
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**А.Н. Рымашевский, А.В. Опруженков, Л.А. Терехина,
Э.А. Ковалева**

Кафедра акушерства и гинекологии № 1
Ростовский государственный медицинский университет
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344718

О.В. Воронова

Кафедра патологической анатомии, судебной медицины и генетики
ФПК и ППС ГОУ ВПО
Ростовский государственный медицинский университет
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344718

Проведено изучение влияния вирусной нагрузки, начала и схемы специфической АРВ профилактики в гестационный период на выраженность деструктивных и компенсаторных изменений структур плацентарного ложа матки при ВИЧ-ассоциированной беременности. Обследованы 61 женщина с ВИЧ-ассоциированной беременностью в возрасте от 17 до 41 года. Доказано, что в биоптатах плацентарного ложа, полученных во время операции кесарева сечения, у ВИЧ-инфицированных женщин имела место картина очагового хронического децидуита, который по морфологическим критериям соответствовал длительному догравидарному персистированию инфекции. При повышении вирусной нагрузки количество воспалительных клеток повышалось, возрастала встречаемость деструктивных изменений. При увеличении длительности АРВ профилактики и применении ВААРТ возрастала площадь очагов некроза и фиброза, происходили атрофические изменения децидуальной ткани. Применение статистического анализа позволило выяснить, что при ВИЧ-ассоциированной беременности вирусная нагрузка, длительность и схема применения противовирусных препаратов определяют интенсивность инволюционно-деструктивных процессов в плацентарном ложе матки, реализацию компенсаторно-приспособительных реакций, что способствует развитию плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированная беременность, плацентарное ложе, вирусная нагрузка, АРВ профилактика (антиретровирусная), ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия).

В целях обеспечения наиболее эффективного противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации среди целевых групп населения и усиления мероприятий по предотвращению передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности, родов и в период новорожденности издан приказ № 606 от 19.12.2003 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ». По данным В.В. Покровского с соавт. (2007), частота вертикального пути передачи ВИЧ при проведении трехэтапной химиопрофилактики составляет 5,2%. При проведении двухэтапной химиопрофилактики, включавшей период беременности и родов, встречаемость инфицирования ребенка составляет 7,7%, а при химиопрофилактике во время беременности и новорожденному — 0% [2]. Послед от ВИЧ-инфицированной женщины подлежит обязательному гистологическому исследованию, что дает возможность проанализировать структурные изменения в плаценте и оценить состояние фетоплацентарного

комплекса. Интересным с научной и практической сторон является проведение оценки влияния вирусной нагрузки, схемы АРВ терапии на встречаемость патоморфологических изменений в плаценте.

По мнению В.Е. Радзинского и А.П. Милованова (2004), в функциональной системе «мать—плацента—плод» следует обозначить особую зону — маточно-плацентарную область, где происходит имплантация blastocysts и ее дальнейшее взаимодействие с окружающим эндометрием посредством первой волны инвазии цитотрофобласта. Авторы предлагают расширить определение репродуктивной системы и представляют его как «мать—маточно-плацентарная область—экстраэмбриональные структуры—эмбрион» [1, 3]. Несмотря на высокую «морфологическую» информативность исследования плацентарного ложа матки при ВИЧ-ассоциированной беременности, в литературе отсутствуют данные такого рода, что делает актуальным изучение патологических реакций в маточно-плацентарной области у ВИЧ-инфицированных женщин.

