

Гориков Игорь Николаевич

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

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

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

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

Официальные оппоненты:

Сазонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Смирнова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт проблем Севера».

Ведущая организация:

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

Защита состоится «21» декабря 2022 года в 13 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

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

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является хроническим антропоозоонозным заболеванием, имеющим различные клинические формы (Заплатников А.Л. и соавт., 2018; Tanimura K. et al., 2017). 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 (Gerna G., Litteri D., 2019; Шахгильдян В.И. и соавт., 2020). ЦМВ инфекция характеризуется персистенцией вируса в мононуклеарах (Cojohari O. et al., 2020; Yang Y. et al., 2020), а при обострении инфекции, связана с нарушением иммунорегуляторных процессов, а также частым поражением клеток эндотелия кровеносных сосудов (Pereira L. et al., 2017). После 20-й недели беременности на фоне завершения второй волны инвазии цитотрофобласта, интенсивного роста ворсинчатого хориона, а также увеличения продукции эстрогенов и вазоактивных факторов, возрастает риск развития эндотелиальной дисфункции (Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., 2015; Echeverria C. et al., 2020). 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 (Aronoff D.M. et al., 2017; Lindholm K., O'Keefe M., 2019). В свою очередь, воздействие возбудителя на макрофаги, Т- и В-лимфоциты стимулирует антителообразование (Бабенко О.П., 2013) и выработку провоспалительных цитокинов (A. Espino A. et al., 2021), взаимодействующих с эндотелиальной выстилкой кровеносных сосудов (Alcendor D.J., 2019; Clemente L. et al., 2020), вызывая развитие иммуноассоциированных процессов в стенке артерий хориальной пластины и росту сосудистого сопротивления (Коротяев А.И., Бабичев С.А., 2012). На фоне выраженной цитокинемии многие авторы отмечают изменение процессов дифференцировки, созревания и васкулогенеза ворсин хориона (Стрижаков А.Н. и соавт., 2010; Бурлев В.А. и соавт., 2011), что нарушает обменные процессы в системе мать-плод и приводит к риску внутриутробного инфицирования (Piosik Z.M. et al., 2013). В исследованиях показано наличие высокой корреляции между снижением маточно-плацентарно-плодового кровотока и наличием очагов хронической инфекции (Капительный В.А. и соавт., 2015). Следует указать и на то, что у беременных с инфекционной патологией в патогенезе хронической плацентарной недостаточности ключевая роль отводится вирулентности и сенсибилизирующему влиянию возбудителя, нарушению иммуно-гормонального и вазоактивного статуса, реакции маточно-плацентарного кровотока и сосудов плаценты (Макацария А.Д. и соавт., 2016; Каспарова А.Э. и соавт., 2020). 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 (Низяева Н.В., 2018). 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 (Choi C.W., 2017; Francis F. et al., 2019). В исследованиях показана зависимость между изменениями показателем маточно-плацентарной перфузии и задержкой роста плода (Савельева Г.М., 2015; Сафонова Т.В., Семенов Д.М., 2020). 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 плацентарно-ассоциированных осложнений беременности – задержка роста плода и внутриутробное инфицирование, зависит от срока обострения ЦМВ инфекции во время беременности (Беляева Н.Р., 2016; Атанесян Э.Г. и соавт., 2018; Петров Ю.А. и соавт., 2019). 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 (Pass R.F., Arav-Boger R., 2018; Liu X. et al., 2019). Развитие плацентарных нарушений многие исследователи связывают со способностью ЦМВ инфекции вызывать стойкую иммуноактивацию (Britt W.J., 2018), что приводит к развитию цитокинемии (Gerna G. et al., 2021), индуцирующей апоптотические изменения и гибель трофобласта (Ишутина Н.А. и соавт., 2015; Гребнева О.С. и соавт., 2016). В других исследованиях показана роль ЦМВ в инфицировании эндотелиальных клеток и макрофагов, что активизирует миграцию Т-лимфоцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и матриксных металлопротеаз, с последующей гибелью клеток, поддерживающей воспаление и развитие

эндотелиальной дисфункции (van de Berg P.J. et al., 2012; Yaiw K.C. et al., 2021). Кроме того, имеются достоверные сведения о наличии корреляции повышенных титров анти-IgG к ЦМВ с развитием сосудистой патологии (Ji Y.-N. et al., 2012), что может иметь значение в патогенезе хронической плацентарной недостаточности, связанной с нарушением формирования плаценты и состояния маточно-плацентарно-плодового кровотока у серопозитивных женщин (Uenaka M. et al., 2019). Продемонстрирована отрицательная корреляция между ЦМВ и функцией эндотелия (Lebedeva A. et al., 2020), что объясняется влиянием инфекции на синтез ингибитора эндотелиальной NO-синтазы и блокадой активации NO-синтазы (Shen Y.H. et al., 2006). Также установлено влияние гиперэкспрессии эндотелина 1 на повышение эндотелиальной проницаемости и нарушение гематоплацентарного барьера при патологической беременности, вызванной изменением иммунного ответа на ишемию плаценты (Rosenfeld C.S., 2021). 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 (Furione M. et al., 2013; Clemente L. et al., 2020) и неспецифического гуморального иммунного ответа (Бабенко О.П., 2013), эстрогенов, гестагенов и их метаболитов (Довжикова И.В. и соавт., 2018, 2020), изменения процессов созревания и васкуляризации ворсин плаценты (Луценко М.Т. и соавт., 2010, 2012). Определена роль выявления ультразвуковых патологий плаценты и развития плода как наиболее значимых прогностических факторов хронической плацентарной недостаточности и внутриутробного инфицирования ЦМВ (Uenaka M. et al., 2019). 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, NO₂⁻) 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, венгрикуломегалия) 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 почеч, 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 дыхательных расстройств, неонатальная желтуха, тимомегалия). Впервые с помощью дискриминантного анализа разработаны и предложены к применению в профильных медицинских учреждениях прогностические модели, основанные на использовании иммуно-гормональных 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 с 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, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 299 источника, из них 149 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в ДНЦ ФПД (2015-2019 г.г.). Набор материала проводился в Амурском областном перинатальном центре ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». В работе 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/lot 01.12.2015 года). Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Проведено динамическое наблюдение 200 женщин 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. 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.

Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ), являлись жителями г. Благовещенска, работающими. Средний возраст в основной группе составил 27,3 (25-32) лет, в группе сравнения – 28,7 (26-33) лет ($p>0,05$). ИМТ 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) ($p>0,05$).

Критериями включения в группу сравнения были: серонегативные по ЦМВ женщины в возрасте до 35 лет; одноплодная 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; одноплодная 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.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Диагноз – хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения – устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические анти-IgM), индекса авидности 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.

Забор крови проводился в момент госпитализации методом венопункции в пробирки с антикоагулянтом EDTA-K3 (GONGDONG, Китай). Плазму крови получали центрифугированием (время – 20 минут, скорость вращения ротора – 1000 g), разливали в аликвоты и хранили при -70°C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА). 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 20°C 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°C 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 $+2-5^{\circ}\text{C}$) 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°C до проведения ПЦР анализа.

Перед проведением ИФА гомогенат плацентарной ткани размораживали и подвергали центрифугированию (время – 15 минут, скорость вращения ротора – 3000 g, температура – $+4^{\circ}\text{C}$).

Имуноферментным методом анализа определяли типоспецифические антитела IgM и IgG к ЦМВ, авидность IgG к ЦМВ, общие IgA, IgM, IgG, sIgA, прогестерон, эстриол, ДЭАС, кортизол, интерлейкин (IL)- 1β , IL-2, IL-4, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферон (IFN)- γ , эндотелин 1, общий NO^2/NO^3 и нитрит анион (NO^2); турбидиметрическим анализом – циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК); ПЦР-анализ – ДНК ЦМВ.

Всем беременным проводили эхографическое и доплерометрическое исследование матки, плаценты и плода на 21-24 и 30-34 неделях беременности на ультразвуковом аппарате ALOKASSD-1700 (Япония) с использованием датчика с частотой 5 МГц. Оценивали тонус маточной мускулатуры, толщину плаценты, наличие гиперэхогенных включений (кальцификаты), варикозного расширения сосудов хориальной пластины, участков расширения межворсинчатого пространства, кист, определение степени зрелости плаценты, состояния пуповины, количества околоплодных вод.

Проводили органомерметрическое и гистологическое исследование плаценты с определением массы, площади материнской поверхности, вычислении плацентарно-плодового коэффициента. Морфометрические исследования плаценты проводились на парафиновых срезах (окраска гематоксилином-эозином). Определялись участки макропатологии (зоны отека, изменения эндотелия интимы и мышечного слоя, тромбоз, кальцификация сосудов и ворсин, полнокровие ворсин, развитие стазов, наличие агрегатов эритроцитов, лейкоциты и их скопления в просвете и стенке кровеносных сосудов. Гистометрически исследовался удельный объем межворсинчатого пространства, стромы, синцитиотрофобласта, кровеносного русла, синцитиальных почек, межворсинчатого фибриноида, фибриноидного изменения стромы ворсин, псевдонекрозов и кальцификатов ворсин хориона.

Подсчитывалось число анатомических форм ворсин, их васкуляризация. Определялось количество синцитиокапиллярных мембран, наличие или отсутствие синцитиотрофобласта на микроскопе Micros (Австрия). Коллагеновые волокна выявлялись по ван Гизону, кислые гликозаминогликаны – альциановым синим по Стивдену.

Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics, v20 (США). 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, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. Количественные показатели представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал (Q) (верхний и нижний), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. 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). Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений. Оценка качества прогностических моделей проводилась с использованием ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Механизмы развития плацентарной недостаточности у женщин с хронической цитомегаловирусной инфекцией

Важно отметить, что некоторые патологические состояния беременности обычно не коррелируют с высокой вирусной нагрузкой (Britt W.J., 2019), 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 (Шубина О.С., 2004). Цитокины могут усиливать повреждение плаценты и сосудов, способствуя реактивации ЦМВ и последующей репликации. Провоспалительные реакции цитокинов могут также нарушать врожденный противовирусный иммунитет (Prince H.E., Lape-Nixon M., 2014; Stacey M.A. et al., 2017).

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 высокоавидные 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 ЦМВ инфекции 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 инфекционного заболевания 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 недостаточностью. 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 (Таблица 1-2).

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 ($P>0,05$) (Таблица 1). 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 ($P>0,05$).

Таблица 1 – Показатели системного и местного гуморального иммунитета в периферической крови у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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 2 – Показатели системного и местного гуморального иммунитета в периферической крови у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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.			

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 ($P<0,01$) и 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 ($P < 0,0001$) и 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-плодового кровотока показатели sIgA и общего IgA были снижены в 1,7 раза ($P < 0,0001$) и 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 недостаточностью; 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 (Krishna M., Nadler S.G., 2016). Вызванные воспалением иммунотромбоз и дегенеративно-дистрофические изменения тканей, также являются результатом повреждающего действия иммунных комплексов (Duarte M. et al., 2019).

