Частичная десквамация эндотелиоцитов. Утолщение стенки кровеносного сосуда, в которой определяются единичные лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

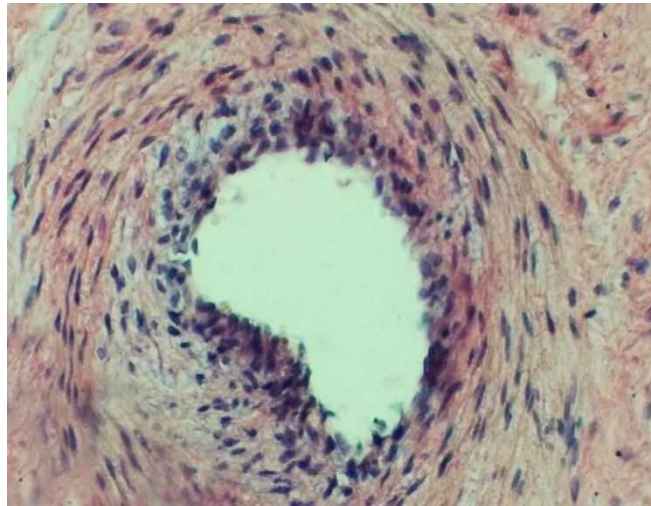


Рисунок 14. Плацента. Хориальная пластинка. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). В артерии отмечается гиперплазия эндотелиальных клеток. Скопление лейкоцитов в мышечной оболочке (артериит). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

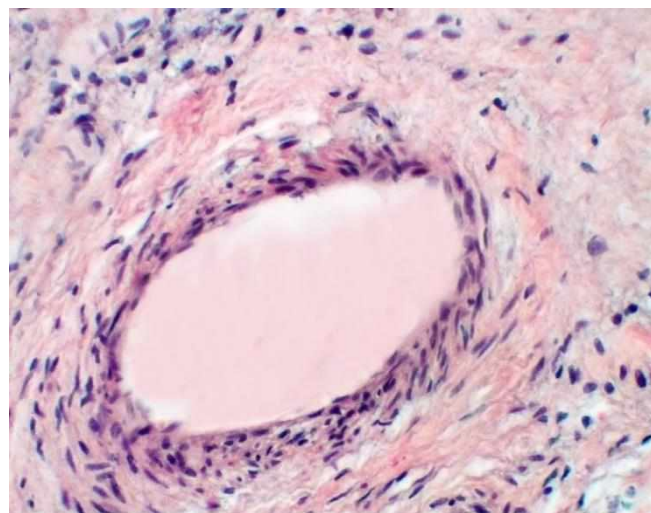


Рисунок 15. Плацента. Хориальная пластинка. Группа сравнения. Уплотнение эндотелия в вене. Единичная десквамация клеток эндотелия. Четкая визуализация гладкомышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

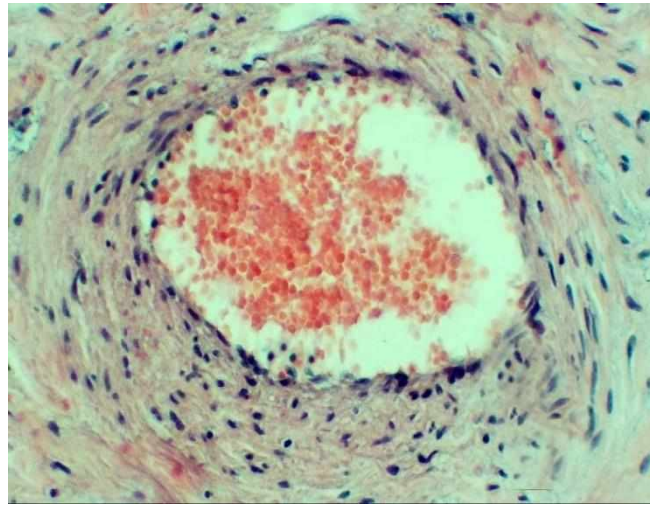


Рисунок 16. Плацента. Хориальная пластинка. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 1). В просвете вены определяются скопления эритроцитов. Частичная десквамация эндотелиоцитов и единичные лейкоциты. В стенке кровеносного сосуда отмечается дезорганизация гладкомышечных клеточных элементов и скопления лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

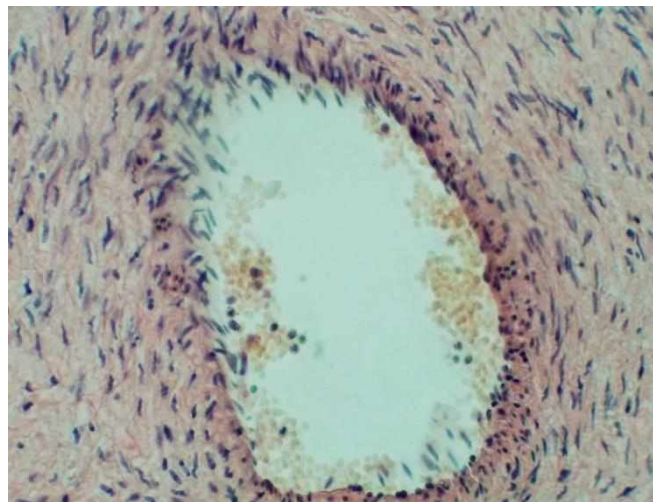


Рисунок 17. Плацента. Хориальная пластинка. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). В просвете вены четко контурируются скопления эритроцитов, лейкоцитов и десквамированные клетки эндотелия. В стенке кровеносного сосуда выявляются скопления лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

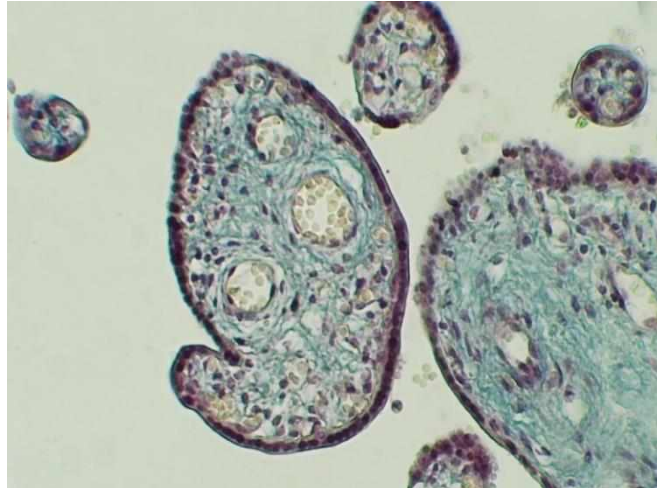


Рисунок 18. Плацента. Группа сравнения. Стволовая ворсина с сохраненным синцитиотрофобластом, небольшими скоплениями эритроцитов в просвете сосудов и отсутствием десквамации эндотелиоцитов. В строме определяется умеренное количество кислых гликозаминогликанов. Окраска альциановым синим по Сиддмену. Увеличение $\times 300$.

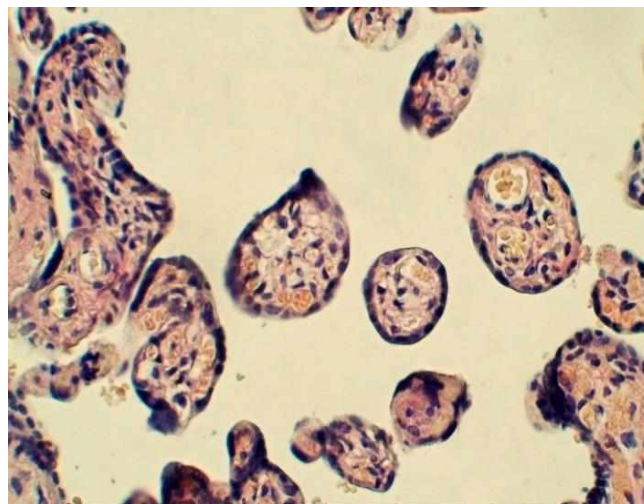


Рисунок 19. Плацента. Группа сравнения. Терминальные и промежуточные дифференцированные ворсины с сохраненным синцитиотрофобластом. Умеренное количество эритроцитов в просвете венул и капилляров с сохраненным эндотелием. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

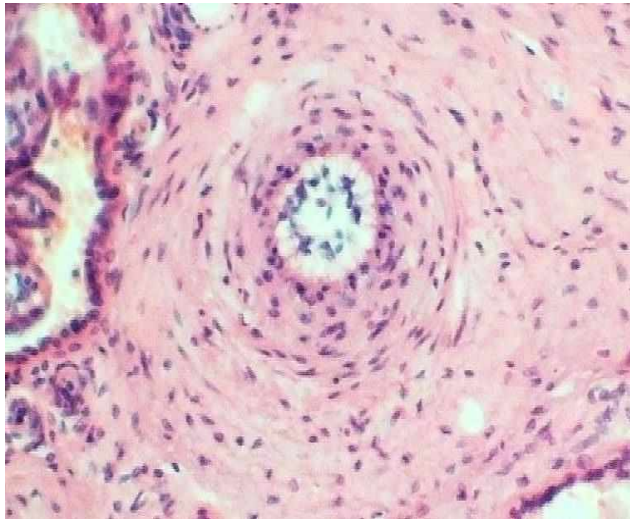


Рисунок 20. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 1). Сужение просвета артерии в результате отёка эндотелия и смещения его ядра. Увеличение числа лейомиоцитов и утолщение сосудистой стенки артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

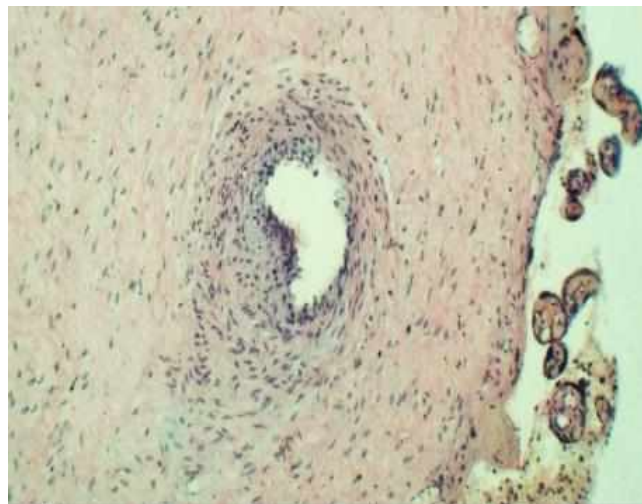


Рисунок 21. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). В артерии наблюдается гиперплазия эндотелия и лейкоциты в стенке сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

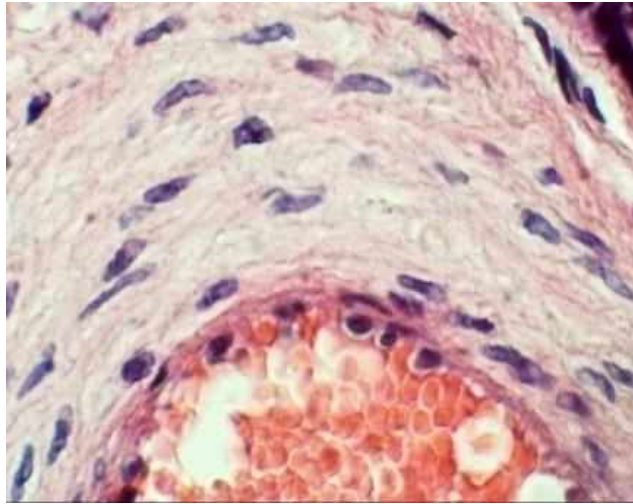


Рисунок 22. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 1). В вене отмечается гиперхромия ядер и отек эндотелия. Резко выраженное полнокровие и агрегация эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

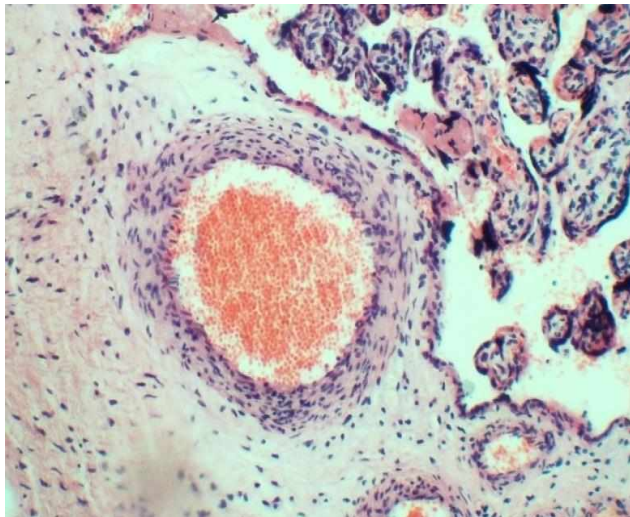


Рисунок 23. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Скопление лимфо-нейтрофильных клеточных элементов в стенке сосуда (флебит). Резко выраженное полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

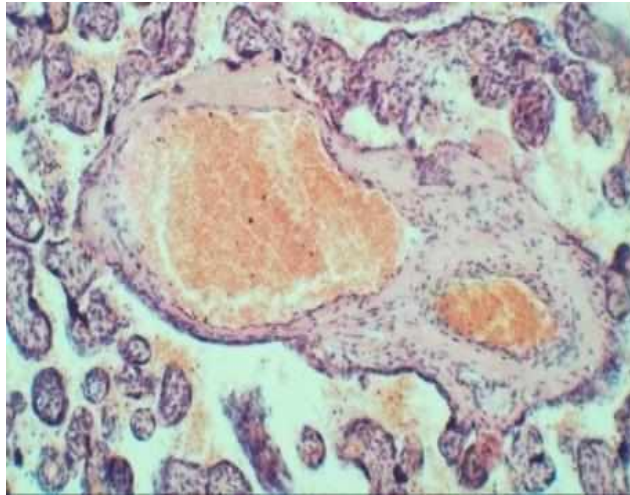


Рисунок 24. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Расширение просвета вены и сужение просвета артерии в стволовой ворсине. Резко выраженное полнокровие и агрегация эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

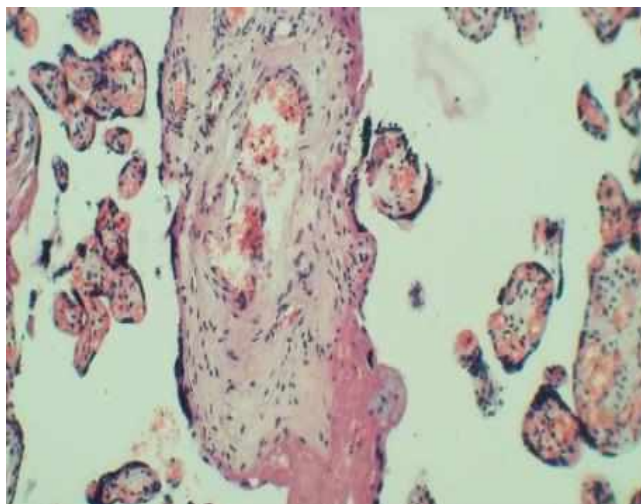


Рисунок 25. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). В вене отмечается десквамация эндотелия и тромбы в её просвете. Лейкоциты в строме ворсины. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

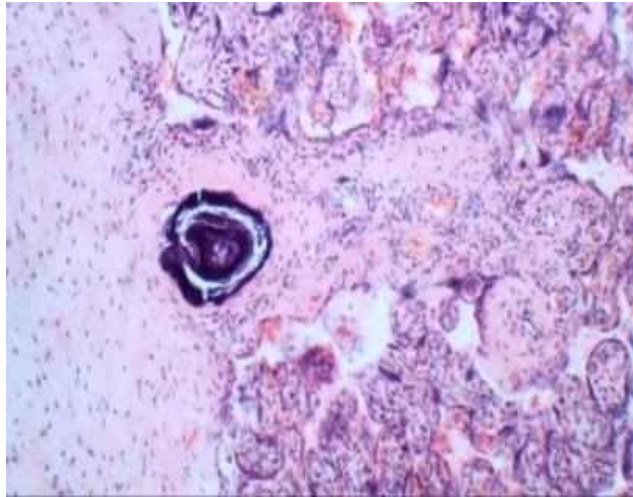


Рисунок 26. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Кальцификация стенки вены и обтурирующего просвет тромба. В центральной части вены, а также между тромбом и стенкой сосуда выявляется свободное пространство. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

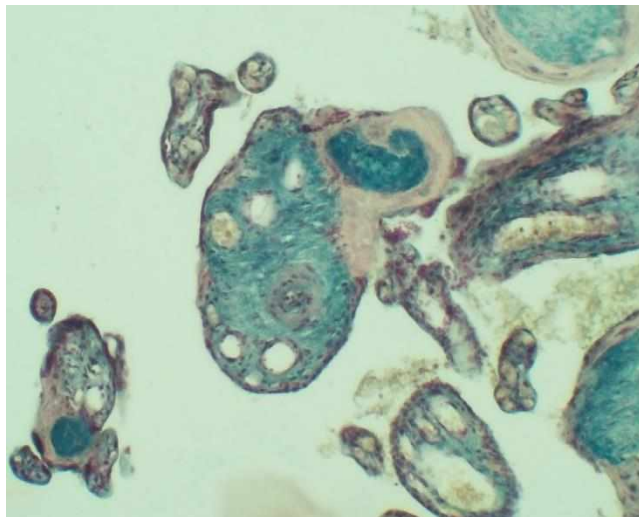


Рисунок 27. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Частичная облитерация просвета артерии и избыточное накопление кислых гликозаминогликанов. Окраска альциановым синим по Стивдмену. Увеличение $\times 300$.



Рисунок 28. Плацента. Стволовая ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Отмечается пролиферация синцитиотрофобласта, полнокровие сосудов и рыхлая строма. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

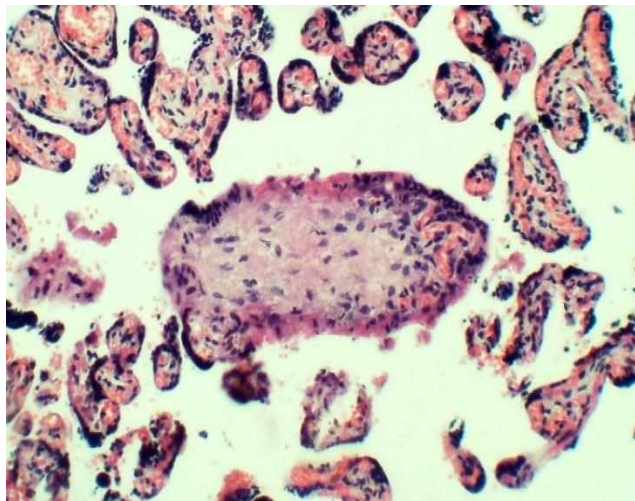


Рисунок 29. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Стволовая ворсина. Редукция кровеносного русла, увеличение лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов в строме на фоне фибриноидной дегенерации синцитиотрофобласта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

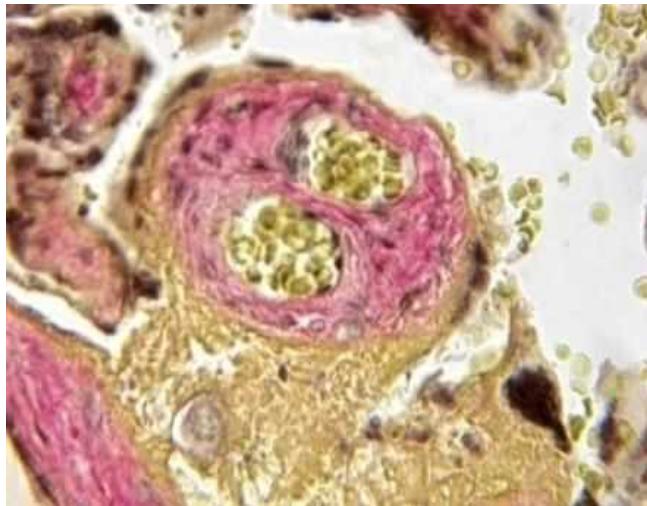


Рисунок 30. Плацента. Промежуточная ворсина. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Расширение просвета сосудов и увеличение коллагеновых волокон в строме. Окраска по ван Гизону. Увеличение $\times 600$.

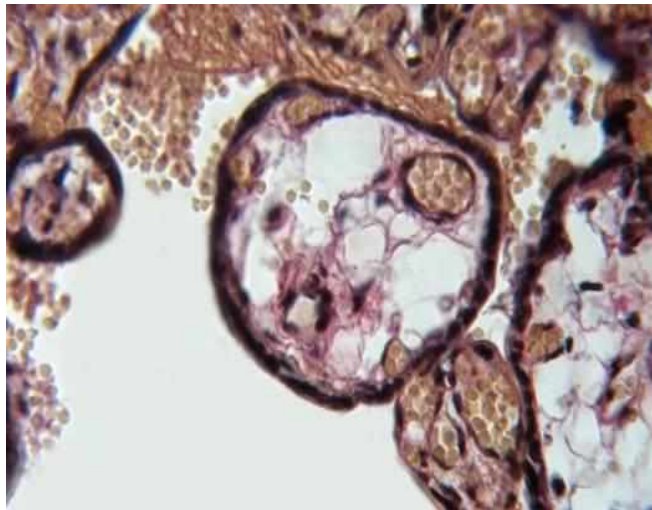


Рисунок 31. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Промежуточная ворсина с отеком стромы, агрегацией эритроцитов в просвете капилляра. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 600$.

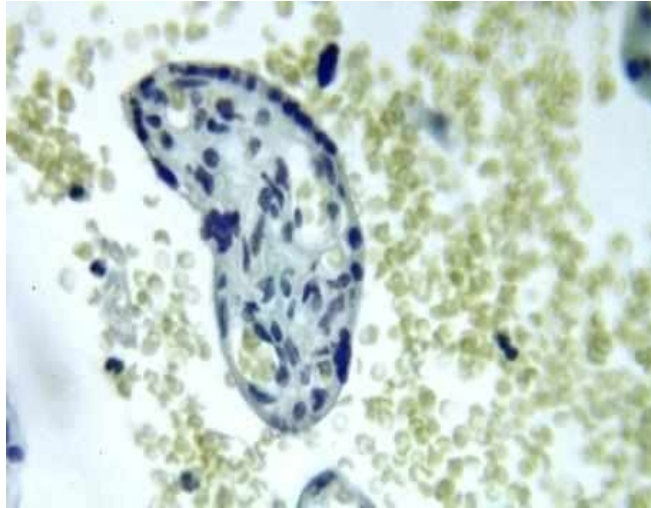


Рисунок 32. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Промежуточная ворсина с частичной десквамацией синцитиотрофобласта, увеличением в строме лимфоцитов и фибробластов. В просвете кровеносных сосудов единичные эритроциты. Скопления эритроцитов в межворсинчатом пространстве. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 600$.

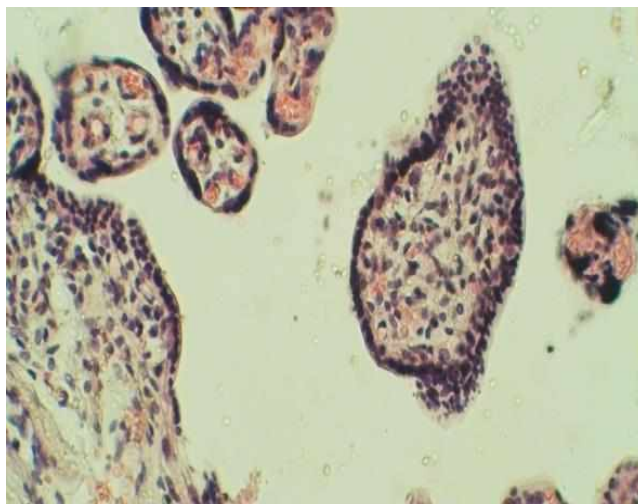


Рисунок 33. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Промежуточная ворсина с пролиферацией синцитиотрофобласта, с обилием клеток соединительной ткани и мигрирующих в строму лимфоцитов и нейтрофилов. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 600$.

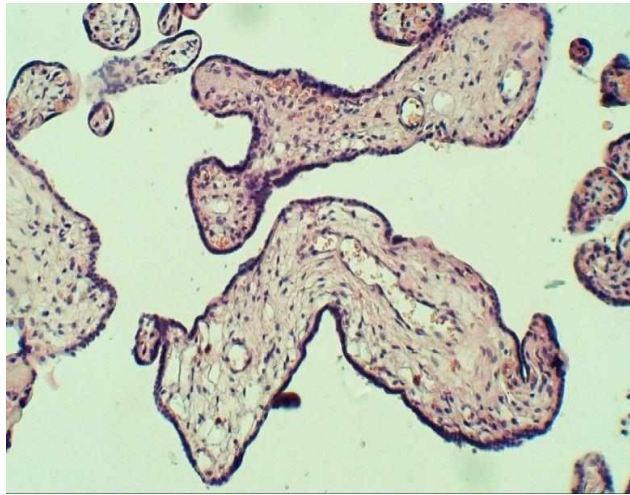


Рисунок 34. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Промежуточные ворсины неправильной формы с рыхлой стромой и единичными эритроцитами в просвете кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 300$.

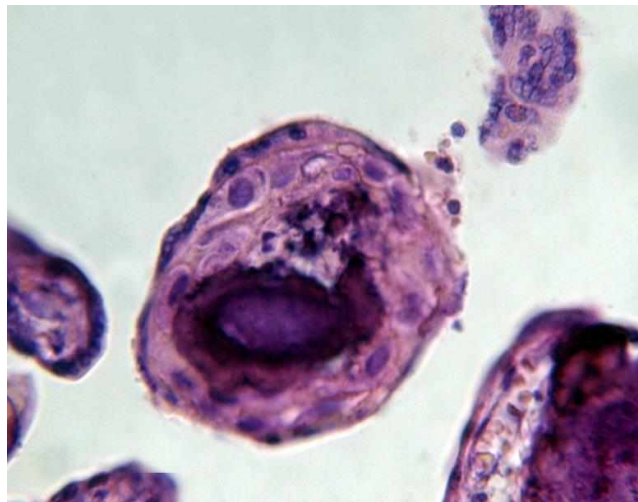


Рисунок 35. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Промежуточная ворсина. Облитерация кальцификатом просвета кровеносного сосуда и кальцификация стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

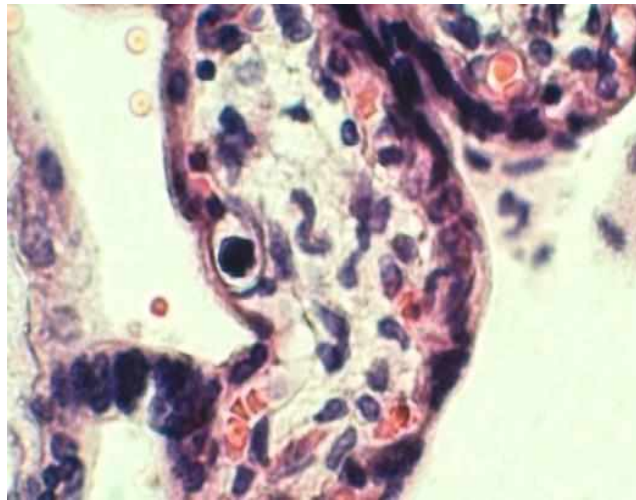


Рисунок 36. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). В промежуточной ворсине под синцитием обнаруживается клетка цитотрофобласта с гиперхромией ядра, окруженного светлым ободком цитоплазмы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.

