

ДОКЛАД

УДК 616-022.3:616.98

ПЛАЦЕНТА ЧЕЛОВЕКА КАК ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ*

^{1,2}Д.А.Ниаури, ¹А.В.Колобов, ¹В.А.Цинзерлинг, ^{1,2}А.М.Гзгзян, ^{1,2}Л.Х.Джемлиханова, ³О.Л.Колобова,
¹Н.В.Хубулава

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, Санкт-Петербург,
Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

THE PLACENTA AS THE EPIDEMIC FACTOR OF VERTICAL HIV TRANSMISSION RISK IN CONDITIONS OF COMORBIDITY

^{1,2}D.A.Niauri, ¹A.V.Kolobov, ¹V.A.Tsinzerling, ^{1,2}A.M.Gzgzyan, ^{1,2}L.Kh.Dzhemlikhanova, ³O.L.Kolobova,
¹N.V.Khubulava

¹Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

²D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Проведено углубленное многофакторное исследование 78 плацент, полученных при родоразрешении ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге за период с 2009 по 2011 год. Данное исследование было проведено с целью оценки факторов, определяющих плацентарный механизм передачи ВИЧ в условиях коморбидности у беременных женщин. На основании ретроспективного анализа изучены клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные показатели соответственно у 78 ВИЧ-инфицированных родильниц (средний возраст $27,1 \pm 4,1$ года) и их новорожденных детей, из которых у 12 верифицирован механизм перинатальной передачи ВИЧ. Большинство женщин, родивших зараженных детей, были потребителями психоактивных препаратов, у всех имела место коинфекция вирусом гепатита С, примерно у половины из них наблюдались хронические урогенитальные инфекции. Сложность общения, неустойчивость контактов не позволили ни одной из женщин, реализовавших вертикальную передачу ВИЧ, провести антиретровирусную терапию в полном объеме. В родовспомогательное учреждение обратились 11 женщин, но в связи с начавшейся родовой деятельностью и/или несвоевременным излитием околоплодных вод, что не позволило использовать плановое кесарево сечение в качестве метода профилактики перинатальной передачи ВИЧ, у всех новорожденных были признаки постгипоксической энцефалопатии. Было отмечено, что при ВИЧ-инфекции в плацентарной ткани происходит нарушение баланса между проангиогенными (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенными (TGF- β 1, Tsp-1) факторами в пользу последних, что лежит в основе диссоциированного созревания ворсинчатого хориона и хронической плацентарной недостаточности. При реализации внутриутробного инфицирования ВИЧ в плацентарной ткани резко снижено содержание макрофагов, прежде всего CD68+, и в несколько меньшей степени CD14+. Нарушение плацентарного барьера в значительной степени облегчает и определяет проникновение ВИЧ к плоду. В таком случае целенаправленную профилактику, лечение оппортунистических инфекций и медикаментозную коррекцию плацентарной недостаточности у ВИЧ-инфицированных женщин следует, очевидно, рассматривать как патогенетически оправданные подходы к снижению риска перинатальной передачи ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вертикальная передача ВИЧ, плацента человека.

A multifactorial in-depth study of 78 placentas obtained during delivery of HIV infected women in St. Petersburg between 2009 and 2011. We studied clinical anamnestic and laboratory parameters on the basis of the retrospective analysis, respectively, in

* Доклад на конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и современные стратегии», 17–18 октября 2016 г., Санкт-Петербург.

78 HIV-positive postpartum women (mean age $27,1 \pm 4,1$ years) and their newborn children, of whom 12 have mother-to-child transmission of HIV. Most of the women who gave birth to infected children who were users of psychoactive drugs all took place co-infection with hepatitis C virus, about half of them were observed chronic urogenital infections. The complexity of communication, contacts instability did not allow any of the women who have realized the vertical transmission of HIV, antiretroviral therapy to conduct in full. In obstetrical establishment turned 11 women, but due to the onset of labor and/or premature rupture of membranes that are not allowed to use the elective caesarean section as a method of prevention of vertical transmission of HIV. All infants were signs posthypoxic encephalopathy. It was noted that in HIV infection in the placental tissue is imbalance between pro-angiogenic (VEGF, bFGF, CD31) and anti-angiogenic (TGF- β 1, Tsp-1) factors in favor of the latter, which is the basis of a dissociated maturation chorionic villi and chronic placental insufficiency. With the implementation of intrauterine infection of HIV in placental tissue sharply reduced macrophage content, primarily CD68+ and, to a lesser extent, CD14+. Violation placental barrier greatly facilitates and determines the penetration of HIV to the fetus. In this case, targeted prevention, treatment for opportunistic infections and drug correction of placental insufficiency in HIV-infected women should, obviously, be regarded as justified pathogenetic approaches to reduce mother-to-child transmission of HIV.

Key words: HIV infection, mother-to-child transmission of HIV, human placenta.

