

УДК 616.981.21/.958.7:616-091.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-94-99>

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

А. В. Колобов

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

На долю оппортунистических инфекций приходится более 90% всех смертей, связанных с иммуносупрессией, явившейся следствием воздействия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). К фатальным оппортунистическим инфекциям относят пневмоцистную пневмонию, кандидомикоз, криптококкоз, цитомегаловирусную инфекцию и вирусные гепатиты В и/или С. У ВИЧ-инфицированных беременных женщин отмечается высокая выявляемость цитомегаловирусной инфекции, что повышает риск трансплацентарной передачи ВИЧ от матери к плоду. Кроме того, важным фактором перинатальной передачи ВИЧ является обнаруженная во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин генитальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа. Также в настоящее время не вызывает сомнения возможность поражения клеток плаценты вирусом SARS-CoV-2 и его трансплацентарная передача.

Целью настоящего исследования стало изучение морфологических особенностей плаценты при наличии оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Материалы и методы. Проведено исследование 21 плаценты при различных исходах беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе 12 плацент, полученных в результате срочных родов, 1 плаценты, полученной при преждевременных родах в сроке 29 недель, и 8 наблюдений несостоявшихся выкидышей (неразвивающейся беременности).

Результаты и их обсуждение. Вирусные поражения были представлены действием ВИЧ с гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и плацентарных макрофагов, а также инфильтрацией иммунокомпетентными клетками и фиброзом стромы ворсин. Кроме того, определялись группы незрелых ворсин, отечная строма которых содержала повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами. У ВИЧ-инфицированных женщин с иммуносупрессией исходом беременности в 8 случаях стал несостоявшийся выкидыш с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 1/2 типов (3 наблюдения), цитомегаловирусом (2 наблюдения), а также SARS-CoV-2 (3 наблюдения), в 1 случае исходом беременности стали преждевременные роды с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр.

Заключение. Для плацент ВИЧ-инфицированных беременных женщин характерно нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, что является морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации. При наличии у ВИЧ-инфицированных беременных оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2 в плацентах отмечаются выраженные инволютивно-дистрофические изменения — перивиллезное отложение фибриноида, петрификация, что повышает вероятность неблагоприятного исхода беременности в виде несостоявшегося выкидыша или преждевременных родов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, оппортунистическая инфекция, вирусы семейства герпеса, SARS-CoV-2, плацента

Контакт: Колобов Андрей Викторович, pathandrey@rambler.ru

PERINATAL HIV INFECTION AND OPPORTUNISTIC INFECTIOUS PATHOLOGY: MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA

A. V. Kolobov

State Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Opportunistic infections account for more than 90% of all deaths associated with immunosuppression resulting from exposure to the human immunodeficiency virus (HIV). Fatal opportunistic infections include *Pneumocystis pneumonia*, *candidiasis*,

cryptococcosis, cytomegalovirus infection, and viral hepatitis B and/or C. HIV-infected pregnant women have a high incidence of cytomegalovirus infection, which increases the risk of transplacental transmission of HIV from mother to fetus. In addition, an important factor in perinatal transmission of HIV is a genital infection caused by herpes simplex virus type 2 detected during pregnancy in HIV-infected women. Also, at present, there is no doubt about the possibility of damage to placental cells by the SARS-CoV-2 virus and its transplacental transmission.

The aim of this study was to study the morphological features of the placenta in the presence of opportunistic infections caused by viruses of the herpes family (herpes simplex viruses types 1/2, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), as well as SARS-CoV-2 in HIV-infected pregnant women.

Materials and methods. A study was conducted of 21 placentas with various pregnancy outcomes in HIV-infected women, including 12 placentas obtained as a result of term birth, 1 placenta from premature birth at 29 weeks, and 8 observations of failed miscarriages (non-developing pregnancy).

Results and discussion. Viral lesions were represented by the action of HIV with giant cell metamorphosis of trophoblast cells and placental macrophages, as well as infiltration by immunocompetent cells and fibrosis of the villous stroma. In addition, groups of immature villi were identified, the edematous stroma of which contained an increased number of large cells with light nuclei. In HIV-infected pregnant women with immunosuppression, the outcome of pregnancy in 8 cases was a miscarriage with a morphologically detected and immunohistochemically confirmed infection caused by herpes simplex virus types 1/2 (3 observations), cytomegalovirus (2 observations), and SARS-CoV-2 (3 observations), in 1 case the outcome of pregnancy was premature birth with morphologically identified and immunohistochemically confirmed infection caused by the Epstein-Barr virus.