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) (Clement M., Humphreys I.R., 2019), 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 триместре 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 ($P < 0,0001$) и в 2,76 раза ($P < 0,0001$) соответственно (Таблица 3). Значимых изменений в показателях противовоспалительного IL-4 выявлено не было ($P > 0,05$).

Таблица 3 – Показатели цитокинемии в периферической крови у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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 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

($P < 0,0001$) и в 1,42 раза ($P < 0,001$) соответственно, а показатели IFN- γ значимо не изменялись ($P > 0,05$) (Таблица 4). Показатели IL-2 и IL-6 в третьем триместре беременности были снижены в 1,42 раза ($P < 0,001$) и 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 и 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 и в 1,97 раза и 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 ($P < 0,05$) и 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 ($P > 0,05$).

Таблица 4 – Показатели цитокинемии в периферической крови у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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, 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 ($r = 0,47, P < 0,05$); умеренные 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 (Цибизова В.И. и соавт., 2022), 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 (Grunewald Z.I. et al., 2019). 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 (Vanhoutte P.M. et al., 2017). Следует обратить внимание и на то, что высвобождение плацентой TNF- α в материнский кровоток индуцирует продукцию эндотелина 1. Матриксные металлопротеиназы 1 и 2, уровень которых увеличивается при сосудистой патологии во время беременности, усиливают расщепление не активной формы эндотелина 1 в материнском кровотоке (Abdalvand A. et al., 2013). Вероятно, что комбинация этих путей патологически увеличивает уровень циркуляции эндотелина 1 у женщин с патологической беременностью (Мионов А.В. и соавт., 2020). Исследования также подтверждают корреляцию между уровнем эндотелина 1 и тяжестью патологических состояний беременности (Кузнецова И.В., 2019).

Следовательно, эндотелин 1 и NO $_2^-$ 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 развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью показатели эндотелина 1 и NO $_2^-$ / NO $_3^-$ были повышены в 1,31 раза ($P < 0,01$) и в 1,1 раза ($P < 0,05$) соответственно, а показатели NO $_2^-$, наоборот, снижены в 1,15 раза ($P < 0,01$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели эндотелина 1 и метаболитов NO в периферической крови у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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)
NO $_2^-$ / 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 третьем триместре беременности при ремиссии заболевания отмечено повышение показателей эндотелина 1 и NO $_2^-$ / NO $_3^-$ в 2,05 раза ($P < 0,0001$) и в 1,11 раза ($P < 0,05$) соответственно и снижение NO $_2^-$ в 1,22 раза ($P < 0,01$) по сравнению с серонегативными беременными женщинами с неосложненным течением беременности (Таблица 6). 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 NO $_2^-$ / NO $_3^-$ и NO $_2^-$ 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 развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью показатели эндотелина 1 и NO $_2^-$ / 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 NO $_2^-$ / NO $_3^-$ в 4,13 раза ($P < 0,01$) и 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^- соответственно в 1,30 раза ($P<0,01$) и в 1,15 раза ($P<0,05$) 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 ($P<0,0001$) и в 2 раза ($P<0,0001$) соответственно, показатели NO_2^- снижены соответственно в 1,12 раза ($P<0,05$) и в 1,26 раза ($P<0,01$) по сравнению с компенсированной формой нарушений. Значимых изменений в показателях $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ выявлено не было ($P>0,05$).

Таблица 6 – Показатели эндотелина 1 и метаболитов NO в периферической крови у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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)
$\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$, 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.

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 развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлены высокие обратные корреляции между эндотелином 1 и NO_2^- ($r = -0,87$, $P<0,01$). Дальнейший сравнительный анализ, проведенный у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, 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 развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью 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, дисиммуноглобулинемия и системная цитокинемия у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности сопряжена с эндотелиальной дисфункцией и нарушением вазоактивной регуляции фетоплацентарного 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 недостаточностью (Таблицы 7-8).

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 оставались сниженными в 1,65 раза ($P<0,0001$) и прогестерона в 1,41 раза ($P<0,0001$), 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.

Таблица 7 – Гормональный статус у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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.

Таблица 8 – Гормональный статус у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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.

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 оставались сниженными в 2,11 раза ($P<0,0001$), прогестерона – в 1,54 раза ($P<0,0001$), ДЭАС – в 1,97 раза ($P<0,0001$), 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 ($P<0,01$) и в 1,28 раза ($P<0,01$), ДЭАС в 1,75 раза ($P<0,0001$) и в 1,59 раза ($P<0,0001$) соответственно во втором и в третьем триместрах беременности были снижены, а показатели кортизола, наоборот, повышены в 1,1 ($P<0,05$) и 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 вазоактивной 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 ($r = 0,54, P < 0,01$) и 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 зависимое 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 (Quatrini L. et al., 2018). Показано, что увеличение продукции глюкокортикоидов зависит от ЦМВ-индуцированного действия IL-6, а также TNF- α и IFN- γ (Clement M., Humphreys I.R., 2019). Следует указать и на то, что вызванная ЦМВ гиперэкспрессия IFN- γ при недостаточности глюкокортикоидов приводит к иммунопатологии тканей, воспалению и некрозу (Quatrini L. et al., 2018). 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 (Таблицы 9-15).

Таблица 9 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в правой маточной артерии у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

Таблица 10 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в левой маточной артерии у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

Таблица 11 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в артерии пуповины у женщин исследуемых групп во втором триместре беременности

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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

Таблица 12 – Изменение показателей систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в правой маточной артерии у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

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) и в 1,23 раза (P<0,01) соответственно, в левой маточной артерии (ЛМА) – в 1,52 раза (P<0,0001), в 1,87 раза (P<0,0001) и 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, 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).