Введение. По данным Федерального центра СПИД, на 31 декабря 2015 года в Российской Федерации учтено более 370 тысяч ВИЧ-инфицированных женщин, из них 60% — в репродуктивном возрасте. Отчетливая феминизация эпидемии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) требует решения актуальных проблем охраны материнства и детства и, безусловно, анализа ассоциированных с реализацией репродуктивной функции механизмов передачи ВИЧ. Неумолимая статистика свидетельствует: на 31 декабря 2015 года в Российской Федерации число новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с реализованной перинатальной передачей составило 7617 детей, число детей, больных СПИДом — 449, число умерших детей, больных СПИДом — 328 [1]. Вертикальная передача ВИЧ при отсутствии мер предотвращения может достигать 15–25% и, соответственно, в качестве глобальной стратегии выделено приоритетное направление — «...ликвидация ВИЧ среди детей и расширение доступа к лечению детей...» [2].

ВИЧ-инфекция способствует формированию плацентарной недостаточности, определяющей нарушения внутриутробного развития плода и снижение способности к адаптации после рождения [3]. В то же время плацента признается как эпидемический фактор перинатальной передачи ВИЧ, активный независимо от срока беременности и реализующий рискованные факторы при любой вирусной нагрузке [4–6]. С позиции акушерства оценка состояния плацентарного барьера и условий участия плаценты в перинатальном заражении является реальным резервом, определяющим подходы к эффективному ограничению распространения ВИЧ перинатальным путем. Патология плода

должна рассматриваться в рамках единой системы «мать—плацента—плод». Необходимость системного подхода к оценке перинатальной патологии декларируется многими авторами, однако практические рекомендации к реализации в настоящее время не разработаны [7].

Цель исследования — оценка факторов, определяющих плацентарный механизм передачи ВИЧ в условиях коморбидности у беременных женщин.

Материалы и методы. Было проведено углубленное многофакторное исследование 78 плацент, полученных при родоразрешении ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге за период с 2009 по 2011 год в Родильном доме № 16 и в Клинической инфекционной больнице № 30 имени С.П.Боткина. На основании ретроспективного анализа были, соответственно, изучены клинико-anamnesticheskie и клинико-лабораторные показатели у 78 ВИЧ-инфицированных родильниц в возрасте от 17 лет до 43 лет (средний возраст $27,1 \pm 4,1$ года) и выделены 2 группы: группа 1 — плаценты от ВИЧ-инфицированных матерей, родивших незараженных детей (66 наблюдений) и группа 2 — плаценты от ВИЧ-инфицированных матерей, реализовавших механизм вертикальной передачи ВИЧ (12 наблюдений).

Клинико-anamnestichesкий и клинико-лабораторный анализ проводился на основании первичной медицинской документации с оценкой социально-демографических данных родоразрешенных ВИЧ-инфицированных женщин (возраст, употребление психоактивных веществ в анамнезе и во время беременности); соматического и акушерско-гинекологического анамнеза (репродуктивный анамнез, гинекологические заболевания, характе-

ристика течения и исхода беременности, особенно сти родоразрешения); эпидемиологического анамнеза (сроки установления диагноза ВИЧ-инфекции, предполагаемый путь инфицирования); анамнеза заболевания (стадия ВИЧ-инфекции, наличие коинфекций и оппортунистических заболеваний, применение антиретровирусной терапии), антропометрических и функциональных показателей новорожденных детей (масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар).

Учитывались результаты лабораторного обследования ВИЧ-инфицированных женщин и новорожденных детей: показатели полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК ВИЧ, иммунного статуса с определением CD4-лимфоцитов в крови, маркеров вирусных гепатитов В, С методами иммуноферментного анализа (ИФА) и ПЦР.

Качественная ПЦР ДНК ВИЧ проводилась с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы Roche — Amplicor HIV-1 Monitor test. Количественная оценка РНК ВИЧ проводилась с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 RealTime System методом ПЦР на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 20–10 млн. копий/мл. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании двух положительных результатов, полученных при ИФА с использованием двух альтернативных тест-систем в сочетании с положительным тестом в реакции иммунного блоттинга. Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4). В качестве материала исследований использовали сыворотку крови пациентов, полученную стандартным методом. Исследования осуществляли с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

Верификация вертикальной передачи ВИЧ проводилась на основании положительного результата ПЦР у новорожденных в сочетании с сохраняющимся титром антител в ИФА в первые 18 месяцев жизни.

Изучение гистоструктуры плаценты проводилось стандартизированным методом согласно «Методическим рекомендациям по проведению массовых морфологических исследований после родов» [8]. Забор материала осуществлялся сразу после родов. Образцы тканей фиксировались в 10%-ном нейтральном (рН 7,2) растворе форма-

лина и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании 8 кусочков, стандартно вырезанных из различных частей последа (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах, экстраплацентарные оболочки и пуповина), в светооптическом микроскопе оценивались зрелость плаценты, степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и инволютивно-дистрофических изменений.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось в лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА (заведующий лабораторией — д.м.н. Карев В.Е.). Проведение исследования осуществлялось согласно рекомендациям производителей, содержащимся в протоколах, приведенных в сопроводительных документах к реагентам и руководстве «Иммуногистохимические методы» [9].