Conclusion. The placentas of HIV-infected pregnant women are characterized by impaired villous maturation with stromal fibrosis, which is the morphological substrate of chronic placental insufficiency with varying degrees of compensation. If HIV-infected pregnant women have opportunistic infections caused by viruses of the herpes family (herpes simplex viruses types 1/2, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), as well as SARS-CoV-2, pronounced involutive-dystrophic changes are observed in the placentas — perivillous deposition fibrinoid, petrification, which increases the likelihood of an unfavorable pregnancy outcome in the form of miscarriage or premature birth.

Keywords: human immunodeficiency virus, opportunistic infection, family Herpesviridae, SARS-CoV-2, placenta

Contact: Kolobov Andrey Viktorovich, pathandrey@rambler.ru

© Колобов А.В., 2024 г.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колобов А.В. Перинатальная ВИЧ-инфекция и оппортунистическая инфекционная патология: морфологические особенности плаценты // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 94–99, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-94-99>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kolobov A.V. Perinatal HIV infection and opportunistic infectious pathology: morphological features of the placenta // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 94–99, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-94-99>.

Введение. Оппортунистические инфекции — это заболевания, вызванные возбудителями, которые не вызывают жизнеугрожающих состояний у человека с нормальным иммунитетом, но могут быть смертельно опасны для больных с выраженным иммунодефицитом, в частности, при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). На долю оппортунистических инфекций приходится более 90% всех смертей, связанных с иммуносупрессией, явившейся следствием воздействия ВИЧ [1]. Наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями у пациентов

с ВИЧ являются пневмоцистная пневмония и кандидомикоз. Также к фатальным оппортунистическим инфекциям относят криптококкоз, цитомегаловирусную инфекцию и вирусные гепатиты В и/или С [2]. У ВИЧ-инфицированных беременных женщин отмечается высокая выявляемость цитомегаловирусной инфекции (6,3%), что повышает риск трансплацентарной передачи ВИЧ от матери к плоду [3]. Кроме того, важным фактором перинатальной передачи ВИЧ является выявленная во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин генитальная инфекция, вызванная вирусом

простого герпеса 2 типа [4]. Также в настоящее время не вызывает сомнения возможность поражения клеток плаценты вирусом SARS-CoV-2 и его трансплацентарная передача [5–9].

Целью настоящего исследования стало изучение морфологических особенностей плаценты при наличии оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Материалы и методы. Проведено исследование 21 плаценты при различных исходах беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе 12 плацент, полученных в результате срочных родов, 1 плаценты, полученной при преждевременных родах в сроке 29 недель, и 8 наблюдений несостоявшихся выкидышей (неразвивающейся беременности). На учете в женской консультации во время беременности состояли 15 женщин. Положительный ВИЧ-статус до беременности был установлен у 20 женщин. Иммуносупрессия ($CD4+$ менее 350 кл/мкл) отмечена в 9 случаях, из них в 1 случае исходом беременности стали преждевременные роды, а в 8 случаях — несостоявшийся выкидыш.

Материал изучался согласно рекомендациям Amsterdam placental workshop group [10]. Стандартно вырезанные из различных частей последа (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах, внеплацентарные оболочки и пуповина) образцы фиксировались в 10% нейтральном (pH 7,2) растворе формалина и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, после чего проводилось гистологическое исследование в светооптическом микроскопе. Идентификация этиологического фактора осуществлялась иммуногистохимическим методом согласно рекомендациям производителей, содержащимся в протоколах, приведенных в сопроводительных документах к реагентам.

Результаты и их обсуждение. Вирусные поражения были представлены действием ВИЧ с гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и плацентарных макрофагов, а также инфильтрацией иммунокомпетентными клетками и фиброзом стромы ворсин. Кроме того, определялись группы незрелых ворсин, отечная строма которых содержала повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами (рис. 1). В децидуальной ткани также определялись многочисленные симпластические

