

Синюкова Татьяна Александровна

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Коваленко Людмила Васильевна**

Официальные оппоненты:

Довжикова Инна Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования российской Федерации

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна – доктор медицинских наук, заведующая отделом патоморфологии, заведующая патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» января 2025 года в 14 часов.
на заседании диссертационного совета 24.1.180.01 при ФГБНУ «НИИОПП»
по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОПП», а также на сайте: <https://niiopp.ru/>

Автореферат разослан «5» декабря 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор биологических наук

Н.Б.Панкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Степень разработанности проблемы.

Актуальной проблемой современной медицины является рост числа внутриутробных инфекций (ВУИ) плода и новорожденного. Согласно современным литературным данным, среди причин патологического течения беременности и родов лидирующее место занимает внутриутробная инфекционная патология. Это создает медицинские и социальные проблемы [Бердиярова Г.С. и совт., 2018; Гулиев Н.Д. и соавт. 2019; Vygivska L.A. et al., 2021;].

Внутриутробные инфекции — это инфекционные заболевания плода или новорожденного, клинические признаки, которых могут иметь разнообразное проявление: недоношенность, респираторные нарушения, расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения центральной нервной системы, патология сердечно-сосудистой системы, перинатальная и младенческая смертность и другие [Бердиярова Г.С. и совт., 2018; Косенчук В. В. И соавт. 2019].

Риск заражения и тяжесть течения специфических инфекций во время беременности увеличиваются за счет сочетания физиологических и иммунных изменений в организме женщины. На сегодняшний день наиболее изученными путями проникновения инфекционных возбудителей к плоду считается восходящий и гематогенный путь, а источником инфекции всегда является мать [Глуховец Б.И. 2006; Цинзерлинг В.А. 2014; Колобов А.В., 2015].

Однако, несмотря на наличие инфекционного-воспалительного процесса у беременной женщины, ученые едины во мнении об отсутствии параллелей между тяжестью его течения у матери и развитием патологии у плода [Лашкевич Е. Л., Захаренкова Т.Н., 2019]. В ряде случаев течение инфекционного процесса у беременной женщины в легкой форме может стать причиной серьезных заболеваний у плода и новорожденного и наоборот [Озолия Л.А. и соавт., 2017; Гладкова Л.С. и соавт, 2017; Захаренкова Т.Н. и соавт, 2021]. При этом у плода могут отсутствовать клинические проявления инфекции, но уже начало инфекционного процесса можно диагностировать на уровне плаценты [Туманова У.Н., Щеголев А.И., 2017; Посисеева Л.В., 2020; Островская О.В., 2021], что на наш взгляд может быть актуальным в изучении механизмов инфицирования и его влияния на плод и новорожденного.

Изучению иммунной системы во время беременности посвящено большое количество публикаций. Убедительно описаны механизмы перестройки иммунной системы во время физиологического течения беременности на границе мать-плацента-плод, изучены особенности перестройки клеточного иммунитета [Abu-Raya B. et al 2020; Naim N. et al. 2020; Sung N. et al 2020; Graham JJ. et al.2021] и особенности цитокиновой регуляции [Jeffrey M. Denney et al 2011; Pantos K et al 2020; Raghupathy R. 2022]. Несмотря на то, что в научном сегменте обсуждается характер реагирования иммунной системы при патологическом течении беременности, в том числе при наличии инфекционного процесса [Довжикова И.В. и соавт. 2021; Гудель А.С. и соавт, 2021; Нахамчен Л.Г. и соавт., 2022], однако особенности иммунитета при восходящем, гематогенном и смешанном путях изучены недостаточно. Кроме того, вопросы механизмов формирования плацентарной недостаточности при разных путях инфицирования остаются открытыми.

Воздействие неблагоприятных факторов, в том числе наличие заболеваний у матери на здоровье плода и новорожденного [Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. et al 2022; Папышева О.В. и соавт., 2022; Морозов С.Г., и соавт., 2022] активно обсуждается. Однако дискуссионными остаются вопросы влияния инфекции на плод и возникновения последствий, в виду сложности их диагностики во время беременности [Озолия Л.А. и соавт., 2017]. Поэтому представляет интерес влияния путей инфицирования фетоплацентарного комплекса на состояние здоровья новорождённых и детей раннего возраста.

Общепринятые профилактические и лечебные мероприятия не всегда могут осуществляться именно у беременных женщин. Изучение функционирования иммунной системы и формирование фетоплацентарного комплекса при различных путях его

инфицирования важны для понимания механизмов развития инфекционного процесса между матерью и плодом, что позволит разработать новые превентивные стратегии для улучшения здоровья матери и ребенка.

Цель исследования – установить взаимосвязь между инфекционным поражением фетоплацентарного комплекса и состоянием здоровья новорожденных и детей раннего возраста при восходящем, гематогенном и смешанном путях его инфицирования.

Задачи

1. Изучить состояние Т-клеточного иммунитета и особенности воспалительного поражения плаценты при восходящем, гематогенном и смешанном путях инфицирования.
2. Установить связь между гормонами фетоплацентарного комплекса и цитокиновым профилем беременной женщины.
3. Исследовать взаимосвязь между уровнем кортизола и состоянием фетоплацентарного комплекса в зависимости от путей инфицирования.
4. Охарактеризовать состояние плаценты при ее воспалительном поражении на фоне разных путей ее инфицирования.
5. Установить взаимосвязь между разными путями инфекционного поражения фетоплацентарного комплекса и состоянием здоровья новорождённых.
6. Изучить влияние внутриутробного инфицирования плода на последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста.

Научная новизна

1. Впервые изучена специфика функциональной активности Т-лимфоцитов у беременных с морфологическими признаками восходящего, гематогенного и смешанного внутриутробного инфицирования. При гематогенном инфицировании выявлены неблагоприятные признаки повышения Т-лимфоцитов хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), при смешанном инфицировании обнаружено повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и снижение иммунорегуляторного индекса.
2. Впервые установлены связи между наличием аэробного неспецифического вагинита и развитием восходящего инфицирования в последе, между реактивными изменениями клеток цервикального канала с инфекционно – воспалительными изменениями в последе (ОШ=2,13).
3. Доказана роль повышения уровня кортизола в нарушении формирования фетоплацентарного комплекса, росте и развитии плода при восходящем и гематогенном инфицировании.
4. Установлена взаимосвязь между инфицированием фетоплацентарного комплекса и частотой перинатальных поражений центральной нервной системы, а также заболеваемостью детей раннего возраста. При восходящем, гематогенном и смешанном инфицировании диагностирована высокая частота перинатальных поражений центральной нервной системы. При восходящем инфицировании выявлена высокая частота болезней органов дыхания, при смешанном – болезней крови и кроветворных органов и органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что гематогенный и смешанный пути проникновения инфекции приводят к активации клеточного иммунитета, что выражается при гематогенном пути в повышении Т-лимфоцитов хелперов и Т-цитотоксических; при смешанном - в повышении цитотоксических лимфоцитов и снижении иммунорегуляторного индекса.

Повышение уровня кортизола при восходящем и гематогенном путях инфицирования сопровождается снижением количества интерлейкина 10 в первом триместре беременности. Статистически значимое снижение интерлейкина 10 коррелирует с высокой частотой

встречаемости промежуточных ворсин, как маркера нарушения формирования фетоплацентарного комплекса, что сопровождается снижением массы тела новорожденного при гематогенном пути инфицирования.

Инфицирование фетоплацентарного комплекса способствует росту частоты перинатальных поражений центральной нервной системы и росту частоты заболеваний у детей раннего возраста (до 3 лет).

Положения, выносимые на защиту

1. При смешанном пути инфицирования плаценты в отличие от восходящего и гематогенного отмечаются сдвиги в иммунном ответе беременной, связанные с иммунодепрессией, что обуславливает тяжесть развития фетоплацентарной недостаточности.
2. При восходящем, гематогенном и смешанном инфицировании последа происходит повышение уровня кортизола и снижение уровня противовоспалительного IL-10, что сопровождается нарушением формирования фетоплацентарного комплекса. При восходящем инфицировании отмечена компенсированная плацентарная недостаточность, при смешанном в стадии субкомпенсации.
3. У беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом при восходящем, гематогенном и смешанном инфицировании возрастает вероятность развития перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных, а также их последствий. В дальнейшем у детей раннего возраста отмечается рост заболеваемости.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы были представлены в виде устных докладов и опубликованы в виде тезисов на XXI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 8-9 апреля 2015 г.); VI Международной молодежной научно-практической конференции «Научные исследования и разработки молодых ученых» (Новосибирск, 20 марта 2015 г.); XXIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, (Санкт-Петербург, 13-14 апреля 2017 г.); IV Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, 30 ноября 2017 г.); XXIV Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых «Актуальные проблемы биомедицины - 2018» (Санкт-Петербург, 12-13 апреля 2018г.); III Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере (Сургут, 20-21 октября 2018 г.); IV Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере (Сургут, 25 октября 2019 г.); XV Конгрессе Международной ассоциации морфологов (Ханты-Мансийск, 21-22 октября, 2020 г.), XXVII Всероссийской конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» (Санкт-Петербург, 25 – 26 марта, 2021), II Международном форуме геномных и медицинских биотехнологий «От рождения до активного долголетия» (Сургут, 30.11-02.12.2023г).