Таблица 13 – Изменение показателей систолидиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в левой маточной артерии у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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 14 – Изменение показателей систолидиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в артерии пуповины у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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 15 – Изменение показателей систолидиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в среднемозговой артерии у женщин исследуемых групп в третьем триместре беременности

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.			

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 (Капительный В.А. и соавт., 2015), 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 ($P < 0,0001$) и в 1,48 раза ($P < 0,0001$) соответственно, в ЛМА – в 1,66 раза ($P < 0,0001$), в 1,95 раза ($P < 0,0001$) и в 1,48 раза ($P < 0,0001$) соответственно, в АП – в 1,3 раза ($P < 0,0001$), в 1,17 раза ($P < 0,05$) и 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 в 1,63 раза ($P < 0,0001$), в 1,98 раза

($P < 0,0001$) и в 1,54 раза ($P < 0,0001$) соответственно, в ЛМА – в 1,58 раза ($P < 0,0001$), в 1,8 раза ($P < 0,0001$) и в 1,27 раза ($P < 0,01$) соответственно, в АП – в 1,33 раза ($P < 0,0001$), в 1,3 раза ($P < 0,0001$) и 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 ($P < 0,0001$) и 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 (Капильный В.А., 2015). 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 ($P < 0,05$) и в 1,13 раза ($P < 0,05$) соответственно, в ЛМА – в 1,17 раза ($P < 0,05$), в 1,14 раза ($P < 0,05$) и в 1,13 раза ($P < 0,05$) соответственно, 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. 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 ($P < 0,0001$) 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 ($P < 0,05$) соответственно, в АП – 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 ($P < 0,01$) соответственно, а в третьем триместре беременности были снижены индексы в СМА в 1,3 раза ($P < 0,0001$) и 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 развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью 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 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 развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью 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 эндотелиальной 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 развившейся в последующем хронической компенсированной недостаточностью одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности по сравнению с серонегативными беременными женщинами без осложнений беременности выявлялись: повышенный тонус матки (в 20% и в 16,7% случаев), гипоплазия плаценты (в 13% соответственно), утолщение плаценты (в 13% и у 5,7% случаев) ($P > 0,05$) (Таблица 16).

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 (OR=1,95, 95% ДИ: 1,54-2,53) и третьем (OR=1,88, 95% ДИ: 1,52-3,32) триместрах беременности. В третьем триместре беременности одинаково часто выявлялись крупные кальцификаты и кисты у 6,5% участниц соответственно ($P > 0,05$) (Таблица 17). 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 развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью повышение тонуса матки одинаково часто выявлялось у 33,3% во втором и у 25,9% участниц в третьем триместре беременности ($P>0,05$) (Таблица 16-17).

Таблица 16 – 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 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.

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) триместрах беременности.

Таблица 17 – 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 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 у беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем

компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью выявлялись следующие особенности, определяющие высокий риск инфекционных фетопатий (Таблица 18). 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 (ОР=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 (ОР=3,04, 95% ДИ: 1,51-6,13), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Пиелозктазия 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 (ОР=1,78, 95% ДИ: 1,35-2,34), чем у беременных женщин с компенсированной формой нарушений. Задержка роста плода выявлена у 63% беременных женщин.

Таблица 18 – Ультразвуковые параметры состояния плода в исследуемых группах

Показатели	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Группа сравнения		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Размер выборки	138		27		35		
Пиелозктазия	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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – 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 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 состоянии субкомпенсации отмечается увеличение частоты инфекционных фетопатий (пиелозктазия, 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 недостаточностью 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-1β – в 2,81 раза (P<0,0001), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели цитокинов в экстрактах плаценты у женщин исследуемых групп

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138		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-1β, 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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

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-1β – 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 (Таблица 20).

Таблица 20 – Гормональные показатели в экстрактах плаценты у женщин исследуемых групп

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.			

Выявлено, что в экстрактах плацент у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической компенсированной плацентарной недостаточностью показатели эстриола были ниже в 2,23 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,43 раза ($P < 0,001$) и ДЭАС – в 1,45 раза ($P < 0,001$), 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 недостаточностью показатели эстриола были значимо ниже в 2,81 раза ($P < 0,0001$), прогестерона – в 1,58 раза ($P < 0,0001$), ДЭАС – в 1,92 раза ($P < 0,0001$), а показатели кортизола были 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 были ниже в 1,26 раза ($P < 0,01$), ДЭАС – в 1,32 раза ($P < 0,01$), а показатели кортизола были 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 кортизолом 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 недостаточностью показатели массы плаценты были ниже в 1,14 раза ($P < 0,05$) и площади материнской поверхности – в 1,33 раза ($P < 0,0001$), чем у серонегативных женщин без осложнений беременности (Таблица 21). У женщин с

обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью показатели массы плаценты были значимо ниже в 1,26 раза ($P < 0,0001$) и площади материнской поверхности – в 1,53 раза ($P < 0,0001$), 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 ниже в 1,11 раза ($P < 0,05$), площади материнской поверхности – в 1,15 раза ($P < 0,01$), чем у женщин с компенсированной формой нарушений. Показатели плодово-плацентарного коэффициента статистически значимо не изменялись ($P > 0,05$).

Таблица 21 – Органометрические показатели плаценты у женщин исследуемых групп

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.			