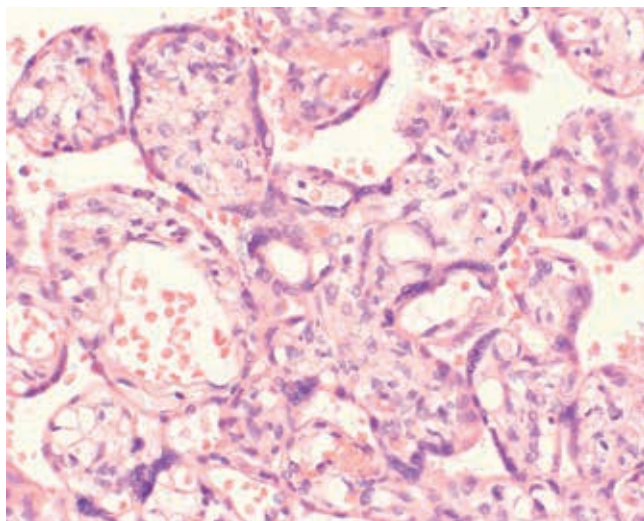


Рис. 1. Нарушение ветвления и диссоциированное созревание ворсин с гигантоклеточным метаморфозом клеток стромы ворсин при ВИЧ-инфекции, срок беременности 40 недель, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 1. Impaired branching and dissociated villous maturation with giant cell metamorphosis of villous stromal cells during HIV infection, 40 weeks of gestation, staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$

структуры, как правило, с крупными светлыми ядрами. В клетках трофобласта, стромы ворсин, клетках Кашенко–Гофбауера и децидуальных клетках при иммуногистохимическом исследовании отмечалась экспрессия p24 ВИЧ (рис. 2).

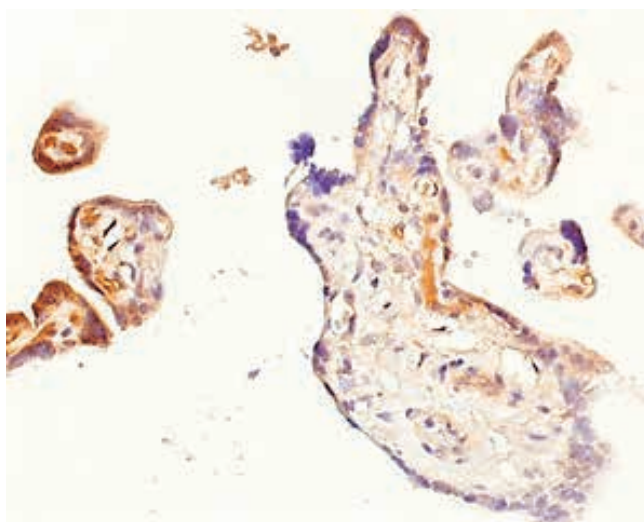


Рис. 2. Экспрессия p24 ВИЧ в плацентарных макрофагах (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 400$

Fig. 2. Expression of HIV p24 in placental macrophages (brown staining), immunohistochemistry study, magnification $\times 400$

У ВИЧ-инфицированных беременных женщин с иммуносупрессией ($CD4+$ менее 350 кл/мкл) исходом беременности в 8 случаях стал несосто-

явшийся выкидыш с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 1/2 типов (3 наблюдения), цитомегаловирусом (2 наблюдения), а также SARS-CoV-2 (3 наблюдения), в 1 случае исходом беременности стали преждевременные роды с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр.

Изменения, характерные для вируса простого герпеса (ВПГ), были представлены диффузной мононуклеарной инфильтрацией сепа и стромы ворсин [11]. Гигантоклеточный метаморфоз и гиперхроматоз ядер отмечались в клетках периферического цитотрофобласта и синцитиотрофобласта ворсин, в эндотелии сосудов. Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, прежде всего базальной пластинки, с формированием базофильных некрозов (рис. 3). Кроме того, встречались

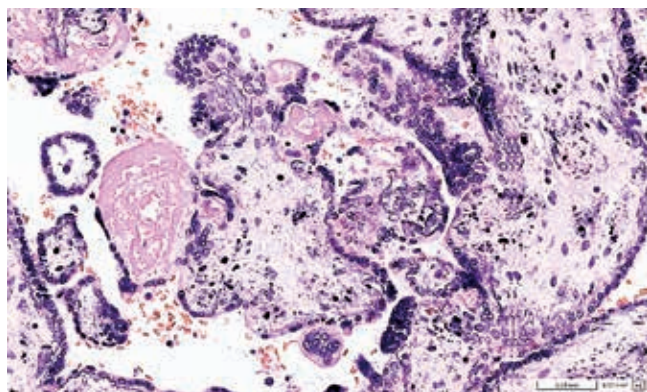


Рис. 3. Морфологические изменения плаценты при герпесвирусной инфекции: мелкоглыбчатый распад ядер клеток трофобласта, перивиллезное отложение фибриноида, срок беременности 20 недель, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 3. Morphological changes in the placenta with herpes virus infection: finely lumpy disintegration of trophoblast cell nuclei, perivillous fibrinoid deposition, 20 weeks of gestation, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

участки с тесно расположенными ворсинами, многие из которых были лишены трофобласта с массивными перивиллезными отложениями фибриноида. В отдельных местах ворсины были «замурованы» в фибриноиде, толщина которого достигала половины диаметра ворсин. В таких наблюдениях синцитиальные узелки находились в нефункционирующем состоянии с кристаллами кальция. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к ВПГ 1 и 2 типов в инфицированных клетках отмечалась положительная реакция (рис. 4).