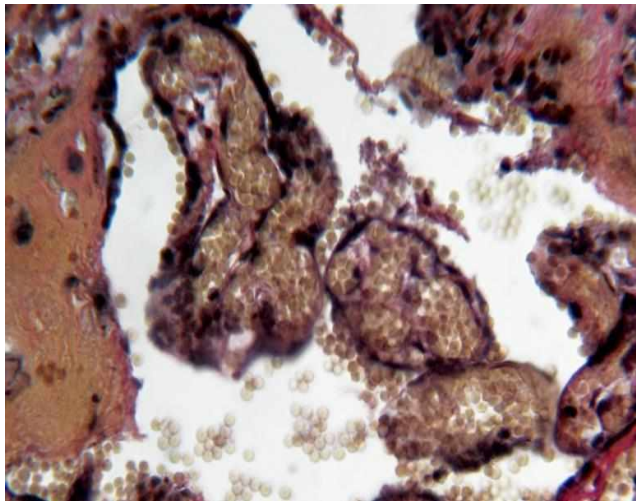


Рисунок 37. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Терминальные ворсины. Резко выраженное расширение просвета капилляров и полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$.



Рисунок 38. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Избыточное количество коллагеновых волокон в строме терминальной бессосудистой ворсины, окруженной фибриноидом. Окраска по ван Гизону. Увеличение $\times 600$.

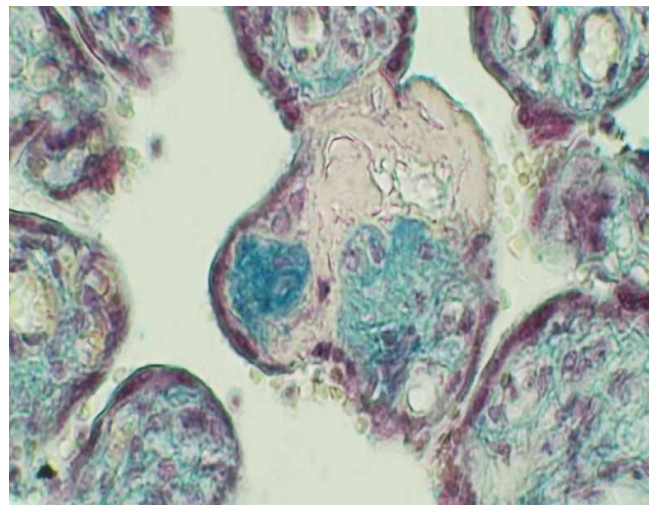


Рисунок 39. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Накопление кислых гликозаминогликанов в зоне облитерации капилляров и в строме терминальных ворсин. Окраска альциановым синим по Стивдену. Увел. $\times 600$.

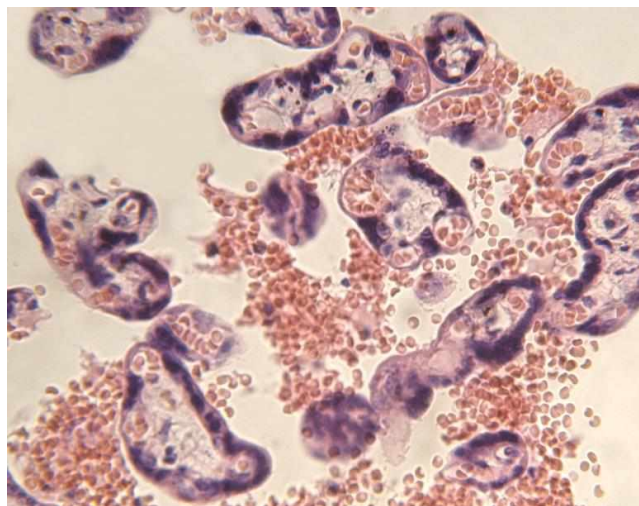


Рисунок 40. Плацента. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре (подгруппа 2). Терминальные ворсины. Синцитиокапиллярные мембраны. Эритроциты в межворсинчатом пространстве. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 300$.

Дальнейший сравнительный анализ между системными иммуногормональными показателями и показателями структурной организации плаценты в группе сравнения выявил прямые умеренные корреляции IL-6 – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,43$, $P < 0,05$), IL-4 – количество терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом и с частичной десквамацией ($r = 0,45$, $P < 0,05$ соответственно), IL-1 β – количество терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,45$, $P < 0,05$), IgA – площадь соединительнотканной стромы ворсин ($r = 0,49$, $P < 0,01$), IgA – количество синцитиальных почеч ($r = 0,50$, $P < 0,01$), IgA – количество межворсинчатого фибрина ($r = 0,40$, $P < 0,05$), IgA – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,40$, $P < 0,05$), IgA – количество терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = 0,41$, $P < 0,05$), эндотелин 1 – количество терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,51$, $P < 0,01$), NO²⁻ – количество терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = 0,43$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции IL-1 β – количество терминальных ворсин с

сохранным синцитиотрофобластом ($r = -0,48$, $P < 0,01$), IgA – количество терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = -0,45$, $P < 0,05$), эндотелин 1 – количество терминальных ворсин с сохранным синцитиотрофобластом ($r = -0,46$, $P < 0,05$), NO^{2-} – количество терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = -0,48$, $P < 0,01$). Анализ между местными иммуно-гормональными и морфологическими показателями плаценты выявил прямые высокие корреляции кортизол – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,86$, $P < 0,01$), кортизол – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,77$, $P < 0,01$), прямые умеренные корреляции кортизол – количество синцитиальных почек ($r = 0,40$, $P < 0,05$), кортизол – количество межворсинчатого фибриноида ($r = 0,54$, $P < 0,01$).

Сравнительный анализ в подгруппе 1 между системными иммуно-гормональными показателями и показателями структурной организации плаценты выявил прямые умеренные корреляции IL-4 – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,45$, $P < 0,05$), TNF- α – псевдонекрозы ($r = 0,54$, $P < 0,01$), IL-6 – псевдонекрозы ($r = 0,57$, $P < 0,01$), IL-1 β – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,46$, $P < 0,05$), IFN- γ – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,40$, $P < 0,05$), IL-2 – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,41$, $P < 0,05$), IL-2 – количество терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ЦИК – фибриноид межворсинчатого пространства ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ЦИК – количество терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,49$, $P < 0,01$), IgA – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,54$, $P < 0,01$), эндотелин 1 – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,42$, $P < 0,05$), NO^{2-} – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,45$, $P < 0,05$), эстриол – количество ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = 0,43$, $P < 0,05$), эстриол – площадь межворсинчатого пространства ($r = 0,40$, $P < 0,05$), кортизол – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,46$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции IL-4 – количество бессосудистых ворсин ($r = -0,41$, $P < 0,05$), IL-2

– количество терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,40$, $P < 0,05$), IgA – количество ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,40$, $P < 0,05$), sIgA – количество бессосудистых ворсин ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ЦИК – количество терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,52$, $P < 0,01$), эндотелин 1 – количество бессосудистых ворсин ($r = -0,41$, $P < 0,05$), NO^{2-} – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = -0,45$, $P < 0,05$), эстриол – количество ворсин с диаметром 30-50 мкм ($r = -0,40$, $P < 0,05$), эстриол – количество ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,43$, $P < 0,05$), эстриол – межворсинчатое пространство ($r = -0,40$, $P < 0,05$), эстриол – площадь фибриноидного изменения стромы ($r = -0,44$, $P < 0,05$), эстриол – псевдонекрозы ($r = -0,44$, $P < 0,05$), ДЭАС – количество терминальных ворсин с тотальной десквамацией трофобласта ($r = -0,40$, $P < 0,05$). Анализ между местными иммуно-гормональными и морфологическими показателями плаценты выявил прямые умеренные корреляции $\text{TNF-}\alpha$ – псевдонекрозы ($r = 0,54$, $P < 0,01$), $\text{IL-1}\beta$ – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,54$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции IL-4 – количество бессосудистых ворсин ($r = -0,40$, $P < 0,05$).

Анализ системных иммуно-гормональных показателей и показателей структурной организации плаценты в подгруппе 2 выявил прямые высокие корреляции эстриол – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,70$, $P < 0,01$), кортизол – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,85$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции IgM – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,44$, $P < 0,05$), IgM – количество терминальных ворсин с частичной ($r = 0,42$, $P < 0,05$) и тотальной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,43$, $P < 0,05$), sIgA – количество ворсин с диаметром 30-60 мкм ($r = 0,50$, $P < 0,01$), sIgA – фибриноид межворсинчатого пространства ($r = 0,40$, $P < 0,05$), sIgA – количество терминальных ворсин, содержащих 1-3 сосуда ($r = 0,41$, $P < 0,05$), анти-IgG к ЦМВ – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,40$, $P < 0,05$), анти-IgG к ЦМВ – количество синцитиокапиллярных мембран ($r =$

0,43, $P < 0,05$), эндотелин 1 – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,45$, $P < 0,05$), прогестерон – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,41$, $P < 0,05$), кортизол – фибриноидное изменение стромы ($r = 0,53$, $P < 0,01$), ДЭАС – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ДЭАС – количество терминальных ворсин, содержащих 4-6 сосуда ($r = 0,40$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции IgA – количество синцитиальных почек ($r = -0,63$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции IgM – количество ворсин с диаметром 30-60 мкм ($r = -0,44$, $P < 0,05$), IgM – количество терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,40$, $P < 0,05$), IgM – площадь межворсинчатого пространства ($r = -0,42$, $P < 0,05$), IgM – площадь синцитиотрофобласта ($r = -0,43$, $P < 0,05$), sIgA – количество ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,41$, $P < 0,05$), анти-IgG к ЦМВ – фибриноидное изменение стромы ($r = -0,46$, $P < 0,01$), NO^{2-} – фибриноидное изменение стромы ($r = -0,53$, $P < 0,01$), прогестерон – псевдонекрозы ($r = -0,45$, $P < 0,05$), ДЭАС – количество ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,51$, $P < 0,01$). Анализ между местными иммуно-гормональными и морфологическими показателями плаценты выявил прямые высокие корреляции TNF- α – синцитиокапиллярные мембраны ($r = 0,70$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции TNF- α – количество синцитиальных почек ($r = 0,54$, $P < 0,01$), TNF- α – фибриноидные изменения стромы ($r = 0,44$, $P < 0,05$), IL-1 β – фибриноидные изменения стромы ($r = 0,45$, $P < 0,05$), IL-4 – синцитиокапиллярные мембраны ($r = 0,53$, $P < 0,01$), прогестерон – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,41$, $P < 0,05$), эстриол – количество синцитиальных почек ($r = 0,50$, $P < 0,01$), эстриол – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,69$, $P < 0,01$), ДЭАС – количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,40$, $P < 0,05$), кортизол – количество бессосудистых ворсин ($r = 0,52$, $P < 0,01$), кортизол – фибриноидное изменение стромы ($r = 0,49$, $P < 0,01$); обратные высокие корреляции кортизол – количество синцитиокапиллярных мембран ($r = -0,85$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции ДЭАС – количество ворсин с диаметром 90 и более

мкм ($r = -0,44$, $P < 0,05$), кортизол – количество синцитиальных почек ($r = -0,41$, $P < 0,05$), эстриол – количество бессосудистых ворсин ($r = -0,45$, $P < 0,05$).

Таким образом, изменение органомерических и морфологических показателей плаценты зависит от формируемого при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности дисбаланса в иммуногормональной и вазоактивной регуляции и характеризуется увеличением степени выраженности инволютивно-дистрофических, дисциркуляторных, воспалительных процессов и нарушений созревания ворсин хориона. Структурные изменения в плаценте при ЦМВ инфекции способствуют снижению адаптивных механизмов регуляции у плода с развитием патологических изменений в раннем неонатальном периоде у новорожденных.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС КРОВИ ПУПОВИНЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Оценка состояния здоровья новорожденных у женщин исследуемых групп представлена в таблицах 25-26. Всего по группам родилось 200 доношенных живых детей. В подгруппе 1 средние показатели по шкале Апгар на 1 минуте были в 1,2 раза ($P < 0,001$) и на 5 минуте – в 1,18 раза ($P < 0,01$) ниже, чем в группе сравнения. Вес новорожденных при рождении был снижен в 1,13 раза ($P < 0,01$) (Таблица 25). В подгруппе 2 показатели по шкале Апгар на 1 минуте были в 1,28 раза ($P < 0,0001$) и на 5 минуте – в 1,25 раза ($P < 0,0001$) ниже, чем в группе сравнения. Вес новорожденных при рождении был снижен в 1,18 раза ($P < 0,0001$).

При сравнении подгрупп значимых изменений в показателях шкалы Апгар на 1 и 5 минутах выявлено не было ($P > 0,05$). Вес новорожденных при рождении был достоверно ниже в подгруппе 2, чем в подгруппе 1 ($P < 0,05$).

В таблице 26 представлена частота и структура заболеваний у новорожденных исследуемых групп. В подгруппе 2 у 3 (11,1 %) новорожденных выявлены инфекционные поражения кожных покровов.

Ишемия головного мозга у новорожденных в подгруппе 2 выявлена у 21 (77,7 %) новорожденного, что в 2,74 раза (95% ДИ: 1,89-3,98) чаще, чем в подгруппе 1 (33,3 %). Внутрижелудочковые кровоизлияния выявлены у 6 (22,2 %) новорожденных в подгруппе 2. Неонатальная желтуха выявлена у 7 (25,9 %) новорожденных в подгруппе 2, что в 1,39 (95% ДИ: 1,39-2,27) раза чаще, чем в подгруппе 1 (7,2 %). Синдром дыхательного расстройства выявлен у 13 (48,1 %) новорожденных в подгруппе 2, что 2,5 раза (ДИ 95%: 1,97-3,16) чаще, чем в подгруппе 1 (6,5 %). Тимомегалия выявлена у 9 (33,3 %) новорожденных в подгруппе 2, что 2,03 раза (95% ДИ: 1,62-2,55) чаще, чем в подгруппе 1 (6,5 %).

Таблица 25 – Показатели состояния здоровья новорожденных от женщин исследуемых групп, Me (Q₁-Q₂)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
Оценка по шкале Апгар (баллы) 1 минута	7,5 (7,0-8,0) P ₁ <0,001	7,0 (6,0-8,0) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	9,0 (7,0-10,0)
5 минута	8,5 (8,0-9,0) P ₁ <0,01	8,0 (7,0-9,0) P ₁ <0,0001 P ₂ >0,05	10,0 (8,0-10,0)
Вес (г)	3000 (2890-3100) P ₁ <0,01	2885 (2740-3000) P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	3400 (3200-3452)
Примечание: P ₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P ₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Таблица 26 – Частота и структура заболеваний новорожденных исследуемых групп

Патология / Код МКБ-10	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Церебральная ишемия P91.0	46	33,3	21	77,7			P <0,05
Внутрижелудочковые кровоизлияния P52.0	0	0	6	22,2	0	0	
Неонатальная желтуха P58.2	10	7,2	7	25,9	0	0	P <0,05
Синдром дыхательного расстройства у новорожденных P22.0	9	6,5	13	48,1	0	0	P <0,05
Тимомегалия E32.0	9	6,5	9	33,3	0	0	P <0,05
Примечание: P – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.							

Сравнение частоты распределения титра анти-IgG к ЦМВ у женщин в подгруппах во втором триместре беременности и частоты заболеваемости новорожденных позволило выявить следующие закономерности.

В подгруппе 1 при титрах анти-IgG к ЦМВ 1:1600 и 1:3200 в крови у беременных женщин повышался риск развития ишемии головного мозга у новорожденных соответственно в 1,6 раза (95% ДИ: 1,24-2,08) и 2,03 раза (ДИ 95%: 1,62-2,55).

В подгруппе 2 выявлена обратная зависимость: при титре 1:400 риск развития ишемии головного мозга повышался в 4,62 раза (95% ДИ: 3,19-6,7), при титре 1:800 – в 3,41 раза (95% ДИ: 2,34-4,97), при титре 1:1600 – в 2,33 раза (95% ДИ: 1,61-3,37), при титре 1:3200 – в 2,91 раза (95% ДИ: 2,0-4,23). Риск внутрижелудочковых кровоизлияний был повышен при титре 1:400 в 1,66 раза (95% ДИ: 1,28-2,16), неонатальной желтухи – в 1,78 раза (95% ДИ: 1,39-2,27), тимомегалии – в 1,97 раза (95% ДИ: 1,56-2,48). Риск дыхательного расстройства у новорожденных был повышен при титре 1:400 в 2,43 раза (95% ДИ: 1,91-3,09) и при титре 1:800 – в 1,71 раза (95% ДИ: 1,32-2,23).

Следовательно, низкие или высокие значения титров анти-IgG к ЦМВ на фоне выраженной системной воспалительной реакции у беременных женщин основной группы могут являться предикторами осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных.

Другим фактором, отражающим выраженность нарушений адаптивных механизмов и развития патологических повреждений жизнеобеспечивающих систем органов у новорожденных, является уровень воспалительных и вазоактивных цитокинов в крови пуповины. Показатели цитокинов по подгруппам представлены в таблице 27.

В подгруппе 1 в крови пуповины у новорожденных показатели TNF- α были в 2,83 раза ($P < 0,0001$), IL-6 – в 2,05 раза ($P < 0,0001$), эндотелина 1 – в 2,21 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения.

В подгруппе 2 в крови пуповины у новорожденных показатели TNF- α были в 3,83 раза ($P < 0,0001$), IL-6 – в 3,97 раза ($P < 0,0001$) и эндотелина 1 – в 3,19 раза ($P < 0,0001$) выше, чем в группе сравнения.

При сравнении подгрупп выявлены значимые различия в показателях TNF- α , IL-6 и эндотелина 1 в крови пуповины новорожденных, которые в подгруппе 2 были в 1,35 раза ($P < 0,01$), в 1,94 раза ($P < 0,0001$) и в 1,44 раза ($P < 0,05$) выше, чем в подгруппе 1.

Таблица 27 – Содержание цитокинов в крови пуповины у новорожденных от женщин исследуемых групп, Me (Q_1 - Q_2)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
TNF- α , пг/мл	46,12 (28,80-64,85) $P_1 < 0,0001$	62,30 (43,80-73,90) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,01$	16,25 (12,85-33,07)
IL-6, пг/мл	5,26 (3,80-6,80) $P_1 < 0,0001$	10,20 (5,95-12,70) $P_{1-2} < 0,0001$	2,57 (2,09-2,74)
Эндотелин 1, фмоль/мл	1,15 (0,56-1,58) $P_1 < 0,01$	1,66 (0,82-2,38) $P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,05$	0,52 (0,45-1,22)
Примечание: P_1 – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P_2 – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.			

Парное сравнение показателей анализируемых цитокинов в крови пуповины у новорожденных и в периферической крови их матерей в подгруппе 2 выявило более высокие показатели TNF- α ($P < 0,05$) и эндотелина 1 ($P < 0,01$) в периферической крови женщин. В подгруппе 1 отличий между показателями цитокинов в периферической крови матерей и в крови пуповины их новорожденных выявлено не было ($P > 0,05$).

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что у женщин с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью низкий уровень титров анти-IgG к ЦМВ в периферической

крови и повышение показателей TNF- α , IL-6 и эндотелина 1 в крови пуповины у новорожденных сопряжены с высоким риском церебральной ишемии головного мозга, внутрижелудочковых кровоизлияний, синдромом дыхательного расстройства, неонатальной желтухи и тимомегалии; при компенсированной форме нарушений, высоких титрах антител в периферической крови и повышении показателей цитокинов в крови пуповины у новорожденных повышался риск развития ишемии головного мозга.

ГЛАВА 6. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ В ПРОГНОЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Для определения молекулярных предикторов хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности на первом этапе многофакторного анализа был использован дискриминантный метод. Пошаговый алгоритм построения канонической дискриминантной функции предполагает включение наиболее информативных показателей в дискриминантное уравнение, которое при помощи комплекса анализируемых параметров с высокой вероятностью описывает патогенетически возможные различия в механизмах иммуно-гормональной и вазоактивной регуляции фетоплацентарного комплекса, лежащих в основе плацентарных нарушений и циркуляторных расстройств. Данный метод математического моделирования имеет ряд преимуществ, позволяющих учитывать вариабельность используемых количественных переменных, взятых со своими коэффициентами, отражающими удельный вес влияния каждой переменной на правильность постановки диагноза.

Для каждой отдельно взятой беременной женщины в анализируемых группах проводилось определение канонической дискриминантной функции. Многофакторные средние значения распределения анализируемых параметров, соответствующих модулю центраида, позволили отнести каждую беременную женщину в соответствующую группу риска по развитию хронической плацентарной недостаточности.

В ходе пошагового дискриминантного анализа были отобраны 9 переменных, характеризующих максимально возможные различия между группой сравнения и подгруппами 1 и 2, среди них неспецифические маркеры гуморального ответа IgM ($P < 0,0001$) и ЦИК ($P < 0,0001$), про/противовоспалительные цитокины TNF- α ($P < 0,0001$), IL-1 β ($P < 0,0001$) и

IL-4 ($P < 0,0001$), вазоактивные факторы эндотелин 1 ($P < 0,0001$) и NO^2 ($P < 0,0001$), гормоны прогестерон ($P < 0,0001$) и кортизол ($P < 0,0001$).

Выделенные переменные имели высокие дискриминантные свойства, что подтверждалось минимальным значением лямбды (λ)-Уилкса, которое в пошаговых расчетах составило 0,060 при дискриминантной функции F_1 ($8,324$) = 403,23 ($P < 0,0001$) и 0,556 при дискриминантной функции F_2 ($0,799$) = 83,973 ($P < 0,0001$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Оценка канонических дискриминантных функций

Функции	Собственное значение	R	λ -Уилкса	χ^2	Степени свободы	P
1	8,324	0,945	0,060	403,23	18	<0,0001
2	0,799	0,666	0,556	83,973	8	<0,0001

Классификационная способность дискриминантных возможностей модели, основанная на наиболее значимых иммуно-гормональных и вазоактивных показателях для диагностики хронической плацентарной недостаточности, в подгруппах 1 и 2 составила 100 %.

По данным таблицы 28, канонические дискриминантные функции статистически значимо разделяли анализируемые группы.

Первая дискриминантная функция (F_1) имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции (R) равные 0,945 ($P < 0,0001$) и 91,2 % общих дискриминантных возможностей.

Вторая функция (F_2) имела средние значения R равные 0,666 ($P < 0,0001$) и 8,8 % общих дискриминантных возможностей, что также не исключало ее использование в прогнозировании хронической плацентарной недостаточности.

Ниже представлены искомые канонические дискриминантные функции (F_{1-2}), распределенные согласно вычисленным коэффициентам:

$$F_1 = -4,612 + 0,008 \times \text{TNF-}\alpha - 0,036 \times \text{IL-1}\beta + 0,011 \times \text{IL-4} - 0,196 \times \text{эндотелин 1} + 0,153 \times \text{NO}^{2-} - 0,028 \times \text{IgM} + 0,588 \times \text{ЦИК} + 0,018 \times \text{прогестерон} - 0,001 \times \text{кортизол},$$

где -4,612 – константа.

$$F_2 = -4,857 + 0,043 \times \text{TNF-}\alpha - 0,007 \times \text{IL-1}\beta + 0,051 \times \text{IL-4} - 0,574 \times \text{эндотелин 1} - 0,020 \times \text{NO}^{2-} + 0,162 \times \text{IgM} - 0,317 \times \text{ЦИК} + 0,014 \times \text{прогестерон} - 0,003 \times \text{кортизол},$$

где -6,046 – константа.

На рисунке 41 представлены графики распределения средних значений вычисленных канонических дискриминантных функций.

Согласно представленному графическому изображению статистически значимая дискриминация в анализируемых группах по переменным происходит по дискриминантной оси X (функция F_1). Подгруппы 1 и 2 имеют ограниченную область расположения на графике примерно в одинаковом удалении друг от друга. Подгруппа 2 имеет большее удаление от группы сравнения, что указывает на высокую предсказательную значимость.

Следовательно, каноническая дискриминантная ось X несет наибольшую информацию о существенной дискриминации беременных женщин в сравниваемых группах по анализируемым переменным.

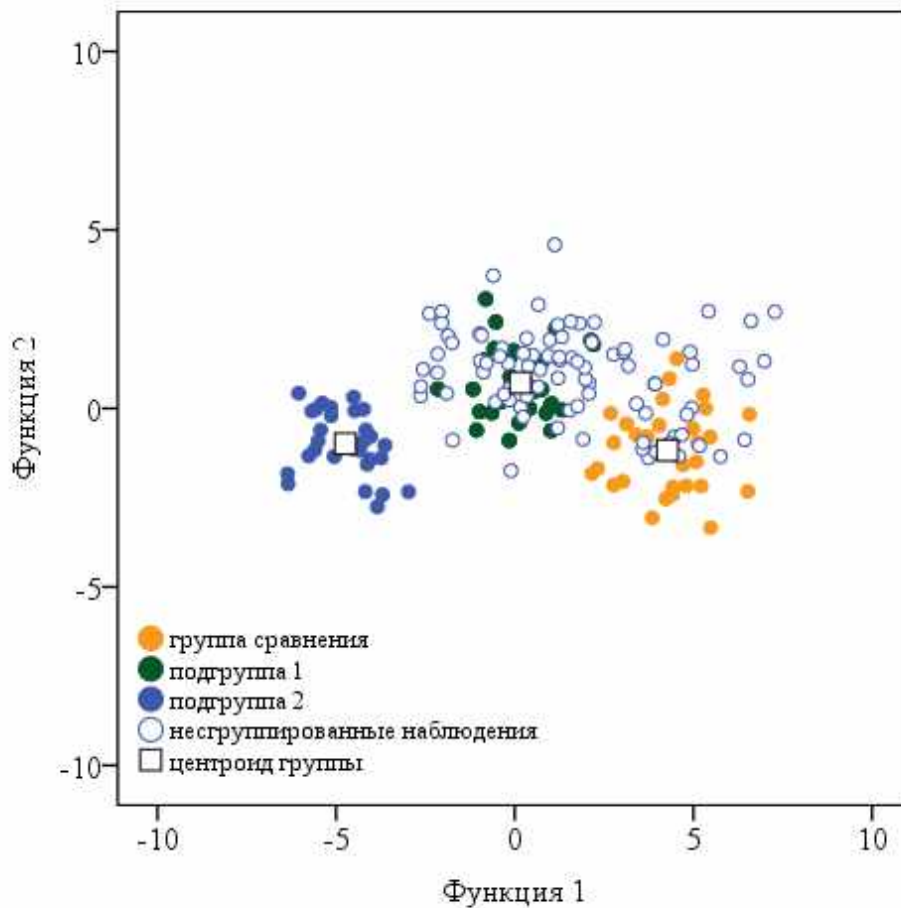


Рисунок 41. График распределения средних значений канонической дискриминантной функции в анализируемых группах.