Для демаскировки выявляемых антигенов проводилась высокотемпературная обработка тканей с 10 ммоль/л цитратным буфером, рН 6,0 путем обработки материала в водяной бане при температуре 97° С в течение 20 минут. Экспрессия антигенов выявлялась при постановке ИГХ реакции по стандартному одноэтапному протоколу. Использовалась универсальная полимерная ИГХ система визуализации EnVision Quanto (Thermo, США). В качестве оптически плотной метки применялся диаминобензидин. Исследования выполнялись аппаратным методом с использованием аппарата для автоматического иммуноцитохимического и иммуногистохимического окрашивания (Autostainer A360, Thermo, США).

Во всех случаях проводилась оценка качества антител и иммуногистохимической системы путем постановки контрольных реакций.

Наличие и локализация инфекционного агента в плацентарной ткани определялось с помощью иммуногистохимического исследования с использованием антител к белку p24 ВИЧ.

Также изучалась экспрессия факторов ангиогенеза (VEGF, bFGF, CD31, TGF- β 1, Tsp-1), маркера апоптоза FasL, макрофагальных антигенов CD14 и CD68 в препаратах плацент после проведения иммуногистохимической обработки материала.

Полуколичественная оценка результатов ИГХ проводилась с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Leica DMR, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программы

Leica QWin. В каждом случае анализировалось 10 полей зрения при увеличении $\times 400$, определялась относительная площадь экспрессии сигнальных молекул, которая представляет собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах.

При статистическом анализе полученных данных использованы универсальные пакеты статистических программ: Statistica (v. 6.0), StatXact (v. 8), AtteStat (v. 12.5), для визуализации (графического представления) исходных данных и результатов их статистического описания использованы программы InStat+ (v. 3.036) и PAST (v. 2.14).

Для данных, согласующихся с нормальным (гауссовым) распределением, методы описательной статистики включали в себя вычисление средних значений (M), стандартных (средних квадратных) отклонений (σ) и стандартных ошибок для среднего (m), проверку равенства двух средних значений проводили с помощью t -критерия Стьюдента. В остальных случаях использовали непараметрические методы описательной статистики — U -критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 Пирсона. U -критерий Манна–Уитни использован для сравнения двух независимых выборок по уровню признака, измеренного количественно. Критерий 2 Пирсона позволяет оценивать статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей).

Результаты и их обсуждение. *Клинико-анамнестическая и клинико-эпидемическая характеристики обследованных ВИЧ-инфицированных женщин, родивших незараженных детей.*

Получены результаты комплексного обследования у 66 ВИЧ-инфицированных женщин, родивших незараженных детей. Среди них о положительном ВИЧ-статусе до беременности знали 52 (78,8%) женщины, у остальных 14 (21,2%) ВИЧ-статус был выявлен при обследовании в связи с беременностью. На гетеросексуальный путь заражения указали 67,6% обследованных, на гемоконтактный — 32,4%. В большинстве случаев (56%) наблюдались 3 и 4а стадии ВИЧ-инфекции. Из 66 обследованных ВИЧ-инфицированных женщин иммуносупрессия ($CD4+$ менее 350 клеток/мкл) была отмечена в 27 случаях (40,9%). Пациентки с высокой вирусной нагрузкой и иммуносупрессией составили 33,3% (9 беременных), в то же время среди женщин без иммуносупрессии высокая вирусная нагрузка была отмечена в 5 случаях (12,8%) ($\chi^2=4,0$, $p<0,05$).

В качестве сопутствующего диагноза следует особо отметить значение гемоконтактных гепатотропных вирусных инфекций. Среди обследованных женщин ВИЧ-инфекция в сочетании с хроническим вирусным гепатитом (В, С, D) наблюдалась в 38,6% случаев. Сохраняется тенденция к употреблению в среде ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе при беременности, психоактивных веществ (23,5%). В структуре гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин преобладали инфекции, передающиеся преимущественно половым путем и хронические урогенитальные инфекции (51,9% среди женщин с иммуносупрессией и 61,5% у пациенток без иммуносупрессии), бактериальный вагиноз имел место у 43,7% женщин. Кандидозный кольпит выявлялся только у женщин с выраженным иммунодефицитом (25,9%). Заболевания шейки матки наблюдались у 57,9% обследованных, в том числе в ассоциации с онкоштаммами вируса папилломы человека (21,9%), дисплазия тяжелой степени — 9,3%.

Под наблюдением врача женской консультации с ранних сроков беременности находились 48 (72,7%) женщин. Это позволило ВИЧ-инфицированным беременным провести полную трехэтапную профилактику в 82,4% клинических наблюдений.

У значительного числа беременных независимо от степени иммуносупрессии были диагностированы заболевания мочевыделительной системы, представленные обострением хронического пиелонефрита (49,3%).

Среди неинфекционных осложнений беременности наиболее часто встречаются железодефицитная анемия беременных, несвоевременное излитие вод, преждевременные роды, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) с соответствующим исходом в гипоксию плода (рис. 1). На фоне анемии все показатели, как правило, значительно выше. Следует отметить высокую частоту оперативного родоразрешения, причем, показания к кесареву сечению преимущественно не инфекционные, а акушерские.

Средняя масса новорожденных составила 3100 ± 400 г с оценкой по шкале Апгар в большинстве клинических наблюдений 7 баллов.

Клинико-анамнестическая и клинико-эпидемическая характеристики обследованных ВИЧ-инфицированных женщин, реализовавших механизм вертикальной передачи.