Целью работы явилось установить влияние вирусной нагрузки, длительности и схемы специфической АРВ профилактики в гестационный период на выраженность деструктивных и компенсаторных изменений структур плацентарного ложа матки при ВИЧ-ассоциированной беременности.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением были 61 женщина с ВИЧ-ассоциированной беременностью, которые составили клиническую группу. Контрольную группу составили 30 беременных без специфической вирусной патологии. В обеих группах возраст женщин колебался от 17 до 41, в среднем составив $26,7 \pm 0,64$. В клинической группе большинство пациенток ($n = 58, 96,7\%$) находились на стадиях 3, 4А клинического развития ВИЧ-инфекции (по клинической классификации В.И. Покровского от 2001 года). Вирусную нагрузку (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови) определяли методом ПЦР с помощью разрешенных для использования в РФ коммерческих тест-систем «Abbott Real Time HIV-1» на автоматическом ПЦР-анализаторе с детекцией результатов в режиме «времени» АББОТТ m2000rt («Abbott», США). Забор материала для микроскопического исследования из области плацентарного ложа осуществляли интраоперационно во время операции кесарево сечение. После извлечения ребенка и отделения плаценты определяли локализацию плацентарной площадки относительно стенок матки. В центре плацентарной площадки брали биопсию с захватом базального слоя эндометрия и поверхностного слоя миометрия. Кроме того, после отделения последа вырезали кусочки из центрального, парацентрального и краевого отделов через всю толщину плаценты. Из краевых отделов кусочки вырезали вместе с оболочками. Из пуповины вырезали два кусочка — на расстоянии 2 см от места прикрепления пуповины к плаценте и на противоположном участке. Материал фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином по классической методике. Статистические расчеты осуществляли с применением системы компьютерной математики STATISTICA 6.0.

У 27 (44,3%) ВИЧ-позитивных женщин показатели вирусной нагрузки составили до 1000 копий/мл (низкая вирусная нагрузка), у 29 женщин (47,5%) от 1000 до 100 тысяч копий/мл (высокая вирусная нагрузка) и у 5 обследованных (8,2%) —

более 100 тысяч копий/мл (очень высокая вирусная нагрузка). В среднем вирусная нагрузка имела величину $30\,691,6 \pm 9837,1$ копий/мл. 13 женщин (21,3%) не получали АРВ профилактику во время беременности. ВИЧ-инфекция была выявлена до беременности у 22 пациенток (36,1%), которые получали АРВ-профилактику с 14 недель беременности, у остальных пациенток АРВ-профилактика назначалась по мере выявления ВИЧ инфекции, а именно у 8 пациенток (13,1%) — с 15—24 недели и у 11 чел. (18,0%) — с 25—35-й недели беременности. 32 женщины (52,5%) получали АРВ-профилактику одним препаратом (никовир), 16 беременных получали ВААРТ.

Морфологическое исследование плаценты показало, что масса плаценты от рожениц с ВИЧ-инфекцией составила $448,05 \pm 7,06$ г и соответствовала нормальному диапазону величин. В 5 случаях (8,2%) выявлены аномалии развития (добавочная доля, ободок и валик на плодовой поверхности, неправильная форма плаценты), в 4 (6,6%) — краевое прикрепление пуповины, в 1 (1,6%) — оболочечное и в 3 (4,9%) — центральное. Материнская поверхность плаценты была серо-красного цвета с плохо выраженной дольчатостью, большим количеством петрификатов и очаговыми некрозами. Плодовые оболочки в 5 наблюдениях (8,2%) тусклые, зеленого цвета. При микроскопическом исследовании межворсинчатое пространство сужено, содержит массы фибриноида с замурованными некротизированными ворсинами. В различных участках межворсинчатого пространства имелись распространенные кровоизлияния, кальцификаты. В клинической группе, в 21-м наблюдении (34,4%), в межворсинчатом пространстве имелись скопления сегментоядерных лейкоцитов (очаговый интервиллузит), в 17 (27,9%) — очаговый децидуит и в 13 (21,3%) — диффузный мембранит, хориоамнионит. Терминальные ворсины средних размеров с выраженным ангиоматозом составили 20—30% от площади всех ворсин. Преобладание терминальных ворсин наблюдали только в 3 случаях (4,9%). Терминальные ворсины гипоплазированы, строма их склерозирована с небольшим количеством капилляров. Во всех наблюдениях встречались большие группы промежуточных зрелых ворсин от 15% до 45%. В стволовых ворсинах выражена коллагенизация стромы, склероз стенок сосудов с пролиферацией эндотелия. В хориальной пластине большое количество соединительнотканых клеточных элементов, субхориальный фибриноид неравномерно утолщен, содержит группы ворсин, лишенных эпителия, и кальцификаты. При этом характерно увеличение афункциональных зон (дистрофия, некроз, избыточное отложение масс фибриноида с обилием кальцификатов, преобладание нефункционирующих синцитиальных узлов). Также отмечается распространенное нарушение маточно-плацентарного кровообращения, тяжелые дистрофические изменения всех структурных элементов плаценты, уменьшение терминальных ворсин до 20—30%, увеличение незрелых ворсин плаценты, обнаружены воспалительные изменения (децидуит, мембранит, интервиллузит, хориоамнионит, мембранит).