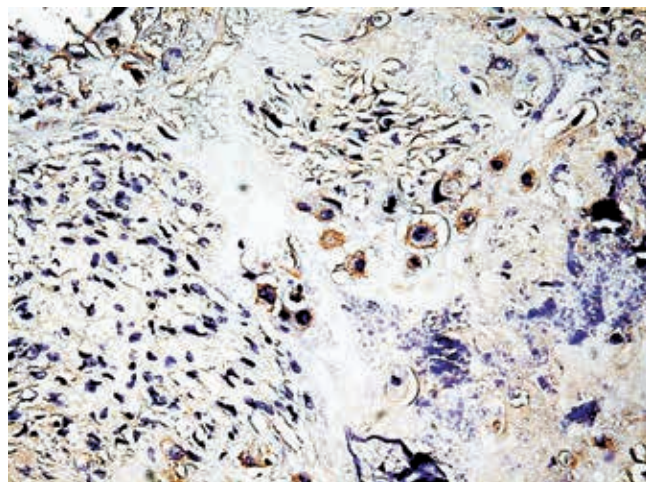


Рис. 4. Экспрессия антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типов в инфицированных децидуальных клетках (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Expression of HSV antigens 1 and 2 types in infected decidual cells (brown staining), immunohistochemistry study, magnification $\times 400$

При цитомегаловирусной инфекции в ворсинчатом хорионе отмечены острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией. Клетки стромы ворсин, в частности плацентарные макрофаги (клетки Кашенко–Гофбауэра), подвергались гигантоклеточному метаморфозу по типу «совиного глаза» (рис. 5) с положительной

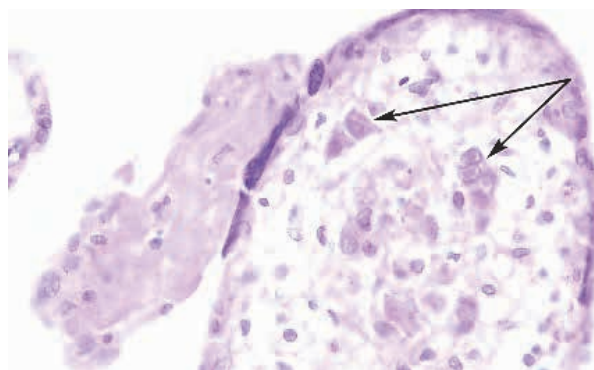


Рис. 5. Морфологические изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции: гигантоклеточный метаморфоз клеток Кашенко–Гофбауэра по типу «совиного глаза» (стрелки), срок беременности 21 неделя, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 5. Morphological changes in the placenta with cytomegalovirus infection: giant cell metamorphosis of the Kashchenko-Hofbauer cells according to the «owl's eye» type (arrows), 21 weeks of gestation, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

иммуногистохимической реакцией с антителами к цитомегаловирусу (рис. 6).

В 1 наблюдении в плаценте, полученной в результате преждевременных родов при сроке

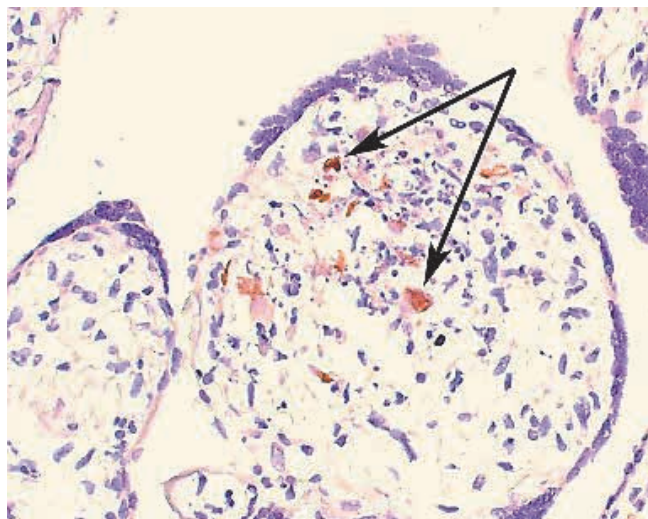


Рис. 6. Экспрессия антигенов цитомегаловируса в инфицированных клетках Кашченко–Гофбауэра (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 400$