В таблице 29 приведены средние значения (центроиды) канонической дискриминантной функции для анализируемых групп. Результаты позволяют интерпретировать канонические дискриминантные функции относительно их роли в отнесении беременных женщин в группы риска по развитию хронической плацентарной недостаточности.

На положительном полюсе расположен центроид для группы сравнения, на отрицательном – центроид для подгруппы 2, а подгруппа 1 расположена между ними. То есть чем больше значение функции F_1 , тем выше вероятность того, что беременность будет протекать без осложнений. Меньшие по модулю значения центроидов указывают на высокую вероятность развития хронической плацентарной недостаточности.

На положительном полюсе функции F_2 расположена подгруппа 2, на отрицательном – две остальные группы. То есть чем выше значение F_2 , тем выше риск развития хронической плацентарной недостаточности.

Таблица 29 – Средние значения канонической дискриминантной функции для анализируемых групп

Группы	Центроиды	
	F_1	F_2
Группа сравнения	4,271	-1,175
Подгруппа 1	-0,156	0,721
Подгруппа 2	-4,740	-0,988

В следующей таблице 30 приведены стандартизованные коэффициенты, по показателям которых можно судить о вкладе молекулярных предикторов в значения канонических дискриминантных функций (F_{1-2}).

Таблица 30 – Стандартизованные коэффициенты канонических дискриминантных функций

Показатели	Функция	
	F_1	F_2
IL-1 β	-0,772	-0,156
Прогестерон	0,513	0,640
NO ²⁻	0,620	-0,083
IgM	-0,061	0,349
TNF- α	-0,189	1,046
IL-4	0,139	0,640
Кортизол	-0,113	0,349
ЦИК	0,244	-0,132
Эндотелин 1	-0,146	-0,427

Группа сравнения и подгруппы 1 и 2 значительно различались в основном по показателям, имеющим максимальный модуль для функции F_1 – IL-1 β (-0,772), для функции F_2 – TNF- α (1,046).

В таблице 31 приведены коэффициенты корреляции выявленных факторов с функциями F_{1-2} . Согласно представленным данным в таблице, функция F_1 наиболее тесно связана с показателями IL-1 β , ЦИК, эндотелина 1 и прогестерона: чем ниже значения по показателям IL-1 β , эндотелина 1 и ЦИК и больше значения по показателю прогестерона, тем больше значение F_1 и выше вероятность развития беременности без осложнений.

Функция F_2 наиболее тесно связана с показателями TNF- α , IgM, IL-4, NO²⁻ и кортизола: чем выше значения по показателям TNF- α , IgM и кортизола и ниже по показателю NO²⁻, тем больше вероятность развития хронической плацентарной недостаточности.

Таблица 31 – Коэффициенты корреляции значимых факторов со стандартизованными каноническими дискриминантными функциями

Показатели	Функция	
	F_1	F_2
IL-1 β	-0,662	-0,089
Прогестерон	0,490	0,350
IgM	0,087	0,143
TNF- α	-0,338	0,468
NO ²⁻	0,261	-0,461
IL-4	0,135	-0,260
Кортизол	-0,231	0,265
ЦИК	-0,301	-0,176
Эндотелин 1	-0,179	0,036

Таким образом, проведенный многофакторный дискриминантный анализ подтвердил, что беременные женщины анализируемых групп

различались между собой по выявленным признакам. Беременные женщины, у которых не диагностирована ЦМВ инфекция, имела выраженное отличие от имеющих в анамнезе обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, по содержанию IL-1 β , ЦИК, эндотелина 1 и прогестерона в периферической крови. Подгруппы беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности значительно различались по показателям TNF- α , IgM, IL-4, NO²⁻ и кортизола. Полученные нами данные свидетельствуют о патогенетической роли выявленных дискриминантных показателей в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

Для более эффективной реализации патогенетического принципа оценки общих дискриминантных функций для подгрупп 1 и 2 в прогнозировании тяжести плацентарных нарушений, связанных с изменением маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики при обострении ЦМВ инфекции, был проведен ROC (Receiver operating characteristic)-анализ.

Как следует из результатов ROC-анализа, представленных в таблице 32 и на рисунке 42, в подгруппе 1 (хроническая компенсированная плацентарная недостаточность) максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): IL-4 (0,682, P <0,0001), TNF- α (0,649, P <0,01) и прогестерон (0,620, P <0,05), что указывает на среднее качество модели. Для IL-4 оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 73,3 % и специфичности 63,3 %, для TNF- α – показатель чувствительности 73,3 % и специфичности 61 %, для прогестерона – показатель чувствительности 73,7 % и специфичности 61 %.

Таблица 32 – Оценка качества модели для подгруппы 1

Показатели	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	P	95 % ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
IL-4	0,682	0,047	<0,0001	0,589	0,775
TNF- α	0,649	0,053	<0,01	0,545	0,753
Прогестерон	0,620	0,054	<0,05	0,514	0,726
IgM	0,584	0,048	>0,05	0,490	0,678
Кортизол	0,578	0,050	>0,05	0,480	0,676
Эндотелин 1	0,546	0,051	>0,05	0,445	0,646
IL-1 β	0,495	0,064	>0,05	0,370	0,620
ЦИК	0,488	0,056	>0,05	0,378	0,598
NO ²⁻	0,418	0,050	>0,05	0,320	0,517

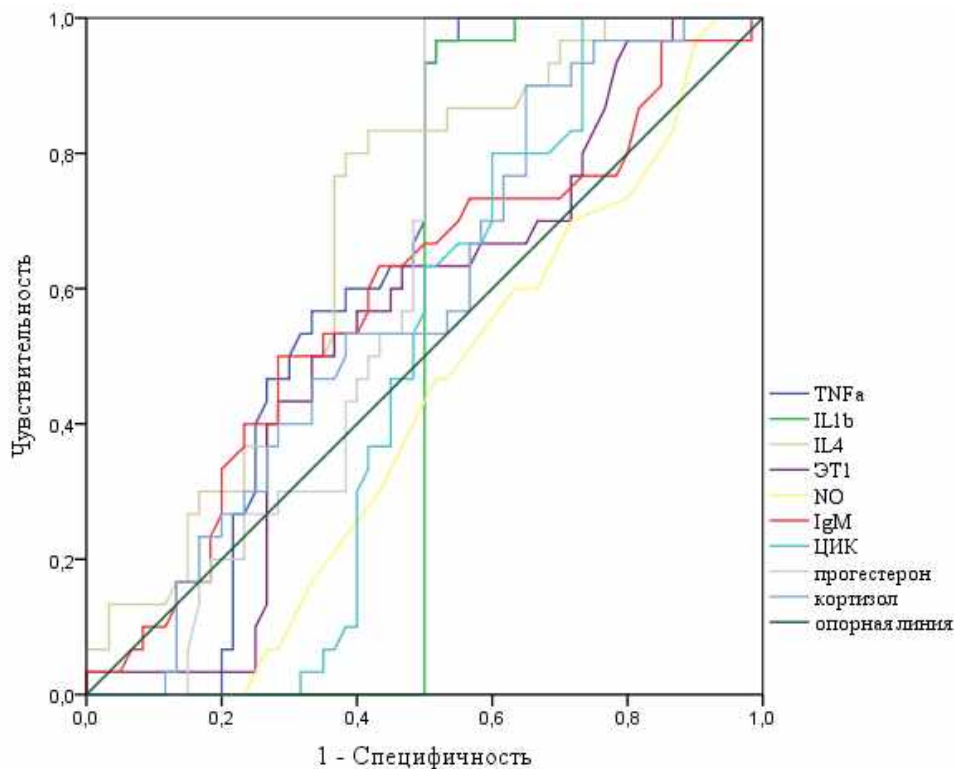


Рисунок 42. ROC-кривая диагностической способности модели прогноза хронической компенсированной плацентарной недостаточности в подгруппе 1.

В таблице 33 и на рисунке 43 представлены показатели прогностической модели для подгруппы 2 (хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность). Максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): IL-1 β (1,000, P <0,0001), TNF- α (0,773, P <0,0001), кортизол (0,746, P <0,0001) и эндотелин 1 (0,710, P <0,0001), что указывает на хорошее качество модели. Для IL-1 β оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 100 %, для TNF- α – показатель чувствительности 80 % и специфичности 55 %, для кортизола – показатель чувствительности 76,7 % и специфичности 61 %, для эндотелина 1 – показатель чувствительности 73,3 % и специфичности 44,2 %.

Таблица 33 – Оценка качества модели для подгруппы 2

Показатели	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	P	95 % ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
IL-1 β	1,0	0,000	<0,0001	1,000	1,000
TNF- α	0,773	0,044	<0,0001	0,689	0,860
Кортизол	0,746	0,045	<0,0001	0,657	0,835
Эндотелин 1	0,710	0,059	<0,0001	0,595	0,825
IgM	0,298	0,051	<0,001	0,197	0,398
NO ²⁻	0,275	0,047	<0,0001	0,183	0,368
IL-4	0,161	0,046	<0,0001	0,071	0,251
ЦИК	0,144	0,033	<0,0001	0,079	0,208
Прогестерон	0,000	0,000	<0,0001	0,000	0,000

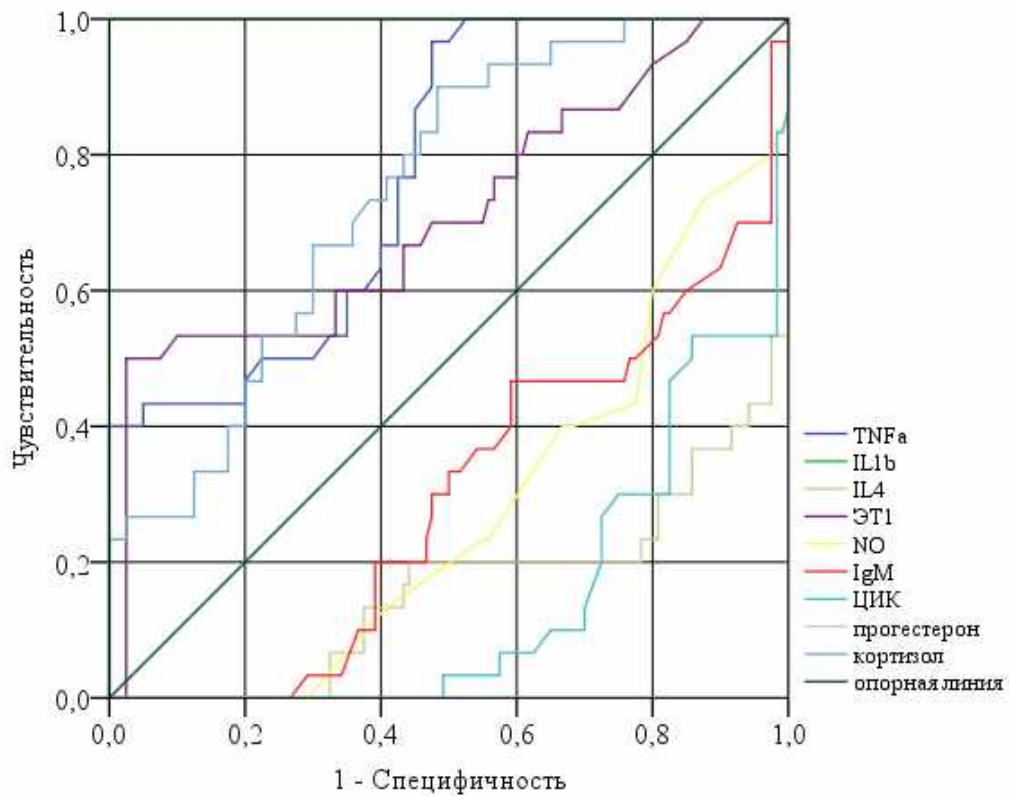


Рисунок 43. ROC-кривая диагностической способности модели прогноза хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в подгруппе 2.

Таким образом, в результате проведенного исследования продемонстрирована возможность использования определения IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелина 1, прогестерона, кортизола в периферической крови в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгое время считалось, что наличие специфического иммунитета у беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией не приводит к серьезным последствиям для беременности [230]. Однако последние исследования показали, что риск симптоматической инфекции при рождении и ее последствия у детей, рожденных от серопозитивных по ЦМВ матерей практически не отличается от первичной ЦМВ инфекции [220]. Авторами подтверждено, что исходный уровень анти-IgG к ЦМВ отрицательно коррелирует с риском внутриутробного инфицирования. В других исследованиях показана связь внутриутробного инфицирования со сроком беременности и уровнем анти-IgG к ЦМВ [210]. Высокий уровень антител к ЦМВ в первом триместре беременности снижал риск внутриутробного инфицирования, тогда как во втором и в третьем триместре такой закономерности выявлено не было. Эти исследования еще раз доказывают важность изучения патогенеза хронической ЦМВ инфекции у серопозитивных беременных женщин и влияния обострения на развитие акушерских осложнений, в том числе хронической плацентарной недостаточности, повышающей риск внутриутробного инфицирования и развития инфекционных фетопатий у новорожденных [9, 71, 174, 198].

Для достижения поставленной цели и задач было проведено динамическое наблюдение за 200 женщинами во втором и в третьем триместрах беременности. Опорные точки исследования: хроническая ЦМВ инфекция во втором триместре беременности в стадии обострения, хроническая плацентарная недостаточность. При формировании групп беременных женщин (основная группа, группа сравнения) по опорным точкам учитывались следующие критерии: наличие прямых маркеров ЦМВ инфекции (антитела иммуноглобулины (Ig) класса М и G, ДНК) в биологическом материале (периферическая кровь, буккальный эпителий, моча), подтвержденных молекулярно-биологическими и

иммуноферментными методами анализа, и эхографические признаки хронической плацентарной недостаточности. При установлении степени тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентрной системы использовали классификацию Стрижакова А.Н. [123].

Всего с хронической ЦМВ инфекцией в стадии обострения (второй триместр) и ремиссии заболевания (третий триместр) обследовано 165 женщин (основная группа), из них 138 пациенток с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (подгруппа 1) и 27 – с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (подгруппа 2). Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках беременности.

Диагноз – хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения – устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические анти-IgM), индекса avidности высокоавидных анти-IgG более 65 % и ДНК ЦМВ.

Комплексные эхографические и доплерометрические исследования фетоплацентрной системы в исследуемых группах женщин проводились в сроки 21-24 и 30-34 недели беременности.

Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

Критериями включения в группу сравнения были: серонегативные по ЦМВ женщины в возрасте до 35 лет; обноплодная доношенная беременность; отсутствие осложнений родовой деятельности, аномалий развития и воспалительных изменений в плаценте; согласие на проведение исследований.

Критериями включения в основную группу были: хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения во втором триместре беременности; возраст до 35 лет; обноплодная доношенная беременность; хроническая

плацентарная недостаточность компенсированной и субкомпенсированной формы; получение согласия на проведение исследований.

Критериями исключения были: возраст менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная ЦМВ инфекция; респираторные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, в стадии обострения; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуноассоциированная и акушерская патология; отсутствие согласия на проведение исследований.

Для осуществления поставленных задач были использованы стандартные общеклинические методы исследования, выполненные в соответствии с действующим приказом №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации 20.10.2020 г. Кроме того были проведены дополнительные лабораторные методы исследования, необходимые для выявления маркеров репродуктивной ЦМВ инфекции, концентрации общих иммуноглобулинов, про/противовоспалительных цитокинов, гормонов и вазоактивных медиаторов, особенностей строения плаценты и ее сосудистого русла, ультразвуковых параметров плаценты и маточно-плацентарно-плодового кровотока, состояния плода и новорожденных. Полученные результаты обрабатывались с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Характеристика качественных признаков включала определение абсолютных и относительных показателей. Для установления межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из нормально распределенных количественных признаков использовались параметрические критерии: t-критерий Стьюдента и Фишера (F-test). В случае ненормального распределения вычислялась медиана с интерквартильным размахом с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-test). Установление различий процентов в исследуемых

группах проводилось посредством углового преобразования Фишера. Использовался регрессионный и дискриминантный анализ. Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$. Для оценки относительных рисков использовались четырехпольные таблицы сопряженности с 95 % ДИ со статистической значимостью при $P < 0,05$. Поиск предикторов и построение прогнозной модели осуществляли с использованием многомерного пошагового дискриминантного и ROC анализов.

Важно отметить, что некоторые патологические состояния беременности обычно не коррелируют с высокой вирусной нагрузкой [168], а прямое разрушение клеток вирусом не является единственной причиной повреждения фетоплацентарной системы. Триггером клеточных разрушений при ЦМВ инфекции могут выступать сложные взаимоотношения между местным и системным специфическим и неспецифическим гуморальным иммунным ответом, определяющим противовирусный иммунный ответ и образование иммунных комплексов, влияющих на продукцию цитокинов и течение локальных воспалительных процессов в маточно-плацентарных сосудах [145]. Цитокины также могут усиливать повреждение плаценты и сосудов, способствуя реактивации ЦМВ и последующей репликации. IL-6 вызывает реактивацию ЦМВ в дендритных клетках посредством ERK-MAPK-опосредованной индукции транскрипции основных генов немедленного раннего развития (IE) [252, 259]. TNF α и IL-1 β также индуцируют транскрипцию гена IE латентным ЦМВ [194] и участвуют в реактивации ЦМВ инфекции [180, 270]. Описана дополнительная роль IFN- γ в инициации реактивации ЦМВ инфекции [272]. Данные предполагают, что явные провоспалительные реакции цитокинов могут также нарушать врожденный противовирусный иммунитет. Неадекватная регуляция

провоспалительных цитокинов может способствовать индуцированной активацией гибели NK-клеток с участием IL-6 [251, 274].

Таким образом, провоспалительные цитокины могут прямо или косвенно способствовать репликации ЦМВ, что, в свою очередь, вызывает повреждение плаценты и маточно-плацентарных сосудов.

При анализе специфического гуморального иммунного ответа выявлено, что у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью одинаково часто выявлялись типоспецифические анти-IgM к ЦМВ ($P > 0,05$) и высокоavidные анти-IgG ($P > 0,05$), свидетельствующие о реактивации хронической ЦМВ инфекции на момент исследования.

Анализ распределения титров анти-IgG показал, что у беременных женщин с обострением во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью значительно реже выявлялись титры 1:400 (ОР=1,2, ДИ 95%: 1,07-1,34) и 1:800 (ОР=1,22, ДИ 95%: 1,07-1,4), а титры 1:1600 (ОР=2,82, ДИ 95%: 1,47-5,4) и 1:3200 (ОР=3,92, ДИ 95%: 2,06-7,48), наоборот, чаще, чем у беременных женщин с развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью.

ДНК ЦМВ в пробах мочи у беременных женщин с обострением во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлялась значительно чаще (ОР=5,86, ДИ 95%: 3,08-11,17), чем у беременных с развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточности.

Дальнейший анализ уровня титров анти-IgG показал, что у беременных женщин в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания и развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью повышалась частота встречаемости титров 1:800 (ОР=1,34,

ДИ 95%: 1,04-1,74), по сравнению с титрами 1:400, частота которых снижалась (ОР=1,4, ДИ 95%: 1,11-1,77). Динамики в частоте выявления титров 1:1600 и 1:3200 во втором и в третьем триместрах беременности выявлено не было ($P > 0,05$).

У беременных женщин с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью титры 1:800 встречались одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности, но реже (ОР=1,44, ДИ 95%: 1,21-1,71), чем у беременных женщин с развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью. Титры 1:1600 в третьем триместре беременности при ремиссии ЦМВ инфекции встречались значительно чаще, чем во втором триместре беременности при обострении заболевания (ОР=1,9, ДИ 95%: 1,01-3,56) и у беременных женщин с развившейся компенсированной плацентарной недостаточностью (ОР=8,22, ДИ 95%: 3,92-17,23). Динамики в частоте выявления титров 1:3200 выявлено не было ($P > 0,05$).

Можно предположить, что выявленные достоверные различия в уровне титров анти-IgG к ЦМВ в динамике развития беременности и инфекционного процесса, а также тяжести хронической плацентарной недостаточности являются результатом специфической иммунореактивности организма беременных женщин, определяющей иммунный ответ и развитие воспалительных реакций фетоплацентарного комплекса.

В подтверждение сказанному была проведена сравнительная оценка показателей системного и местного неспецифического гуморального иммунного ответа у беременных женщин.

Исследования показали, что у беременных женщин во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью отсутствовали изменения в показателях sIgA относительно серонегативных беременных женщин с неосложненным течением беременности ($P > 0,05$).

При сравнении показателей общего IgA отмечено снижение его уровня относительно серонегативных беременных женщин с неосложненным течением беременности (в 1,64 раза ($P < 0,0001$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно во втором и в третьем триместрах беременности). Показатели общих IgG и IgM были повышены по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности (в 1,18 раза ($P < 0,01$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$); в 2,35 раза ($P < 0,0001$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно во втором и в третьем триместрах беременности). Количество ЦИК также было повышено (в 1,64 раза ($P < 0,0001$) и в 1,54 раза ($P < 0,0001$) соответственно во втором и в третьем триместрах беременности).

При сравнении показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявлено снижение показателей sIgA, общих IgA, IgG и IgM в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром беременности (в 1,45 раза ($P < 0,0001$), в 1,38 раза ($P < 0,0001$), в 1,1 раза ($P < 0,05$), в 2 раза ($P < 0,0001$) соответственно), тогда как показатели ЦИК статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$).

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью было выявлено более значимое снижение показателей sIgA и общего IgA по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности (в 1,26 раза ($P < 0,01$), в 2,2 раза ($P < 0,0001$) соответственно). Показатели общих IgG и IgM, ЦИК были повышены (в 1,34 раза ($P < 0,0001$), в 3,1 раза ($P < 0,0001$) и в 1,85 раза ($P < 0,0001$) соответственно).

При сравнении показателей в динамике течения заболевания во время беременности изменений в показателях sIgA выявлено не было, тогда как общие IgA, IgG, IgM и ЦИК были снижены в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром беременности (в 1,26 раза ($P < 0,01$), в 1,11 раза ($P < 0,05$), в 2,28 раза ($P < 0,0001$), в 1,11 раза ($P < 0,05$) соответственно).

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений маточно-плацентарно-породового кровотока показатели sIgA и общего IgA были снижены (в 1,7 раза ($P < 0,0001$), в 1,46 раза ($P < 0,0001$) соответственно), а показатели общих IgG и IgM, ЦИК были повышены по сравнению с компенсированной формой нарушений (в 1,1 раза ($P < 0,05$), в 1,14 раза ($P < 0,05$) и в 1,2 раза ($P < 0,05$) соответственно).

Проведенный корреляционный анализ выявил умеренные прямые связи между показателями анти-IgG к ЦМВ и sIgA ($r = 0,40$, $P < 0,05$), IgA ($r = 0,69$, $P < 0,01$) у женщин во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности; между sIgA и общим IgA ($r = 0,42-0,44$, $P < 0,05$) во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью соответственно. У женщин в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания и развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявлены умеренные прямые корреляции между анти-IgG к ЦМВ и общим IgA ($r = 0,41$, $P < 0,05$), умеренные обратные корреляции – sIgA и ЦИК ($r = -0,52$, $P < 0,01$).

Кроме того, установлено, что титр анти-IgG 1:3200 имеет высокую сопряженность ($r = 0,84$, $P < 0,001$) с развитием компенсированных циркуляторных нарушений в плаценте, тогда как титр 1:800 – умеренную связь ($r = 0,44$, $P < 0,001$) с развитием субкомпенсаторных нарушений.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что характер иммунного ответа при ЦМВ инфекции, определяющий тяжесть течения заболевания и исход беременности, во многом зависит от состояния противовирусной защиты и местных гуморальных реакций, определяемых уровнем образования анти-IgG к ЦМВ и sIgA, что подтверждалось установленными взаимосвязями.

С другой стороны, длительность циркуляции иммунных комплексов, образованных специфическими и неспецифическими IgG и IgM, а, по некоторым данным, и IgA, может являться свидетельством напряженности механизмов иммунной регуляции и развития локального воспаления [216]. Вызванные воспалением имунотромбоз и дегенеративно-дистрофические изменения тканей, также являются результатом повреждающего действия иммунных комплексов [188, 273].

Таким образом, выявленная у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместра беременности различной степени выраженности дисиммуноглобулинемия является результатом нарушения неспецифической и специфической иммунной защиты, поддерживающей локальное и системное воспаление через продукцию цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [177], усиливающих тяжесть плацентарных и циркуляторных нарушений. Однако остается неясно, вызывают ли данные цитокины ЦМВ-индуцированную патологию, способствуя повреждению тканей и/или нарушая клеточный противовирусный врожденный иммунный ответ и последующий контроль репликации вируса.

В ходе исследования выявлено, что у беременных женщин во втором триместра беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем компенсированной плацентарной недостаточностью показатели провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-2 были повышены по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности (в 5,3 раза ($P < 0,0001$), в 1,76 раза ($P < 0,0001$), в 4,85 раза ($P < 0,0001$), в 2,76 раза ($P < 0,0001$) соответственно). Значимых изменений в показателях противовоспалительного IL-4 выявлено не было ($P > 0,05$).

При сравнении показателей в динамике течения заболевания во время беременности показатели TNF- α и IL-1 β в третьем триместре беременности были снижены по сравнению со вторым триместром беременности (в 1,9 раза ($P < 0,0001$), в 1,42 раза ($P < 0,001$) соответственно), а показатели IFN- γ

значимо не изменялись ($P > 0,05$). Показатели IL-2 и IL-6 в третьем триместре беременности были снижены (в 1,42 раза ($P < 0,001$), в 1,29 раза ($P < 0,01$) соответственно), а показатели IL-4 повышены (в 1,66 раза, $P < 0,0001$) по сравнению со вторым триместром беременности.