Комплексное морфологическое исследование плаценты от рожениц с ВИЧ-инфекцией показало, что в преобладающем большинстве наблюдений ($n = 53$, 86,9%) выявлены очаговые или распространенные расстройства маточно-плацентарного кровообращения и альтернативно-дистрофические изменения структурных элементов плаценты, с увеличением функциональной паренхимы, незрелых форм вор-

син плаценты, снижением показателей компенсаторно-приспособительных реакций. Резко возрастают объем и глубина патологических изменений в плаценте, где выявлено диффузно-экссудативное воспаление.

Гистологические данные, проведенные согласно стандартам, показали, что морфологическая картина плацент соответствует картине хронической плацентарной недостаточности и выраженным воспалительным изменениям.

Произведена морфометрия патологических структурных компонентов плацентарного ложа, где каждый показатель оценивался по трехбалльной системе, что позволяло объективизировать оценку поражения (табл. 1).

Таблица 1

Морфо-функциональные изменения структур плацентарного ложа при ВИЧ-ассоциированной беременности

Признак	Выраженность в баллах	Абс. (%)	Признак	Выраженность в баллах	Абс. (%)
Нарушение созревания ворсин	1	13 (21,3)	Гиперплазия терминальных ворсин	0	11 (18,0)
	2	4 (6,6)		1	10 (16,4)
		2		15 (24,6)	
		3		25 (41,0)	
Отек стромы	0	24 (39,3)	Нарушение кровообращения	0	24 (39,4)
	1	18 (29,5)		1	36 (59,0)
	2	17 (27,9)		2	1 (1,6)
	3	2 (3,3)			
Облитерация артерий	0	25 (41,1)	Утолщение плацентарного барьера	0	12 (19,7)
	1	11 (18,0)		1	16 (26,2)
	2	19 (31,1)		2	25 (41,0)
	3	6 (9,8)		3	8 (13,1)
Лимфоидная инфильтрация	0	15 (24,6)			
	1	27 (44,3)			
	2	15 (24,6)			
	3	4 (6,6)			

Наблюдались следующие морфофункциональные изменения структур плацентарного ложа при ВИЧ-ассоциированной беременности. Задержка созревания ворсин средней степени (1 балл) встречалась в одной пятой случаев (21,3%), выраженная задержка созревания ворсин (2 балла) наблюдалась в единичных случаях (6,6%). Отек стромы слабой (1 балл) и средней выраженности (2 балла) преобладал (57,4%). Облитерация артерий средней выраженности (2 балла) наблюдалась в трети случаев. Выраженная степень гиперплазии терминальных ворсин (3 балла) преобладала по частоте (41%). Примерно в половине случаев имело место нарушение кровообращения, выраженное утолщение плацентарного барьера. В микропрепаратах плацентарного ложа матки встречались сосуды с выраженным периваскулярным фиброзом, имелись выраженные явления васкулита, множественные очаговые кровоизлияния, фокальный некробиоз эндометрия. В части микропрепаратов доминировали участки деструкции децидуальных клеток. Незавершенность перестройки утероплацентарных артерий с сужением просвета на $\frac{1}{4}$ (1 балл) наблюдалось в 37,7%, с сужением на $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ (2 балла) — в 32,8% и на $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ (3 балла) — в 8,2%.

Итак, в биоптатах плацентарного ложа, полученных во время операции кесарево сечение, у ВИЧ-инфицированных женщин имела место картина очагового

хронического децидуита, который по морфологическим критериям соответствовал длительному догравидарному персистированию инфекции. При повышении вирусной нагрузки количество воспалительных клеток повышалось, возрастала встречаемость деструктивных изменений. При увеличении длительности АРВ-профилактики и применении ВААРТ возрастала площадь очагов некроза и фиброза, происходили атрофические изменения децидуальной ткани.

Применение многофакторного дисперсионного анализа MANOVA позволило объективизировать влияние вирусной нагрузки, длительности АРВ-профилактики и сочетания этих двух факторов на морфофункциональное состояние плацентарной площадки (табл. 2). Критерий Фишера F отражал силу влияния и при превышении критических значений при соответствующих степенях свободы отражал достоверность влияния изучаемых факторов по отдельности и при их сочетании на морфологические признаки.