Декларация личного участия автора. Автором лично проведен независимый анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Дизайн выполнен в соответствии с целью и задачами исследования. Получены исходные данные лабораторного исследования, проведена их систематизация и интерпретация. Диссертантом проведена статистическая обработка результатов исследования, изложены выводы и практические рекомендации. В обсуждении результатов исследования использовался сравнительный анализ личных наблюдений и литературных данных. Автором самостоятельно подготовлены публикации по теме диссертационного исследования и оформлена рукопись диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Внедрение результатов работы. Результаты научного исследования используются в лекционном курсе и на семинарских занятиях на кафедре патофизиологии и общей патологии, и кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 страницах, иллюстрирована 22 рисунками, 28 таблицами и включает четыре главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы состоит из 240 источников, из которых 78 отечественных и 162 - иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на кафедре патофизиологии и общей патологии бюджетного учреждения «Сургутский государственный университет», и базе бюджетного учреждения «Сургутский клинический перинатальный центр» г. Сургута. Иммунологическое обследование беременных женщин осуществлялось на базе КУ «Центр СПИД», филиал в г. Сургуте. Работа выполнена в рамках научной темы «Влияние внутриутробных инфекций, генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии» №1230531000959.

Материалы и методы исследования

Критерии включения в исследование: родившие женщины с морфологически подтвержденными признаками внутриутробного инфицирования в последе в соответствии с анамнестическими данными, клинического и лабораторного обследования урогенитального тракта.

Критериями исключения из исследования явились: беременные женщины с многоплодной беременностью, сахарным диабетом (I и II типов, гестационным), сифилисом, вирусом иммунодефицита человека.

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом БУ ВО Сургутский государственный университет №3 от 11 марта 2018 г.

Дизайн представлен на рисунке 1.

В основу исследования была положена патоморфологическая характеристика последов с разными путями инфицирования. В контрольную группу (1) вошли 59 родильниц, в последах которых не было выявлено морфологических признаков внутриутробного инфицирования.

Основную группу исследования составили женщины имеющие признаки инфекции, выявленные при патоморфологическом исследовании последа в сопоставлении в соответствии с анамнестическими данными, клинического и лабораторного обследования урогенитального тракта.

По результатам гистологического исследования последа новорожденных, основная группа была поделена на три подгруппы в зависимости от пути инфицирования: 2 (n=69) – с восходящим инфицированием, 3 (n=33) – с гематогенным инфицированием, 4 (n=44) – со смешанным инфицированием, сочетающая признаки восходящего и гематогенного инфицирования.

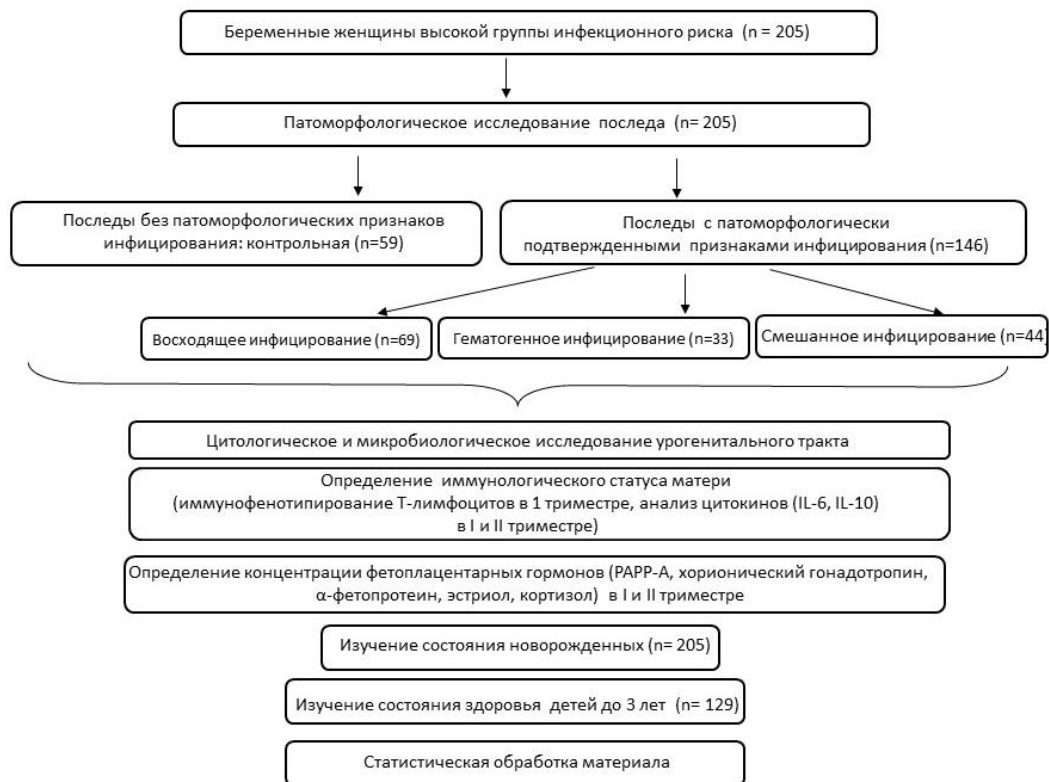


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Патоморфологическое исследование последов проводили по общепринятой лабораторной методике. Изготовленные парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопическое изучение проводили с помощью исследовательского микроскопа Olympus BX51.

При проведении макроскопического исследования проводился осмотр и описание пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части. При микроскопическом исследовании оценивали: плодные оболочки, плаценту, пуповину. Патоморфологические признаки инфицирования и фетоплацентарных нарушений (ФПН) трактовались по классификации, предложенной Б. И. Глуховцом и др. (2006).

Клиническое обследование включало изучение данных анамнеза по историям родов, обменных карт. В сроке беременности 10-12 недель у женщин в цельной крови методом проточной цитометрии с помощью реагента с моноклональными антителами CYTO-STAT triCHROME CD8-FITC/CD4-RD1/CD3-PC5 проводили идентификацию абсолютного количества CD3+, абсолютного количества CD4+, абсолютного количества CD8+, относительного количества CD3+/CD4+ относительного количества CD3+/CD8+ лимфоцитов.

Качественный и количественный анализ окрашенных Т-лимфоцитов проводили на проточном цитометре COULTER® EPICS® XL™ Flow Cytometer (Beckman, США) с программным обеспечением XL SYSTEM II™ с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам на клетках иммунной системы.

Концентрацию цитокинов (IL-6 и IL-10) определяли в сыворотке крови у женщин в I и II триместрах беременности (11-12 недель и 16-18 недель) с помощью тест системы производства eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа.

Бактериоскопическим методом изучали отделяемое цервикального канала, влагалища и уретры, с помощью окрашивания 1% раствором метиленового синего и по Грамму. Бактериологическое исследование аэробных и факультативно-анаэробных бактерий проводили с забором материала из цервикального канала (в 1 триместре беременности), с

материнской и плодовой частей плаценты, из ушка новорожденного.

Молекулярно-биологическим методом (ПЦР) оценивали биоматериал из цервикального канала на хламидии, гарднереллы.

Иммунохемилюминесцентным методом с использованием автоматического анализатора – LIAISON® XL (Италия) определяли концентрацию антител классов М и G у беременных женщин в первом триместре беременности к вирусу простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловирусу, краснухе, токсоплазме.

Цитологическое исследование околоплодных вод (по Папенгейму) проводилось после родоразрешения. Для оценки воспалительной реакции подсчитывали лейкоцитарную формулу в исследуемых образцах.

Оценку кислотно-щелочного состояния слизистых покровов урогенитального тракта проводили с помощью индикаторных полосок для определения pH (Erba Lachema, Чехия) с целью выявления дисбиоза влагалища.

На автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия) проводили анализ концентрации фетоплацентарных гормонов в сыворотке крови иммуноферментным методом в I и II триместре беременности (PAPP-A, хорионического гонадотропина, α -фетопротейна, кортизола, эстриола).