Получены результаты комплексного обследования у 12 ВИЧ-инфицированных женщин, реализо-

вавших механизм вертикальной передачи ВИЧ. Из 12 обследованных в браке состояли 6 женщин, 2 женщины были трудоустроены.

О положительном ВИЧ-статусе до беременности знали 11 женщин. У большинства беременных (8 женщин) определена 3 стадия ВИЧ, у трех — 4а, у одной — 4б. С момента установления диагноза

туре гинекологических заболеваний примерно у половины обследованных преобладали хронические урогенитальные инфекции микоплазменной, уреоплазменной этиологии, бактериальный вагиноз. При беременности обострение хронических урогенитальных инфекций перенесли 4 женщины.

Большинство женщин, родивших зараженных детей, не встали на учет в женскую консультацию в рекомендованные ранние сроки беременности, а треть из них ни разу не обращались в лечебно-профилактические учреждения на протяжении всей беременности. Сложность общения, неустойчивость контактов не позволили ни одной из них провести АРВТ в полном объеме. У трех беременных имело место позднее начало профилактики в 26 недель, 28 недель и 34 недели, две беременные принимали препараты нерегулярно и многократно самовольно прерывали лечение, и даже отменяли лечение. Все женщины, родоразрешенные в стационарных родовспомогательных учреждениях (11 человек), в родах получили химиопрофилактику, однако 9 из них поступили в процессе активной родовой деятельности, и в таком случае сложно судить об адекватности выполненной профилактики перинатальной передачи. Следует, безусловно, принять во внимание, что ВИЧ-инфицированные женщины, особенно потребители психотропных препаратов, имеют когнитивные копинг-стратегии (по тесту Э.Хейма) неадаптивные в 27,3% случаев, относительно адаптивные — в 36,9% и формируют труднодостижимые группы для медицинской помощи.

Наиболее частым осложнением беременности являлась железодефицитная анемия (6 наблюдений). Признаки преэклампсии были выявлены у 5 женщин. Роды в срок состоялись у 10 женщин, преждевременно родоразрешилась одна женщина. В половине клинических наблюдений родовая деятельность протекала на фоне несвоевременного излития околоплодных вод. Кесарево сечение в экстренном порядке выполнено только одной женщине по акушерским показаниям в связи со слабостью родовой деятельности при тазовом предлежании плода. Использовать плановое кесарево сечение по инфекционным показаниям в качестве метода профилактики перинатальной передачи ВИЧ остальным женщинам не удалось, поскольку они были доставлены в родовспомогательные учреждения после начала родовой деятельности, а одна — после родов на дому.

Средняя масса новорожденных составила 2900 ± 700 г. При рождении оценку по шкале Апгар



Рис. 1. Структура осложнений беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин

беременности все женщины были информированы о риске внутриутробного заражения ребенка и необходимости проведения антиретровирусной терапии (АРВТ). Одна женщина до наступления беременности на ВИЧ-инфекцию не обследовалась, во время беременности на учете в женской консультации не состояла, родоразрешилась вне лечебного учреждения. Среди 12 ВИЧ-инфицированных женщин, реализовавших механизм вертикальной передачи, вирусная нагрузка у 9 женщин определена минимум однократно, из них к моменту родов у 8 была более 1000 копий/мл. При этом иммунный статус (CD4+), определенный как минимум однократно, у 2 из них был менее 200 клеток/мкл.

По сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами, родившими незараженных детей, среди женщин, реализовавших вертикальную передачу ВИЧ, статистически значимо преобладали потребители инъекционных наркотиков — 8 женщин ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$). Никто из них не работал. Все они были коинфицированы вирусом гепатита С и заявили о парентеральном пути заражения как наиболее вероятном способе инфицирования ВИЧ. В струк-

7 баллов получили 6 детей; детей с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов и ниже было статистически значимо больше, чем среди незараженных детей ($\chi^2=4,6$, $p<0,05$). У всех детей наблюдались признаки постгипоксической энцефалопатии.

Результаты гистологического исследования плацентарной ткани и экстраплацентарных оболочек при ВИЧ-инфекции.

Для плацентарной ткани ВИЧ-инфицированных беременных женщин характерны нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, образование фибриноида и петрификаты, которые являлись морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации. Так, диссоциированное созревание ворсин было отмечено в 66,7% наблюдений в группе 1 с иммуносупрессией, в 59% — без иммуносупрессии. Фиброз стромы ворсин статистически значимо чаще выявлялся в материале случаев с иммуносупрессией (33,3%) по сравнению с материалом без иммуносупрессии — 10,3% ($\chi^2=11,75$, $p<0,01$). Кроме того, в плацентарной ткани группы 1 с иммуносупрессией (33,3%) при сравнении с плацентарной тканью в случаях без иммуносупрессии статистически значимо чаще выявлялись утолщенные синцитиокапиллярные мембраны ($\chi^2=5,37$, $p<0,05$). Также в плацентарной ткани группы 1 с иммуносупрессией статистически значимо чаще (40,7%) выявлялись признаки нарушения ангиогенеза в виде сниженной при сравнении с плацентарной тканью в случаях без иммуносупрессии ($\chi^2=12,79$, $p<0,01$) или избыточной (40,7%) ($\chi^2=10,43$, $p<0,01$) васкуляризации ворсин.

Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты статистически значимо чаще (в 88,9%) выявлялась в материале женщин с иммуносупрессией по сравнению с материалом женщин без иммуносупрессии (53,8%) ($\chi^2=9,03$, $p<0,01$).

В плацентарной ткани и экстраплацентарных оболочках материала группы 1 с иммуносупрессией статистически значимо чаще (88,9%), чем в плацентарной ткани и экстраплацентарных оболочках материала группы 2 без иммуносупрессии (30,8%), выявлялись воспалительные изменения ($\chi^2=21,74$, $p<0,01$). Так, морфологические признаки поражения плацентарной ткани и экстраплацентарных оболочек РНК-содержащим вирусом были выявлены в 44,4% случаев с иммуносупрессией и в 10,3% случаев без иммуносупрессии ($\chi^2=8,68$, $p<0,01$). Морфологические признаки поражения плацентарной ткани и экстраплацен-

тарных оболочек бактериями были выявлены в 55,6% случаев с иммуносупрессией и в 20,5% случаев без иммуносупрессии ($\chi^2=8,63$, $p<0,01$).

Для плацентарной ткани ВИЧ-инфицированных беременных женщин при реализации вертикальной передачи ВИЧ характерны нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, образование фибриноида и петрификаты, которые являлись морфологическим субстратом хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Так, диссоциированное созревание ворсин отмечалось в 41,7% наблюдений. Кроме того, в плацентарной ткани группы 2 в 75% случаев выявлялись крупные синцитиальные узлы. Утолщенные синцитиокапиллярные мембраны были отмечены во всех наблюдениях. Также в плацентарной ткани группы 2 выявлялись признаки нарушения ангиогенеза в виде сниженной или избыточной васкуляризации ворсин.

Диффузное отложение фибриноида отмечалось в плацентарной ткани группы 2 в 58,3%, а петрификация умеренной степени — в 83,3% случаев.

Морфологические признаки плацентарной недостаточности были выявлены в 100% наблюдений, причем во всех случаях это была хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты.

Инфицирование плацентарной ткани и экстраплацентарных оболочек отмечалось в группе 2 во всех наблюдениях, причем воспалительные изменения бактериальной этиологии (хориоамниониты, мембраниты) составили 9 случаев (75%), 5 из них — в сочетании с вирусным поражением, а у 3 пациенток были выявлены изолированные вирусные поражения.

Вирусные поражения были представлены действием РНК-вируса и проявлялись гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин хориона, а также инфильтрацией плацентарной ткани иммунокомпетентными клетками. Определялись группы незрелых ворсин, отечная строма которых содержала повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами. В децидуальной ткани также определялись многочисленные симпластические структуры, как правило — с крупными светлыми ядрами. Во всех плацентах в клетках трофобласта, стромах ворсин и децидуальных клетках при ИГХ отмечалась экспрессия p24. Данный белок является основным структурным сердцевинным белком вириона ВИЧ и позволяет верифицировать ВИЧ-инфекцию.

Результаты иммуногистохимического исследования плацентарной ткани при ВИЧ-инфекции.

Экспрессия VEGF выявлялась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах. Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии VEGF между группами не отмечалось.

Экспрессия bFGF была в клетках стромы ворсин — фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах. Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии bFGF между группами не было отмечено.

Экспрессия CD31 выявлялась в эндотелиоцитах сосудов ворсин хориона. При сравнении относительной площади экспрессии CD31 в плацентарной ткани группы с вертикальной передачей ВИЧ установлено статистически значимое снижение относительной площади экспрессии CD31 ($1,01 \pm 0,18\%$), в то время как в группе без инфицирования новорожденных ВИЧ относительная площадь экспрессии CD31 составила $4,22 \pm 0,85\%$, ($p < 0,01$).

Экспрессия TGF- β 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона. Отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии TGF- β 1 между группами: группа 1 — $6,1 \pm 1,3\%$; группа 2 — $11,2 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$).

Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран. Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии Tsp-1 в плацентарной ткани группы 2. Так, относительная площадь экспрессии Tsp-1 в группе 1 составила $0,21 \pm 0,05\%$, а в группе 2 — $0,68 \pm 0,15\%$ ($p < 0,01$).

Экспрессия FasL была представлена в клетках синцитиотрофобласта и плацентарных макрофагах.

Установлено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии CD14 в сторону увеличения в группе 1: относительная площадь экспрессии CD14 в плацентарной ткани группы 1 составила $9,17 \pm 1,23\%$, а в плацентарной ткани группы 2 — $2,8 \pm 0,12\%$ ($p < 0,01$).

Также установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии CD68 в плацентарной ткани в группе 1, в то время как в группе 2 она крайне низкая: $6,61 \pm 0,85$ и $0,91 \pm 0,02\%$ соответственно ($p < 0,01$).

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления отмечено, что в плацентарной ткани из группы 1 (рис. 2) происходит дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами в сторону усиления экспрессии последних.