Fig. 6. Expression of cytomegalovirus antigens by infected Kashchenko-Hofbauer cells (arrows), immunohistochemistry study, magnification $\times 400$

беременности 29 недель, были отмечены признаки инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. При поражении плаценты вирусом Эпштейна–Барр в ворсинах хориона на фоне нарушения ветвления и дифференцировки выявляются признаки

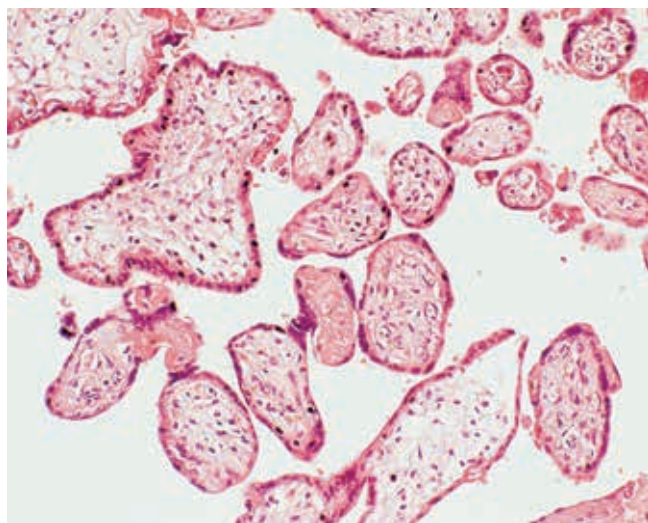


Рис. 7. Морфологические изменения плаценты при вирусной инфекции Эпштейна–Барр: признаки продуктивного неспецифического виллусита с лимфоцитарной инфильтрацией, срок беременности 29 недель, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 7. Morphological changes in the placenta with Epstein–Barr virus infection: signs of productive nonspecific villusitis with lymphocytic infiltration, 29 weeks of gestation, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

продуктивного неспецифического виллусита с лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 7) и положи-

тельной иммуногистохимической реакцией с антителами к вирусу Эпштейна–Барр (рис. 8).

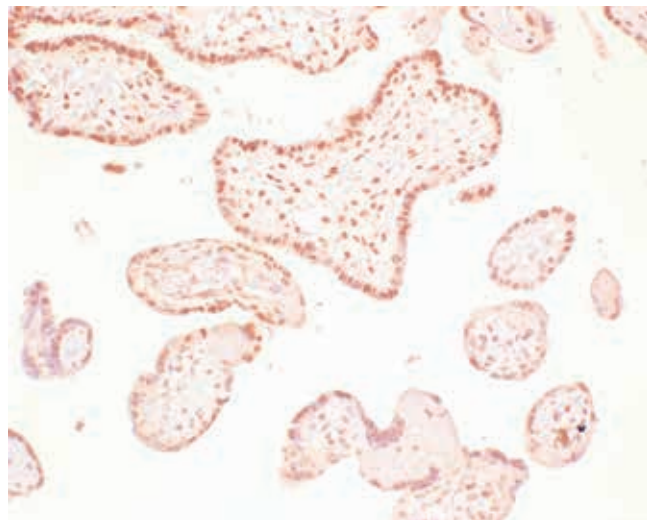


Рис. 8. Экспрессия инфицированными клетками плаценты антигенов вируса Эпштейна–Барр, иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$

Fig. 8. Expression of Epstein–Barr virus antigens by placenta's infected cells, immunohistochemistry study, magnification $\times 200$

При сочетании ВИЧ-инфекции с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в межворсинчатом пространстве отмечался выраженный лимфоцитарно-макрофагальный экссудат (рис. 9) с перивиллезным отложением фибриноида (рис. 10).