Состояние новорожденных оценивали по шкале В. Апгар (1953). Изучение частоты перинатальных поражений центральной нервной системы и их последствий, а также состояние здоровья детей раннего возраста (до трех лет) изучали по данным выписок новорожденных и учетных форм № 025/у.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью Statistica 10. Обработка результатов проводилась непараметрическими методами. Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни (U). Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок оценивался критерий Фишера (ф). Анализ корреляционных связей переменных проводился по методу Спирмена. Кроме того, вычисляли отношение шансов и 95%-й доверительный интервал. Статистически значимыми показателями считались значения $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Средний возраст, длительность проживания на Севере в исследуемых группах не имели статистически значимых различий.

В анамнезе до беременности пациентки контрольной группы исследования имели статистически значимую частоту встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (16,94%, 1-2 $p < 0,05$), а в группе с гематогенным инфицированием статистически значимую частоту заболеваний ЛОР-органов (45,45%, 3-4 $p < 0,01$).

Во время беременности у женщин всех групп исследования отмечен высокий уровень заболеваемости экстрагенитальной патологией (86,44%; 78,26%; 84,84%; 72,27%). Однако уровень заболеваемости ЛОР – органов во всех группах исследования снизился, причем в группе со смешанным инфицированием частота его встречаемости статистически значимо ниже (9,09%, 4-1,2 $p < 0,05$), в то время как частота заболеваний дыхательной системы выросла в 2 раза и стала статистически значимой в этой группе исследования (ОШ=5,39 (1,06-27,34), (1-4 $p < 0,05$; 2-4 $p < 0,01$)).

Состояние и оценка микробиоценоза урогенитального тракта во время беременности при инфицировании плаценты

Клиническое проявление инфекции в виде выделений из половых путей урогенитального тракта во время беременности отмечали треть беременных женщин в группе с восходящим инфицированием (31,88% (n=22)), что статистически значимо, в сравнении с контрольной группой исследования (18,64% (n=11) 2-1 $p < 0,05$), в группах с гематогенным и смешанным инфицированием такие признаки были у 21,21% и 29,54% соответственно. У беременных женщин с признаками восходящего инфицирования статистически значимо чаще

диагностировали нарушения микробиоценоза влагалища в виде неспецифического вагинита - 59,42% (n=41) 2-1 $p<0,05$), в то время как статистически значимые признаки воспаления в цервикальном канале имели женщины контрольной группы - 33,89 % (n=20) 1-3 $p<0,01$) и группы со смешанным инфицированием - 34,09% (n=15) 4-3 $p<0,01$). Показатель отношения шансов (ОШ) позволил оценить связь между наличием аэробного неспецифического вагинита и развитием восходящего инфицирования в последе, а также связь между реактивными изменениями клеток цервикального канала с инфекционно – воспалительными изменениями в последе в группах исследования (табл.1).

Таблица 1. Состояние микробиоценоза влагалища и цитологические признаки воспаления у женщин с инфекционным поражением плаценты (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)	ОШ (95% ДИ)
	1	2	3	4	
Нормоциноз	35(59,32%) * ²	28(40,57%)	18(54,54%)	23(52,27%)	
Аэробный неспецифический вагинит	24(40,67%)	41(59,42%) * ¹	15(45,45%)	21(47,72%)	2,13 (1,05-4,33) 1 и 2
Реактивные изменения клеток, связанные с воспалением по данным цитологического исследования	20(33,89%) ** ³	16(23,18%)	4(12,12%)	15(34,09%) ** ³	3,72 (1,15-12,05) 1 и 3 2,19 (0,67-7,12) 2 и 3 3,75 (1,11-12,66) 4 и 3

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 1,2 ** при $p<0,01$, по отношению к группе (критерий Фишера - ϕ).

(Синюкова Т.А. // «Актуальные проблемы биомедицины – 2021» Сборник материалов XXVII Всероссийской. конференции. молодых ученых с международным участием, 25–26 марта 2021 г. - 2021. – С. 111–113.).

Бактериологическое исследование цервикального канала беременных женщин в первом триместре показало, что представители нормальной флоры статистически значимо чаще были диагностированы у пациенток контрольной группы исследования – 59,32% (n= 35, 1-2 $p<0,05$). Во всех группах исследования почти у каждой второй женщины бактериологический посев из цервикального канала в первом триместре беременности показал отсутствие роста. Облигатные патогены не выявлены ни в одном случае (табл. 2). Спектр микробной флоры у всех беременных был представлен условными патогенами.

Однако обращал на себя внимание, тот факт, что микст инфекции были обнаружены в диагностически значимом титре в цервикальном канале (более 10^4) со статическими отличиями в контрольной - 23,72 % (n=14) (1-3 $p<0,05$), и в группе со смешанным инфицированием - 22,72% (n=10) (4-3 $p<0,05$).

Одним из защитных механизмов половых путей от патогенной микрофлоры, является антагонистическое действие лактобактерий и поддержание кислой среды pH во влагалище (3,8-4,5). Оценка кислотно-щелочного состояния слизистых покровов урогенитального тракта показала, что в контрольной и группе с восходящим инфицированием средние показатели превышали допустимую норму, а в группе с гематогенным инфицированием этот показатель был ниже остальных (pH=4,4 (4,0-5,0)) и был статистически значим (p3-4 $<0,05$). У беременных женщин с признаками смешанного инфицирования плаценты pH не превышал верхней границы нормы (табл.3).

Таблица 2. Спектр микробной флоры и ее ассоциаций в цервикальном канале в начале беременности у женщин (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
ПЦР <i>C. trachomatis</i>	1 (1,69%)	2 (2,88%)	1(3,03%)	4(9,09%)
ПЦР <i>G. vaginalis</i>	1 (1,69%)	-	-	1(2,27%)
Отсутствие роста	29 (49,15%)	34 (49,27%)	23 (69,69%)	27(61,36%)
Бак. посев на уреа-, микоплазмы	5(8,47%)	11(15,94%)	4 (12,12%)	3(6,81%)
<i>C. albicans</i>	6 (10,16%)	5 (7,24%)	1(3,03%)	2(2,27%)
<i>E. coli</i>	2(3,38%)	1 (1,44%)	2(6,06%)	-
<i>E. faecalis</i>	1 (1,69%)	-	-	1(2,27%)
<i>S. agalacticae</i>	1 (1,69%)	3 (4,34%)	-	1(2,27%)
Микст-инфекции	14 (23,72%)* ³	13 (18,84%)	2(6,06%)	10(22,72%)* ³
Прочие	-	2 (2,88%)	1(3,03%)	-

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 3 (критерий Фишера - ϕ).

(Синюкова Т.А. и др. // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326.)

Таблица 3. Значение pH-среды влагалища (Me (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
pH среды влагалища	4,7 (4,0-6,0)	4,75 (4,0-6,0)	4,4 (4,0-5,0)* ⁴	4,5 (4,0-6,0)

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 4 (критерий Манна-Уитни).

Во всех группах исследования, с достаточно высокой частотой встречаемости (более 78 %) обнаружено латентное носительство цитомегаловирусной инфекции, при этом ни в одном случае не выявлен острый процесс заражения (рис. 2).

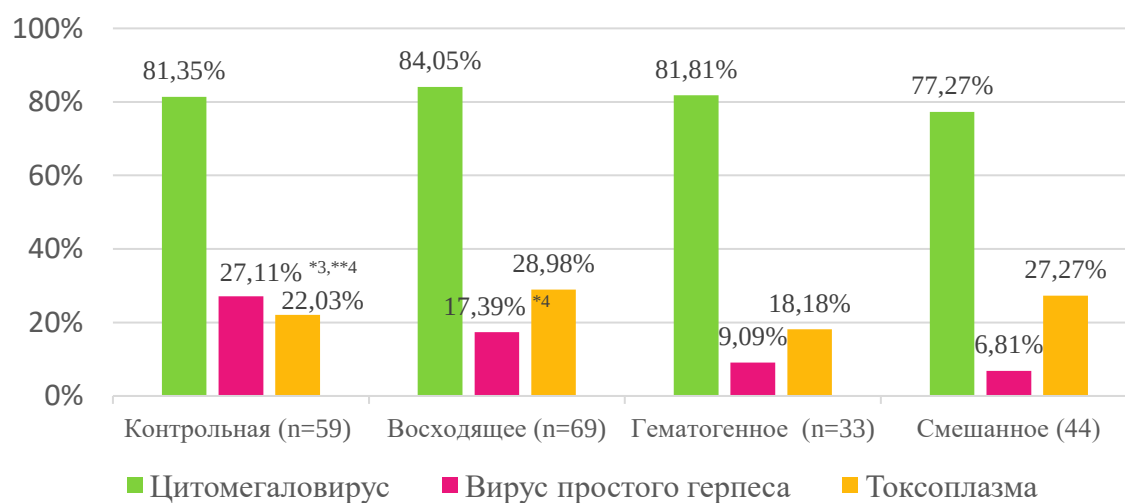


Рисунок 2. Наличие специфических иммуноглобулинов классов G в сыворотке крови беременных женщин.