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления

в плацентарной ткани из группы 2 (рис. 3) отмечен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами в сторону значительного усиления экспрессии антиангиогенного фактора TGF- β 1.

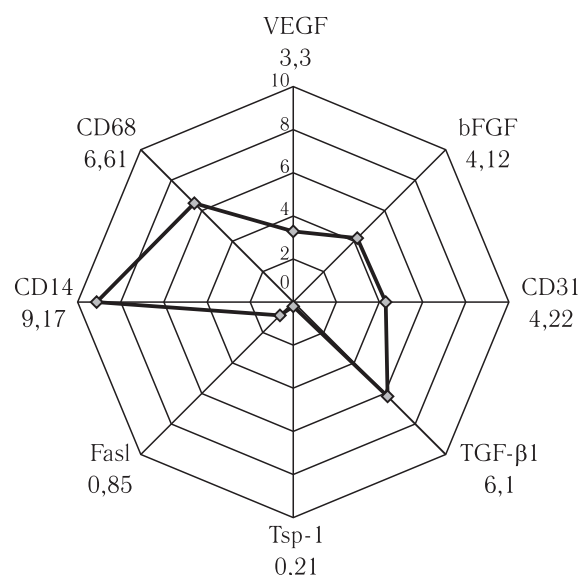


Рис. 2. Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах группы с ВИЧ-инфекцией при отсутствии вертикальной передачи ВИЧ

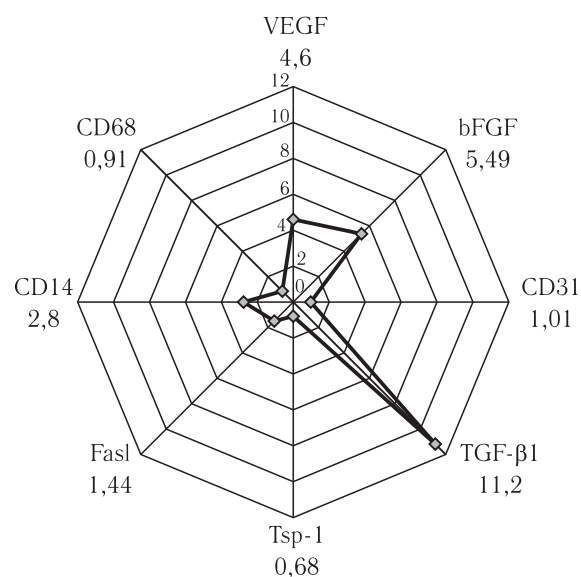


Рис. 3. Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах группы с ВИЧ-инфекцией при вертикальной передаче ВИЧ

Кроме того, в группе 1 отмечено увеличение в плацентарной ткани числа плацентарных макрофагов, в то время как при реализации вертикальной передачи ВИЧ число CD68+ макрофагов значительно снижено.

Заключение. Целевой показатель UNAIDS WHO ориентирован на «...искоренение вертикаль-

ной передачи ВИЧ к 2015 г.»: по стандартам ВОЗ (2010), передача считается «виртуально» ликвидированной, если ее частота снижается в различных регионах до 2% и менее [10]. За последние годы доступность АРВТ, внедрение программы планирования семьи, осознанное материнство и своевременное выявление ВИЧ-инфекции среди беременных женщин привели к снижению уровня передачи ВИЧ от матери ребенку в Российской Федерации до 3,0%, в Санкт-Петербурге — до 1,2% [11]. Но абсолютного предотвращения вертикальной передачи ВИЧ достичь пока не удастся. Тяжелые последствия перинатального заражения ВИЧ диктуют необходимость детального анализа каждого случая инфицирования ребенка с учетом всех кандидатных социально-демографических, эпидемиологических, репродуктивных и плодовых факторов риска. В приложении к оценке механизмов вертикальной передачи ВИЧ особый интерес представляет изучение роли морфофункционального состояния ВИЧ-инфицированной плаценты, в том числе — в условиях коморбидности.

Сравнительный анализ социального, клинико-лабораторного и акушерского статуса ВИЧ-инфицированных беременных, реализовавших механизм вертикальной передачи, и ВИЧ-инфицированных беременных, родивших незараженных детей, подтверждает значение целого ряда факторов, увеличивающих риск передачи вируса от матери ребенку.

Несмотря на то, что о положительном ВИЧ-статусе еще до беременности знали практически все женщины, реализовавшие механизм вертикальной передачи, трехэтапную профилактику не прошла ни одна из них, половина полностью отказалась от приема антиретровирусных препаратов, а большинство обратилось в родовспомогательные учреждения только в связи с родовой деятельностью. Отсутствие приверженности к медицинскому сопровождению беременности не позволило применить эффективные средства профилактики вертикальной передачи — лекарственные препараты и оперативное родоразрешение по инфекционным показаниям. В связи с характером клинической ситуации все роды пришлось провести через естественные родовые пути при несвоевременном излитии околоплодных вод и при высокой вирусной нагрузке, определенной накануне родов.

Среди реализовавших механизм вертикальной передачи высокий процент нетрудоустроенных ВИЧ-инфицированных женщин с сопутствующим

хроническим гепатитом С и анемией, регулярно принимающих психотропные препараты, в том числе при беременности. Очевидно, что для женщин, формирующих труднодостижимые для контакта группы, социальные факторы в перинатальной передаче могут иметь непосредственное значение [2].