У беременных женщин во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем субкомпенсированной плацентарной недостаточностью отмечен более выраженный дисбаланс в содержании цитокинов в крови, который подтверждался повышением TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-2 (в 5,9 раза ($P < 0,0001$), в 2,44 раза, в 8,11 раза, в 4,6 раза, в 3,77 раза ($P < 0,0001$ соответственно)), а показатели IL-4 были снижены (в 1,83 раза, $P < 0,0001$) по сравнению с серонегативными женщинами с неосложненным течением беременности.

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности показало снижение в третьем триместре показателей TNF- α , IFN- γ , IL-1 β и IL-6 (в 1,6 раза, в 1,52 раза, в 1,97 раза ($P < 0,0001$ соответственно), в 1,38 раза ($P < 0,001$) соответственно), а показатели IL-4 были повышены (в 2,03 раза, $P < 0,0001$) по сравнению со вторым триместром беременности. Значимых изменений в показателях IL-2 выявлено не было ($P > 0,05$).

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока показатели TNF- α , IL-1 β и IL-2 были повышены (в 1,3 раза ($P < 0,01$), в 1,2 раза ($P < 0,05$), в 1,89 раза ($P < 0,0001$) соответственно), а показатели IL-4 были снижены (в 1,51 раза, $P < 0,01$) по сравнению с компенсированной формой нарушений. Показатели IFN- γ и IL-6 значимо не изменялись ($P > 0,05$).

Следовательно, у женщин с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью по сравнению с компенсированной ее формой в третьем триместре беременности

формируется более высокий уровень цитокинемии, свидетельствующий о напряженности в системе иммунной регуляции как в период обострения ЦМВ инфекции, так и при ремиссии заболевания.

Дальнейший сравнительный анализ выявил корреляции между компонентами цитокинового ответа среди беременных женщин с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью.

У беременных женщин во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью при корреляционном анализе выявлена высокая прямая корреляция между IL-2 и sIgA ($r = 0,78$, $P < 0,01$); умеренные корреляции между TNF- α и IFN- γ ($r = 0,43$, $P < 0,05$), IL-2 ($r = 0,58$, $P < 0,01$), sIgA ($r = 0,58$, $P < 0,01$), анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,46$, $P < 0,05$); между IFN- γ и IL-2 ($r = 0,42$, $P < 0,05$), sIgA ($r = 0,42$, $P < 0,05$), IgA ($r = 0,52$, $P < 0,01$), анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,59$, $P < 0,01$); между IgA и анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,69$, $P < 0,01$). Обратные умеренные корреляции между IL-4 и IL-2 ($r = -0,49$, $P < 0,01$), sIgA ($r = -0,49$, $P < 0,01$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены аналогичные по количеству и силе корреляции, что указывало на скоординированность показателей местного и системного воспалительного ответа.

У беременных женщин во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлены высокие прямые корреляции между IL-2 и sIgA ($r = 0,81$, $P < 0,01$), IFN- γ ($r = 0,74$, $P < 0,01$); между IFN- γ и sIgA ($r = 0,74$, $P < 0,01$); умеренные между TNF- α и IL-1 β ($r = 0,51$, $P < 0,01$), IFN- γ ($r = 0,42$, $P < 0,05$), IL-2 ($r = 0,69$, $P < 0,01$), sIgA ($r = 0,69$, $P < 0,01$); между IL-1 β и IL-2 ($r = 0,44$, $P < 0,05$), sIgA ($r = 0,44$, $P < 0,05$); между IgA и IL-2 ($r = 0,44$, $P < 0,05$), sIgA ($r = 0,44$, $P < 0,05$). Обратные умеренные корреляции между TNF- α и IL-4 ($r = -0,53$, $P < 0,01$), анти-IgM к ЦМВ ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между IL-4 и IgA ($r = -0,65$, $P < 0,01$). В третьем

триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены высокие прямые корреляции между TNF- α и IL-6 ($r = 0,76$, $P < 0,01$), IgA ($r = 0,81$, $P < 0,01$); между IL-2 и sIgA ($r = 0,82$, $P < 0,01$); между IL-4 и IgA ($r = 0,80$, $P < 0,01$); умеренные прямые связи между TNF- α и IL-1 β ($r = 0,55$, $P < 0,01$), анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,52$, $P < 0,01$); между IL-6 и IL-1 β ($r = 0,47$, $P < 0,05$); умеренно обратные связи между TNF- α и IL-4 ($r = -0,68$, $P < 0,01$); между ЦИК и IFN- γ ($r = -0,48$, $P < 0,05$), IL-2 ($r = -0,48$, $P < 0,05$), sIgA ($r = -0,52$, $P < 0,01$).

Выявленные закономерности свидетельствуют о сложных функциональных взаимоотношениях между параметрами иммунной системы у беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией. Повышение силы и количества обратных связей, отмечаемых между компонентами местного и системного воспалительного ответа у беременных женщин с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью по сравнению с компенсированной ее формой свидетельствует о дисбалансе иммунной регуляции фетоплацентарного комплекса.

Таким образом, у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности отмечается развитие системной цитокинемии, поддерживающей локальное воспаление и хроническое повреждение плацентарного барьера, что негативно сказывается на течении беременности.

Следует отметить, что плацента – сосудистый орган [137], поэтому ее функция и метаболические процессы тесно связаны с состоянием эндотелия и его вазоактивной регуляции, определяемой эндотелином 1 и NO. Существует точка зрения, что повышенная продукция эндотелина 1 и его действие на эндотелиальные или гладкомышечные клетки является следствием сниженной биодоступности NO [204]. В подтверждение этому имеются исследования, показывающие, что ингибирование синтазы оксида азота (NOS) увеличивает продукцию эндотелина 1 в эндотелиальных клетках, подвергающихся действию инфекции, окислительному стрессу и воспалению; действие эстрогенов, наоборот, усиливает образование NO

[283]. Следует обратить внимание и на то, что высвобождение плацентной TNF- α в материнский кровоток индуцирует продукцию эндотелина 1. Матриксные металлопротеиназы (ММП)-1, 2, уровень которых увеличивается при сосудистой патологии во время беременности, усиливают расщепление не активной формы эндотелина 1 в материнском кровотоке [151]. Вероятно, что комбинация этих путей патологически увеличивает уровень циркуляции эндотелина 1 у женщин с патологической беременностью [91, 265]. Исследования также подтверждают корреляцию между уровнем эндотелина 1 и тяжестью патологических состояний беременности [77, 285].

Следовательно, эндотелин 1 и NO₂⁻ в совокупности с провоспалительными цитокинами можно рассматривать как маркеры плацентарных нарушений и циркуляторных расстройств у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, что было подтверждено в нашем исследовании.

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности показатели эндотелина 1 и NO₂⁻ / NO₃⁻ были повышены (в 1,31 раза (P <0,01) и в 1,1 раза (P <0,05) соответственно), а показатели NO₂⁻, наоборот, снижены (в 1,15 раза, P <0,01) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания отмечено повышение показателей эндотелина 1 и NO₂⁻ / NO₃⁻ (в 2,05 раза (P <0,0001) и в 1,11 раза (P <0,05) соответственно) и снижение NO₂⁻ (в 1,22 раза, P <0,01) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности.

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявило повышение в третьем триместре беременности показателей эндотелина 1 (в 1,52 раза, P <0,0001), тогда как показатели NO₂⁻ / NO₃⁻ и NO₂⁻ значимо не изменялись (P >0,05) по сравнению со вторым триместром беременности.

У беременных женщин во втором триместре беременности с обострением ЦМВ инфекции и с развитием в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности показатели эндотелина 1 и $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ были повышены (в 3,08 раза ($P < 0,0001$), в 1,16 раза ($P < 0,05$), а показатели NO_2^- , наоборот, понижены (в 1,3 раза, $P < 0,01$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания отмечено повышение показателей эндотелина 1 и $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ (в 4,13 раза ($P < 0,01$), в 1,13 раза ($P < 0,05$) соответственно) и снижение показателей NO_2^- (в 1,52 раза, $P < 0,0001$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности.

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявило повышение в третьем триместре беременности показателей эндотелина 1 и NO_2^- (в 1,30 раза ($P < 0,01$), в 1,15 раза ($P < 0,05$) соответственно) по сравнению со вторым триместром беременности. Значимых изменений в показателях $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ выявлено не было ($P > 0,05$).

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока показатели эндотелина 1 во втором и в третьем триместрах беременности были повышены (в 2,34 раза ($P < 0,0001$), в 2 раза ($P < 0,0001$) соответственно), показатели NO_2^- снижены (в 1,12 раза ($P < 0,05$), в 1,26 раза ($P < 0,01$) соответственно) по сравнению с компенсированной формой нарушений. Значимых изменений в показателях $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ выявлено не было ($P > 0,05$).

Поиск корреляционных взаимосвязей подтвердил наличие внутри- и межсистемных взаимосвязей между вазоактивными показателями, показателями неспецифического гуморального иммунного ответа и цитокинами.

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической

компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявлены высокие обратные корреляции между эндотелином 1 и NO_2^- ($r = -0,87$ ($-0,62$), $P < 0,01$).

Дальнейший сравнительный анализ, проведенный у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности, выявил высокую обратную корреляцию между эндотелином 1 и IL-4 ($r = -0,87$, $P < 0,01$), умеренные корреляции между эндотелином 1 и IgA ($r = -0,49$, $P < 0,01$), между NO_2^- и IL-6 ($r = -0,49$, $P < 0,01$); умеренные прямые корреляции между эндотелином 1 и TNF- α ($r = 0,57$, $P < 0,01$), IL-2 ($r = 0,49$, $P < 0,01$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания корреляции менее разнообразны. Выявлена высокая обратная корреляция между эндотелином 1 и IL-4 ($r = -0,83$, $P < 0,01$), высокая прямая корреляция между NO_2^- и IL-4 ($r = 0,80$, $P < 0,01$).

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявлены прямые умеренные корреляции между эндотелином 1 и TNF- α ($r = 0,53$, $P < 0,01$), IL-2 ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между NO_2^- и IgA ($r = 0,56$, $P < 0,01$); обратная высокая корреляция между эндотелином 1 и IL-4 ($r = -0,81$, $P < 0,01$); умеренные обратные корреляции между эндотелином 1 и IgA ($r = -0,65$, $P < 0,01$); между NO_2^- и TNF- α ($r = -0,42$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности выявлены высокая прямая корреляция между эндотелином 1 и IL-6 ($r = 0,78$, $P < 0,01$), умеренные прямые корреляции между эндотелином 1 и TNF- α ($r = 0,69$, $P < 0,01$); между NO_2^- и IgA ($r = 0,41$, $P < 0,05$); высокая обратная корреляция между NO_2^- и IL-4 ($r = -0,72$, $P < 0,01$), умеренные обратные корреляции между эндотелином 1 и IL-4 ($r = -0,79$, $P < 0,01$), IgA ($r = -0,66$, $P < 0,01$), анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между NO_2^- и TNF- α ($r = -0,53$, $P < 0,01$), IL-6 ($r = -0,56$, $P < 0,01$).

Таким образом, дисгаммаглобулемия и системная цитокинемия у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности сопряжена с эндотелиальной дисфункцией и нарушением вазоактивной регуляции фетоплацентраного комплекса. Системные воспалительные процессы во втором триместре беременности при ЦМВ инфекции приводят к развитию различных по тяжести дисциркуляторных изменений и нарушению формирования плаценты, что является причиной хронической компенсированной или субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Дополнительно была проведена оценка гормонального статуса у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности. У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью выявлено снижение показателей стресс-лимитирующих гормонов эстриола (в 1,42 раза, $P < 0,0001$) и прогестерона (в 1,23 раза, $P < 0,05$), тогда как показатели стресс-реализующего гормона – кортизола повышались (в 1,39 раза, $P < 0,0001$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели эстриола (в 1,65 раза, $P < 0,0001$) и прогестерона (в 1,41 раза, $P < 0,0001$) оставались сниженными, а показатели кортизола повышенными (в 1,21 раза, $P < 0,01$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности, что указывало на формирование плацентарных нарушений. Показатели ДЭАС во втором и в третьем триместрах беременности значимо не изменялись ($P > 0,05$).

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявило повышение в третьем триместре беременности

показателей эстриола (в 1,34 раза, $P < 0,0001$) и прогестерона (в 1,21 раза, $P < 0,01$), кортизола (в 1,28 раза, $P < 0,01$), снижение показателей ДЭАС (в 1,3 раза, $P < 0,01$) по сравнению со вторым триместром беременности.

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлено значимое снижение показателей эстриола (в 1,4 раза, $P < 0,0001$), прогестерона (в 1,75 раза, $P < 0,0001$) и ДЭАС (в 2,03 раза, $P < 0,0001$) и повышение показателей кортизола (в 1,53 раза, $P < 0,0001$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели эстриола (в 2,11 раза, $P < 0,0001$), прогестерона (в 1,54 раза, $P < 0,0001$), ДЭАС (в 1,97 раза, $P < 0,0001$) оставались сниженными, а показатели кортизола повышенными (в 1,31 раза, $P < 0,0001$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности.

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявило повышение в третьем триместре беременности показателей эстриола (в 1,43 раза, $P < 0,0001$), прогестерона (в 1,58 раза, $P < 0,0001$), кортизола (в 1,25 раза, $P < 0,01$) и снижение показателей ДЭАС (в 1,2 раза, $P < 0,05$) по сравнению со вторым триместром беременности.

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока показатели эстриола (в 1,34 раза ($P < 0,01$), в 1,28 раза ($P < 0,01$) соответственно) и ДЭАС (в 1,75 раза ($P < 0,0001$), в 1,59 раза ($P < 0,0001$) соответственно) во втором и в третьем триместрах беременности были снижены ниже, а показатели кортизола, наоборот, повышены (в 1,1 ($P < 0,05$), в 1,59 ($P < 0,0001$) соответственно) по сравнению с компенсированными нарушениями. Показатели прогестерона во втором триместре беременности значимо снижались (в 1,42 раза, $P < 0,01$) у беременных женщин с обострением ЦМВ

инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности по сравнению с компенсированной плацентарной недостаточностью. В третьем триместре беременности между подгруппами значимых различий в показателях прогестерона выявлено не было ($P > 0,05$).

Дальнейший сравнительный анализ между иммуно-гормональными показателями у серонегативных беременных женщин без осложнений беременности показал прямые умеренные корреляции между прогестероном и IL-2, sIgA ($r = 0,41$, $P < 0,05$ соответственно во втором и в третьем триместрах беременности), что указывало на иммуномодулирующее действие прогестерона, определяющее стабильное развитие и функционирование фетоплацентарного комплекса.

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью корреляции были более разнообразны и многочисленны, что указывало на напряженность в системе иммуно-гормональной и вазоктивной регуляции, как при обострении, так и в стадии ремиссии заболевания, выраженных в большей мере при субкомпенсированных нарушениях.

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью выявлены прямые умеренные корреляции между эстриолом и прогестероном ($r = 0,43$, $P < 0,05$), ДЭАС ($r = 0,54$, $P < 0,01$), кортизолом ($r = 0,54$, $P < 0,01$); между кортизолом и прогестероном ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,41$, $P < 0,05$), TNF- α ($r = 0,56$, $P < 0,01$), IFN- γ ($r = 0,40$, $P < 0,05$), эндотелином 1 ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между sIgA и эстриолом ($r = 0,40$, $P < 0,05$), прогестероном ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,48$, $P < 0,01$); между анти-IgG к ЦМВ и прогестероном ($r = 0,40$, $P < 0,05$), кортизолом ($r = 0,50$, $P < 0,01$); между кортизолом и IL-2 ($r = 0,41$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции между TNF- α и эстриолом ($r = -0,53$, P

<0,01), прогестероном ($r = -0,45$, $P < 0,05$), ДЭАС ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между IFN- γ и эстриолом ($r = -0,42$, $P < 0,05$), прогестероном ($r = -0,46$, $P < 0,05$), ДЭАС ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между кортизолом и sIgA ($r = -0,59$, $P < 0,01$); между ДЭАС и IgM ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между эстриолом и ЦИК ($r = -0,50$, $P < 0,01$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания количество корреляций снижалось, преобладали прямые корреляции, что указывало на стабилизацию инфекционного и воспалительного процессов. Выявлены прямые высокие корреляции между эстриолом и sIgA ($r = 0,87$, $P < 0,01$); умеренные корреляции между эстриолом и кортизолом ($r = 0,60$, $P < 0,01$), между прогестероном и ДЭАС ($r = 0,43$, $P < 0,05$), кортизол – ДЭАС ($r = 0,51$, $P < 0,01$); между кортизолом и TNF- α ($r = 0,65$, $P < 0,01$), IL-6 ($r = 0,58$, $P < 0,01$); между прогестероном и анти-IgG к ЦМВ ($r = 0,43$, $P < 0,05$); между кортизолом и TNF- α ($r = 0,65$, $P < 0,01$), обратная умеренная корреляция между кортизолом и sIgA ($r = -0,60$, $P < 0,01$).

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью количество корреляций в динамике повышалось, что указывало на дестабилизацию иммуно-гормональных взаимоотношений, определяющих дисбаланс вазоактивных реакций и развитие дисциркуляторных нарушений в фетоплацентарном комплексе. Во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции выявлены прямая высокая корреляция между прогестероном и sIgA ($r = 0,71$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между эстриолом и прогестероном ($r = 0,53$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между прогестероном и ДЭАС ($r = 0,52$, $P < 0,01$); между кортизолом и IL-6 ($r = 0,49$, $P < 0,01$); между прогестероном и IL-4 ($r = 0,46$, $P < 0,05$); между эстриолом и sIgA ($r = 0,51$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между кортизолом и эстриолом ($r = -0,48$, $P < 0,01$), ЦИК ($r = -0,69$, $P < 0,01$); между TNF- α и эстриолом ($r = -0,64$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = -0,66$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между IFN- γ и эстриолом ($r = -0,40$, $P < 0,05$),

ДЭАС ($r = -0,40$, $P < 0,05$); IL-2 и эстриолом ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между прогестероном и эндотелином 1 ($r = -0,47$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены прямые высокие корреляции между эстриолом и прогестероном ($r = 0,72$, $P < 0,01$), кортизолом ($r = 0,88$, $P < 0,01$); между прогестероном и кортизолом ($r = 0,85$, $P < 0,01$), sIgA ($r = 0,77$, $P < 0,01$); между кортизолом и TNF- α ($r = 0,80$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между ДЭАС и эстриолом ($r = 0,40$, $P < 0,05$), прогестероном ($r = 0,60$, $P < 0,01$); между кортизолом и ДЭАС ($r = 0,52$, $P < 0,01$); между sIgA и эстриолом ($r = 0,66$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,59$, $P < 0,01$); между NO₂⁻ и эстриолом ($r = 0,49$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = 0,55$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,47$, $P < 0,01$); между кортизолом и эндотелином 1 ($r = 0,59$, $P < 0,01$); между кортизолом и IL-6 ($r = 0,71$, $P < 0,01$); между IL-4 и эстриолом ($r = 0,5$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = 0,63$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,68$, $P < 0,01$); между кортизолом и IL-1 β ($r = 0,56$, $P < 0,01$); между анти-IgG к ЦМВ и эстриолом ($r = 0,66$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = 0,40$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции между TNF- α и эстриолом ($r = -0,76$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = -0,88$, $P < 0,05$); между кортизолом и sIgA ($r = -0,72$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между эндотелином 1 и эстриолом ($r = -0,56$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = -0,68$, $P < 0,01$); между кортизолом и NO₂⁻ ($r = -0,59$, $P < 0,01$); между IL-6 и эстриолом ($r = -0,70$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = -0,70$, $P < 0,01$), ДЭАС ($r = -0,60$, $P < 0,01$), кортизолом ($r = -0,59$, $P < 0,01$); между ДЭАС и TNF- α ($r = -0,51$, $P < 0,01$); между IL-1 β и эстриолом ($r = -0,55$, $P < 0,01$), прогестероном ($r = -0,51$, $P < 0,01$); между кортизолом и анти-IgG к ЦМВ ($r = -0,55$, $P < 0,01$).

Таким образом, у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью отмечается зависимость от степени выраженности иммунной реактивности организма снижение эндогенной циркуляции стресс-лимитирующих

(прогестерон, эстриол) и повышение стресс-реализующих (кортизол) гормонов.

Последнее согласуется с литературными данными, в которых показана связь воспалительных цитокиновых ответов, формируемых при острой ЦМВ инфекции, с продукцией глюкокортикоидов [254]. Показано, что увеличение продукции глюкокортикоидов зависит от ЦМВ-индуцированного действия IL-6 [263], а также TNF- α и IFN- γ [177]. Следует указать и на то, что вызванная ЦМВ гиперэкспрессия IFN- γ при недостаточности глюкокортикоидов приводит к иммунопатологии тканей, воспалению и некрозу [254]. Эти данные свидетельствуют о том, что нейроэндокринные механизмы могут иметь решающее значение для контроля управляемого цитокинами патогенеза хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

В подтверждение вышеизложенному была проведена оценка доплерометрических показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Выявлено, что у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности (IA степень) показатели систолодиастолического отношения (СДО), пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР) были повышены в правой маточной артерии (ПМА) (в 1,26 раза ($P < 0,01$), в 1,52 раза ($P < 0,0001$), в 1,23 раза ($P < 0,01$) соответственно) и в левой маточной артерии (ЛМА) (в 1,52 раза ($P < 0,0001$), в 1,87 раза ($P < 0,0001$), в 1,39 раза ($P < 0,0001$) соответственно) при отсутствии значимых изменений в артерии пуповины (АП) ($P > 0,05$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами без осложнений беременности. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели СДО, ПИ и ИР оставались повышенными в ПМА (в 1,43 раза ($P < 0,0001$), в 1,77 раза ($P < 0,0001$), в 1,44 раза ($P < 0,0001$) соответственно) и в ЛМА (в 1,48 раза ($P < 0,0001$), в 1,68 раза ($P < 0,0001$), в 1,21 раза ($P < 0,01$))

соответственно), а в АП и в СМА статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$ соответственно).

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявило повышение в третьем триместре беременности показателей СДО, ПИ и ИР в ЛМА (в 1,15 раза ($P < 0,05$), в 1,21 раза ($P < 0,01$), в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно), тогда как перфузионные показатели ПМА и АП не изменялись ($P > 0,05$).

Как показано в некоторых исследованиях [60], одностороннее нарушение кровотока в МА не всегда приводит к нарушению перфузии в АП из-за анатомической разобщенности маточно-плацентарных сосудов, а низкие резистентные свойства кровотока в АП вовсе не означают начальных нарушений со стороны плода.

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (II степень) перфузионные показатели СДО, ПИ и ИР были повышены в ПМА (в 1,71 раза ($P < 0,0001$), в 2,01 раза ($P < 0,0001$), в 1,48 раза ($P < 0,0001$) соответственно), в ЛМА (в 1,66 раза ($P < 0,0001$), в 1,95 раза ($P < 0,0001$), в 1,48 раза ($P < 0,0001$) соответственно) и в АП (в 1,3 раза ($P < 0,0001$), в 1,17 раза ($P < 0,05$), в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно) по сравнению с серонегативными беременными женщинами без осложнений беременности. В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания показатели СДО, ПИ и ИР сохраняли свои повышенные значения в ПМА (1,63 раза ($P < 0,0001$), в 1,98 раза ($P < 0,0001$), в 1,54 раза ($P < 0,0001$) соответственно), в ЛМА (в 1,58 раза ($P < 0,0001$), в 1,8 раза ($P < 0,0001$), в 1,27 раза ($P < 0,01$) соответственно), в АП (в 1,33 раза ($P < 0,0001$), в 1,3 раза ($P < 0,0001$), в 1,11 раза ($P < 0,05$) соответственно), тогда как в СМА были снижены (в 1,32 раза ($P < 0,0001$), в 1,26 раза ($P < 0,0001$), в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно) по сравнению с серонегативными беременными женщинами без осложнений беременности. Дебют напряжения компенсаторных механизмов плодового

кровотока во втором триместре беременности и перехода их в субкомпенсированное состояние в третьем триместре беременности проявляется в централизации кровотока плода – изменении мозговой гемодинамики плода [61].

Сравнение показателей в динамике течения заболевания во время беременности выявило снижение показателей СДО, ПИ и ИР в ПМА (в 1,19 раза ($P < 0,05$), в 1,16 раза ($P < 0,05$), в 1,13 раза ($P < 0,05$) соответственно), в ЛМА (в 1,17 раза ($P < 0,05$), в 1,14 раза ($P < 0,05$), в 1,13 раза ($P < 0,05$) соответственно) и в АП (в 1,27 раза ($P < 0,0001$), в 1,18 раза ($P < 0,05$), в 1,12 раза ($P < 0,05$) соответственно).

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока показатели СДО, ПИ и ИР во втором и в третьем триместрах беременности были повышены в ПМА (в 1,34 раза ($P < 0,0001$), в 1,14 раза ($P < 0,05$); в 1,32 раза ($P < 0,0001$), в 1,13 раза ($P < 0,05$); в 1,2 ($P < 0,01$), в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно) и в АП (в 1,21 раза ($P < 0,0001$), в 1,34 раза ($P < 0,0001$); в 1,17 раза ($P < 0,05$), в 1,21 раза ($P < 0,01$) соответственно), а в третьем триместре беременности были снижены индексы в СМА (в 1,3 раза ($P < 0,0001$), в 1,21 раза ($P < 0,0001$) соответственно) по сравнению с компенсированной плацентарной недостаточностью. Значимых различий в ЛМА выявлено не было ($P > 0,05$).

Поиск корреляционных взаимосвязей подтвердил наличие связей между иммуно-гормональными, вазоактивными показателями и показателями маточно-плацентарно-плодового кровотока, указывающих на изменчивость в системах, участвующих в регуляции формирования фетоплацентарного комплекса. У серонегативных беременных женщин без осложнений беременности во втором триместре беременности выявлены прямые умеренные корреляции между СДО ПМА и TNF- α ($r = 0,40$, $P < 0,05$), IFN- γ ($r = 0,46$, $P < 0,05$); между IL-6 и СДО АП ($r = 0,46$, $P < 0,05$), ПИ АП ($r = 0,40$, P

<0,05), ИР АП ($r = 0,50$, $P < 0,01$); между кортизолом и СДО ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА ($r = 0,46$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности выявлены прямые умеренные корреляции между СДО ПМА и TNF- α ($r = 0,44$, $P < 0,05$), IFN- γ ($r = 0,49$, $P < 0,01$); между IL-6 и ПИ АП ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = 0,42$, $P < 0,05$); между прогестероном и ПИ ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ЛМА ($r = 0,44$, $P < 0,05$), СДО АП ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между эстриолом и ПИ ЛМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ЛМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), что указывало на согласованность системы иммуно-гормональных механизмов регуляции и состояния кровотока в фетоплацентарном комплексе.