Снижение органомерических показателей плаценты у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью 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 субкомпенсированной плацентарной недостаточностью в просвете артерий хориальной пластинки и створчатых ворсинах I и II порядка выявлялись участки десквамации и скопления мелких агрегатов эритроцитов, единичные лейкоциты, а также умеренно отечная трансформация и пикноз ядер эндотелиоцитов. Одновременно 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 створчатых 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 пластинки и створчатых 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 прилегающей 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 флехита. 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 створчатых 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 створчатые 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, отмечались 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, которые 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 ворсин с диаметром 30-60 мкм и с диаметром 90 и более мкм статистически значимо не изменялось по сравнению с серонегативными женщинами без осложнений беременности ($P > 0,05$) (Таблица 22-23). Также отсутствовали изменения в показателях площади синцитиотрофобласта, соединительнотканной стромы, сосудов и межворсинчатого пространства ($P > 0,05$). Обращало на себя внимание повышение количества синцитиальных почеч 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 сохраненным 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.

Таблица 22 – Морфологические изменения ворсин плаценты у женщин исследуемых групп

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) $P_1 > 0,05$	14,0 (10,0-24,5) $P_1 > 0,05; P_2 < 0,01$	19,5 (16,7-24,0)
60-90	61,0 (51,5-72,5) $P_1 < 0,01$	62,5 (58,0-75,0) $P_1 < 0,05; P_2 > 0,05$	70,0 (65,7-74,2)
90 и более	12,0 (6,7-18,2) $P_1 > 0,05$	14,5 (9,7-28,2) $P_1 < 0,01; P_2 > 0,05$	10,0 (7,7-12,0)
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 почеч	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.

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 почеч статистически

значимо не изменялась ($P < 0,05$). Площадь межворсинчатого фибриноида была повышена в 3 раза ($P < 0,0001$) и фибриноидного изменения стромы в 4 раза ($P < 0,0001$).

Таблица 23 – Морфологические изменения терминальных ворсин плаценты у женщин исследуемых групп (%)

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.			

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 в 1,96 раза ($P < 0,01$) выше, 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 беременных женщин без осложнений беременности. Количество ворсин с сохраненным 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 беременных 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 иммуно-гормонального 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 было 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 ($P < 0,01$) выше, чем при компенсированной форме нарушений. Количество терминальных бессосудистых ворсин повышалось в 2 раза ($P < 0,0001$) и ворсин с 1-3 капиллярами – в 1,85 раза ($P < 0,01$), а с 7-10 капиллярами снижалось в 1,85 раза ($P < 0,01$), 10 и более капилляров – в 1,67 раза ($P < 0,01$) 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 двумя в 1,69 раза ($P < 0,01$), с тремя в 2,72 раза ($P < 0,01$) выше, чем при компенсированной форме нарушений.

Дальнейший сравнительный анализ между системными иммуно-гормональными показателями и показателями структурной организации плаценты у серонегативных 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 сохраненным синцитиотрофобластом и с частичной десквамацией ($r = 0,45$, $P < 0,05$ соответственно); между IL-1 β 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 сохраненным 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 NO²⁻ и количеством терминальных ворсин с сохраненным синцитиотрофобластом ($r = 0,43$, $P < 0,05$); обратные умеренные корреляции между IL-1 β и количеством терминальных ворсин с сохраненным 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 сохраненным синцитиотрофобластом ($r = -0,46$, $P < 0,05$); между NO²⁻ 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.

Состояние здоровья и цитокиновый статус крови пуповины у новорожденных при цитомегаловирусной инфекции в период беременности

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 в 1,18 раза ($P < 0,01$) были ниже, чем у серонегативных женщин без осложнений беременности (Таблица 24). 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 ($OR = 2,74, 95\% \text{ ДИ: } 1,89-3,98$), чем у женщин с компенсированной формой нарушений (33,3%). Внутрижелудочковые кровоизлияния выявлены у 22,2% новорожденных, неонатальная желтуха – у 25,9 % ($OR = 1,39, 95\% \text{ ДИ: } 1,39-2,27$), синдром дыхательных расстройств – у 48,1% ($OR = 2,5, \text{ ДИ } 95\%: 1,97-3,16$), тимомегалия – у 33,3% ($OR = 2,03, 95\% \text{ ДИ: } 1,62-2,55$).

Таблица 24 – Показатели состояния здоровья новорожденных от женщин исследуемых групп

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.			

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

25). 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), синдрома дыхательных расстройств 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).

Таблица 25 – 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 дыхательных расстройств 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.

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 (Таблица 26).

Таблица 26 – Содержание цитокинов в крови пуповины у новорожденных от женщин исследуемых групп

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: P₁ – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения; P₂ – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

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 дыхательных расстройств, 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.

Молекулярные предикторы в прогнозе хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с цитомегаловирусной инфекцией

Для оценки возможности правильной классификации беременных женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности по развитию хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности на основании исследуемых системных иммуногормональных 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 центра, 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 развившейся в последующем хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью значительно различались по показателям, имеющим максимальный модуль для функции F_1 – IL-1 β (-0,772), для функции F_2 – TNF- α (1,046). Дальнейший расчет показал, что функция F_1 тесно связана с показателями IL-1 β ($r = -0,662$), ЦИК ($r = -0,301$), эндотелина 1 ($r = -0,179$) и прогестерона ($r = 0,490$): 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 тесно связана с показателями TNF- α ($r = 0,468$), IgM ($r = 0,143$), IL-4 ($r = -0,260$), NO²⁻ ($r = -0,461$) и

кортизола ($r= 0,265$): чем выше значения по показателям TNF- α , IgM и кортизола и ниже по показателю NO², 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 IL-1 β , ЦИК, эндотелина 1 и прогестерона в периферической крови. Беременные женщины с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности значимо 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 недостаточностью 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 недостаточностью 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 2).