За последние годы особенностью развития эпидемии ВИЧ является двукратное увеличение числа беременных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции (4 стадия заболевания). Распределение по стадиям ВИЧ-инфекции среди всех женщин было сопоставимо. Следовательно, соблюдение современных медицинских рекомендаций на этапе планирования и в процессе беременности вне зависимости от стадии заболевания может повысить вероятность рождения неинфицированного ребенка и уменьшить количество оперативных родоразрешений по инфекционным показаниям в пользу безопасных родов через естественные родовые пути.

Большинство женщин, реализовавших механизм перинатальной передачи, вступили в беременность на фоне инфекций, передающихся преимущественно половым путем, и хронических урогенитальных инфекций. Беременность по факту является иммунодефицитным состоянием, и при ВИЧ-инфекции организм теряет иммунный контроль на системном и локальном уровнях. В этих условиях возрастает риск развития и частота повреждения плаценты с исходом в плацентарную недостаточность. Среди женщин, родивших зараженных детей, определялись, преимущественно сочетанные бактериально-вирусные поражения плаценты с признаками хронической плацентарной недостаточности с острой декомпенсацией.

Морфологических исследований, посвященных сравнению состояния плаценты в условиях реализованного и нереализованного внутриутробного инфицирования при ВИЧ-инфекции, в литературе нет. В настоящем исследовании было показано, что при реализации внутриутробного инфицирования при ВИЧ-инфекции резко снижается содержание макрофагов, прежде всего CD68+, и в несколько меньшей степени CD14+. Точная трактовка этого факта затруднена, но можно предположить, что при ВИЧ-инфекции макрофаги не только играют роль «тройного коня», но и несут определенные защитные функции. Гетерогенность реакции со стороны различных макрофагальных популяций нуждается в дальнейшем изучении.

Несмотря на своевременную верификацию диагноза, не все беременные женщины получают

АРВТ в должном объеме, что влечет за собой специфическое вирусное поражение плаценты с формированием плацентарной недостаточности и, следовательно, высокий риск инфицирования плода. Коинфекция (сочетание ВИЧ с вирусными гепатитами, герпесом, хроническими урогенитальными заболеваниями) значительно увеличивает возможность перинатальной передачи вируса.

В настоящей работе показано, что при ВИЧ-инфекции, как при реализованном, так и нереализованном внутриутробном инфицировании отмечается нарушение баланса между проангиогенными (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенными (TGF- β 1, Tsp-1) факторами в пользу последних, что лежит в основе диссоциированного созревания и хронической плацентарной недостаточности.

Для выявления ВИЧ в тканях наиболее широко используется ИГХ реакция с определением антигена р24. При соблюдении протокола исследования положительная реакция позволяет надежно документировать внутриклеточную репликацию вируса. Следует, однако, помнить, что в случаях хронического течения верифицированной ВИЧ-инфекции с преобладанием интегрированных форм вируса эта реакция закономерно оказывается отрицательной. В связи с этим

можно констатировать, что, как по нашим, так и литературным данным, наиболее часто удается верифицировать наличие ВИЧ в плацентарных макрофагах [12–15]. Вместе с тем антиген р24 иногда удается выявить и в клетках трофобласта. Вполне возможно, что истинная частота нахождения ВИЧ в этих клеточных популяциях еще выше, учитывая многочисленную литературу последних десятилетий о том, что появлению синцитиотрофобласта человека обязано интегрирование в геном фрагментов нуклеиновых кислот ретровирусов [16].

Таким образом, при ВИЧ-инфекции в плацентарной ткани отмечается структурное изменение синцитиокапиллярной мембраны в сочетании с функциональными нарушениями в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах. Нарушение плацентарного барьера в значительной степени облегчает и определяет проникновение вируса ВИЧ к плоду. В таком случае целенаправленную профилактику и лечение оппортунистических инфекций, и медикаментозную коррекцию плацентарной недостаточности у ВИЧ-инфицированных женщин следует, очевидно, рассматривать как патогенетически оправданные подходы к снижению риска перинатальной передачи ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ/СПИД в РФ в 2015 году. — URL: <http://spid-vich.net/vichspid-v-rf-v-2015-godu> (дата обращения 25.05.2016).
2. *Женщина, ребенок и ВИЧ* / Под ред. Н.А.Белякова, Н.Ю.Рахманиной, А.Г.Рахмановой. — СПб., Вашингтон: БМОЦ, 2012. — 600 с.
3. *Самарина А.В.* Стратегия ограничения распространения ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2014. — 39 с.
4. *Самарина А.В., Беляков Н.А.* Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 7–24.
5. *Ackerman W.E. & 4th. Kwiek J.J.* Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women // J. Nippon. Med. Sch. — 2013. — Vol. 80, № 2. — P. 90–94.
6. *Tubiana R., Le Chenadec J., Rouzioux C., Mandelbrot L., Hamrene K., Dollfus C., Faye A., Delaugerre C., Blanche S., Warszawski J.* Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1) // Clin. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 50, № 4. — P. 585–596.
7. *Цинзерлинг В.А.* Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 5–10.
8. *Методические рекомендации по проведению массовых морфологических исследований последов* / Под ред. проф. В.А.Цинзерлинга. — СПб., 1998. — 32 с.
9. *Иммуногистохимические методы: руководство* / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck: DAKO / Пер. с англ. под ред. Г.А.Франка и П.Г.Малькова. — М., 2011. — 224 с.
10. *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010.* — URL: http://www.unaids.org/globalreport/default_ru.htm.
11. *Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016 г.».* — URL: <http://www.hiv-spb.ru/assets/docs/ib/Informacionnyj%20bjulleten%20CSPID%20za%202015%20god.pdf>.
12. *Колобов А.В., Ниаури Д.А., Мусатова Е.В., Карев В.Е., Хубулава Н.В., Цинзерлинг В.А., Айламазян Э.К.* Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 42–50.
13. *Garcia-Crespo K., Cadilla C., Skolasky R., Meléndez L.M.* Restricted HIV-1 replication in placental macrophages is caused by inefficient viral transcription // J. Leukoc. Biol. — 2010. — Vol. 87, № 4. — P. 633–636.