Таблица 2

Влияние вирусной нагрузки и длительности АРВ профилактики на морфофункциональное состояние плацентарной площадки по результатам многофакторного дисперсионного анализа (по критерию Фишера F)

Показатели	Вирусная нагрузка (ВН)	Длительность антиретровирусной терапии (ДлАРВТ)	ВН*ДлАРВТ
Нарушение созревания ворсин	6,73**	7,05**	6,95***
Отек стромы	7,89***	5,62**	6,03***
Облитерация артерий	3,78*	5,21**	5,89***
Лимфоидная инфильтрация	6,52**	2,08	3,27*
Гиперплазия терминальных ворсин	4,91*	2,16	2,46
Нарушение кровообращения	7,59**	6,12**	7,81***
Утолщение плацентарного барьера	4,28*	5,39**	4,64**
Незавершенность перестройки утеро-плацентарных артерий	5,12**	6,57**	5,90***

Примечание: * — достоверность критерия Фишера F при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$, *** — при $p < 0,001$.

Уровень вирусной нагрузки достоверно определял в плацентарном ложе матки задержку созревания ворсин, отек стромы, облитерацию артерий, лимфоидную инфильтрацию, гиперплазию терминальных ворсин, нарушение кровообращения, утолщение плацентарного барьера и незавершенность перестройки утеро-плацентарных артерий. То есть, чем выше была вирусная нагрузка при ВИЧ-ассоциированной беременности, тем выраженнее инволюционно-деструктивные процессы и меньше, по реализации, компенсаторно-приспособительные явления в плацентарном ложе матки. Длительность АРВ-профилактики также являлась высоко значимым фактором для реализации патологических реакций в плацентарном ложе. Причем, ее влияние на нарушение созревания ворсин, облитерацию артерий, утолщение плацентарного барьера и незавершенность перестройки утеро-плацентарных артерий было выше, чем фактора вирусной нагрузки. При сочетании высокой вирусной нагрузки и применении ВААРТ возрастало количество случаев нарушения кровообращения в области плацентарной площадки.

Вывод. При ВИЧ-ассоциированной беременности вирусная нагрузка, длительность применения и схема АРВ-профилактики, а также применение ВААРТ определяют интенсивность инволюционно-деструктивных процессов в плацентарном ложе матки, реализацию компенсаторно-приспособительных реакций, что способствует развитию плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Милованов А.П.* Внутриутробное развитие человека: рук-во для врачей. — М.: МДВ, 2006. — 384 с.
- [2] *Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. и др.* ВИЧ-инфекция // Информационный бюллетень № 29. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. — М., 2007. — 37 с.
- [3] *Радзинский В.Е.* Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 393 с.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF HIV-ASSOCIATED PREGNANCY

**A.N. Rymashevsky, A.V. Opruzhenkov,
L.A. Terekhina, E.A. Kovaleva**

Department of obstetrics and gynecology № 1
RostSMU

Nakhichevanskaya str., 29, Rostov-on-Don, Russia, 344718

O.V. Voronova

Department of pathological anatomy, forensic medicine and genetics
RostSMU

Nakhichevanskaya str., 29, Rostov-on-Don, Russia, 344718

Influence of virus load, the beginning and the regimen of specific antiretroviral (AVR) prophylaxis on expression of destructive and adaptive changes in placental bed structures of the uterus during HIV-associated pregnancy is studied. 61 HIV-infected pregnant women from 17 till 41 years were surveyed. It is proved, that in the placental bed specimens collected during SC in HIV-infected women, the focal chronic deciduitis took place which morphologically correlated with prolonged pre-conceptional persistency of infection. Increasing of the virus load led to elevation of inflammatory cells and destructive changes. With increasing duration of AVR prophylaxis and administration of highly active antiretroviral therapy (HAART) the areas of necrosis and fibrosis were enlarged, atrophic changes in the decidual tissue were observed. Statistical analysis has allowed to find out that virus load, duration and the therapeutic regimen determine severity of destructive processes in uterine placental bed and realization of adaptive reactions that promote the development of placental insufficiency during HIV-associated pregnancy.

Key words: HIV-associated pregnancy, placental bed, virus load, antiretroviral prophylaxis, HAART (highly active antiretroviral therapy).