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 3,4; ** при $p<0,01$, по отношению к группе 4 (критерий Фишера).

В то же время обнаружение иммуноглобулинов классов G в сыворотке крови к вирусу простого герпеса I и II типа было повышенным в группах с восходящим инфицированием и в контрольной группе. Этот показатель в контрольной группе был статистически значим (27,11% (n=16), 3-1 $p<0,05$ и 4-1 $p<0,01$) по отношению к группам с гематогенным и смешанным инфицированием, в группе с восходящим инфицированием статистически значим (17,39% (n=12), 4-2 $p<0,05$) в сравнении со смешанным инфицированием. Иммуноглобулины G к токсоплазмозу по данным ИФА чаще выявлены в группах 2 и 4 без статистической значимости.

Формирование фетоплацентарного комплекса в ранние сроки беременности у женщин с различными путями инфицирования последа

Исследование гормонов фетоплацентарного комплекса (табл.4). в периферической крови в начале гестации показало статистически не значимое снижение РАРР-А у женщин во всех группах с инфицированием последа в сравнении с группой контроля ($p>0,05$).

Таблица 4. Концентрация гормонов фетоплацентарного комплекса в периферической крови у женщин в I и II триместрах беременности (Me (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
I триместр				
РАРР-А, мЕд/мл	2327,10 (1614,85-4065,56)	1825,13 (1140,77-3117,42)	1814,440 (1298,67-3089,14)	2075,425 (1276,35-4023,73)
ХГЧ, нг/мл	51,71 (32,57-86,93)	50,20 (31,7-89,62)	58,86 (42,14-91,44) *4	41,580 (27,55-59,40)
Эстриол, нг/мл	1,0 (0,6-1,4)	0,9 (0,4-1,4)	1,10 (0,8-1,5)	0,9 (0,6-1,2)
Кортизол, нг/мл	13,15 (8,7-18,1)	15,85 (12,0-19,3) *1	16,6 (12,6-21,0) *1	16,5 (12,0-21,0) *1
II триместр				
АФП, Ед/мл	25,50 (21,36-44,65)	27,40 (22,05-41,30)	22,50 (20,64-38,99)	25,16 (20,89-39,88)
ХГЧ, нг/мл	14,31 (10,63-31,64)	14,50 (9,59-28,01)	12,93 (9,06-21,86)	16,50 (9,84-30,56)
Эстриол, нг/мл	3,1 (2,3-4,6)	2,6 (2,1-3,55)	2,7 (1,9-4,2)	2,9 (1,5-4,6)
Кортизол, нг/мл	16,00 (11,8-20,8)	17,7 (12,45-23,65)	20,4 (14,15-23,5)	18,6 (12,8-23,10)

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 1 и 4 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т. 68, №.1 – С.89-97.)

В первом триместре беременности в группе с гематогенным инфицированием отмечался самый высокий уровень ХГЧ в сравнении с остальными группами и имел статистически значимые различия с группой со смешанным инфицированием (58,86 (42,14-91,44) нг/мл и 41,580 (27,55-59,40) нг/мл соответственно (3-4 $p<0,05$). Тогда как при смешанном инфицировании этот показатель имел самые низкие значения, но без статистически значимых различий (табл.12). В группах с восходящим и гематогенным инфицированием уровень кортизола в I триместре беременности был статистически значимо выше относительно группы

контроля (1-2,3 $p<0,05$). Высокие показатели кортизола в этих же группах сохранялись и во II триместре беременности.

Во втором триместре беременности в группе с признаками гематогенного инфицирования уровень АФП (22,50 (20,64-38,99) ед/мл) и ХГЧ (12,93 (9,06-21,86) нг/мл) были самыми низкими в сравнении с другими группами при отсутствии статистической значимости ($p>0,05$).

Содержание основных субпопуляции Т-лимфоцитов и цитокинов (IL6 и IL10) у беременных женщин (Me (Q25-Q75))

У беременных женщин без морфологических признаков инфицирования последа при исследовании основных показателей субпопуляции Т-лимфоцитов отмечено отсутствие значимых отклонений от нормы. Исследование показателей иммунологической реактивности беременных женщин позволило выявить статистически значимые изменения в основной группе исследования. В целом пациентки всех групп имели более высокое абсолютное содержание Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) по отношению к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+/CD8+). Нарушения иммуногенеза отмечены у женщин в группах с гематогенным и смешанным инфицированием последа, относительно контрольной и группы с восходящим инфицированием. В третьей группе были превышены показатели абсолютных значений иммунограммы и были статистически значимы: общее количество лимфоцитов (2,05 (1,85-2,48)*10⁹/л) 3-1 $p<0,01$), Т-лимфоциты (CD3+) (1,80 (1,56-2,04)*10⁹/л 1-3 $p<0,01$ и 1-2,4 $p<0,05$) и незначительно выше верхней границы нормы, Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+) ((1,06 (0,83-1,26))*10⁹/л)) 3-1 $p<0,05$); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+/CD8+) (0,68 (0,56-0,92)*10⁹/л) 3-1 $p<0,01$) со сниженным иммунорегуляторным индексом (CD4/CD8). В четвертой группе в иммунограмме наблюдаются несколько другие изменения, относительное значение Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+) (44,5 (40,0-50,0),%) 2-4 $p<0,05$) самое низкое и статистически значимо ниже группы 2, а относительное и абсолютное значение Т-лимфоцитов цитотоксических (CD3+/CD8+) (35,0 (28,0-40,0),% 1-4 $p<0,05$), (0,69 (0,58-0,94)*10⁹/л) 1-4 $p<0,05$) напротив, выше и статистически значимо выше контрольной группы, на фоне статистически значимо сниженном иммунорегуляторном индексе (CD4/CD8) (1,25 (0,96-0,81) 1,2-4 $p<0,05$) (табл.5).

В этих группах при инфицировании происходит нарушение регуляции иммунных звеньев и развитие гипореактивного синдрома, что приводит к нарушению регуляторного звена иммунитета и иммуносупрессивному состоянию. О влиянии инфекционных агентов на иммунную систему беременных женщин свидетельствует повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) а также низкий иммунорегуляторный индекс. Повышение Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+/CD8+), равно как и снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) подтверждает влияние вирусной инфекции на организм беременной женщины.

В начале гестации количество провоспалительного IL-6 в группах с инфицированием было ниже в сравнении с контрольной, без статистических значимых отличий (табл.6). Во II триместре беременности уровень провоспалительного IL-6 не менялся.

Уровень противовоспалительного IL-10 в группах с восходящим и гематогенным инфицированием в сроке 11-12 недель беременности был статистически значимо ниже контрольной группы исследования (1-2,3 $p<0,05$). Концентрация IL-10 во втором триместре беременности также продолжала оставаться более низкой в группах с восходящим и гематогенным инфицированием, но без статистически значимых отличий. При этом обнаружена обратная отрицательная корреляционная связь между содержанием в крови кортизола и IL-10 у матери при инфицировании последа: при восходящем инфицировании во II триместре ($r_s=-0,51$), при гематогенном в I ($r_s=-0,67$) и II ($r_s=-0,51$) триместрах беременности.