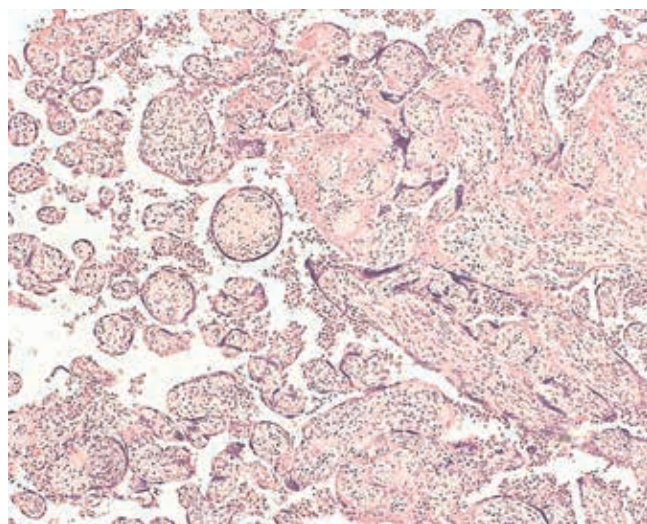


Рис. 9. Хронический интервиллусит с выраженным лимфоцитарным и макрофагальным экссудатом, 20 недель гестации; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

Fig. 9. Chronic intervillousitis with pronounced lymphocytic and macrophage exudate, 20 weeks of gestation; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 100$

Заключение. Для плацент ВИЧ-инфицированных беременных женщин характерно нарушение

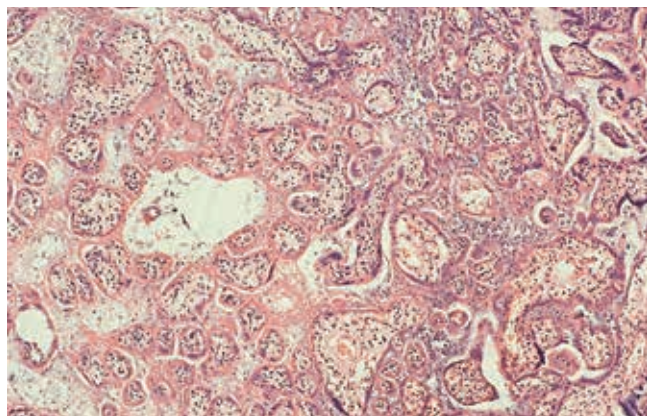


Рис. 10. Перивиллезное отложение фибриноида; 20 недель гестации; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$
Fig. 10. Perivillous fibrinoid deposition; 20 weeks gestation; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 100$

созревания ворсин с фиброзом стромы, что является морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации.

При наличии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2, в плацентах отмечаются выраженные инволютивно-дистрофические изменения — перивиллезное отложение фибриноида, петрификация, что повышает вероятность неблагоприятного исхода беременности в виде несостоявшегося выкидыша или преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Candiani T., Pinto J., Cardoso C.A.A., Carvalho I.R. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, minas gerais state, Brazil // *Cad. Saude Publica*. 2007. Vol. 23, Suppl. 3. P. S414–23. doi: 10.1590/S0102-311X2007001500009.
2. Meng S., Tang Q., Xie Z., Wu N. et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2023. Vol. 42, No. 1. P. 113–120. doi: 10.1007/s10096-022-04528-y
3. Adachi K., Xu J., Yeganeh N. et al. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 1. P. e0189851. doi: 10.1371/journal.pone.0189851.
4. Chen K.T., Segú M., Lumey L.H., Kuhn L. et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus // *Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 1341–1348.
5. Facchetti F., Bugatti M., Drera E. et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 59. P. 102951. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102951.
6. Mezouar S., Katsogiannou M., Amara A.B. et al. Placental macrophages: Origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections // *Placenta*. 2021. Vol. 103. P. 94–103. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.017.
7. Schoenmakers S., Snijder P., Verdijk R. et al. SARS-CoV-2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2021. Vol. 10, No. 5. P. 556–561. doi: 10.1093/jpids/piaa153.
8. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
9. Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. и др. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 51–55. [Vashukova M.A., Zinserling V.A., Semenova N.Yu. et al. Is perinatal COVID-19 possible: first results. *J. Infectol.*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 51–55 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-51-55.
10. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I. et al. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016. Vol. 140, No. 7. P. 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
11. Колобов А.В., Карев В.Е. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации // *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 24–29. [Kolobov A.V., Karev V.E. Viral placentitis: morphological features and verification possibilities. *J. Infectol.*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 24–29 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-24-29.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 28.02.2024 г.

Сведения об авторе:

Колобов Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: pathandrey@rambler.ru; ORCID 0000–0003–3713–7484; SPIN 1522–7794.