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности выявлены прямые высокие корреляции между IFN- γ и ПИ ПМА – ($r = 0,75$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,72$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между TNF- α и ПИ ПМА ($r = 0,66$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,66$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,45$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = 0,41$, $P < 0,05$), IL-1 β и СДО ПМА ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ПИ ПМА ($r = 0,56$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,55$, $P < 0,01$); между СДО ЛМА – IFN- γ ($r = 0,40$, $P < 0,05$); IL-2 и ПИ ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,60$, $P < 0,01$); между IL-6 и СДО АП ($r = 0,63$, $P < 0,05$), ПИ АП ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = 0,49$, $P < 0,01$); между эндотелином и 1 ПИ ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между кортизолом и ПИ ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,64$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,48$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между анти-IgG к ЦМВ и ПИ ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,62$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,43$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = 0,44$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции между IgA и ПИ ПМА ($r = -0,66$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,69$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между эстриолом и ПИ ПМА ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = -0,41$, $P < 0,05$), СДО ЛМА ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = -0,44$, $P < 0,05$), ИР ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между

прогестероном и ПИ ПМА ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = -0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,41$, $P < 0,05$), ИР ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$). В третьем триместре беременности при ремиссии заболевания выявлены прямые высокие корреляции между и TNF- α ПИ ЛМА ($r = 0,81$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,78$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,74$, $P < 0,01$); кортизолом и СДО ПМА ($r = 0,74$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,87$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,72$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между TNF- α и СДО ПМА ($r = 0,49$, $P < 0,01$), ПИ ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = 0,65$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между IL-6 и СДО ПМА ($r = 0,63$, $P < 0,01$), ПИ ПМА ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = 0,58$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,60$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,57$, $P < 0,05$); между кортизолом и ПИ ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,64$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,48$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между анти-IgG к ЦМВ и ПИ ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,62$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,43$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = 0,44$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции между IgA и СДО ПМА ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ПИ ПМА ($r = -0,60$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = -0,41$, $P < 0,05$); эстриолом и СДО ПМА ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,50$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между прогестероном и ПИ ЛМА ($r = -0,62$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,67$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,69$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = -0,49$, $P < 0,01$); между ДЭАС и ПИ ПМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,54$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,57$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,54$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,53$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = -0,54$, $P < 0,01$).

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявлены прямые высокие корреляции TNF- α и ПИ ПМА ($r = 0,75$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,70$, $P < 0,01$); между IL-6 и СДО АП ($r = 0,87$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = 0,81$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = 0,74$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции TNF- α и СДО ПМА

($r = 0,41$, $P < 0,05$); между IL-1 β и СДО ЛМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО АП ($r = 0,53$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = 0,51$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = 0,46$, $P < 0,05$); между IFN- γ и СДО ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО АП ($r = 0,41$, $P < 0,05$), ПИ АП ($r = 0,45$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = 0,51$, $P < 0,01$); между IL-2 и СДО ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), СДО ЛМА ($r = 0,57$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ПИ АП ($r = 0,59$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = 0,47$, $P < 0,01$); между IL-6 и ИР ЛМА ($r = 0,49$, $P < 0,01$); между NO $_2^-$ и ПИ ПМА ($r = 0,44$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = 0,42$, $P < 0,05$); между эндотелином 1 и ПИ ПМА ($r = 0,57$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,61$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = 0,40$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции между IgA и СДО ПМА ($r = -0,74$, $P < 0,01$), ПИ ПМА ($r = -0,88$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,86$, $P < 0,01$); между прогестероном и ПИ ПМА ($r = -0,81$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,78$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между IL-4 и ПИ ПМА ($r = -0,57$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,61$, $P < 0,01$); между sIgA и СДО ПМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ПМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = -0,51$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,57$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), СДО АП ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ПИ АП ($r = -0,59$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = -0,47$, $P < 0,01$); между эстриолом и ПИ ПМА ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между ДЭАС и СДО ПМА ($r = -0,43$, $P < 0,05$), ПИ ПМА ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,55$, $P < 0,01$); анти-IgG к ЦМВ и СДО ЛМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ПИ ЛМА ($r = -0,42$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = -0,43$, $P < 0,05$). В третьем триместре при ремиссии заболевания выявлены прямые высокие корреляции между TNF- α и СДО ПМА ($r = 0,70$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,80$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,89$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,86$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,87$, $P < 0,01$); между IL-6 и ИР ПМА ($r = 0,71$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,81$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,79$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,74$, $P < 0,01$); между эндотелином 1 и ПИ ЛМА ($r = 0,72$, $P < 0,01$); между кортизолом и СДО ПМА ($r = 0,71$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,89$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,83$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,80$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,77$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между TNF- α и СДО ЛМА ($r = 0,50$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между IL-1 β и ИР

ПМА ($r = 0,56$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между IL-6 и СДО ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,51$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = 0,40$, $P < 0,01$); между NO_2^- и СДО ПМА ($r = 0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = 0,51$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = 0,52$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,51$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,46$, $P < 0,05$), ПИ АП ($r = 0,46$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = 0,52$, $P < 0,01$); между эндотелином 1 и СДО ПМА ($r = 0,47$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = 0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = 0,63$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = 0,66$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = 0,66$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = 0,40$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = 0,49$, $P < 0,01$); между кортизолом и СДО ЛМА ($r = 0,46$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции между IL-4 и ПИ ЛМА ($r = -0,73$, $P < 0,01$); между IgA и СДО ПМА ($r = -0,70$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,72$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,85$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,85$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,80$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,79$, $P < 0,01$); между эстриолом и ИР ПМА ($r = -0,88$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,79$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,77$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,72$, $P < 0,01$); между прогестероном и СДО ПМА ($r = -0,73$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,85$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,86$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,79$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,77$, $P < 0,01$); между ДЭАС и ПИ ЛМА ($r = -0,87$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между IL-4 и СДО ПМА ($r = -0,47$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,59$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,63$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,66$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,66$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = -0,47$, $P < 0,01$); между IgA и СДО ЛМА ($r = -0,50$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,44$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = -0,47$, $P < 0,01$); между эстриолом и СДО ПМА ($r = -0,61$, $P < 0,01$); между прогестероном и СДО ЛМА ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,41$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = -0,46$, $P < 0,05$); между ДЭАС и СДО ПМА ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ИР ПМА ($r = -0,52$, $P < 0,01$), СДО ЛМА ($r = -0,54$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,52$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ИР АП ($r = -0,59$, $P < 0,01$); между анти-IgG к ЦМВ и СДО ПМА ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР ПМА ($r = -0,55$, $P < 0,01$), ПИ ЛМА ($r = -0,53$, $P < 0,01$), ИР ЛМА ($r = -0,48$, $P < 0,01$), СДО АП ($r = -0,51$, $P < 0,01$), ПИ АП ($r = -0,40$, $P < 0,05$), ИР АП ($r = -0,41$, $P < 0,05$).

Выявленные закономерности позволяют заключить, что у беременных женщин с обострением инфекции во втором триместре беременности иммуногенное действие ЦМВ через продукцию провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость гематоплацентарного барьера и повреждаемость эндотелальной выстилки маточно-плацентарных сосудов, оказывая тем самым прессорное действие на гладкую мускулатуру и вазоспазм. Последнее определяет повышение резистентности маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, вызывающей развитие в третьем триместре беременности при ремиссии ЦМВ инфекции хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Аналогичный вклад в развитие нарушений гемодинамики вносили гормональный дисбаланс и изменение вазоактивной регуляции маточно-плацентарных сосудов.

При анализе ультразвуковых маркеров формирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем хронической компенсированной недостаточности одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности по сравнению с серонегативными беременными женщинами без осложнений беременности выявились: повышенный тонус матки (в 20 % и в 16,7 % случаев), гипоплазия плаценты (в 13 % соответственно), утолщение плаценты (в 13 % и у 5,7 % случаев) ($P > 0,05$). Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты) встречались одинаково часто у 29,7 % во втором и у 33,3 % участниц в третьем триместре беременности ($P > 0,05$), что значимо чаще, чем у серопозитивных беременных женщин без осложнений беременности во втором (ОР=1,95, 95% ДИ: 1,54-2,53) и третьем (ОР=1,88, 95% ДИ: 1,52-3,32) триместре беременности. В третьем триместре беременности одинаково часто выявлялись крупные кальцификаты и кисты у 6,5 % участниц соответственно ($P > 0,05$). Ретрохориальная гематома выявлялась у 10,1 % во втором триместре беременности, расширение межворсинчатого пространства

– у 16,7 % участниц в третьем триместре беременности. При оценке объема околоплодных вод выявлено, что многоводие одинаково часто встречалось у 6,7 % во втором и у 13 % участниц в третьем триместре беременности, олигогидроамнион – у 6,7 % и у 2,9 % участниц ($P > 0,05$) соответственно.

У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующей хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности повышение тонуса матки одинаково часто выявлялось у 33,3 % во втором и у 25,9 % участниц в третьем триместре беременности ($P > 0,05$). Риск развития данной патологии во втором триместре беременности был выше ($OR=1,36$, 95% ДИ: 1,04-1,8), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Утолщение плаценты выявлено у 44,4 % участниц, что чаще, чем у серонегативных беременных женщин без осложнения беременности ($OR=2,34$, 95% ДИ: 1,87-2,97) и у беременных женщин с компенсированной формой нарушений ($OR=1,97$, 95% ДИ: 1,54-2,53). Гипоплазия плаценты выявлена у 37 % участниц, что чаще ($OR=1,76$, 95% ДИ: 1,37-2,26), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Множественные мелкие гиперэхогенные включения (кальцификаты) выявлялись одинаково часто у 59,2 % во втором и у 66,7 % участниц в третьем триместре беременности ($P > 0,05$). Риск развития патологии был выше ($OR=1,79$, 95% ДИ: 1,35-2,38), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Крупные кальцификаты и кисты в плаценте в третьем триместре беременности выявлялись одинаково часто у 25,9 % и у 18,5 % участниц ($P > 0,05$), что чаще, чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений во втором ($OR=1,78$ раза, 95% ДИ: 1,39-2,27) и в третьем ($OR=1,57$, 95% ДИ: 1,18-2,08) триместрах беременности. Ретрохориальная гематома выявлялась у 18,5 % участниц во втором триместре беременности, расширение межворсинчатого пространства – у 22,2 % участниц в третьем триместре беременности, что не значимо сравнению с беременными женщинами с компенсированной формой

нарушений ($P > 0,05$). Многоводие одинаково часто выявлялось у 25,9 % во втором и у 18,5 % участниц в третьем триместре беременности ($P > 0,05$). Олигогидроамнион одинаково часто выявлялся у 25,9 % и у 22,2 % участниц и чаще, чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений во втором ($OR=1,78$, 95% ДИ: 1,39-2,27) и в третьем ($OR=1,97$, 95% ДИ: 1,59-2,46) триместре беременности.

При ультразвуковом исследовании у плодов в третьем триместре беременности у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развитием в последующем компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявлялись следующие особенности, определяющие высокий риск инфекционных фетопатий. Вентрикуломегалия выявлялась одинаково часто у 3,6 % беременных женщин с развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и у 18,5 % с субкомпенсированной формой нарушений. Риск развития патологии был выше ($OR=1,8$, 95% ДИ: 1,41-2,31), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Гепатомегалия у плода была выявлена у 1,2 % беременных женщин с развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и у 18,5 % с субкомпенсированной формой нарушений. Риск развития патологии был выше ($OR=3,04$, 95% ДИ: 1,51-6,13), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Пиелоктазия у плода была выявлена у 2,2 % беременных женщин с развившейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и у 11,1 % с субкомпенсированной формой нарушений. Риск развития патологии в подгруппе 2 был выше ($OR=1,78$, 95% ДИ: 1,35-2,34), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Задержка роста плода выявлена у 63 % беременных женщин.

Дальнейший сравнительный анализ выявил прямую связь обострения ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с развитием ультразвуковых маркеров структурных нарушений маточно-плацентарного и

плацентарно-плодового комплекса в третьем триместре, более выраженных у беременных женщин с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений.

Таким образом, обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности сопряжено с прогрессирующим нарушением морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса, которое эхографически имеет признаки различной степени выраженности амнионита и плацентита, в критическом состоянии субкомпенсации отмечается увеличение частоты инфекционных фетопатий (пиелоктазия, гепатомегалия, вентрикуломегалия) и задержка роста плода.

При исследовании иммуно-воспалительных реакций в плаценте у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности основное внимание уделялось тем цитокинам, которые обладают выраженным противо-/ангиогенным и вазоактивным действием.

В экстрактах плацент у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью показатели TNF- α в экстрактах плаценты были выше (в 2,78 раза, $P < 0,0001$), IL-1 β (в 2,81 раза, $P < 0,0001$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности.

В экстрактах плацент у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью показатели TNF- α были выше (в 3,56 раза, $P < 0,0001$), IL-1 β (в 3,42 раза, $P < 0,0001$), а IL-4 ниже (в 1,22 раза, $P < 0,05$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности.

Сравнение количественных показателей цитокинов в экстрактах плацент у женщин в зависимости от тяжести хронической плацентарной

недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений показатели TNF- α (в 1,27 раза, $P < 0,01$) и IL-1 β (в 1,22 раза, $P < 0,05$) были выше, чем у женщин с компенсированной формой нарушений, что соотносилось с аналогичными показателями цитокинов в крови у беременных женщин, но корреляционных взаимосвязей выявлено не было. Показатели IL-4 значимо не различались ($P > 0,05$). Отсутствие корреляций между показателями системного и локального цитокинового ответа указывает на независимую выработку цитокинов моноцитами и лимфоцитами в периферической крови беременных женщин и плацентарными макрофагами, что определяет механизм их действия и последующего развития иммунопатологических реакций.

Параллельно была проведена оценка содержания гормонов в экстрактах плацент. Выявлено, что в экстрактах плацент у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности показатели эстриола (в 2,23 раза, $P < 0,0001$), прогестерона (в 1,43 раза, $P < 0,001$) и ДЭАС (в 1,45 раза, $P < 0,001$) были ниже, а показатели кортизола (в 1,2 раза, $P < 0,0001$) выше, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности.

В экстрактах плацент у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности показатели эстриола (в 2,81 раза, $P < 0,0001$), прогестерона (в 1,58 раза, $P < 0,0001$), ДЭАС (в 1,92 раза, $P < 0,0001$) были значимо ниже, а показатели кортизола выше (в 1,3 раза ($P < 0,0001$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности.

Сравнение количественных показателей цитокинов в экстрактах плацент у женщин в зависимости от тяжести хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений показатели эстриола (в 1,26 раза, $P < 0,01$), ДЭАС (в 1,32 раза, $P < 0,01$) были

ниже, а показатели кортизола выше (в 1,1, $P < 0,05$), чем у женщин с компенсированной формой нарушений. В показателях прогестерона значимых изменений выявлено не было ($P > 0,05$).

Дальнейший корреляционный анализ между иммуно-гормональными показателями в экстрактах плацент у серонегативных женщин без осложнений беременности показал прямые умеренные корреляции между эстриолом и TNF- α ($r = 0,48$, $P < 0,01$), обратные умеренные корреляции между IL-1 β и IL-4 ($r = -0,55$, $P < 0,01$).

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью между иммуно-гормональными показателями в экстрактах плацент повышалось число обратных умеренных корреляций между эстриолом и TNF- α ($r = -0,51$, $P < 0,01$), кортизолом ($r = -0,69$, $P < 0,01$); между прогестероном и кортизолом ($r = -0,40$, $P < 0,05$). Прямая умеренная корреляция была между кортизолом и TNF- α ($r = 0,51$, $P < 0,01$).

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлены прямые умеренные корреляции между плацентарным TNF- α и IL-1 β ($r = 0,56$, $P < 0,01$), кортизолом ($r = 0,69$, $P < 0,01$); между кортизол и IL-1 β ($r = 0,51$, $P < 0,01$); между эстриолом и IL-4 ($r = 0,47$, $P < 0,01$); обратные высокие корреляции между эстриолом и TNF- α ($r = -0,70$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между TNF- α и IL-4 ($r = -0,68$, $P < 0,01$); между кортизолом и эстриолом ($r = -0,63$, $P < 0,01$), IL-4 ($r = -0,54$, $P < 0,01$).

Обращает внимание наличие высоких прямых корреляций между системными и местными гормональными показателями в исследуемых группах ($r = 0,81-85$, $P < 0,01$).

Таким образом, выявленная изменчивость иммуно-гормональной регуляции в плаценте у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором

триместре беременности характеризуется прогрессирующим нарушением основных адаптивных и компенсаторных механизмов, пролонгирующих дезорганизацию и угнетение основных функций плаценты, дисциркуляторные расстройства маточно-плацентарно-плодового кровотока, что подтверждалось результатами исследования.

При анализе морфометрических показателей плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности показатели массы плаценты (в 1,14 раза, $P < 0,05$) и площади материнской поверхности (в 1,33 раза, $P < 0,0001$) были ниже, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности.

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности показатели массы плаценты (в 1,26 раза, $P < 0,0001$) и площади материнской поверхности (в 1,53 раза, $P < 0,0001$) были значимо ниже, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности.

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало, что при субкомпенсированной форме нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока показатели массы плаценты были в 1,11 раза ($P < 0,05$), площади материнской поверхности – в 1,15 раза ($P < 0,01$) ниже, чем у женщин с компенсированной формой нарушений.

Показатели плодово-плацентарного коэффициента статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$).

Снижение органометрических показателей плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности по сравнению с женщинами с компенсированной формой нарушений могло быть связано с напряжением

механизмов компенсации и возможностью их срыва при прогрессировании локальных воспалительных процессов на уровне сосудистого русла плаценты, что нашло подтверждение при проведении гистологических исследований.

На микропрепаратах плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью в просвете артерий хориальной пластинки и стволых ворсинах I и II порядка выявлялись участки десквамации и скопления мелких агрегатов эритроцитов, единичные лейкоциты, а также умеренно отечная трансформация и пикноз ядер эндотелиоцитов. Вдобавок встречались единичные участки оголения базальной мембраны интимы кровеносных сосудов. В просвете вен выявлялись скопления эритроцитов, единичные лейкоциты, умеренный отек и гиперхромия ядер, десквамация эндотелиоцитов. Также встречались ограниченные участки оголения базальной мембраны интимы кровеносных сосудов и лейкоциты в венозной стенке.

Микроскопические исследования плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью показали наличие воспалительных изменений и утолщения мышечной оболочки артерии хориальной пластинки плаценты, свидетельствующих о развитии артериита. В просвете вены повышалось количество десквамированных эндотелиоцитов, а также количество лейкоцитов, мигрирующих в сосудистую стенку. В артериях стволых ворсин I и II порядка часто выявлялись агрегаты эритроцитов, лейкоциты и пристеночные тромбы. Повышалась частота обнаружения отека эндотелиальных клеток, вызывающая смещение и гиперхромия ядер, сужение просвета сосудов. Часто встречались участки гиперплазии и десквамации эндотелиоцитов. В просвете вен хориальной пластины и стволых ворсин I и II порядка выявлялись видоизмененные

эндотелиоциты, лейкоциты, агрегаты эритроцитов и пристеночные тромбы. Просвет вен был расширен, идентифицировался выраженный отек и десквамация эндотелиоцитов, гиперхромия и пикноз ядер. Выявлялись более крупные участки оголения базальной мембраны. В стенке вены и в прилежащей к ней строме обнаруживались скопления лимфоцитов и нейтрофилов. В просвете вен с пристеночными тромбами в стенке сосуда часто обнаруживалась пролиферация эндотелия, скопления лейкоцитов, а также морфологические признаки флебита. Процесс тромбообразования характеризовался врастанием соединительной ткани в тромб и образованием каналов, выстланных эндотелием. Часто обнаруживались участки кальцификации стенки вены и обтурирующего её просвет тромба. В центральной части вены, а также между тромбом и стенкой сосуда определялось свободное пространство, указывающее на процесс реканализации тромба. Изменения венозного русла стволовых ворсин I и II порядка, увеличение коллагеновых волокон и накопление кислых гликозаминогликанов в окружающей их строме способствовали нарушению тока крови в дистально расположенных отделах ворсинчатого дерева. Часто обнаруживались стволовые ворсины с пролиферацией синцитиотрофобласта, замещением синцитиотрофобласта фибриноидом и редукцией кровеносного русла. В некоторых промежуточных ворсинах отмечалось расширение просвета сосудов и увеличение коллагеновых волокон, определялся отек стромы и инфильтрация лимфоцитами. Промежуточные ворсины имели неправильную форму с рыхлой стромой, отмечалось участки пролиферации синцитиотрофобласта. В промежуточных ворсинах были отмечены признаки облитерации кровеносного сосуда кальцификатом и кальцификация стромы. Обращало внимание и наличие гиперхромии ядер клеток цитотрофобласта. Терминальные ворсины были полнокровны. В строме бессосудистых ворсин отмечалось избыточное количество коллагеновых волокон, часто были окружены вневорсинчатым фибриноидом. В зоне облитерации капилляров и в строме терминальных ворсин выявлялось накопление кислых

гликозаминогликанов. Значительно повышалось количество синцитиокапиллярных мембран и эритроцитов в межворсинчатом пространстве.

Морфометрический анализ микропрепаратов плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью показал снижение количества ворсин с диаметром 60-90 мкм (в 1,15 раза, $P < 0,01$), тогда как число ворсины с диаметром 30-60 мкм и с диаметром 90 и более мкм статистически значимо не изменялось по сравнению с серонегативными женщинами без осложнений беременности ($P > 0,05$). Также отсутствовали изменения в показателях площади синцитиотрофобласта, соединительнотканной стромы, сосудов и межворсинчатого пространства ($P > 0,05$).

Обращало внимание повышение количества синцитиальных почек и площади межворсинчатого фибриноида (в 2 раза, $P < 0,0001$ соответственно), фибриноидного изменения стромы (в 3 раза, $P < 0,0001$), указывающих на расстройство кровообращения. Количество терминальных бессосудистых ворсин в плаценте было выше (в 4,18 раза, $P < 0,0001$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Различий в капилляризации ворсин выявлено не было ($P > 0,05$). Снижалось количество ворсин с сохранным синцитиотрофобластом (в 1,76 раза, $P < 0,01$) и повышалось с частичной десквамацией (в 1,49 раза, $P < 0,05$) и с тотальной десквамацией (в 3 раза, $P < 0,0001$). Количество ворсин с одной синцитиокапиллярной мембраной было ниже (в 1,4 раза, $P < 0,01$), с 3 синцитиокапиллярными мембранами – выше (в 3 раза, $P < 0,05$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности, что может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на усиление обменных процессов в системе мать - плод.

Следует отметить, что структурные изменения в плаценте у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной

плацентарной недостаточностью характеризовались повышением количества ворсин с диаметром 90 и более мкм (в 1,45 раза, $P < 0,01$), снижением ворсин с диаметром 60-90 мкм (в 1,12 раза, $P < 0,05$) по сравнению с серонегативными женщинами без осложнений беременности. Количество ворсин с диаметром 30-60 мкм статистически значимо не изменялось ($P > 0,05$). В строме отечных ворсин повышалось количество фибробластов, коллагеновых волокон, кислых гликозаминогликанов, выявлялись участки лейкоцитарной инфильтрации. Часто преобладали незрелые промежуточные ворсины, что указывало на диссоциированное созревание хориона. Площадь синцитиотрофобласта в ворсинах была ниже (в 2,5 раза, $P < 0,0001$), сосудов – выше (в 1,4 раза, $P < 0,05$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Площадь соединительнотканной стромы и синцитиальных почек статистически значимо не изменялась ($P < 0,05$). Площадь межворсинчатого фибриноида (в 3 раза, $P < 0,0001$) и фибриноидного изменения стромы (в 4 раза, $P < 0,0001$) была повышена. Выявленные изменения указывали на выраженные воспалительные, инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в плаценте. Количество терминальных бессосудистых ворсин было выше (в 8,53 раза, $P < 0,0001$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Количество ворсин с 1-3 капиллярами было выше (в 1,96 раза, $P < 0,01$), а с 4-6 капиллярами (в 1,48 раза, $P < 0,05$), с 7-10 капиллярами (в 2,2 раза, $P < 0,01$), 10 и более капилляров (в 2 раза, $P < 0,01$) ниже, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Количество ворсин с сохранным синцитиотрофобластом было ниже (в 2,42 раза, $P < 0,0001$), с частичной десквамацией (в 2,42 раза, $P < 0,0001$) и тотальной десквамацией (в 3 раза, $P < 0,0001$) выше, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Общее количество ворсин с синцитиокапиллярными мембранами было ниже (в 2,46 раза, $P < 0,01$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Вполне вероятно, что данный процесс является следствием субкомпенсации со стороны сосудистого русла

плаценты, формируемой в ответ на хроническое воспаление на фоне иммуногормонального дисбаланса.

Сравнительный внутригрупповой анализ микропрепаратов плацент от женщин с хронической плацентарной недостаточностью показал, что при субкомпенсированной ее форме количество ворсин диаметром 30-60 мкм было снижено (в 1,82 раза, $P < 0,01$), а количество ворсин с диаметром 60-90 мкм и с диаметром 90 и более мкм статистически значимо не изменялось по сравнению с компенсированной формой нарушений ($P > 0,05$). Площадь синцитиотрофобласта в ворсинах была ниже (в 1,81 раза, $P < 0,0001$), а сосудов (в 1,65 раза, $P < 0,01$) и синцитиальных почек (в 2 раза, $P < 0,05$) выше, чем при компенсированной форме нарушений. Площадь соединительнотканной стромы и межворсинчатого пространства статистически значимо не изменялись ($P < 0,05$). Площадь межворсинчатого фибриноида (в 1,5 раза, $P < 0,01$) и фибриноидного изменения стромы (в 1,33 раза, $P < 0,01$), а также количество кальцификатов (в 1,33 раза, $P < 0,01$) и псевдонекрозов (в 3,5 раза, $P < 0,01$) были выше, чем при компенсированной форме нарушений. Количество терминальных бессосудистых ворсин (в 2 раза, $P < 0,0001$) и ворсин с 1-3 капиллярами повышалось (в 1,85 раза, $P < 0,01$), а с 7-10 капиллярами (в 1,85 раза, $P < 0,01$), 10 и более капилляров (в 1,67 раза, $P < 0,01$) снижалось по сравнению с компенсированной формой нарушений. Количество ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом было ниже (в 1,54 раза, $P < 0,01$), с частичной десквамацией выше (в 1,63 раза, $P < 0,01$), чем при компенсированной форме нарушений. Общее количество ворсин с синцитиокапиллярными мембранами было ниже (в 2 раза, $P < 0,01$), с одной синцитиокапиллярной мембраной (в 1,3 раза, $P < 0,01$), с 2 (в 1,69 раза, $P < 0,01$), с 3 (в 2,72 раза, $P < 0,01$) выше, чем при компенсированной форме нарушений.