Таблица 5. Содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов у женщин в первом триместре беременности (Ме (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Лейкоциты, $\cdot 10^{12}/л$	7,7 (6,3-8,8)	7,45 (6,45-8,9)	8,00 (7,1-9,0)	8,3 (7,05-10,35)
Лимфоциты, %	24,0 (21,0-28,0)	26,00 (22,0-29,5)	28,00 (22,0-31,0)	25,50 (22,0-28,5)
Лимфоциты, абс. $\cdot 10^9/л$	1,78 (1,50-2,11)	1,88 (1,66-2,31)	2,05 (1,85-2,48)** ¹	2,04 (1,69-2,41)
Т-лимфоциты общие (CD3+), %	82,0 (76,0-87,0)	84,00 (79,25-86,50)	85,00 (81,00-87,00)	81,5 (76,5-85,0)
Т-лимфоциты общие (CD3+), абс. $\cdot 10^9/л$	1,51 (1,22-1,72)	1,54 (1,40-1,83)	1,80 (1,56-2,04)** ^{1,2,4}	1,64 (1,25-1,98)
Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+), %	51,00 (42,0-56,0)	50,50 (43,5-56,0)	47,00 (45,0-54,6)	44,5 (40,0-50,0)* ²
Т-лимфоциты хелперы (CD3+/CD4+), абс. $\cdot 10^9/л$	0,91 (0,71-1,08)	0,96 (0,85-1,11)	1,06 (0,83-1,26)* ¹⁻³	0,97 (0,75-1,21)
Т-лимфоциты цитотоксические (CD3+/CD8+), %	31,00 (25,00-38,00)	31,00 (27,00-37,00)	34,00 (26,0-40,0)	35,0 (28,0-40,0)* ¹
Т-лимфоциты цитотоксические (CD3+/CD8+), абс. $\cdot 10^9/л$	0,55 (0,42-0,73)	0,60 (0,49-0,77)	0,68 (0,56-0,92)** ¹⁻³	0,69 (0,58-0,94)* ¹
CD4/CD8	1,65 (1,23-2,20)	1,62 (1,22-2,08)	1,32 (1,07-1,83)	1,25 (0,96-0,81)* ^{1,2}

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,2,4; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т.А. и др. // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326.)

Таблица 6. Содержание провоспалительного (IL-6) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в I и II триместрах беременности в сыворотке крови матери (Ме (Q25-Q75))

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
I триместр				
IL-6, пг/мл	1,92 (1,60-10,2)	1,60 (1,6-3,4)	1,60 (1,6-4,4)	1,6 (1,6-9,24)
IL-10, пг/мл	7,20 (2,5-17,2)	2,50 (2,5-9,8)* ¹	2,50 (2,5-10,1)* ¹	7,7 (2,5-12,12)
II триместр				
IL-6, пг/мл	2,00 (1,6-7,32)	1,60 (1,6-5,6)	1,60 (1,6-5,5)	1,95 (1,6-11,3)
IL-10, пг/мл	7,40 (2,5-13,8)	4,00 (2,5-10,4)	6,40 (2,5-9,46)	7,30 (2,5-13,7)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1 (критерий Манна-Уитни).

(Синюкова Т. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т.68, №.1– С.89-97)

Отсутствие динамики роста количества IL-6 и IL-10 в сроке 16-18 недель беременности в контрольной группе свидетельствует о физиологическом протекании беременности. Угнетение продукции IL-6 и IL-10 в основных группах может свидетельствовать о крайней степени напряжения иммунных процессов и развитии фетоплацентарной недостаточности.

Исходы беременности. Микробиологическое и патоморфологическое исследования последа у женщин

Подавляющее большинство беременных женщин контрольной (94,91% (n=56)) и основной группы (97,10% (n=67); 93,93% (n=31); 88,63% (n=39)) родоразрешились в срок. Однако в группе со смешанным инфицированием в 9,09% (2-4 $p<0,05$) случаев были преждевременные роды и данный показатель имел статистические отличия.

При влажных родах методика забора материала с материнской и плодовой части плаценты и проведение бактериологического исследования не может обеспечить чистоту исследования микробиоты околоплодной среды, с учетом насаивания материнской флоры на результаты исследования. Нами были проанализированы только случаи отсутствия высевов микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты у женщин с воспалительным поражением плаценты (табл. 7).

Таблица 7. Результаты отсутствия роста микрофлоры с материнской и плодовой части плаценты (абс., %)

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Материнская части плаценты				
Нет роста	50(84,74%)	55(79,71%)	28(84,84%)	41(93,18%)
Плодовая часть плаценты				
Нет роста	52(88,13%)	58(84,05%)	29(87,87%)	37(84,09%)

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено (критерий Фишера – ϕ).

На этом фоне признаки воспаления околоплодных вод в контрольной группе составили 18,64%, с восходящим – 30,43; гематогенном -21,21%, смешанном – 25,00%, без статистически значимых отличий между группами.

Наиболее информативным методом в диагностике внутриутробных инфекций является патоморфологическое исследование последа. Комплексное изучение плаценты и ее структур позволяет более детально изучить ее морфофункциональные особенности и определить ближайшие и отдаленные риски развития неонатальной и детской патологии. При восходящем инфицировании воспалительный процесс носит стадийный характер от поражения оболочек, до поражения всего последа включая пуповину, причем каждая из стадий представлена примерно в равном соотношении (36,23%; 30,44%; 30,44%). При гематогенном инфицировании воспалительный процесс ограничен только плацентой (100%). При смешанном инфицировании чаще вовлечены в воспалительный процесс оболочки и плацента (68,18%) и в 27,27% случаев достигает третьей стадии поражения последа. В группах с восходящим (2,89%) и смешанным (4,55%) инфицированием отмечены морфологические признаки системного воспалительного ответа плода.

Анализируя результаты полученные при гистологическом исследовании плацент нами выявлено, что в контрольной группе плаценты соответствовали гестационному сроку статистически значимо чаще, чем в группах с различными путями инфицирования (52,54% vs 36,23%; 27,27%; 34,09% ($p<0,05$)). Из наиболее часто встречающихся признаков патологической незрелости плаценты были промежуточные ворсины и вариант диссоциированного развития. В группах с восходящим (53,62%), гематогенным (54,54%) и смешанным (54,54%) инфицированием патологическая незрелость по типу промежуточных ворсин (ОШ=2,25; ОШ=2,34 и ОШ=2,34) имеет статистически значимые отличия от группы контроля ($p<0,05$).

Клинические проявления хронической плацентарной недостаточности (рис.3,4) были подтверждены гистологическим исследованием плацент 67,79 % (n=40), 88,40% (n=61), 87,87

% (n=29), 84,08 % (n=37) во всех группах исследования. Причем в группе с восходящим инфицированием (ОШ=1,94 (0,92-4,10)) статистически значимо чаще в стадии компенсации, а при смешанном инфицировании (ОШ=4,05 (1,03-12,55)) в стадии субкомпенсации (рис.5,6). При этом в группе контроля, также выявлены гистологические признаки плацентарных нарушений в стадии компенсации (59,32 %, n=35), что указывает на поликомпонентность причин формирования данного синдрома.

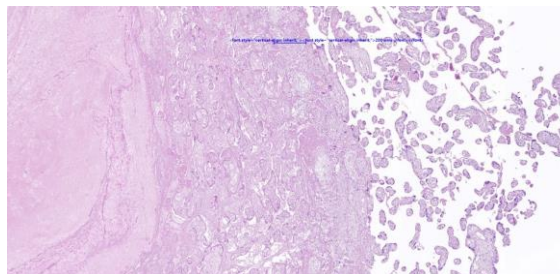


Рисунок 3. Хроническая плацентарная недостаточность - инфаркт-гематома (псевдоинфаркт) старая, признаки Тенни-Паркера
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

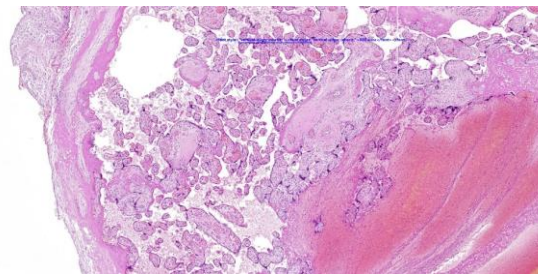


Рисунок 4. Хроническая плацентарная недостаточность (интраплацентарный геморраж, признак Тенни-Паркера)
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

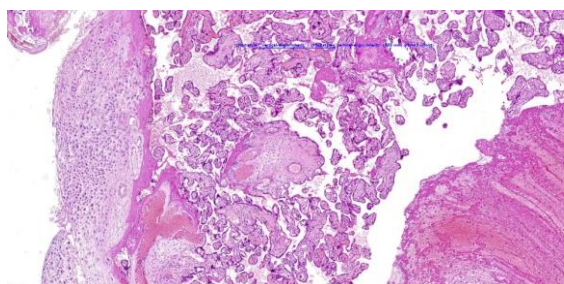


Рисунок 5. Хроническая плацентарная недостаточность (мальперфузия), острая субкомпенсация (гематома)
Окраска гематоксилином-эозином $\times 5$

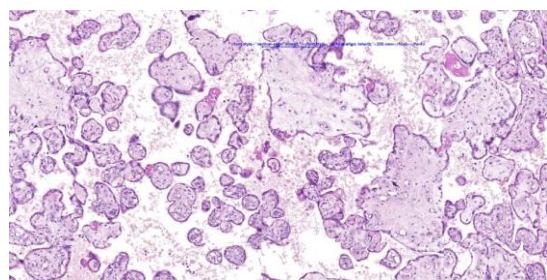


Рисунок 6. Хроническая плацентарная недостаточность (незрелость, фиброз ворсин, кариориксес), субкомпенсация
Окраска гематоксилином-эозином $\times 10$

Состояние здоровья новорожденных

Анализ состояния новорожденных показал, что статистически значимо низкую массу при рождении имели новорожденные в группе с гематогенным инфицированием (3300 (3000-3800) 1,2-3 $p < 0,05$ относительно контрольной и группы с восходящим инфицированием.