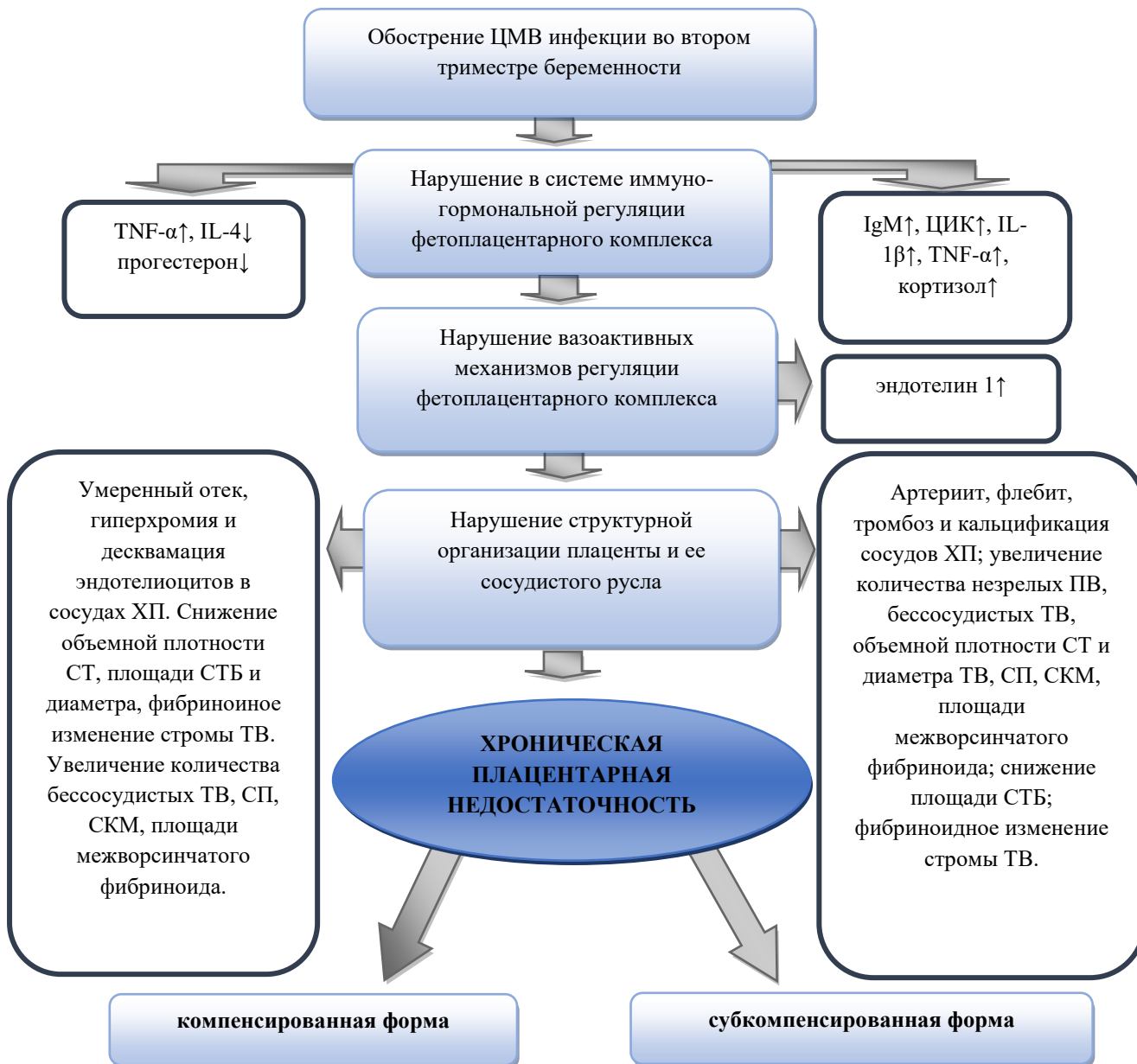


Рисунок 2. Концептуальная схема патогенеза хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. Сокращения: ПВ – промежуточные ворсины, СКМ – синцитиокапиллярная мембрана, СП – синцитиальные почки, СТ – строма, СТБ – синцитиотрофобласт, ТВ – терминальные ворсины, ХП – хориальная пластинка.

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 NO $_2^-$ / 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 (IA 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 ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в системе Web of Science и Scopus