Дальнейший сравнительный анализ между системными иммуногормональными показателями и показателями структурной организации плаценты у женщин без осложнений беременности выявил прямые

умеренные корреляции между IL-6 и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,43$, $P < 0,05$); между IL-4 и количеством терминальных ворсин с сохранным синцитиотрофобластом и с частичной десквамацией ($r = 0,45$, $P < 0,05$ соответственно); между $\text{IL-1}\beta$ и количеством терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,45$, $P < 0,05$); между IgA и площадью соединительнотканной стромы ворсин ($r = 0,49$, $P < 0,01$), количеством синцитиальных почек ($r = 0,50$, $P < 0,01$), количеством межворсинчатого фибрина ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин с сохранным синцитиотрофобластом ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между эндотелином 1 и количеством терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,51$, $P < 0,01$); между NO^{2-} и количеством терминальных ворсин с сохранным синцитиотрофобластом ($r = 0,43$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции между $\text{IL-1}\beta$ и количеством терминальных ворсин с сохранным синцитиотрофобластом ($r = -0,48$, $P < 0,01$); между IgA и количеством терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = -0,45$, $P < 0,05$); между эндотелином 1 и количеством терминальных ворсин с сохранным синцитиотрофобластом ($r = -0,46$, $P < 0,05$); между NO^{2-} и количеством терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = -0,48$, $P < 0,01$). Анализ между местными иммуно-гормональными и морфологическими показателями плаценты выявил прямые высокие корреляции между кортизолом и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,86$, $P < 0,01$), количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,77$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между кортизолом и количеством синцитиальных почек ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством межворсинчатого фибриноида ($r = 0,54$, $P < 0,01$).

Сравнительный анализ у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью между

системными иммуно-гормональными показателями и показателями структурной организации плаценты выявил прямые умеренные корреляции IL-4 и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,45$, $P < 0,05$); между TNF- α и псевдонекрозами ($r = 0,54$, $P < 0,01$); между IL-6 и псевдонекрозами ($r = 0,57$, $P < 0,01$); между IL-1 β и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,46$, $P < 0,05$); между IFN- γ и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между IL-2 и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,41$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между ЦИК и фибриноидом межворсинчатого пространства ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин с частичной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,49$, $P < 0,01$); между IgA и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,54$, $P < 0,01$); между эндотелином 1 – количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,42$, $P < 0,05$); между NO²⁻ и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,45$, $P < 0,05$); между эстриолом и количеством ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = 0,43$, $P < 0,05$), площадью межворсинчатого пространства ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между кортизолом и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,46$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции между IL-4 и количеством бессосудистых ворсин ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между IL-2 и количеством терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между IgA и количеством ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между sIgA и количеством бессосудистых ворсин ($r = -0,40$, $P < 0,05$); между ЦИК и количеством терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,52$, $P < 0,01$); между эндотелином 1 и количеством бессосудистых ворсин ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между NO²⁻ и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = -0,45$, $P < 0,05$); между эстриолом и количеством ворсин с диаметром 30-60 мкм ($r = -0,40$, $P < 0,05$), количеством ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,43$, $P < 0,05$), площадью межворсинчатого пространства ($r = -0,40$, $P < 0,05$), площадью фибриноидного изменения стромы ($r = -0,44$, $P < 0,05$), псевдонекрозами ($r = -$

0,44, $P < 0,05$); между ДЭАС и количеством терминальных ворсин с тотальной десквамацией трофобласта ($r = -0,40$, $P < 0,05$). Анализ между местными иммуно-гормональными и морфологическими показателями плаценты выявил прямые умеренные корреляции между TNF- α и псевдонекрозами ($r = 0,54$, $P < 0,01$); между IL-1 β и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,54$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между IL-4 и количеством бессосудистых ворсин ($r = -0,40$, $P < 0,05$).

Анализ системных иммуно-гормональных показателей и показателей структурной организации плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявил прямые высокие корреляции между эстриолом и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,70$, $P < 0,01$); между кортизолом и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,85$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между IgM и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,44$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин с частичной ($r = 0,42$, $P < 0,05$) и тотальной десквамацией синцитиотрофобласта ($r = 0,43$, $P < 0,05$); между sIgA и количеством ворсин с диаметром 30-60 мкм ($r = 0,50$, $P < 0,01$), фибриноидом межворсинчатого пространства ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин, содержащих 1-3 сосуда ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между анти-IgG к ЦМВ и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,43$, $P < 0,05$); между эндотелином 1 и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,45$, $P < 0,05$); между прогестероном и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между кортизолом и фибриноидным изменением стромы ($r = 0,53$, $P < 0,01$); между ДЭАС и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,40$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин, содержащих 4-6 сосуда ($r = 0,40$, $P < 0,05$); обратные высокие корреляции между IgA и количеством синцитиальных почек ($r = -0,63$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между IgM и количеством ворсин с диаметром 30-60

мкм ($r = -0,44$, $P < 0,05$), количеством терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,40$, $P < 0,05$), площадью межворсинчатого пространства ($r = -0,42$, $P < 0,05$), площадью синцитиотрофобласта ($r = -0,43$, $P < 0,05$); между sIgA и количеством ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между анти-IgG к ЦМВ и фибриноидным изменением стромы ($r = -0,46$, $P < 0,01$); между NO^{2-} и фибриноидным изменением стромы ($r = -0,53$, $P < 0,01$); между прогестероном и псевдонекрозами ($r = -0,45$, $P < 0,05$); между ДЭАС и количеством ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,51$, $P < 0,01$). Анализ между местными иммуно-гормональными и морфологическими показателями плаценты выявил прямые высокие корреляции между TNF- α и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,70$, $P < 0,01$); прямые умеренные корреляции между TNF- α и количеством синцитиальных почек ($r = 0,54$, $P < 0,01$), фибриноидным изменением стромы ($r = 0,44$, $P < 0,05$); между IL-1 β и фибриноидным изменением стромы ($r = 0,45$, $P < 0,05$); между IL-4 и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,53$, $P < 0,01$); между прогестероном и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,41$, $P < 0,05$); между эстриолом и количеством синцитиальных почек ($r = 0,50$, $P < 0,01$), количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = 0,69$, $P < 0,01$); между ДЭАС и количеством ворсин с диаметром 60-90 мкм ($r = 0,40$, $P < 0,05$); между кортизолом и количеством бессосудистых ворсин ($r = 0,52$, $P < 0,01$), фибриноидным изменением стромы ($r = 0,49$, $P < 0,01$); обратные высокие корреляции между кортизолом и количеством синцитиокапиллярных мембран ($r = -0,85$, $P < 0,01$); обратные умеренные корреляции между ДЭАС и количеством ворсин с диаметром 90 и более мкм ($r = -0,44$, $P < 0,05$); между кортизолом и количеством синцитиальных почек ($r = -0,41$, $P < 0,05$); между эстриолом и количеством бессосудистых ворсин ($r = -0,45$, $P < 0,05$).

Выявленные закономерности свидетельствуют о важной роли иммунных, гормональных и вазорегуляторных факторов в патогенезе нарушений структурной организации плаценты и ее сосудистого русла при

обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, что определяет зависимое от степени выраженности адаптивно-приспособительных реакций развитие хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности, и связанных с ней клинических проявлений в раннем неонатальном периоде у новорожденных.

При анализе состояния новорожденных от женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем компенсированной плацентарной недостаточностью средние показатели по шкале Апгар на 1 минуте (в 1,2 раза, $P < 0,001$) и на 5 минуте (1,18 раза, $P < 0,01$) были ниже, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Вес новорожденных при рождении был также снижен (в 1,13 раза, $P < 0,01$).

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем субкомпенсированной плацентарной недостаточностью показатели по шкале Апгар на 1 минуте (в 1,28 раза, $P < 0,0001$) и на 5 минуте (в 1,25 раза, $P < 0,0001$) были значимо ниже, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности. Вес новорожденных при рождении был также снижен (в 1,18 раза, $P < 0,0001$).

Сравнение беременных женщин по тяжести развития хронической плацентарной недостаточности показало отсутствие значимых изменений в показателях шкалы Апгар при компенсированной и субкомпенсированной форме нарушений ($P > 0,05$). При этом показатели массы тела новорожденных при рождении были достоверно ниже при субкомпенсированной, чем при компенсированной форме нарушений ($P < 0,05$).

При оценке частоты и структуры заболеваний у 11,1 % новорожденных от женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлены инфекционные поражения кожных покровов. Ишемия головного мозга у новорожденных выявлена 77,7 % новорожденных, что чаще ($OR=2,74$, 95% ДИ: 1,89-3,98), чем у женщин с

компенсированной формой нарушений (33,3 %). Внутрижелудочковые кровоизлияния выявлены у 22,2 % новорожденных, неонатальная желтуха – у 25,9 % (ОР=1,39, 95% ДИ: 1,39-2,27), синдром дыхательного расстройства – у 48,1 % (ОР=2,5, ДИ 95%: 1,97-3,16), тимомегалия – у 33,3 % (ОР=2,03, 95% ДИ: 1,62-2,55).

Сравнение частоты распределения титра анти-IgG к ЦМВ у женщин в подгруппах во втором триместре беременности и частоты заболеваемости новорожденных позволило выявить следующие закономерности.

У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем компенсированной плацентарной недостаточностью при титрах анти-IgG к ЦМВ 1:1600 и 1:3200 повышался риск ишемии головного мозга у новорожденных (ОР=1,6, 95% ДИ: 1,24-2,08; ОР=2,03, ДИ 95%: 1,62-2,55 соответственно)

Риск развития ишемии головного мозга у новорожденных от женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем субкомпенсированной плацентарной недостаточностью был повышен при титре 1:400 (ОР=4,62, 95% ДИ: 3,19-6,7), титре 1:800 (ОР=3,41, 95% ДИ: 2,34-4,97), титре 1:1600 (ОР=2,33, 95% ДИ: 1,61-3,37), титре 1:3200 (ОР=2,91, 95% ДИ: 2,0-4,23). При титре 1:400 был повышен риск внутрижелудочковых кровоизлияний (ОР=1,66, 95% ДИ: 1,28-2,16), неонатальной желтухи (ОР=1,78, 95% ДИ: 1,39-2,27), тимомегалии (ОР=1,97, 95% ДИ: 1,56-2,48), синдром дыхательного расстройства при титре 1:400 (ОР=2,43, 95% ДИ: 1,91-3,09) и при титре 1:800 (ОР=1,71, 95% ДИ: 1,32-2,23).

Следовательно, низкие или высокие значения титров анти-IgG к ЦМВ на фоне выраженной системной воспалительной реакции у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности могут являться предикторами осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных.

Другим фактором, отражающим выраженность нарушений адаптивных механизмов и развития патологических повреждений жизнеобеспечивающих систем органов у новорожденных, является уровень воспалительных цитокинов и вазоактивных факторов в крови пуповины.

У новорожденных от женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем компенсированной плацентарной недостаточностью показатели TNF- α (в 2,83 раза, $P < 0,0001$), IL-6 (в 2,05 раза, $P < 0,0001$) и эндотелина 1 (в 2,21 раза, $P < 0,0001$) в крови пуповины были выше, чем у новорожденных от серонегативных женщин без осложнений беременности.

У новорожденных от женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем субкомпенсированной плацентарной недостаточностью показатели TNF- α (в 3,83 раза, $P < 0,0001$), IL-6 (в 3,97 раза, $P < 0,0001$) и эндотелина 1 (в 3,19 раза, $P < 0,0001$) в крови пуповины были значимо выше, чем у новорожденных от серонегативных женщин без осложнений беременности.

При сравнении новорожденных в зависимости от тяжести развития хронической плацентарной недостаточности во время беременности выявлены значимые различия в показателях TNF- α , IL-6 и эндотелина 1, которые при субкомпенсированной форме нарушений были выше (в 1,35 раза, $P < 0,01$; в 1,94 раза, $P < 0,0001$; в 1,44 раза, $P < 0,05$ соответственно), чем при компенсированной форме нарушений.

Парное сравнение показателей анализируемых цитокинов в крови пуповины у новорожденных и в периферической крови их матерей при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности выявило более высокие показатели TNF- α ($P < 0,05$) и эндотелина 1 ($P < 0,01$) в периферической крови женщин. При компенсированной форме нарушений различий в показателях выявлено не было ($P > 0,05$).

Таким образом, у женщин с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью низкий уровень титров анти-IgG к ЦМВ в

периферической крови и повышение показателей TNF- α , IL-6 и эндотелина 1 в крови пуповины сопряжены с высоким риском церебральной ишемии головного мозга, внутрижелудочковых кровоизлияний, синдромом дыхательного расстройства, неонатальной желтухи и тимомегалии у новорожденных; при компенсированной форме нарушений, высоких титрах антител в периферической крови и повышении показателей цитокинов в крови пуповины повышается риск церебральной ишемии головного мозга.

Для оценки возможности правильной классификации беременных женщин с обстрением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности по развитию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности на основании исследуемых системных иммуно-гормональных и вазоактивных параметров были разработаны прогностические модели с использованием многофакторного дискриминантного анализа. Пошаговый алгоритм построения канонической дискриминантной функции предполагает включение наиболее информативных показателей в дискриминантное уравнение, которое при помощи комплекса анализируемых параметров с высокой вероятностью описывает патогенетически возможные различия в механизмах иммуно-гормональной и вазоактивной регуляции фетоплацентарного комплекса, лежащих в основе плацентарных нарушений и циркуляторных расстройств. Данный метод математического моделирования имеет ряд преимуществ, позволяющих учитывать вариабельность используемых количественных переменных, взятых со своими коэффициентами, отражающими удельный вес влияния каждой переменной на правильность постановки диагноза.

Для каждой отдельно взятой беременной женщины в анализируемых группах проводилось определение канонической дискриминантной функции. Многофакторные средние значения распределения анализируемых параметров, соответствующих модулю центроида, позволили отнести

каждую беременную женщину в соответствующую группу риска по развитию хронической плацентарной недостаточности.

В ходе пошагового дискриминантного анализа были отобраны 9 переменных, характеризующих максимально возможные различия между группой сравнения и подгруппами 1 и 2, среди них неспецифические маркеры гуморального ответа IgM ($P < 0,0001$) и ЦИК ($P < 0,0001$), про/противовоспалительные цитокины TNF- α ($P < 0,0001$), IL-1 β ($P < 0,0001$) и IL-4 ($P < 0,0001$), вазоактивные факторы эндотелин 1 ($P < 0,0001$) и NO²⁻ ($P < 0,0001$), гормоны прогестерон ($P < 0,0001$) и кортизол ($P < 0,0001$).

Выделенные переменные имели высокие дискриминантные свойства, что подтверждалось минимальным значением лямбды (λ)-Уилкса, которое в пошаговых расчетах составило 0,060 при дискриминантной функции F_1 (8,324) = 403,23 ($P < 0,0001$) и 0,556 при дискриминантной функции F_2 (0,799) = 83,973 ($P < 0,0001$).

Классификационная способность дискриминантных возможностей модели для диагностики хронической плацентарной недостаточности составила 100 %.

Первая дискриминантная функция (F_1) имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции (R) равные 0,945 ($P < 0,0001$) и 91,2 % общих дискриминантных возможностей.

Вторая функция (F_2) имела средние значения R равные 0,666 ($P < 0,0001$) и 8,8 % общих дискриминантных возможностей, что также не исключало ее использование в прогнозировании хронической плацентарной недостаточности.

Ниже представлены канонические дискриминантные функции (F_{1-2}), распределенные согласно вычисленным коэффициентам:

$$F_1 = -4,612 + 0,008 \times \text{TNF-}\alpha - 0,036 \times \text{IL-1}\beta + 0,011 \times \text{IL-4} - 0,196 \times \text{эндотелин 1} + 0,153 \times \text{NO}^{2-} - 0,028 \times \text{IgM} + 0,588 \times \text{ЦИК} + 0,018 \times \text{прогестерон} - 0,001 \times \text{кортизол},$$

где -4,612 – константа.

$$F_2 = -4,857 + 0,043 \times \text{TNF-}\alpha - 0,007 \times \text{IL-1}\beta + 0,051 \times \text{IL-4} - 0,574 \times \text{эндотелин 1} - 0,020 \times \text{NO}^{2-} + 0,162 \times \text{IgM} - 0,317 \times \text{ЦИК} + 0,014 \times \text{прогестерон} - 0,003 \times \text{кортизол},$$

где -6,046 – константа.

Серонегативные беременные женщины без осложнений беременности, беременные женщины с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с равившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью значительно различались по показателям, имеющим максимальный модуль для функции $F_1 - \text{IL-1}\beta$ (-0,772), для функции $F_2 - \text{TNF-}\alpha$ (1,046).

Дальнейший расчет показал, что функция F_1 тесно связана с показателями $\text{IL-1}\beta$ ($r = -0,662$), ЦИК ($r = -0,301$), эндотелина 1 ($r = -0,179$) и прогестерона ($r = 0,490$): чем ниже значения по показателям $\text{IL-1}\beta$, эндотелина 1 и ЦИК и больше значения по показателю прогестерона, тем больше значение F_1 и выше вероятность развития беременности без осложнений.

Функция F_2 тесно связана с показателями $\text{TNF-}\alpha$ ($r = 0,468$), IgM ($r = 0,143$), IL-4 ($r = -0,260$), NO^{2-} ($r = -0,461$) и кортизола ($r = 0,265$): чем выше значения по показателям $\text{TNF-}\alpha$, IgM и кортизола и ниже по показателю NO^{2-} , тем больше вероятность развития хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, проведенный многофакторный дискриминантный анализ подтвердил, что беременные женщины, имеющие и не имеющие в анамнезе хроническую ЦМВ инфекцию, различались между собой по выявленным признакам.

Беременные женщины, у которых не диагностирована ЦМВ инфекция, имела выраженное отличие от имеющих в анамнезе обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, по содержанию $\text{IL-1}\beta$, ЦИК, эндотелина 1 и прогестерона в периферической крови. Беременные

женщины с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности значительно различались по показателям TNF- α , IgM, IL-4, NO²⁻ и кортизола. Полученные нами данные свидетельствуют о патогенетической роли выявленных дискриминантных показателей в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при ЦМВ инфекции.

Для более эффективной реализации патогенетического принципа оценки общих дискриминантных функций для беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в прогнозировании тяжести плацентарных нарушений, связанных с изменением маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, был проведен ROC (Receiver operating characteristic)-анализ.

Как следует из результатов ROC-анализа для беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточности максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): IL-4 (0,682, P <0,0001), TNF- α (0,649, P <0,01) и прогестерон (0,620, P <0,05), что указывает на среднее качество модели. Для IL-4 оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 73,3 % и специфичности 63,3 %, для TNF- α – показатель чувствительности 73,3 % и специфичности 61 %, для прогестерона – показатель чувствительности 73,7 % и специфичности 61 %.

Из результатов ROC-анализа для беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности максимальная площадь под кривой была для следующих переменных (расположены по убыванию): IL-1 β (1,000, P <0,0001), TNF- α (0,773, P <0,0001), кортизол (0,746, P <0,0001) и эндотелин 1 (0,710, P <0,0001), что указывает на хорошее качество модели. Для IL-1 β оптимальной точкой отсечения является показатель чувствительности равный 100 % и специфичности 100 %, для TNF- α – показатель чувствительности 80 % и

специфичности 55 %, для кортизола – показатель чувствительности 76,7 % и специфичности 61 %, для эндотелина 1 – показатель чувствительности 73,3 % и специфичности 44,2 %.

В результате проведенного исследования наглядно продемонстрирована возможность использования установленных молекулярных предикторов в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с хронической ЦМВ инфекцией.

К тому же, существующие различия в цепи биологических процессов патогенеза хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, объединенных общей идеей плацентарной дисфункции и изолированных или сочетанных расстройств маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, в результате дальнейших исследований позволят выявить новые подходы к разработке таргетных путей терапии акушерских синдромов.

На основании выявленных иммуно-гормональных, вазоактивных различий и особенностей структурной организации плаценты была разработана патогенетическая модель развития хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (Рисунок 44).



Рисунок 44. Концептуальная схема патогенеза хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Сокращения: ПВ – промежуточные ворсины, СКМ – синцитиокапиллярная мембрана, СП – синцитиальные почки, СТ – строма, СТБ – синцитиотрофобласт, ТВ – терминальные ворсины, ХП – хориальная пластина.

ВЫВОДЫ

1. При обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности отмечаются разнонаправленные изменения в показателях специфического гуморального иммунного ответа, которые у беременных женщин с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью по сравнению с компенсированной формой нарушений характеризовались снижением частоты распространения титра анти-IgG к ЦМВ 1:800, увеличением титра 1:1600 и отсутствием изменений в выявлении титра 1:3200 в динамике течения заболевания. Выявлена высокая корреляция титра 1:3200 с компенсированной формой плацентарной недостаточности и умеренная корреляция титра 1:800 с субкомпенсированной формой нарушений. Неспецифические иммунные реакции у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью характеризовались развитием различной степени выраженности дисглобулинемии и метаболического дисбаланса, которые проявлялись снижением образования sIgA, IgA и повышением IgM, IgG и ЦИК.

2. У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлены более выраженные изменения в местном и системном воспалительном цитокиновом ответе, чем при компенсированной форме нарушений, которые связаны с уровнем анти-IgG к ЦМВ в динамике заболеваемости и выражаются в повышении содержания в периферической крови TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и снижении IL-4, в экстрактах плаценты – повышении TNF- α , IL-1 β и снижении IL-4, в крови пуповины новорожденных – повышении TNF- α и IL-6.

3. У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся хронической субкомпенсированной

плацентарной недостаточностью выявлены более выраженные изменения в гормональном статусе фетоплацентарного комплекса, чем при компенсированной форме нарушений, характеризующиеся снижением содержания в периферической крови и в экстрактах плаценты эстриола, прогестерона, ДЭАС и повышении кортизола.

4. У женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлены более выраженные изменения вазоактивных механизмов регуляции фетоплацентарного комплекса, чем при компенсированной форме нарушений, характеризующиеся повышением содержания в периферической крови эндотелина 1, снижением NO_2^- и отсутствием изменений в показателях $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$, в экстрактах плаценты и крови пуповины новорожденных – повышении содержания эндотелина 1.

5. Обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности сопряжено с прогрессирующим нарушением морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса, которое эхографически имеет признаки различной степени выраженности амнионита и плацентита, в критическом состоянии субкомпенсации отмечается увеличение частоты инфекционных фетопатий (пиелоктазия, гепатомегалия, вентрикуломегалия) и задержка роста плода.

6. У беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности отмечается прогрессирующее нарушение основных адаптивных и компенсаторных механизмов, определяющих степень выраженности изменений структурной организации плаценты и дисциркуляторных расстройств, проявляющихся в развитии изолированных нарушений маточно-плацентарного кровотока (IА степень, хроническая компенсированная плацентарная недостаточность) и сочетанных нарушений маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока (II степень, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность).

7. Изменение органомерических и морфологических показателей плаценты зависит от формируемого при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре беременности дисбаланса в иммуно-гормональной и вазоактивной систем и характеризуется увеличением степени выраженности инволютивно-дистрофических, дисциркуляторных, воспалительных процессов и нарушений созревания ворсин хориона, которые проявляются в развитии артериита, флебита, тромбоза и кальцификации сосудов хориальной пластины плаценты, увеличении количества незрелых промежуточных ворсин, бессосудистых и аваскулярных терминальных ворсин, объемной плотности стромы и диаметра терминальных ворсин, синцитиальных почек, синцитиокапиллярных мембран, площади межворсинчатого фибриноида, снижение площади синцитиотрофобласта, фибриноидного изменения стромы терминальных ворсин. Структурные изменения в плаценте при ЦМВ инфекции способствуют снижению адаптивных механизмов регуляции у плода с развитием патологических изменений в раннем неонатальном периоде у новорожденных.

8. В результате прогнозных расчетов, выполненных с использованием многофакторного дискриминантного и ROC анализов, продемонстрирована возможность использования определения предикторов IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелина 1, прогестерона, кортизола в периферической крови в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанные прогностические молекулярные предикторы (IgM, IL-1 β , TNF- α , IL-4, эндотелин 1, прогестерон, кортизол) могут быть использованы в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию хронической плацентарной недостаточности с целью оказания своевременных лечебных мероприятий.