При восходящем - 13,04%, 2-1 $p < 0,01$ и 2-3 $p < 0,05$ и смешанном инфицировании - 11,36%, 4-1 $p < 0,01$ в состоянии асфиксии легкой степени дети рождались статистически значимо чаще (табл.8). Тяжелая степень асфиксии диагностировалась в единичных случаях, только при восходящем и гематогенном инфицировании. Гипотрофия плода достоверно чаще была у новорожденных с гематогенным инфицированием последа - 21,21%, 3-1 $p < 0,05$ относительно контрольной группы. Внутриутробная инфекция у новорожденных группы 2 и 4 реализовалась в виде поражения кожи и слизистых в 1,44% и 4,54% случаев.

Всем детям при рождении проводилось бактериологическое исследование микрофлоры соскоба из уха. У около 15% новорожденных всех групп наблюдался рост условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимом титре (10^4). В группе с восходящим инфицированием уровень положительных высевок имел наибольший рост и составил 21,74%, был представлен разнообразными представителями условно патогенной флоры, без статистической значимости.

Таблица 8. Оценка состояния здоровья новорожденных

Признак/Группа	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	1	2	3	4
Асфиксия всего, в том числе	1(1,69%)	12 (17,57%)* ^{1,3}	2(6,06%)	8(18,18%)* ^{1,3}
Асфиксия легкой ст.	1(1,69%)	9(13,04%)* ^{1,3}	1(3,03%)	5 (11,36%)* ¹
Асфиксия средней ст.	-	2(2,89%)	-	3(6,81%)
Асфиксия тяжелой ст.	-	1(1,44%)	1(3,03%)	-
Гипотрофия плода всего, в том числе	4(6,77%)	-	7 (21,21%)* ¹	4 (9,09%)
Гипотрофия 1 ст	4(6,77%)	-	5 (15,15%)	3(6,81%)
Гипотрофия 2 ст	-	-	1(3,03%)	1(2,27%)
Гипотрофия 3 ст	-	-	1(3,03%)	-
РДС	-	-	-	2(4,54%)
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия	1(1,69%)	3 (4,34%)	2 (6,06%)	3(6,81%)
СЗРП	3(5,08%)	4(5,79%)	2(6,06%)	3(6,81%)
Инфекция кожи и слизистых	0	2(1,44%)	0	1(4,54%)
Перевод в ОРИТН	3 (5,08%)	6 (8,69%)	3 (9,09%)	5(11,36%)
Перевод в ОПННД	2(3,38%)	6(8,69%)	2 (6,06%)	6(13,63%)* ¹
Перевод Мать и дитя	58(98,30%)	65(94,20%)	30 (90,90%)	38(86,36%)

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1,3; ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. // «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции 27 октября 2020 г. – 2020. – С 47-57).

Частота перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных раннего неонатального периода при инфицировании возрастает от восходящего пути инфицирования к смешанному и является статистически значимой в сравнении с контрольной группой исследования (30,43%; 42,42%; 59,09%; 2-1 $p < 0,05$, 3-1 и 4-1,2 $p < 0,01$) (рис.7).

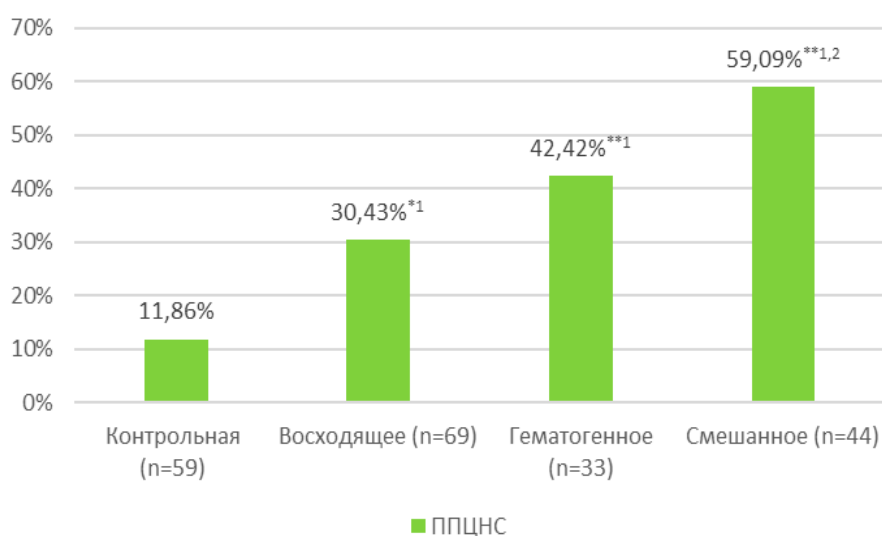


Рисунок 7. Частота выявления перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы разной степени тяжести у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$, по отношению к группе 1, ** при $p < 0,01$, по отношению к группе 1 и 2 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. и др. // Патогенез– 2024. – 2024. – Т. 23, № 2. – С.28-34.)

Изучая структуру ведущих синдромов ППЦНС у новорожденных в раннем неонатальном периоде во всех группах исследования, наблюдали разные синдромы, без статистически значимых различий между ними (табл.9). В группах с признаками гематогенного и смешанного инфицирования новорожденные имели сочетание синдромов ППЦНС 14,28% и 19,23% соответственно.

Таблица 9. Частота выявления ведущих синдромов при перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде (абс, %)

Синдромы	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	Количество детей с ППЦНС			
	(n=7)	(n=21)	(n=14)	(n=26)
	1	2	3	4
Синдром угнетения ЦНС	1(14,28%)	2(9,52%)	-	5(19,23%)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	4 (57,14%)	9(42,85%)	5(35,71%)	8(38,46%)
Синдром внутрисерпной гипертензии	-	-	2(14,28%)	1(3,84%)
Судорожный синдром	-	-	2(14,28%)	3(11,53%)
Синдром вегето-висцеральных дисфункций	2 (28,57%)	10(47,61%)	7 (50,00%)	14(53,84%)

Примечание: $p > 0,05$ (критерий Фишера).

Состояние здоровья детей раннего возраста

Для оценки состояния здоровья детей раннего возраста был проведен анализ учетных форм № 025/у (медицинская карта) у детей, родившихся от беременных женщин в нашем исследовании.

Анализ катамнестических данных детей до 1 года показал, что в контрольной группе к годовалому возрасту клинические проявления последствий ППЦНС постепенно регрессируют (табл.27). Группы с гематогенным и смешанным инфицированием характеризуются разнообразием встречаемости и сочетаемости синдромов последствий ППЦНС. В группе со смешанным инфицированием частота встречаемости церебрастенического синдрома выше остальных и статистически значима в сравнении с контрольной группой 61,53% ($p < 0,01$).

Таблица 10. Частота встречаемости последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей до 1 года (абс, %)

Синдромы	Контрольная (n=59)	Восходящее (n=69)	Гематогенное (n=33)	Смешанное (n=44)
	Количество детей с последствиями ППЦНС			
	(n=7)	(n=21)	(n=14)	(n=26)
	1	2	3	4
Церебрастенический синдром	1(14,28%)	9(42,85%)	5(35,71%)	16(61,53%)**1
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	-	-	2(14,28%)	-
Синдром гипервозбудимости	2(28,87%)	6(28,57%)	6(42,85%)	7(26,92%)
Синдром двигательных нарушений	-	-	-	2(7,69%)
Судорожный синдром	-	-	2(14,28%)	3(11,53%)

Примечание: ** различия статистически значимы при $p < 0,01$, по отношению к группе 1, (критерий Фишера).

На рисунке 8 исходы последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста. Как видно из рисунка, количество детей с благоприятным исходом, т.е. выздоровлением статистически значимо снижается от группы контроля к группе со смешанным путем инфицирования ($p<0,05$), а рост пограничных состояний соответственно растет в противоположном направлении. Своевременная тактика лечения и благоприятное течение восстановительного периода свидетельствуют о наступлении выздоровления в группах контроля и с признаками восходящего инфицирования.