1. Gorikov, I.N. The state of immune protection during exacerbation of chronic simple bronchitis, caused by the reactivation of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy / I.N. Gorikov, V.P. Kolosov, L.G. Nakhamchen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – №197. – A7244.
2. Gorikov, I.N. Endotelin-1 content in pregnant women with chronic simple bronchitis associated with cytomegalovirus infection / I.N. Gorikov, A.P. Milovanov, V.P. Kolosov, L.G. Nakhamchen // *Respirology.* – 2019. – Vol.24, №S.2. – P.126–127.
3. Gorikov, I.N. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection/ I.A. Andrievskaya, I.V. Dovzikova, N.A. Ishutina, I.N. Gorikov // *Am. J. Respir. CereMed.* – 2019. – №199. – A6173.
4. Gorikov, I.N. Relationship of the secretory immunoglobulin A (sIgA) and cortisol in pregnant women with chronic simple bronchitis associated with cytomegalovirus infection (CMVI) / I.N. Gorikov, I.A. Andrievskaya, V.P. Kolosov, L.G. Nakhamchen // *European Respiratory Journal.* – 2020. – №56. – P.1062.
5. Gorikov, I.N. The content of IgE and circulation immune complexes (CIC) in pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis due to cytomegalovirus infection (CMVI) / V.P. Kolosov, I.N. Gorikov, I.A. Andrievskaya, L.G. Nakhamchen // *European Respiratory Journal.* – 2020. – №56. – P.2287.
6. Gorikov, I.N. Estrogen deficiency and its manifestations in pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis of cytomegalovirus etiology / I.N. Gorikov, I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina // *European Respiratory Journal.* – 2021. – V.58. – A1891.
7. Gorikov, I.N. The sex hormones level in the third trimester of pregnancy in women with exacerbation of chronic simple bronchitis associated with cytomegalovirus infection / I.N. Gorikov, I.N. Andrievskaya, V.P. Kolosov, I.V. Dovzhikova // *Am. J. Respir. Cere Med.* – 2021. – №203. – A4188.
8. Gorikov, I.N. Relationship between nonspecific immunoglobulin G and endothelin-1 in women with exacerbations of chronic simple bronchitis initiated with reactivation of cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy / I.N. Gorikov, V.P. Kolosov, I.N. Andrievskaya, N.A. Ishutina, L.G. Nakhamchen, I.V. Dovzhikova // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – №205. – A1094.
9. Gorikov, I.N. Interferon-gamma and interleukin-2 in women with exacerbations of chronic simple bronchitis of cytomegalovirus etiology in the third trimester of pregnancy / I.N. Gorikov, V.P. Kolosov, I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina, L.G. Nakhamchen, I.V. Dovzhikova // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – №205. – A1463.

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

10. Гориков, И.Н. Состояние гепатобилиарной системы при церебральной ишемии средней степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей с хронической цитомегаловирусной инфекцией во втором триместре беременности / И.Н. Гориков // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2015. – № 55. – С. 82–86.
11. Гориков, И.Н. Состояние местного иммунитета и системного воспалительного ответа при хроническом бронхите вирусной этиологии у женщин в третьем триместре беременности / Л. Г. Нахамчен, И. Н. Гориков, А. Н. Одириев // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2015. – № 57. – С. 93–96.
12. Гориков, И. Н. Характеристика воспалительного процесса носа и глотки при цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности / И. Н. Гориков // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2017. – № 63. – С. 38–43.
13. Гориков, И. Н. Ультразвуковая характеристика вилочковой железы у доношенных новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией / И.Н. Гориков, М.Т. Луценко // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2017. – № 64. – С. 64–67.
14. Гориков, И.Н. Архитектоника венозного русла плаценты у женщин, перенесших обострение хронической цитомегаловирусной инфекции на первом триместре беременности / И.Н. Гориков, Н.Н. Дорофиев, О.Л. Кутепова, К.К. Петрова // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2018. – № 67. – С. 55–59.
15. Гориков, И.Н. Морфологическое состояние печени у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Н.А. Ишутина, И.Н. Гориков, Л.М. Сомова, И.А. Андриевская // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2018. – № 67. – С. 60–63.

16. Гориков, И.Н. Морфологическое строение вилочковой железы у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / И.А. Андриевская, И.Н. Гориков, Л.М. Сомова, Н.А. Ишутина, Н.Н. Дорофиев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 64–69.
17. Гориков, И.Н. Морфологическое строение коры надпочечников у доношенных новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / И.Н. Гориков, Л.М. Сомова, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина, Н.Н. Дорофиев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 70–73.
18. Гориков, И.Н. Способ оценки индуцирующего действия цитомегаловирусной инфекции на метаболизм прогестерона в плаценте / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина, И.Н. Гориков // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7. – № 3-2. – С. 101–102.
19. Гориков, И.Н. Роль нарушений синтеза прогестерона и его производных в развитии неврологических расстройств у детей при цитомегаловирусной инфекции во время беременности / И.В. Довжикова, Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Медведева С.В., Луценко М.Т. // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2018. – Т. 3. – № 4. – С. 78–84.
20. Гориков, И.Н. Метаболит прогестерона 11-дезоксикортикостерон в плаценте при обострении цитомегаловирусной инфекции / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова, Н.А. Ишутина, И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 84–87.
21. Гориков, И.Н. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина, И.В. Довжикова // Архив патологии. – 2019. – Т. 81. – № 4. – С. 43–47.
22. Гориков, И.Н. Влияние обострения цитомегаловирусной инфекции у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровотоки / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 75. – С. 68–74.
23. Гориков, И.Н. Влияние обострения цитомегаловирусной инфекции у женщин в третьем триместре беременности на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровотоки / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 75. – С. 68–74.
24. Гориков, И.Н. Функциональное состояние печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных / И.А. Андриевская, И.Н. Гориков, Л.М. Сомова, Н.А. Ишутина, А.Н. Одириев, И.В. Довжикова, Н.Н. Дорофиев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 75. – С. 92–96.
25. Гориков, И.Н. Системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 62–67.
26. Гориков, И.Н. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 77. – С. 56–62.
27. Гориков, И.Н. Иммуноморфологическая оценка системного воспалительного ответа у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / И.А. Андриевская, И.Н. Гориков, Л.М. Сомова, Н.А. Ишутина, А.Н. Одириев, И.В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 77. – С. 63–68.
28. Гориков, И.Н. Состояние иммунной системы у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности / И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 78. – С. 110–115.
29. Гориков, И.Н. Изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 79. – С. 80–85.
30. Гориков, И.Н. Изменение содержания эндотелина-1 и состояния кровотока в маточных артериях у женщин в третьем триместре гестации при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 81. – С. 92–97.
31. Гориков, И.Н. Взаимосвязь иммунологических и гемодинамических показателей фетоплацентарной системы при обострении хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии / В.П. Колосов, И.Н. Гориков, И.А. Андриевская, А.Н. Одириев, Л.Г. Нахамчен, А.В. Бушманов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 83. – С.44–52.
32. Гориков, И.Н. Фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 83. – С.53–58.
33. Гориков, И.Н. Анатомическая характеристика кровеносного русла котиледонов плаценты у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 83. – С.66–71.