Могут быть рекомендованы для внедрения в профильные медицинские учреждения способы прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ №2728679), хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (Патент РФ №2730989) и хориоамнионита у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности (Патент РФ № 2733168).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПГ 1 и 2 типа	– вирус простого герпеса 1 и 2 типа
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭАС	– дегидроэпиандростеронсульфат
ЗРП	– задержка внутриутробного роста плода
ИР	– индекс резистентности
ИФА	– иммуноферментный анализ
ККФ	– крупные кальцификаты
ЛВО	– локальный воспалительный ответ
ЛМА	– левая маточная артерия
МА	– маточные артерии
МВП	– межворсинчатое пространство
ПВ	– промежуточные ворсины
ПМА	– правая маточная артерия
ПИ	– пульсационный индекс
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СДО	– систолодиастолическое отношение
СКМ	– синцитиокапиллярные мембраны
СМА	– средняя мозговая артерия
СП	– синцитиальные почки
СТ	– строма
СТБ	– синцитиотрофобласт
ТВ	– терминальные ворсины
ХП	– хориальная пластина
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	– цитомегаловирус
ICAM-1	– межклеточные молекулы адгезии
IgA	– иммуноглобулин класса А

IgG	– иммуноглобулин класса G
IgM	– иммуноглобулин класса M
INF- γ	– интерферон гамма
IL	– интерлейкин
PIGF	– плацентарный фактор роста
sIgA	– секреторный иммуноглобулин A
TNF- α	– фактор некроза опухолей альфа
VCAM-1	– васкулярные молекулы клеточной адгезии
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, А.В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / А.В. Агафонова, В.В. Васильев, В. Рогозина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, №1. – С. 8–14.
2. Айламазян, Э.К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты) / Э.К. Айламазян, В.О. Полякова, И.М. Кветной. – СПб: Изд-во Н-Л, 2012. – 176 с.
3. Айтов, А.Э. Маркеры эндотелиальной дисфункции и регуляции ангиогенеза у женщин с фето-фетальным трансфузионным синдромом в сочетании с селективной задержкой роста развития плода при монохориальной многоплодной беременности / А.Э. Айтов, Г.Н.Чистякова, И.И. Ремизова // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2018. – №3 (48). – С.15–18.
4. Акушерство: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
5. Александрова, Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. –Т.86, №1. – С. 116–118.
6. Александрович, А.С. Гистологические изменения в плацентах беременных с плацентарной недостаточностью / А.С. Александрович // «Актуальные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии». Сборник материалов V межвузовской научно-практической интернет-конференции студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых. – Гродно, 2021. – С. 8–13.
7. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / А.М. Алиева, Н.Н. Чиркова, О.Н. Андреева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.11, №115. – С. 83–87.
8. Андриевская, И.А. Состояние процессов стероидогенеза в

системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции / И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – Вып.17. – С. 65-68.

9. Асранкулова, Д.Б. Беременность и острая цитомегаловирусная инфекция / Д.Б. Асранкулова // Re-health Journal. – 2020. – № 2-2(6). – С. 1–4.

10. Роль вирусной инфекции у женщин с хроническим воспалительным процессом в эндометрии / Э.Г. Атанесян, Г.А. Пенжоян, М.Д.Андреева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т.19, №2. – С. 104–106.

11. Бабенко, О.П. Течение беременности у женщин при обострении хронической цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций / О.П. Бабенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. –2013. – Вып. 47. – С. 82-86.

12. Баженова, Л.Г. Механизмы противoinфекционной защиты плода / Л.Г. Баженова, Л.В. Ренге, В.Н. Зорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16, №1. – С. 33–39.

13. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, Г.Н.Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17, №3. – С. 21–26.

14. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, Г.Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17, №5. – С.7–12.

15. Беженарь, В.Ф. Хроническая плацентарная недостаточность: клиника, диагностика, лечение / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванов Н.А. Татарова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, №6. – С. 32–39.

16. Безнощенко, Г.Б. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской клинике: решенные вопросы и нерешенные проблемы / Г.Б. Безнощенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т.18, №4. – С. 6–10.

17. Состояние клеточного иммунитета и цитокинового баланса у беременных женщин при внутриутробном инфицировании / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Т.А. Синюкова, И.И. Мордовина // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т.9, №3. – С. 316–326.

18. Беляева, Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин / Н.Р.Беляева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – №4. – С. 24–33.

19. Богданова, И.М. Функциональная и фенотипическая характеристика классических (М 1) и альтернативно активированных (М 2) макрофагов и их роль в течении нормальной и патологической беременности (обзор литературы) / И.М. Богданова, М.Р. Болтовская // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25, №5. – С.110-118.

20. Бойцова, Е.А. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии / Е.А. Бойцова, Г.О. Азимуродова, Т.В. Косенкова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – №2 (75). – С. 70–79.

21. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции / П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков, В.В. Малиновская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, №2. – С.61–68.

22. Буданов, В.П. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции / В.П. Буданов, А.Н. Стрижаков //Акушерство и гинекология. – 2010. – Т.9, №3. – С. 61–71.

23. Варианты системного ангиогенеза у беременных с внутриутробной инфекцией плода / В.А. Бурлев, З.С.Зайдиева, Н.А.Ильясова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т.10, №1. – С. 29–34.

24. Роль цитокинов воспаления в формировании и разрыве артериовенозных мальформаций головного мозга / В.А. Бывальцев,

И.А.Степанов, Н.А.Тетюшкин [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62, №4. – С. 185–194.

25. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петричев // Артериальная гипертензия. – 2017. – №23 (2). – С. 89–102.

26. Венцковская, И.Б. Новые молекулярные механизмы плацентарной дисфункции / И.Б. Венцковская, В.И. Купчик // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, №6. – С. 730–739.

27. Воеводин, Д.А. Цитокингормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе/ Д.А. Воеводин, Г.Н.Розанова // Педиатрия. – 2006. – №1. – С.95–102.

28. Воеводин, С.М. Эхографические предикторы критического состояния у плода / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.Н. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2016. – №6. – С. 62–66.

29. Воеводин, С.М. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.В. Серов // Гинекология. – 2017. – Т.19, №3. – С.77–80.

30. Войнов, В.А. Патофизиология сердца и сосудов. Учебное пособие / В.А. Войнов. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2017. – 208 с.

31. Влияние рекомбинантного интерферона альфа-2b на относительное содержание CD56bright-популяции натуральных киллеров в периферической крови беременных женщин с урогенитальными инфекциями / Е.Н. Выжлова, В.В. Малиновская, Е.В. Дмитриева, С.В. Новикова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т.17, №1. – С. 54–58.

32. Газиева, И.А. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре беременности / И.А.Газиева, Г.Н.Чистякова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.8, №2. – С. 16–20.

33. Провоспалительные цитокины в крови и повторная судорожная активность у доношенных новорожденных с церебральной ишемией / В.Р. Гараев, Ю.В. Горелик, В.А. Любименко [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т.92, №2. – С.33-37.
34. Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации / Б.И. Гельцер, А.А. Дей, И.Н.Титоренко [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т.92, №3. – С.19-24.
35. Геревич, Н.В. Фетальные инфекции оптимизация беременности и ведения родов / Н.В.Геревич, О.А.Ночвина, И.М. Никитина // Виад Лек. – 2021. – Т.74, №1. – С. 28–34.
36. Информационный потенциал оценки цитокинового статуса в прогнозировании преждевременной отслойки плаценты / О.С. Гребнева, М.Ю. Зильбер, Х.Г.Агаян, А.А. Волкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т.65, Вып.1. – С.17–25.
37. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы) / О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, Н.Н. Волевозд [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т.23, №1. – С. 15–24.
38. Джаббарова, Ю.К. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией / Ю.К. Джаббарова, Ш.Т. Исмоилова, Д.А. Мусаходжаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 37–44.
39. 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, Н.А. Ишутина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 67. – С. 50–57.
40. Гормональный обмен в плаценте при цитомегаловирусной инфекции / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина [и др.]. – Благовещенск, 2020. – 176 с.

41. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности / Ю.Э. Доброхотова, А.Р. Зубарев, С.А. Залеская [и др.] // Акушество и гинекология. – 2016. – №6. – С. 54–60.
42. Довжикова, И.В. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып.60. – С. 94–104.
43. Довжикова, И.В. Современные представления о роли эстрогенов во время беременности (обзор литературы) / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып.61. – С.120–127.
44. Довжикова, И.В. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы) Часть 1. / И.В.Довжикова, И.А.Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – Вып.72. – С.120–127.
45. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции / В.Ф. Долгушина, И.И. Долгушин, И.В. Курносенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №1. – С.40–45.
46. Доронина, П.Ю. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности / П.Ю. Доронина // Аллея науки. – 2018. – Т. 7. – № 11(27). – С. 143–155.
47. Дорофиенко, Н.Н. Роль оксида азота и нитрит-аниона в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности / Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – Вып.74. – С. 92–97.
48. Дорофиенко, Н.Н. Влияние медиаторов воспаления на состояние функции эндотелия сосудов пуповины при реактивации цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – под общ. ред. академика РАН В.П.Колосова. – Благовещенск, 2021. – С. 216–221.

49. Ершов, Ф.И. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека / Ф.И. Ершов, Т.П. Оспельникова, А.Н. Наровлянский // Журнал микробиологии. – 2019. – №3. – С.91–99.
50. Ешмолов, С.Н. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей / С.Н. Ешмолов // Детские инфекции. – 2018. – Т.17, №1. – С.17–22.
51. Жидкова, О.В. Экспрессия адгезионных молекул в активированном эндотелии после взаимодействия с мезенхимными стромальными клетками / О.В. Жидкова, Е.Р.Андреева, Л.Б. Буравкова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №16. – С. 449–452.
52. Закурина, А.Н. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели / А.Н. Закурина, Д.Э. Коржевский, Н.Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т.59, Вып.5. – С. 51–55.
53. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) / А.Л. Заплатников, В.И. Шахгильдян, Н.М. Подзолкова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение, 2018. – №10. – С. 45–50.
54. Захаров, С.М. Возможность ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты / С.М. Захаров, М.А. Чечнева, Т.С. Будыкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т.19, №6. – С. 16–22.
55. Факторы риска плацентарной недостаточности у женщин / А.М. Зиганшин, Г.С. Адигамова, Е.С. Бакеева [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2021. – №1. – С. 24–28.
56. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции / Р.А. Иванова, В.В. Васильев, С.М. Вихнина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.2, №2. – С. 26–31.

57. Иштутина, Н.А. Малоновый альдегид и фактор некроза опухолей- α в периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией / Н.А. Иштутина, Н.Н. Дорофиенко, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Вып.55. – С. 78–81.

58. Иштутина, Н.А. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции в период беременности / Н.А. Иштутина, М.Т. Луценко, Н.Н. Дорофиенко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2017. – №1. – С.11–14.

59. Камилова, М.Я. Изменение плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным невынашиванием беременности / М.Я. Камилова, Д.М. Рахматуллоева, С.У. Арабова // Sciences of Europe. – 2017. – Т.14, №14. – Р.45–48.

60. Роль бактериальных агентов в структуре нарушений маточно-плацентарной перфузии / В.А. Капильный, Е.В. Екимова, И.В. Кузнецова [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т.17, №3. – С.54–59.

61. Капильный, В.А. Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики у беременных с экстрагенитальными очагами хронической инфекции / В.А. Капильный // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 103–109.

62. Прогрессирующая плацентарная недостаточность – морфологические критерии внутриутробной патологии / А.Э. Каспарова, Л.В. Коваленко, Л.А. Сус, И.И. Мордовина // Морфология. – 2020. – Т.157, № 2-3. – С. 95.

63. Карпова, А.Л., Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / А.Л. Карпова, М.В. Нароган, Н.Ю. Карпов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №1. – С.10–18.

64. Кистенева, Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии / Л.Б. Кистенева // Детские инфекции. – 2013. – №3. – С. 44–47.

65. Кистенева, Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и беременность: патогенез, диагностика, трактовка результатов обследования, лечение и профилактика / Л.Б. Кистенева, С.Г. Чешик // Инфекционные болезни. – 2017. – №3. – С.70–76.
66. Взаимосвязь патофизиологических процессов воспаления с ультразвуковыми маркерами внутриутробного инфицирования / О.И. Клычева, Т.В. Ведощенко, Г.А. Лазарева [и др.] // Nauka i studia. – 2016. – №9. – С. 29–35.
67. Колобов, А.В. Плацента человека. Морфофункциональные основы / А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг, Е.А.Смирнова Е.А. [и др.]// Учебное пособие. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 80 с.
68. Комилова, М.С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т.64, №1. – С.18–23.
69. Конищева, А.Ю. Патогенетические аспекты персистенции латентной герпесвирусной инфекции у больных бронхиальной астмой / А.Ю. Конищева, В.Б. Гервазиева // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т.18, №1. – С. 29–32.
70. Королева, Л.И. Морфофункциональные особенности плаценты при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусами доношенных новорожденных / Л.И. Королева, А.В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.56, Вып.3. – С.30–36.
71. Короткова, Н. А. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / Н. А. Короткова // Opinion Leader. – 2018. – № S1. – С. 74–79.
72. Коротяев, А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. 5-е изд / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 760 с.
73. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор

литературы) / Т.Д. Короткова, Л.В. Адамян, А.А. Степанян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т.24, №6. – С.22–31.

74. Кочкина, С.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова // Детские инфекции. – 2016. – Т.15, №1. – С. 39–44.

75. Кошелева, И.В. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей провоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / И.В. Кошелева, А.Р. Хасанова, И.С. Беляков // Лечащий врач. – 2019. – №1. – С. 53.

76. Круглякова, М. В. Характеристика цитокинового профиля при физиологической и осложненной беременности / М.В. Круглякова, О.В. Смирнова, Н.М. Титова // Культура, наука, образование: проблемы и перспективы: Материалы IX Международной научно-практической конференции, Нижневартовск, 10 ноября 2021 года / Отв. редактор Д.А. Погоньшев. – Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет, 2021. – С. 548–555.

77. Кузнецова, И.В. Роль преконцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений / И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 1(376). – С. 53-58.

78. Курносенко, И.В. Диагностические критерии внутриматочной инфекции во время беременности / И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16, №6. – С.63–67.

79. Синдром задержки роста плода: клиничко-морфологические аспекты / Е.Б. Ларина, Н.Н. Мамедов, Н.А. Нефедова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12, №1. – С.22–27.

80. Левкович, М.А. Иммуногистохимические предикторы невынашивания беременности в I триместре / М.А. Левкович, Д.Д. Нефедова, Т.Г. Плахотя // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – №66. – С. 38–39.

81. Липатов, И.С. Клиническое значение предикторных и диагностических индексов патологии плода, ассоциированной с

плацентарной недостаточностью у женщин с эндометриозом / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.С. Амосов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т.70, №5. – С. 37–48.

82. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 23–27.

83. Лукьянова, Е.В. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушения формирования ворсинчатого дерева / Е.В. Лукьянова, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С. 27-31.

84. Луценко, М.Т. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т.30, №3. – С. 137–140.

85. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, и патоморфологические изменения в органах плода / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова // Архив патологии. – 2010. – Т.72, №4. – С.47–49.

86. Луценко, М.Т. Образование дегидроэпиандростерона сульфата во время беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова // Архив патологии. – 2012. – Т.74, №1. – С.46–47.

87. Допплерометрия как основной метод в оценке системы мать-плацента-плод у беременных с гипертензивным синдромом / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, П.В. Козлов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С. 3–6.

88. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе,

Д.Х. Хизроева, И.В. Хамани // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2016. – Т. 10, №4. – С. 72–82.

89. Марусенко, И.М. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы / И.М. Марусенко, И.И. Польская // Факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.9, №1. – С.40–46.

90. Миронов, А.В. Роль дисфункции эндотелия в развитии материнской, перинатальной и детской заболеваемости / А.В. Миронов, М.М. Умаханова, А.М. Торчинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 5. – С. 600–610.

91. Миронов, А.В. Эндотелиальная дисфункция в I триместре беременности / А.В. Миронов, М.М. Умаханова, А.В. Жукоцкий // Гинекология. – 2020. – Т. 22, №3. – С. 59–64.

92. Нагайцева, Е.А. Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности / Е.А. Нагайцева, Н.С.Серова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – №1. – С. 25–38.

93. Надеев, А.П. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: клинично-экспериментальное исследование / А.П. Надеев, В.А. Шкурупий, И.О. Маринкин. – Новосибирск: Наука, 2014. – 244 с.

94. Клинично-морфологическая характеристика плацентарной недостаточности у женщин с угрожающими преждевременными родами / О.А. Назарова, А.И. Малышкина, Л.В. Кулида, С.Б. Назаров // Проблемы репродукции. – 2021. – Т.27, №4. – С. 150–155.

95. Нестерова, И.В. Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферонкорректирующей терапии / И.В.Нестерова // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 50–53.

96. Нестерова, И.В. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противовирусной защиты / И.В. Нестерова, Т.З.Л. Нгуен // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, №4. – С. 204–207.
97. Низяева, Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины / Н.В. Низяева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 3 – С. 180–188.
98. Влияние лимфоцитотерапии на фибринолитическую активность крови и иммунные реакции у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе / М.Г.Николаева, Г.В.Сердюк, Т.И.Горбачева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, №5. – С. 38–43.
99. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, Н.С. Наumenко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, №6. – С. 14–20.
100. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсии и вирусологических исследований / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – Т10, №2. – С. 8–14.
101. Инфицированное плодное яйцо: исходы матери и плода / О.Н. Новикова, Г.А. Ушакова, И.С. Гребнева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, №5. – С. 47–54.
102. Плацентарная недостаточность и гипоксия плода / Г.Н. Новопашина, Е.Н. Потапова, Т.Г. Короленко, Т.А. Стремиллова // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 4–8.
103. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных / И.А. Панова, А.В. Кудряшова, Е.А. Рокотянская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, №1. – С. 18–26.
104. Пахомова, Ж.Е. Основные звенья механизма патогенеза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / Ж.Е.

Пахомова, М.С. Комилова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, №6. – С. 46–53.

105. Пахомова, Ж.Е. Оценка маточно-плодового кровотока и развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной отслойке плаценты / Ж.Е. Пахомова // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. – 2016. – №1 (22). – С. 82–85.

106. Пестрикова, Т.Ю. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, В.А. Ткаченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, №1. – С. 5–15.

107. Петров, Ю.А. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с цитомегаловирусной инфекцией (обзор литературы) / Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович, А.Г. Алехина // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 20–24.

108. Петров, Ю.А. Риски для беременной и плода при цитомегаловирусной инфекции / Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович, А.Г. Алехина // Главный врач Юга России. – 2019. – № 1(65). – С. 15–18.

109. Морфологические изменения плаценты у женщин при фетоплацентарной недостаточности и урогенитальных инфекциях в анамнезе / М.Б. Петрова, Е.А. Харитонова, Н.В. Павлов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №3. – С. 33–38.

110. Оценка состояния иммунного ответа у беременных с плацентарной недостаточностью с учетом тяжести церебральной патологии у их новорожденных / Т.Г. Плахотя, В.А. Линде, М.А. Левкович [и др.]. // Медицинский Вестник Юга России. – 2013. – № 4. – 122–125.

111. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / В.М. Проворов, А.В. Будиевский, Г.Г. Семенкова [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, №2. – С. 5–9.

112. Прогестерон и репродуктивные потери / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №8. – С. 109–114.
113. Ренге, Л.В. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции / Л.В. Ренге, Л.Г. Баженова, В.Н. Зорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16, №1. – С. 40–44.
114. Репина, М.А. Прогестерон и беременность / М.А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, Вып. 3. – С. 130–135.
115. Цитокины и противовирусный иммунитет / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.В. Белоконь [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37, №4. – С. 33–44.
116. Сарапульцев, П.А. Стресс и иммунная система / П.А. Сарапульцев, А.П. Сарапульцев // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, №4. – С. 5–10.
117. Сафонова, Т.В. Клинические аспекты цитомегаловирусной инфекции при беременности / Т.В. Сафонова, Д.М. Семенов // Охрана материнства и детства. – 2020. – № 1(35). – С. 17–24.
118. Сергеева, В.А. Синдром фетального воспалительного ответа / В.А. Сергеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, №6. – С. 62–70.
119. Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей / В.А. Сергеева, Н.П. Шабалов, Ю.С. Александрович [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, №6. – С. 13–19.
120. Скосырева, М.Н. Роль патологических состояний в развитии плацентарной недостаточности / М.Н. Скосырева // EurasiaScience. Сборник статей XXII международной практической конференции. Научно-издательский центр «Актуальность.РФ». – 2019. – С. 41–42.

121. Экспериментальное исследование формирования микрoэкологических, морфофункциональных и иммунологических нарушений на фоне проводимой антибактериальной терапии / А.В.Суслов, Е.Ф. Семенова, А.Н. Митрошин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 15, №4. – С. 55–59.

122. Значение определения цитокинового профиля при назначении персонафицированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Обзор литературы / И.В. Стагниева, Н.В. Бойко, Е.Л. Гукасян [и др.] // Российская оториноларингология. – 2017. – Т. 3, №88. – С. 110–118.

123. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения / А.Н. Стрижаков, А.Т. Бунин, Н.В. Медведев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1989. – №3. – С. 24–27.

124. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести / А.Н. Стрижаков, И.Н. Волощук, Е.В. Тимохина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, №2. – С. 5–11.

125. Таов, И.Х. Плацентарная недостаточность / И.Х. Таов, А.М. Хуранов // Известия Кабардино-Балкарского государственного аграрного университета им. В.М. Кокова. – 2018. – №3(21). – С. 24–27.

126. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение / Н.И. Тапильская, К.Н. Мельников, И.А. Кузнецова, Р.И. Глушаков // Медицинский алфавит. – 2020. – №4. – С. 6–10.

127. Татаурщикова, Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия / Н.С. Татаурщикова // Consiliummedicum. Педиатрия. – 2018. – №4. – С. 42–45.

128. Трошина, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма / Е.А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67, №2. – С. 4–9.

129. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Б.А. Молотилор [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т.21, №1. – С. 89–98.

130. Трухан, Д.И. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта / Д.И. Трухан, А.Л. Мазуров, Л.А. Речапова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №11. – С. 76–82.

131. Украинец, Р.В. Ремоделирование сосудистого русла эндометрия у женщин репродуктивного возраста в норме и при патологии (обзор литературы) / Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, №5. – С. 27–32.

132. Фомина, М.П. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями / М.П. Фомина, Т.С. Дивакова, Л.Д. Ржеусская // Медицинские новости. – 2014. – №3. – С. 63–67.

133. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с.

134. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Холоднова, Л.Н. Мазанкова, А.А. Вольтер [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18, №4. – С. 56–63.

135. Худавердян, А.Д. Состояние плодового кровотока у беременных женщин, переносящих психоэмоциональный стресс с высоким уровнем личностной тревожности / А.Д. Худавердян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, Вып. 4. – С. 66–69.

136. Вирусные инфекции во время беременности – оптимизация терапии / А.Б. Хурасева, О.И. Клычева, В.А. Кучеров [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №3 (158). – С. 50–53.

137. Ключевая функция плаценты в формировании врожденного порока сердца плода / В.И. Цибизова, Т.М.Первунина, В.А. Артеменко [и др.]// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т.16, №1. – С.66–72.
138. Перинатальные аспекты внутриутробного инфицирования / В.Б. Цхай, Е.И. Прахин, А.В. Даценко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – Т. 28, №4. – С. 5–9.
139. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф.Мельникова. – СПб.: Элби СПб., 2002. – 352 с.
140. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии / С.В. Чепанов, Д.И. Соколов, Т.Н. Шляхтенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №5. – С. 82–88.
141. Маркеры нарушений вазомоторной функции эндотелия / А.К. Шадманов, А.Х.У. Абдурахимов, Л.Н. Хегай [и др.] // Re-health Journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 130–133.
142. Изменение цитокинового профиля в крови беременных с анемией / И.Д. Шахвердиева, М.Р. Гулиев, Г.В. Нариманова, И.А. Керимова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – № 4. – С. 234–236.
143. Шахгильдян, В.И. Клиническое значение, подходы к диагностике и лечению активной цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных / В.И. Шахгильдян // Медицинский совет. – 2016. – №12. – С. 62–72.
144. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению / В.И. Шахгильдян, Е.П. Александрова, Н.В. Козырина [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 2(28). – С. 80–95.

145. Шубина, О.С. Влияние эндогенной интоксикации на строение плаценты / О.С.Шубина // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – № 4. – С. 21–23.

146. Шульженко, А.Е. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы / А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 3. – № 12. – С. 14–19.

147. Щеголев, А.И. Нарушение структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин // *Гинекология*. – 2018. – Т. 20, №4. – С. 12–18.

148. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6 и сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – №3. – С. 50–54.

149. Спектр провоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиненко, Г.А. Скосырева [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19, №3. – С. 11–16.

150. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии / В. И. Щербаков, И. М. Поздняков, А. В. Ширинская, М. В. Волков // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2020. – Т. 20. – № 2. – С. 15–21.

151. Matrix metalloproteinase enhances big-endothelin-1 constriction in mesenteric vessels of pregnant rats with reduced uterine blood flow / A. Abdalvand, J.S. Morton, S.L. Bourque [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, №2. – P. 488–493.

152. Calcium and phosphorus concentrations in native and decellularized semilunar valve tissues / G. Acharya, M. Armstrong, C. McFall [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* – 2014. – Vol. 23, №3. – P. 259–270.

153. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia / R. Aggarwal, A.K. Jain, P. Mittal [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 33, №4. – e22834.
154. Arishe, OO. Mechanotransduction and uterine blood flow in preeclampsia: the role of mechanosensing piezo 1 ion channels / O.O. Arishe, A.B. Ebeigbe, R.C. Webb // *Am. J. Hypertens.* – 2020. – Vol.33, №1. – P.1–9.
155. Placental pericytes and cytomegalovirus infectivity: Implications for HCMV placental pathology and congenital disease / D.M. Aronoff, H. Correa, L.M. Rogers // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol.78, №3. – P. 28741727.
156. Do low-risk nulliparous women with abnormal uterine artery Doppler in the third trimester have poorer perinatal outcomes? A longitudinal prospective study on uterine artery Doppler in low-risk nulliparous women and correlation with pregnancy outcomes / M. Arrue, M.Garcia, M.T. Rodriguez-Bengoia [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, №7. – P. 877–880.
157. Alcendor, D.J. Human Vascular Pericytes and Cytomegalovirus Pathobiology / D.J. Alcendor // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, №6. – P. 1456.
158. The emerging role of the prokineticins and homeobox genes in the vascularization of the placenta: physiological and pathological aspects / N. Alfaidy, S. Brouillet, G.Rajaraman [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – №11. – P. 591850.
159. Impact of post-dialysis calcium level on ex vivo rat aortic wall calcification / D. Azpiazu, E.Gonzalez-Parra, A.Ortiz [et al.] // *PLoS One.* –2017. – Vol.12, №8. – e0183730.
160. Intermittent hypoxia impairs uterine artery function in pregnant mice / M. Badran, B. Abuyassin, N. Ayas [et al.] // *J. Physiol.* – 2019. – V.597, №10. –P. 2639–2650.
161. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases / S. Bashir, Y. Sharma, F. Elahi [et al.] // *Inflammation Research.* – 2016. – Vol. 65, №1. – P. 1–11.

162. Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy / J. Bai, Q.R. Qi, Y. Li [et al.] // *Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №12. – P. 4349.
163. Plasma-C-terminal proEndothelin-1 is affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy subjects / S.S. Bhandari, J.E. Davies, J. Struck [et al.] // *Peptides.* – 2014. – Vol.52. – P. 53–57.
164. The structures of secretory and dimeric immunoglobulin A / S. Kumar Bharathkar, B.W. Parker, A.G. Malyutin [et al.] // *Elife.* – 2020. – Vol. 27, №9. – e56098.
165. The viral tegument protein pp65 impairs transcriptional upregulation of IL-1 β by human cytomegalovirus through inhibition of NF-kB activity / M. Biolatti, V. Dell'Oste, S. Scutera [et al.] // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, №10. – P. 567.
166. Boeldt, D.S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D.S. Boeldt, I.M. Brid // *J. Endocrinology.* – 2017 – Vol. 232, №1. – R.27–R.47.
167. Smooth muscle gap-junctions allow propagation of intercellular Ca²⁺ waves and vasoconstriction due to Ca²⁺ based action potentials in rat mesenteric resistance arteries / L. Borysova, K.A. Dora, C.J. Garland [et al.] // *Cell Calcium.* – 2018. – №75. – P. 21–29.
168. Britt W.J. Maternal Immunity and the Natural History of Congenital Human Cytomegalovirus Infection / W.J. Britt // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, №8. – P. 405.
169. Circulating T cell-monocyte complexes are markers of immune perturbations / J.G. Burel, M. Pomaznoy, C.S. Lindestam Arlehamn [et al.] // *Elife.* – 2019. – Vol. 25, №8. – e46045.
170. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection / M.G. Capretti, C. Marsico, Guidi S. Guidelli [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2017. – №97. – P. 59–63.

171. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function / L. Casciola-Rosen, D.R. Thiemann, F. Andrade [et al.] // *JCI Insight*. – 2022. – Vol.7, №9. – e158362.
172. Tumor necrosis factor α and interleukin-1 β acutely inhibit agrp neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus / F.M. Chaves, N.S. Mansano, R. Frazão, J.Jr. Donato // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №23. – P. 8928.
173. Chatuphonprasert, W Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta / W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn, I. Ellinger // *Front Pharmacol.* – 2018. – №9. – P. 1027.
174. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences / C. Chatzakis, Y.Ville, G.Makrydimas [et al.] // *Am. J. Obst. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223. – P. 870–883.
175. Chen, J.C. Immunological consequences of in utero exposure to foreign antigens // *Front. Immunol.* – 2021. – №12. – P. 638435.
176. Choi, C.W. Chorioamnionitis: Is a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia? / C.W. Choi // *Korean J. Pediatr.* – 2017. – Vol.60, № 7. – P. 203–207.
177. Clement, M. Cytokine-mediated induction and regulation of tissue damage during cytomegalovirus infection / M. Clement, I.R. Humphreys // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 78.
178. Adenoviral transduction of EGFR into pregnancy-adapted uterine artery endothelial cells remaps growth factor induction of endothelial dysfunction/ L. Clemente, D.S. Boeldt, M.A. Grummer [et al.] // *Moll Cell Endocrinol.* – 2020. – № 499. – P. 110590.
179. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy / E.F. Cornish, I.Filipovic, F. Åsenius // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 30, №11:– P. 572567.
180. Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor alpha, or interleukin-1beta triggers reactivation of latent cytomegalovirus in immunocompetent mice / C.H.

Cook, J.Trgovcich, P.D.Zimmerman [et al.] // *J Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 9151-9158.

181. Human cytomegalovirus mediates unique monocyte-to-macrophage differentiation through the PI3K/SHIP/Akt Signaling Network / O. Cojohari, J. Mahmud, A.M. Altman [et al.] // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, №6. – P. 652.

182. Coussa, A. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status / A.Coussa, H.A. Hasan, T.M. Barber // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37, №6. – P. 1267–1272.

183. Interleukin-4 supplementation improves the pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia in RUPP rats / J.N. Cottrell, L.M. Amaral, A. Harmon [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul Integr Comp Physiol.* – 2019. – Vol.316, №2. – P. 165–R. 171.

184. Investigation of interleukin-2-mediated changes in blood pressure, fetal growth restriction, and innate immune activation in normal pregnant rats and in a preclinical rat model of preeclampsia / M.W. Jr. Cunningham, L.M. Amaral, N.E. Campbell [et al.] // *Biol. Sex. Differ.* – 2021. – Vol. 12, №1. – P. 4.

185. Davis, N.L. Cytomegalovirus infection in pregnancy / N.L. Davis, C.C. King, A.P. Kourtis // *Birth Defects Res.* – 2017. – Vol.109, №5. – P.336–346.

186. Natural antibodies and complement modulate intimal thickening after arterial injury / P.C. Dimayuga, F.C.Cesena, K.Y.Chyu [et al.] // *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 5. – P.1593–1600.

187. Microangiopathy in preeclampsia: the usefulness of the peripheral blood smear / J. Duarte-Mote, R.F. Espinoza-Lopez, S. Romero-Figueroa [et al.] // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* – 2012. – Vol. 50, №5. – P. 511–516.

188. Heterogeneity in neutrophil responses to immune complexes / M. Duarte, M. Kuchibhatla, S. Khandelwal [et al.] // *Blood Adv.* – 2019. – Vol. 3, №19. – P. 2778-2789.

189. Gestational hypoxia and developmental plasticity / C.A. Ducasay, R. Goyal, W.J. Pearce [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2018. – Vol. 98, №3. – P. 1241–1334.

190. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria, F. Eltit, J.F. Santibanez // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* – 2020. – Vol.1866, №2. – P.165414.
191. The Metabolomic Signature of the Placenta in Spontaneous Preterm Birth / S. Elshenawy, S.E. Pinney, T. Stuart [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №3. P. 1043.
192. Innate Immune Response to Viral Infections at the Maternal-Fetal Interface in Human Pregnancy / A. Espino , H. El Costa , J. Tabiasco [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 22, №8. – P. 674645.
193. Faas, M.M. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia / M.M. Faas, P. De Vos // *Placenta.* – 2018. – №.69. – P. 125–133.
194. Tumor necrosis factor alpha induces reactivation of human cytomegalovirus independently of myeloid cell differentiation following posttranscriptional establishment of latency / E. Forte, S.Swaminathan, M.W. Schroeder [et al.] // *MBio.* – 2018. – Vol. 9, №5. – e01560–1518.
195. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates – A prospective analytical study / F.Francis, V.Bhat, N. Mondal [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32, №3. – P. 488–492.
196. Slow increase in IgG avidity correlates with prevention of human cytomegalovirus transmission to the fetus / M. Furione, V. Rognoni, A. Sarasini [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2013. – Vol. 85, №11. – P. 1960–1967.
197. Gerna, G. Human cytomegalovirus (HCMV) infection/reinfection: development of a protective HCMV vaccine / G. Gerna, D. Litteri // *New Microbiol.* – 2019. – Vol. 42, №1. – P. 1–20.
198. Congenital Human Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of Maternal Immune Response and Diagnosis in View of the Development of a Vaccine and Prevention of Primary and Non-Primary Infections in Pregnancy / G. Gerna, C. Fornara, M. Furione [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9, №8. – P. 1749.

199. Immunoglobuli A N-glycosylation presents important body fluid-specific variations in lactating mothers / E. Goonatileke, J.T. Smilowitz, K.V. Marino [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics*. – 2019. – Vol.18, №11. – P. 2165–2177.
200. Endothelial integrity may be regulated by a specific antigen via an IgE-mediated mechanism / P. Gorzelak-Pabis, E. Luczak, K. Wojdan [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2017 – №.71. – P. 162–169.
201. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity / P.A. Grannum, R.L. Berkowitz, J.C. Hobbins [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 133, №8. – P. 915–922.
202. Green, C.E. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C.E. Green, A.M. Turner // *Respir. Res.* – 2017. – Vol.18, №1. – P. 20–52.
203. Grimmer, B. The endothelium in hypoxic pulmonary constriction/ B. Grimmer, W.M. Kuebler // *J. Appl. Physiol.* – 2017. – Vol. 123, №6. – P.1635–1646.
204. Chronic elevation of endothelin-1 alone may not be sufficient to impair endothelium-dependent relaxation / Z.I. Grunewald, T.J. Jurrissen, M.L.Woodford [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74, №6. – P. 1409–1419.
205. Human cytomegalovirus replication induces endothelial cell interleukin-11 / K.L.R. Gustafsson, T. Renné, C. Söderberg-Naucler [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – №.111. – P. 563–566.
206. The role of vitaminD inModulating stem cells and endothelial Progenitor cells for Vascular calcification / Y.C. Hou, C.L. Lu, C.M. Zheng [et al.] // *Int. J. Mol. Sxi*. – 2020. – Vol.21, №7. – P. 2466.
207. Hsiao E.Y Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6 / E.Y. Hsiao, P.H. Patterson // *Brain. Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, №4. P. 604–615.
208. Diversity in human placental microvascular endothelial cells and macrovascular endothelial cells / X. Huang, L. Jia, Z.Qian [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – №.111. – P. 287–294.

209. Huang, N. Role of regulatory T cells in regulating fetal-maternal immune tolerance in healthy pregnancies and reproductive diseases / N. Huang, H. Chi, J. Qiao // *Front Immunol.* – 2020. – №11. – P. 1023.
210. Pre-existing maternal IgG antibodies as a protective factor against congenital cytomegalovirus infection: A mother-child prospective cohort study / Y. Huang, J. Tang, H. Wang [et al.] // *EBioMedicine.* – 2022. – № 77. – P. 103885.
211. Jørgensen, N. The Tolerogenic Function of Regulatory T Cells in Pregnancy and Cancer / N. Jørgensen, G. Persson, T.V.F. Hviid // *Front Immunol.* – 2019. – №10 – P. 911.
212. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis / Y.-N. Ji, L. An, P. Zhan [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, №6. – P. 6537–6546.
213. Jobe, S.O Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction / S.O. Jobe, C.T. Tyler, Magness R.R. // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61, №2. – P. 480–487.
214. Serum levels of neopterin and interleukin-2 receptor in women with severe preeclampsia / I. Kaleli, B. Kaleli, M. Demir [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2005. – Vol. 19, №2. – P. 36–39.
215. Transcriptome profiling reveals pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase activation in zika virus infected human umbilical vein endothelial cells / S. Khaiboullina, T. Uppal, K. Kletenkov [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2019. – №10. – P. 642.
216. Krishna. M. Immunogenicity to biotherapeutics – the role of anti-drug immune complexes / M. Krishna, S.G.Nadler // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 2, №7. – P. 21.
217. Morphological and structural changes of umbilical veins and clinical significance in preeclampsia / Y. Lan, Z. Yang, M. Huang [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2018. – Vol.37, №3. – P. 105–110.

218. Endothelin-1 augments therapeutic potency of human mesenchymal stem cells via CDH2 and VEGF signaling / E.J. Lee, I. Hwang, D. Moon [et al.] // *Mol Ther Methods Clin Dev.* – 2019. – №17. – P. 503–511.

219. Productive cytomegalovirus infection is associated with impaired endothelial function in ST-elevation myocardial infarction / A. Lebedeva, E. Maryukhnich, J.C. Grivel [et al.] // *Am. J. Med.* – 2020. – Vol. 133, №1. – P. 133–142.

220. Baseline antibody level may help predict the risk of active human cytomegalovirus infection in a HCMV seropositive population / T.D. Li, J.J. Li, X. Huang [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 36, №5. – P. 863–868.

221. The protective effect of human umbilical cord blood cd34+ cells and estradiol against focal cerebral ischemia in female ovariectomized rat: cerebral mr imaging and immunohistochemical study / C.C. Liang, H.L. Liu, S.D. Chang [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11, №1. – e0147133.

222. The Human Cytomegalovirus Trimer and Pentamer Promote Sequential Steps in Entry into Epithelial and Endothelial Cells at Cell Surfaces and Endosomes / J. Liu , T.S. Jardetzky, A.L. Chin [et al.] // *J. Virol.* 2018. – Vol. 92, №21. – e01336–18.

223. Lindholm, K. Placental Cytomegalovirus Infection / K. Lindholm, M.O'Keefe // *Arch Pathol Lab Med.* – 2019. – Vol. 143, №5. – P. 639–642.

224. Placental vascular tree characterization based on ex-vivo MRI with a potential application for placental insufficiency assessment / D. Link, A. Many, L. Ben Sira [et al.] // *Placenta.* – 2020. – №101. – P. 252-260.

225. In vivo quantification of placental insufficiency by BOLD MRI: A Human Study / J. Luo, E. Abaci Turk [et al.] // *Scientific reports.* – 2017. – Vol7, №1. – P. 3713.

226. Human cytomegalovirus evades antibody-mediated immunity through endoplasmic reticulum-associated degradation of the FcRn receptor / X. Liu, S. Palaniyandi, I. Zhu [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – Vol.10, №1. – P. 3020.

227. UV-B filter octylmethoxycinnamate induces vasorelaxation by Ca^{2+} channel inhibition and guanylyl cyclase activation in human umbilical arteries / M. Lorigo, C. Quintaneiro, M.C. Lemos [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol.20, №6. – P. 1376.

228. Lorigo, M. Clinical Importance of the Human Umbilical Artery Potassium Channels / M. Lorigo, N. Oliveira, E. Cairrao // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, №9. – P. 1956.

229. Mandalà, M. Influence of estrogens on uterine vascular adaptation in normal and preeclamptic pregnancies / M. Mandalà // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №7. – P. 2592.

230. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus / S. Manicklal, V.C. Emery, T. Lazzarotto [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – Vol. 26, №1. – P. 86–102.

231. Cytokine concentrations direct endothelial function in pregnancy and preeclampsia / A.K. Mauro, N. Khurshid, D.M. Berdahl [et al.] // *J. Endocrinol.* 2021. – Vol. 248, №2. – P.107-117.

232. Malaria in pregnancy regulates P-glycoprotein (P-gp/Abcb 1 a) and ABCA 1 efflux transporters in the mouse visceral Yolk Sac / L.M. Martinelli, K.N. Fontes, M.W. Reginatto [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – №18. – P.10636–10647.

233. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome / L.S. Möllers, E.I. Yousuf, C. Hamatschek [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2022. – Vol. 91, №6. – P. 1350–1360.

234. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment / C. Monaghan, J.Binder, B.Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 52, №1. – P. 72–77.

235. Placental blood flow sensing and regulation in fetal growth restriction / L.C. Morley, M. Debant, J.J. Walker [et al.] // *Placenta.* 2021. – Vol.15, №113. – P. 23–28.

236. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions / G. Moser, K. Windsperger, J. Pollheimer [et al.] // *Histochem Cell Biol.* – 2018. – Vol.150, №4. – P. 361–370.

237. Assessing the differential impact of chronic CMV and treated HIV infection on CD8+ T-cell differentiation in a matched cohort study: is CMV the key / M.C. Mueller, W. W.Kern, S. Usadei [et al.] // *AIDS Res Ther.* – 2021. – Vol. 18, №1. – P. 37.

238. Neutrophils induce proangiogenic T cells with a regulatory phenotype in pregnancy / S. Nadkarni, J. Smith, A.N. Sferruzzi-Perri [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113, №52. – E8415–E8424..

239. Placental functional assessment and its relationship to adverse pregnancy outcome: comparison of intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI, T2-relaxation time, and umbilical artery Doppler ultrasound / K.K. Nakao, A. Kido, K. Fujimoto [et al.] // *Acta Radiol.* 2021. – №9. – P. 2841851211060410.

240. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation / T. Napso , H.E.J. Yong, J.Lopez-Tello, A.N. Sferruzzi-Perri // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 17, №9. – P. 1091.

241. Third trimester uterine artery Doppler indices as predictors of preeclampsia and neonatal small for gestational age / S.C. Obican, L. Jdibo, M.G. Tuuli [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol.33, №20. – P.3484–3489.

242. The pivotal role of the placenta in normal and pathological pregnancies: a focus on preeclampsia, fetal growth restriction, and maternal chronic venous disease / M.A. Ortega, O. Fraile-Martínez, C. García-Montero [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, №3. – P. 568.

243. IL-4 controls activated neutrophil Fcγ2b expression and migration into inflamed joints / S.K. Panda, G. Wigerblad, L. Jiang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, №6. – P. 3103–3113.

244. Pandey, M. Interplay of cytokines in preterm birth / M. Pandey, M. Chauhan // *Indian J. Med. Res.* – 2017. – Vol. 14, №3. – P. 316–327.

245. Pass, R.F. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention / R.F. Pass, R. Arav-Boger // *F1000Res.* – 2018. – № 7. – P. 255.
246. Structural analysis of estrogen receptors: interaction between estrogen receptors and cav-1 within the caveolae / M.B. Pastore, R.V. Landeros, D.B. Chen [et al.] // *Biol Reprod.* – 2019. – Vol.100, №2. – P.495–504.
247. Neutrophils: many ways to die / E. Pérez-Figueroa, P. Álvarez-Carrasco, E. Ortega, C. Maldonado-Bernal // *Front Immunol.* – 2021. – №12. – P. 631821.
248. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta / L. Pereira, T. Tabata, M. Petitt [et al.] // *Placenta.* – 2017. – Vol. 59, Suppl.1. – S. 8–16.
249. Plasma TNF- α levels are higher in early pregnancy in patients with secondary compared with primary recurrent miscarriage / Z.M. Piosik, Y. Goegebeur, L. Klitkov [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, №5. – P. 347–358.
250. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome / M. PrabhuDas, J.M. Piper, P. Jean-Philippe, M. Lachowicz-Scroggins // *J Womens Health (Larchmt).* – 2021. – Vol.30, №2. – P. 199–206.
251. Prince, H.E. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy / H.E. Prince, M. Lape-Nixon // *Clin Infect dis.* – 2014. – № 21. – P. 1377–1384.
252. Prins, J.R. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders / J.R. Prins, N.Gomez-Lopez, S. Robertson // *J. Reprod Immunol.* – 2012. – Vol. 95, №1-2. – P. 1–14.
253. Case report: acute portal vein thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult / F. Puccia, V. Lombardo, L. Giannitrapani [et al.] // *J. Ultrasound.* – 2017. – Vol. 20, №2. – P. 161-165.
254. Endogenous glucocorticoids control host resistance to viral infection through the tissue-specific regulation of PD-1 expression on NK cells / L. Quatrini,

E.Wieduwild, B.Escalieri [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2018. – Vol. 19, №9. – P. 954–962.

255. Radulescu, L. Neonatal Fc-receptor discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells / L. Radulescu, F. Antohe // *Hum. Immunol.* – 2004. – Vol. 65, №6. – P. 578–585.

256. Crosstalk between monocytes and myometrial smooth muscle in culture generates synergistic pro-inflammatory cytokine production and enhances myocyte contraction, with effects opposed progesterone / S.P. Rajagopal, J.L. Hutchinson, D.A. Dorwar [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 21, №8. – P. 672–686.

257. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy / W.D. Rawlinson, S.B. Boppana, K.B. Folwer [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17, №6. – P. 177–188.

258. Interactions between the complement and endothelin systems in normal pregnancy and following placental ischemia / J.F. Regal, J.M. Lund, C.R. Wing [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2019. – №114. – P.10–18.

259. Reeves, M.B. Inhibition of inflammatory interleukin-6 activity via extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase signaling antagonizes human cytomegalovirus reactivation from dendritic cells / M.B. Reeves, T. Compton // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85. – P.12750–12758.

260. How the virus outsmarts the host: function and structure of cytomegalovirus MHC-I –like molecules in the evasion of natural killer cell surveillance / M.J. Revilleza, R. Wang, J. Mans [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – №724607. – P. 2011.

261. Rosenfeld, C.S. The placenta-brain-axis / C.S. Rosenfeld // *J. Neurosci. Res.* – 2021. – Vol. 99, №1. – P. 271–283.

262. Rosales, C. Neutrophil. Cell with many roles in inflammation or several cell types? / C. Rosales // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – №9. – P. 113.

263. Characterization of early cytokine responses and an interleukin (IL)-6-dependent pathway of endogenous glucocorticoid induction during murine cytomegalovirus infection / M.C. Ruzek, A.H.Miller, S.M.Opal [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1997. – 185(7). – P. 1185-1192.

264. The Neonatal Fc receptor (FcRn): A Misnome? / M. Pyzik, K.M.K. Sand, J.J. Hubbard [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10, №10. – P. 1540.

265. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression / L. Saleh, K. Verdonk, L.Saleh [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, №6. – P. 1316–23.

266. Oxidative stress in placental pathology / M.H. Schoots, S.J. Gordijn, S.A. Scherjon [et al.] // *Placenta.* – 2018. – №69. – P. 153–161.

267. Placental histopathology in preterm fetal growth restriction / A. Sehgal, J.E. Dahlstrom, Y. Chan [et al.] // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2019. – Vol. 55, №5. – P. 582–587.

268. Human cytomegalovirus inhibits Akt-mediated eNOS activation through upregulating PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) / Y.H. Shen, L.Zhang, B.Utama [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, №2. – P. 502–511.

269. Sherrell, H. Predicting intrapartum fetal compromise at term using the cerebroplacental ratio and placental growth factor levels (PROMISE) study: randomised controlled trial protocol / H. Sherrell, V. Clifton, S. Kumar // *BMJ Open.* – 2018. – Vol.8, №8. – e022567.

270. Role for tumor necrosis factor alpha in murine cytomegalovirus transcriptional reactivation in latently infected lungs / C.O. Simon, C.K. Seckert, D. Dreis [et al.] // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 326–340.

271. Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience / G. Simonazzi, A. Curti, F. Cervi [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2018. – № 43. – P. 138–142.

272. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14(+) monocytes is differentiation dependent / C. Soderberg-Naucler, D.N. Streblow, K.N. Fish [et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 7543–75454.

273. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation / V. Sreeramkumar, J.M. Adrover, I. Ballesteros [et al.] // *Science*. 2014. – Vol. 346, № 6214. – P.1234–1238.

274. The antiviral restriction factor IFN-induced transmembrane protein 3 prevents cytokine-driven CMV pathogenesis / M.A. Stacey, S. Clare, M. Clement [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, №4. – P.1463–1474.

275. Truffle investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? / T. Stampalija, B. Arabin, H. Wolf [et al.] // *Am. J. Obstet .Gynecol.* – 2017. – Vol. 216, №5. – P. 521.

276. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes / Z. Sultana, K. Maiti, J. Aitken [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 77, №5.

277. Prediction of congenital cytomegalovirus infection in high-risk pregnant women / K. Tanimura, S. Tairaku, Y. Ebina [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 64. – P.159–165.

278. Universal scrining with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection / K. Tinamura, S. Tairaku, I. Morioka [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2017. – №65. – P. 1652–1658.

279. Prospective Cohort Study of congenital cytomegalovirus infection during pregnancy with fetal growth restriction: serologic analysis and placental Pathology / M. Tsuge, A.I. Hida, T. Minematsu [et al.] // *J.Pediatr.* – 2019. – №206. – P. 42–48.

280. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection / M. Uenaka, M. Morizane, K. Tanimura [et al.] // *Placenta.* – 2019. – №75. – P. 62–67.

281. Placental proinflammatory state and maternal endothelial dysfunction in preeclampsia / J. Valencia-Ortega, A. Zárata, R. Saucedo [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2019. – Vol. 84, №1. – P. 12–19.

282. Cytomegalovirus-induced effector T cells cause endothelial cell damage / P.J. van de Berg, S.L. Yong, E.B. Remmerswaal [et al.] // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2012. – Vol. 19, №5. – P. 772–779.

283. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update / P.M. Vanhoutte, H.Shimokawa, M.Feletou [et al.] // *Acta Physiol. (Oxf).* – 2017. – Vol. 219, №1. – P. 22–96.

284. Histological villous maturation in placentas of complicated pregnancies / P.Vangrieken, S.F. Vanterpool, F.J. van Schooten [et al.] // *Histol Histopathol.* 2020. –Vol. 35, №. P. 849–862.

285. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression / K. Verdonk, L.Saleh, S.Lankhorst // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, №6. – P. 1316–1323.

286. Metabolism of cholesterol and progesterone is differentially regulated in primary trophoblastic subtypes and might be disturbed in recurrent miscarriages / S. Vondra, V Kunihs, T. Eberhart [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2019. – Vol. 60, №11. P. 1922–1934.

287. Vygivska, L.A. Matrix metalloproteinase-2 and placental dysfunction development in pregnancy with perinatal infections / L.A.Vygivska // *WiadLek.* – 2019. – Vol.72, №8. – P. 1421–1425.

288. Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling / C. Wilson, X. Zhang, C. Buckley [et al.] // *Hypertension.*– 2019. – Vol.74, №5. – P.1200–1214.

289. Williams, S. Neurovascular glucocorticoid receptors and glucocorticoids: implications in health, neurological disorders and drug therapy / S. Williams, C. Ghosh // *Drug. Discov. Today.* – 2020. Vol. 25, №1. – P. 89–106.

290. Human cytomegalovirus Particles Treated with specific antibodies induce intrinsic and adaptive but not innate immune responses / Z. Wu, R. Qin, L. Wang [et al.] // *J. Virol.* – 2017. – Vol. 91, №22. – e00678–17.

291. The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior / W.L. Wu, E.Y. Hsiao, Z. Yan [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2017. – №62. – P. 11–23.

292. Involvement of 43 phosphorylation and gap junctional communication between smooth muscle cells in vasopressin-induced ROCK-dependent vasoconstriction after hemorrhagic shock / G. Yang, X. Peng, Y. Wu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2017. – Vol.313, №4. – P. 362–370.

293. Human cytomegalovirus IF2 protein regulates macrophage-mediated immune escape by upregulating GRB2 expression in UL122 genetically modified mice / Y. Yang, G. Ren, Z. Wang [et al.] // *Biosci Trends.* – 2020. – Vol. 13, №6. – P. 502–509.

294. Human cytomegalovirus reduces endothelin-1 expression in both endothelial and vascular smooth muscle cells / K.C. Yaiw, A.A. Mohammad, C. Taher [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol.25, № 9(6). – P. 1137.

295. Arterial stiffness is associated with cytomegalovirus-specific senescent CD8⁺ T Cells / T. Yu, J.C. Youn, J.H. Kim [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2017. – Vol. 6, №1. – e006535.

296. Identification of key genes in pathogenesis of placental insufficiency intrauterine growth restriction / C. Zhang, J. Ding, H. Li, T. Wang // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, №1. – P.77.

297. Early restriction of placental growth results in placental structural and gene expression changes in late gestation independent of fetal hypoxemia / S. Zhang, P. Barker, K.J. Botting [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2016. – Vol. 4, №23. – e13049.

298. Zhuang, B. HLA-G: An Important Mediator of Maternal-Fetal Immune-Tolerance / B. Zhuang, J. Shang, Y. Yao // *Front. Immunol.* – 2021. – №12. – P. 744324.

299. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production // Cytokine. – 2015. – Vol. 75, №1. – P. 14–24.