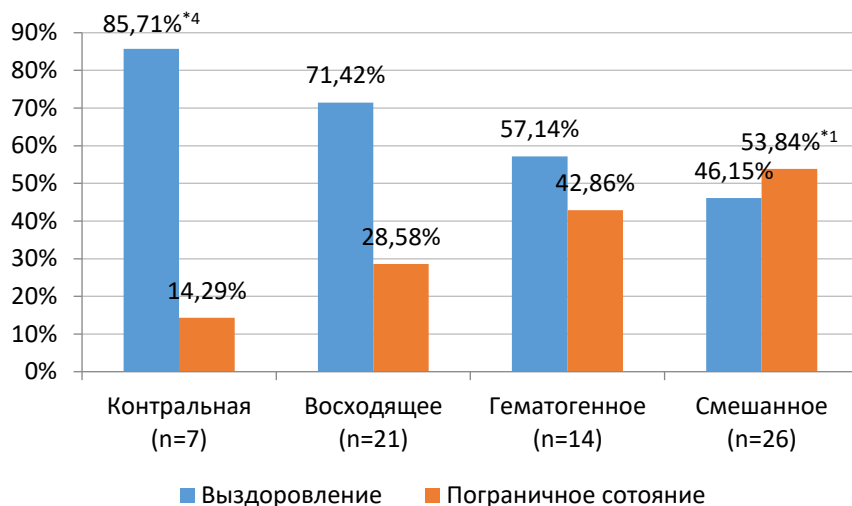


Рисунок 8. Исходы последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей раннего возраста

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 1, (критерий Фишера).

Рассматривая окончательно установленные диагнозы у детей, было выявлено, что дети, рожденные от матерей с признаками внутриутробного инфицирования последа, чаще встречались заболевания отдельных органов и систем, особенно в группе со смешанным инфицированием (табл. 11).

Таблица 11. Частота встречаемости отдельных групп заболеваний у детей раннего возраста (абс, %)

Заболевание	Контрольная (n=31)	Восходящее (n=39)	Гематогенное (n=27)	Смешанное (n=32)
	1	2	3	4
Болезни крови, кроветворных органов	2(6,45%)	-	4(14,81%)	7(21,87%) *1
Болезни органов дыхания	6(19,35%)	16(41,02%) *1	8(29,62%)	23(71,87%) **1,2,3
Болезни органов пищеварения	-	5(12,82%)	5(18,51%)	6(18,75%)
Болезни мочеполовой системы	-	3(7,69%)	-	4(12,50%)
Заболевания кожи	-	-	1(3,70%)	3(9,37%)

Примечание: * различия статистически значимы при $p<0,05$, по отношению к группе 1, ** при $p<0,01$, по отношению к группе 1,2,3 (критерий Фишера).

(Синюкова Т. А. и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т.68, №.1 – С.89-97.)

Острые болезни органов дыхания статистически значимо чаще встречались в группах с восходящим и смешанным инфицированием 41,02% и 71,87% соответственно (2-1 $p < 0,05$; 4-1,2,3 $p < 0,01$). Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта были диагностированы во всех группах с инфицированием 12,82%, 18,51 и 18,75% соответственно. Заболевания мочеполовой системы были выявлены в группах с восходящим и смешанным инфицированием 7,69%; 12,50% соответственно. Заболевания кожи у детей в виде атопического дерматита с дебютом на третьем месяце жизни чаще установлены в группе со смешанным инфицированием в 9,37% случаев соответственно.

Заключение

Наличие аэробного неспецифического вагинита у женщин во всех группах исследования варьирует от 41% до 60%, но изменение флоры влагалища не всегда приводит к реактивным воспалительным изменениям клеток эпителия. В группах исследования соотношение дисбиоза и наличия воспаления в шейки матки составил в контрольной 1,2:1, при восходящем - 2,5:1, гематогенном 3,75:1 и смешанном 1,4:1. Кроме того, в группе с восходящим инфицированием на фоне микробиотических изменений влагалища pH среды сдвигается в щелочную сторону, а также обнаружена прямая положительная корреляционная зависимость умеренной силы между показателем кислотности среды и воспалительными изменениями в шейке матки ($r_s = 0,32$). Таким образом, pH среды может играть ограничительную роль в распространении инфекции или в организме женщины существуют другие очаги и факторы, способствующие распространению возбудителей.

В связи с высоким процентом отсутствия роста микрофлоры при бактериологическом посеве из цервикального канала в первом триместре беременности и отсутствия взаимосвязи между инфекционным агентом урогенитальной области и путем инфицирования околоплодной среды, возможно, предположить несколько вариантов событий – либо имели место быть другие источники и пути инфицирования плода (из полости рта, кишечника, межклеточный, лимфогенный), срок инфицирования беременной женщины, либо использована низкая чувствительность и специфичность методов исследования.

Снижение уровня РАРР-А в первом триместре и статистически значимое повышение уровня кортизола в крови беременных женщин в этом же сроке и его повышенное удержание во втором триместре в группах с восходящим и гематогенным инфицированием могут быть причиной ультраструктурных изменений в плаценте, что приводит к формированию ранней фетоплацентарной недостаточности и нарушению формирования плаценты. В подтверждение этому служит морфологически подтвержденный рост ФПН в группах с инфицированием плода.

В наших исследованиях у беременных без признаков инфицирования плода, в I триместре отмечалось увеличение содержания Т-общих лимфоцитов (CD3+) 82,0% (76,0-87,0%) в периферической крови в 2 раза в сравнении с литературными данными (44,5±4,3%) [Махмутходжаев А.Ш., 2002]. Остальные показатели иммунной системы (Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, ИРИ) не имели различий в сравнении с физиологической нормой. Соотношение про и противовоспалительных цитокинов в контрольной группе соответствовало нормально протекающей беременности и не превышало нормальные показатели.

Статистически значимые изменения в сдвиге работы иммунной системы беременных женщин присутствуют в группах с признаками гематогенного и смешанного инфицирования. На фоне относительного повышения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+) снижен относительный уровень Т-лимфоцитов хелперов (CD3+/CD4+). Кроме того, в этих группах повышено абсолютное количество лимфоцитов. В группе со смешанным инфицированием также снижен иммунорегуляторный индекс. Тогда как при изучении межклеточных взаимодействий в группе с восходящим и гематогенным инфицированием в

целом отсутствует динамика IL-6 и IL-10 в 1 и 2 триместрах беременности, за исключением группы с гематогенным инфицированием, где отмечен прирост IL-10. Продолжение сохранения иммунной супрессии в группе с восходящим инфицированием указывает на признаки воспалительной реакции (локальной или системной) и может негативно отразиться на течении беременности и подавлении неспецифической резистентности организма. Угнетение продукции IL-6 и IL-10 в этих группах может свидетельствовать о крайней степени напряжения иммунных процессов и развития фетоплацентарной недостаточности. При этом обнаружена обратная отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и уровнем противовоспалительного IL-10 при инфицировании последа: при восходящем инфицировании во II триместре ($r_s = -0,51$), при гематогенном в I ($r_s = -0,67$) и II ($r_s = -0,51$) триместрах беременности.

Рождение детей со сниженной массой тела в группе с гематогенным инфицированием на наш взгляд обусловлены повышенной концентрацией кортизола в крови беременных женщин в первом и втором триместре беременности.

При гистологическом исследовании последа в группах с инфицированием у каждой третьей женщины (36,23%; 27,27%; 34,09%) плацента не соответствовала гестационному сроку на момент родоразрешения, однако статистически значимым этот показатель был только в группе с гематогенным инфицированием (1-3 $p < 0,05$). О патологическом формировании последа в группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием свидетельствует статистически значимое обнаружение промежуточных ворсин. При этом в наших исследованиях признаки ФПН были выявлены у женщин всех групп исследования, однако в стадии компенсации плацентарная недостаточность снижается от группы с восходящим инфицированием (73,91%) к смешанному (56,81%) и наоборот, встречаемость в стадии субкомпенсации растет от 14,49% до 27,27% со статистической значимостью ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), что указывает на неблагоприятное влияние инфекционного процесса при формировании плаценты на ранних сроках беременности.

При внутриутробном инфицировании фетоплацентарного комплекса статистически значимо чаще диагностированы перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных (11,86% vs 30,43%; 42,42%; 59,09% $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Наличие сочетанных синдромов проявления ППЦНС характерно для групп с признаками гематогенного и смешанного инфицирования новорожденных 14,28% и 19,23% случаев соответственно.