Публикации в иных журналах

34. Гориков, И.Н. Системный воспалительный ответ у беременных с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции при аномалиях развития пуповины и венозного русла плаценты / И.Н. Гориков // Актуальные проблемы современной науки. Мат. научных трудов, Томск, 2015. – Т.IV, №2. – С.62–63.
35. Гориков, И.Н. Изменение цитокинового статуса и местной иммунной защиты у матерей с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности при вентрикуломегалии у их новорожденных / И.Н. Гориков // Актуальные проблемы современной науки. Мат. научных трудов, Томск, 2015. – Т.IV, №2. – С. 78–79.
36. Гориков, И.Н. Состояние биохимического гомеостаза и церебрального кровотока при умеренной вентрикуломегалии у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / И.Н. Гориков, М.Т. Луценко, И.А. Андриевская // Материалы X международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2016. – С. 119–122.
37. Гориков, И.Н. Взаимосвязь показателей липидного обмена и половых гормонов при реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин с угрозой невынашивания во втором триместре беременности / И.Н. Гориков, М.Т. Луценко, Н.А. Ишутина // Материалы XI международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2017. – С. 107–109.
38. Гориков, И.Н. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и маточно-пуповинного кровотока при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, Т.В. Кожевникова, В.И. Резник / Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2018. – С. 154–156.
39. Гориков, И.Н. Взаимосвязь показателей системного воспаления и фетоплацентарного комплекса при физиологическом течении беременности / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова / Материалы XII международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2018. – С. 148–150.
40. Гориков, И.Н. Иммуно-гормональные механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин в период беременности / И.Н. Гориков, А.П. Милованов, И.А. Андриевская / Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2019. – С. 119–122.
41. Гориков, И.Н. Изменение эхоструктуры плаценты у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.Н. Гориков // Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием) 29-30 мая 2019 / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. – Благовещенск, 2019. – С.207–209.
42. Гориков, И.Н. Морфофункциональные критерии хронической плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных / И.Н. Гориков // Всероссийская научная конференция с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». – Москва, 2020. – С.34–35.
43. Гориков, И.Н. Участие иммунных механизмов в формировании хронической плацентарной недостаточности у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.Н. Гориков, И.А. Андриевская // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. – Благовещенск, 2021. – С. 208–211.
44. Гориков, И.Н. Допплерометрическая, эхоструктурная и морфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности при цитомегаловирусной инфекции у беременных / И.Н. Гориков // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П. Колосова. – Благовещенск, 2021. – С. 211–216.
45. Гориков, И.Н. Иммуно-гормональные предикторы хронической плацентарной недостаточности у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков, А.В. Бушманов // Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2021. – С.113–116.
46. Гориков, И.Н. Роль активации клеточного иммунитета в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков, А.В. Бушманов // Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2021. – С.116–119.
47. Гориков, И.Н. Роль циркулирующих иммунных комплексов в изменении кровотока в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных / И.Н. Гориков // Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине». – Благовещенск, 2021. – С.127–130.

Патенты на изобретения РФ

48. Гориков, И.Н. Способ прогнозирования хронической компенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией в анамнезе: пат. № 2728679. Рос. Федерация: МПК G01N 33/53 / Гориков И.Н., Колосов В.П., Андриевская И.А., Милованов А.П., Нахамчен Л.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявка № 2020107031. От 14.02.2020, опубл.30.07.2020, Бюл. 22.
49. Гориков, И.Н. Способ прогнозирования хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией в анамнезе: пат. № 2730989. Рос. Федерация: МПК А61В 5/00, G01N 33/68, G01N 33/74, G01N 33/569 / Гориков И.Н., Колосов В.П., Андриевская И.А., Милованов А.П., Нахамчен Л.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное

бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявка № 2020106714. От 13.02.2020, опубли. 26.08.2020, Бюл. 24.

50. Гориков, И.Н. Способ прогнозирования развития хориоамнионита у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности и угрозой невынашивания: пат. № 2733168. Рос. Федерация: МПК G01N 33/00; G01N 33/48 / Гориков И.Н., Колосов В.П., Андриевская И.А., Милованов А.П., Нахамчен Л.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявка № 2020107426. от 19.02.2020, опубли. 29.09.2020, Бюл. 28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЭАС	– дегидроэпиандростеронсульфат
ЛМА	– левая маточная артерия
МВП	– межворсинчатое пространство
ПВ	– промежуточные ворсины
ПМА	– правая маточная артерия
ПИ	– пульсационный индекс
СДО	– систолодиастолическое отношение
СКМ	– синцитиокапиллярные мембраны
СМА	– средняя мозговая артерия
СП	– синцитиальные почки
СТ	– строма
СТБ	– синцитиотрофобласт
ТВ	– терминальные ворсины
ХП	– хориальная пластинка
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	– цитомегаловирус
Ig	– иммуноглобулин
INF- γ	– интерферон гамма
IL	– интерлейкин
TNF- α	– фактор некроза опухолей альфа