14. Johnson E.L., Chakraborty R. Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines // *Retrovirology*. — 2012. — № 9. — P. 101.
15. Johnson E.L., Chakraborty R. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 29, № 3. — P. 248–255.
16. van der Kuyl A.C. HIV infection and HERV expression: a review // *Retrovirology*. — 2012. — № 9. — P. 6.

References

1. <http://spid-vich.net/vichspid-v-rf-v-2015-godu> (May 25, 2016).
2. *Zhenthina, rebenok i VICH* (Woman, child and HIV), Saint-Petersburg; Washington: BMOC, 2012, 600 p.
3. Samarina A.V., *Strategiya ograniчениya rasprostraneniya VICH-infekcii u zhenthin reproduktivnogo vozrasta i riska perinatal'nogo zarazheniya* (The strategy of limiting the spread of HIV infection in women of reproductive age and the risk of perinatal transmission), Extended abstract of Doctor's thesis, Saint-Petersburg, 2014, 39 p.
4. Samarina A.V., Belyakov N.A., *VICH-infekciya i immunosuppressii*, 2014, vol. 6, No. 2, pp. 7–24.
5. Ackerman W.E. & 4th. Kwiek J.J. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women, *J. Nippon. Med. Sch.*, 2013, vol. 80, No. 2, pp. 90–94.
6. Tubiana R., Le Chenadec J., Rouzioux C., Mandelbrot L., Hamrene K., Dollfus C., Faye A., Delaugerre C., Blanche S., Warszawski J. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <00 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1), *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 50, No. 4, pp. 585–596.
7. Tsinzerling V.A., *J. Infektologii*, 2014, vol. 6, No. 4, pp. 5–10.
8. *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu massovihkh morfologicheskikh issledovaniy posledov* (Methodical recommendations on conducting mass morphological studies placenta), Saint-Petersburg, 1998, 32 p.
9. *Immunohistochemical methods: a guide* (Immunohistochemical methods: a guide), Moscow, 2011, 224 p.
10. http://www.unaids.org/globalreport/default_ru.htm.
11. <http://www.hiv-spb.ru/assets/docs/ib/Informacionnyj%20byulleten'%20CSPID%20za%202015%20god.pdf>.
12. Kolobov A.V., Niauri D.A., Musatova E.V., Karev V.E., Khubulava N.V., Cinzerling V.A., Ajlamazyan E.K., *VICH-infekciya i immunosuppressii*, 2012, vol. 4, No. 1, pp. 42–50.
13. Garcia-Crespo K., Cadilla C., Skolasky R., Meléndez L.M. Restricted HIV-1 replication in placental macrophages is caused by inefficient viral transcription, *J. Leukoc. Biol.*, 2010, vol. 87, No. 4, pp. 633–636.
14. Johnson E.L., Chakraborty R. Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines, *Retrovirology*, 2012, No. 9, pp. 101.
15. Johnson E.L., Chakraborty R. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2016, vol. 29, No. 3, pp. 248–255.
16. van der Kuyl A. C. HIV infection and HERV expression: a review, *Retrovirology*, 2012, No. 9, p. 6.

Статья поступила 21.11.2016 г.

Контактная информация: *Ниаури Дарико Александровна*, e-mail: d.niauri@mail.ru

Коллектив авторов:

Ниаури Дарико Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета; в.н.с. отделения гинекологии с операционным блоком Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, 8а, e-mail: d.niauri@mail.ru;

Колобов Андрей Викторович — к.м.н., доцент кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, 8а, (812) 326-03-26, e-mail: pathandrey@rambler.ru;

Цинзерлинг Всеволод Александрович — д.м.н., профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, 8а, (812) 326-03-26, e-mail: zinserling@yandex.ru;

Гзгзян Александр Мкртичевич — д.м.н., доцент, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта; профессор Санкт-Петербургского государственного университета, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, 8а, e-mail: agzgzyan@hotmail.com;

Джемликханова Ляля Харьясовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3, e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru;

Колобова Оксана Леонидовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: aksjutakolobova@rambler.ru;

Хубулава Нино Владимировна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, 8а.