К годовалому возрасту клинические проявления последствий ППЦНС регрессируют, однако со смешанным инфицированием церебрастенический синдром встречается статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой 61,53% ($p < 0,01$). Частота благоприятных исходов последствий ППЦНС у детей раннего возраста статистически значимо снижается от группы контроля к группе со смешанным путем инфицирования ($p < 0,05$). Дети, родившиеся от матерей с инфекционным поражением последа, имеют высокую частоту заболеваний отдельных органов и систем в сравнении с детьми контрольной группы исследования ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Таким образом внутриутробное инфицирование фетоплацентарного комплекса во время беременности способствует росту частоты перинатальных поражений ЦНС у новорожденных, росту пограничных состояний последствий ППЦНС и заболеваемости детей раннего возраста.

Выводы

1. Состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста с внутриутробным инфицированием зависит от срока и путей инфицирования, стадии фетоплацентарной недостаточности, местного и системного иммунитета. Инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса беременной женщины увеличивает распространенность отдельных групп заболеваний, особенно неврологических у новорожденных и детей до 3 лет.
2. У беременных женщин в первом триместре беременности при гематогенном и смешанном инфицировании плаценты в отличие от восходящего произошла активация иммунного ответа. При гематогенном инфицировании наблюдали статистически значимое увеличение абсолютного количества лимфоцитов за счёт увеличения популяционного (CD3+) и субпопуляционного состава (CD4+ и CD8+) Т-лимфоцитов. При смешанном инфицировании отмечали статистически значимые изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов (снижении CD3+ и увеличении CD8+) со статистически значимо сниженным иммунорегуляторным индексом. Такие сдвиги свидетельствовали о раннем начале инфекционного процесса в фетоплацентарном комплексе и гиперреактивности иммунной системы матери при гематогенном и гипореактивности при смешанном инфицировании.
3. Обнаружена обратная отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и уровнем противовоспалительного IL-10 при инфицировании последа: при восходящем инфицировании во II триместре ($r_s = -0,51$), при гематогенном в I ($r_s = -0,67$) и II ($r_s = -0,51$) триместрах беременности.
4. При инфицировании последа и развитии в нем воспаления при восходящем и гематогенном инфицировании уровень кортизола повышался в сравнении с группой контроля в 1,2 раза. При этом при смешанном инфицировании обнаружена прямая положительная связь между повышенным уровнем кортизола в начале гестации и развитием хронической плацентарной недостаточности в стадии субкомпенсации ($r_s = 0,51$).
5. В группах с восходящим, гематогенным и смешанным инфицированием гистологическая характеристика последа свидетельствовала о замедлении его созревания, что было доказано статистически значимым повышением частоты встречаемости промежуточных ворсин (ОШ=2,25; ОШ=2,34 и ОШ=2,34). При этом хроническая компенсированная недостаточность в сравнении с группой контроля статистически значимо чаще встречалась при восходящем инфицировании (ОШ=1,94), а в стадии субкомпенсации при смешанном инфицировании (ОШ=4,05).
6. Инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса приводит к раннему формированию фетоплацентарной недостаточности, что способствует развитию патологических состояний у новорожденных, в том числе росту частоты перинатальных поражений центральной нервной системы.
7. В патогенезе последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей раннего возраста существенное значение имеет инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса, которое приводит к росту неврологических синдромов, статистически значимо при смешанном пути инфицирования.

Практические рекомендации

1. У женщин высокого инфекционного риска необходимо проводить своевременную (за 3 месяца до планируемой беременности) превентивную прегравидарную подготовку и нормализацию микрофлоры урогенитального тракта.
2. С целью оценки иммунологического статуса проводить исследование Т-клеточного иммунитета у беременных женщин при подтверждении инфекционного возбудителя, особенно вирусной этиологии.
3. Проводить микроскопическое исследование последа женщинам высокой группы риска по внутриутробному инфицированию. Внести заключение протокола исследования последа в выписку новорожденного, а также формирование единой базы данных о состоянии новорожденного с описанием последа для дальнейшего использования педиатрической службой с целью предикции.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи в рецензируемых научных изданиях по специальности

3.3.3. Патологическая физиология, и приравненные к ним публикации

1. **Синюкова Т.А.**, Каспарова А.Э., Стародумова В.А. Особенности морфологических изменений плацентарной ткани при восходящем, гематогенном и смешанном путях инфицирования. Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – № 1 (35). – С. 69–74.
2. **Синюкова Т.А.**, Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 97–105. DOI 10.37903/vsgma.2020:2.13
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., **Синюкова Т.А.**, Мордовина И.И. Состояние клеточного иммунитета и цитокинового баланса у беременных женщин при внутриутробном инфицировании. Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 316–326. DOI 10.37482/2687-1491-Z069
4. **Синюкова Т.А.**, Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.Д. Механизмы внутриутробного инфицирования плода. Патогенез. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 23–31. DOI 10.25557/2310-0435.2023.04.23-31
5. **Синюкова Т.А.**, Мордовина И.И., Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.Д. Влияние фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин при внутриутробном инфицировании на состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста. Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2024. – Т.68, №.1 – С.89-97. DOI 10.25557/0031-2991.2024.01.89-97
6. **Синюкова Т.А.**, Мордовина И.И., Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.Д. Влияние внутриутробного инфицирования фетоплацентарного комплекса на состояние центральной нервной системы у детей раннего возраста. Патогенез. – 2024. – Т. 23, № 2. – С.28-34. DOI 10.25557/2310-0435.2024.02.28-34

Материалы конференций (тезисы)

7. Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В., Столяров В.В., Усынин А.Ф., **Синюкова Т.А.** Морфофункциональные изменения в плаценте при развитии плацентарной недостаточности тяжелой степени при преэклампсии. Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – № 4 (22). – С. 13–21.
8. **Синюкова Т.А.** Морфологические особенности плаценты при различных формах плацентарной недостаточности. Актуальные проблемы патофизиологии – 2015: тезисы XXI Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 8–9 апреля

- 2015 г. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2015. – С. 53–55.
9. **Синюкова Т.А.** Патоморфологические признаки плацентарной недостаточности при различных степенях инфицирования плаценты. Научные исследования и разработки молодых ученых – 2015: материалы VI Междунар. молодежной научно-практической конф., Новосибирск, 2015 г. - НГТУ, 2015. - С.76-79.
 10. **Синюкова Т.А.,** Бубович Е.В. Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при фетоплацентарной недостаточности у беременных с внутриутробной инфекцией. Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017 [Электронный ресурс]: тезисы XXIII Всерос. конф. молодых учёных с междунар. участием, Санкт-Петербург 13-14 апреля 2017 г. - Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2017. - С.180-181.
 11. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., **Синюкова Т.А.** Точность морфологической оценки плаценты для прогнозирования состояния инфекционной заболеваемости у детей. Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник материалов III Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 20–21 октября 2018 г. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2018. – С. 36–43.
 12. **Синюкова Т.А.,** Белоцерковцева Л.Д., Стародумова В.А. Морфологические изменения последа и возможные факторы риска реализации восходящего внутриутробного инфицирования. Актуальные проблемы биомедицины – 2018: материалы XXIV Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 12–13 апреля 2018 г. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2018. – С. 207.
 13. **Синюкова Т.А.,** Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Мордовина И. И. Формирование фетоплацентарного комплекса и состояние новорожденных на фоне внутриутробного инфицирования последа / // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сборник материалов V Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 27 октября 2020 г. – Сургут : Сургутский государственный университет, 2020. – С. 47–57.
 14. **Синюкова Т.А.,** Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Мордовина И.И. Морфология последа при восходящем инфицировании. Морфология. - 2020. - Т. 157, № 2-3. С.192.
 15. **Синюкова Т. А.,** Мордовина И.И. Микробиоценотическая оценка урогенитального тракта во время беременности с признаками инфицирования плаценты. Актуальные проблемы биомедицины – 2021: материалы XXVII Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 25–26 марта 2021 г. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, 2021. – С. 111–113.
 16. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Литовченко О.Г., Конченкова Е.Н., Шишанок О.Ю., Майер Ю.И., Каспарова А.Э., Иванников С.Е., Панкратов В.В., Мордовина И.И., Присуха И.Н., Тефнанц Н.А., **Синюкова Т.А.** Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин, проживающих в условиях северного региона: монография. Сургут, 2018. –248 с. – ISBN 978-5-89545-477-0.

Список сокращений

ВУИ - внутриутробная инфекция
IL6 - интерлейкин 6
IL10 - интерлейкин 10
ИРИ - иммунорегуляторный индекс
РАРР-А - ассоциированный с беременностью протеин А
ПЦР - полимеразно-цепная реакция
АФП - альфа-фетопротеин
ХГЧ - хорионический гонадотропин человека
ИФА - иммуноферментный анализ
ФПН - фетоплацентарная недостаточность
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт
СДР - синдром дыхательных расстройств
ППЦНС - перинатальные поражения центральной нервной системы