

УДК 618.46:616-091:[616.988-006.52+616.98:578.828HIV]

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕДОВ
ПРИ ВПЧ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ МАТЕРИ**

Кустова М. А., Баранчук С. А.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»

г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

По данным немногочисленных исследований установлено, что в плацентах с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) преобладают отечные ворсины (превышение в 20 раз), фиброзированные ворсины (в 4 раза) и, напротив, резко уменьшено число васкуляризованных ворсин (в 7 раз). Ранняя плацента подвергается выраженным изменениям, со снижением темпов васкуло- и ангиогенеза [1, 2]. Сведения о влиянии вируса папилломы человека (ВПЧ) на систему «мать-плацента-плод» при доношенной беременности в настоящее время разноречивы и отсутствуют для сочетания таких инфекций как ВИЧ и ВПЧ, кроме того, не установлены морфологические диагностические критерии ПВИ в зрелой плаценте.

Цель

Изучить патоморфологические особенности последов при папилломавирусной и ВИЧ-инфекции матери.

Материалы и методы исследования

С целью изучения патоморфологических особенностей последов у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных женщин с ПВИ проведен патологоанатомический анализ плаценты, плодовых оболочек и пуповины у 42 ВИЧ-негативных пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией гениталий (группа 1), 32 ВИЧ-инфицированных женщин с и без проявлений ПВИ (группа 2) и 20 ВИЧ-негативных пациенток без проявлений ПВИ и патологии ШМ (группа 3). Среди ВИЧ-негативных пациенток во всех случаях беременность была доношенной, среди ВИЧ-позитивных в 3 случаях состоялись преждевременные роды. Патологоанатомическое исследование последов проводили на базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро».

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы «Statistica» 6.1. Количественные признаки описывали средним и его отклонение, сравнивали критерием Стьюдента (t). Для установления направления и силы статистической связи количественных и/или порядковых признаков использована ранговая корреляция Спирмена (r_s). Качественные признаки представляли в виде доли (P) и ошибки доли (Sp), при сравнении использован метод хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (P). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой ($ОШ$) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Клиническую значимость уровня CD4-клеток и срока начала АРВ-профилактики оценивали при помощи ROC-анализа (AUC (площадь под кривой), ее 95 % ДИ, Se чувствительность, %, Sp (специфичность, %). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Диагностированная патология последов в группах исследования представлена в таблице 1.

ВИЧ-отрицательные пациентки, независимо от наличия у них ВПЧ-ассоциированной патологии, в сравнении с ВИЧ-положительными значимо отличались по весу плаценты ($484,7 \pm 80,6$ г против $459,0 \pm 60,8$ г соответственно ($t = 2,03$, $p = 0,04$)) и в 8 ($12,9 \pm 4,3$ %) случаях имели резко выраженные компенсаторные реакции (КР), что не наблюдалось в группе ВИЧ-позитивных ($P = 0,049$).

Таблица 1 — Патоморфологические особенности последов у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин при наличии и отсутствии ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий, n (P ± Sp, %)

Патология плацента		Группы исследования			
		1	2		3
		Признаки ПВИ+/ВИЧ- (N = 42)	Признаки ПВИ+/ВИЧ+ (N = 8)	Признаки ПВИ-/ВИЧ+ (N = 24)	Признаки ПВИ-/ВИЧ- (N = 20)
Патологически незрелая плацента		10 (23,8 ± 6,6)	1	4 (16,7 ± 7,8)	3 (15,0 ± 8,2)
ХПН		17 (40,5 ± 7,6)	2	5 (20,8 ± 8,5)	4 (20,0 ± 9,2)
Компенсаторные реакции	Не выражены	5 (11,9 ± 5,0)	1	4 (16,7 ± 7,8)	2 (10,0 ± 6,9)
	Слабо выражены	13 (30,9 ± 7,1)	2	10 (41,7 ± 10,3)	10 (50,0 ± 11,5)
	Умеренно выражены	21 (50,0 ± 7,7)	5	10 (41,7 ± 10,3)	3 ¹ (15,0 ± 8,2)
	Резко выражены	3 (7,1 ± 3,9)	0	0	5 ² (25,0 ± 9,9)
Расстройства кровообращения		37 (88,1 ± 5,0)	7	17 (70,8 ± 9,5)	16 (80,0 ± 9,2)
1. Ишемические псевдоинфаркты ворсин		7 (16,7 ± 5,8)	1	2 (8,3 ± 5,8)	0
2. Кровоизлияния в межворсинчатое пространство		30 (71,4 ± 6,9)	7	16 (66,7 ± 9,8)	16 (80,0 ± 9,2)
3. Периваскулярные кровоизлияния в пуповину		2 (4,8 ± 3,3)	0	0	2 (10,0 ± 6,9)
Дистрофии и некроз		26 (61,9 ± 7,5)	3	9 (37,5 ± 10,1)	7 (35,0 ± 10,9)
1. Избыточное выпадение фибриноида		16 (38,1 ± 7,5)	2	7 (29,2 ± 9,5)	5 (25,0 ± 9,9)
2. Очаговые петрификаты		13 (30,9 ± 7,1)	1	4 (16,7 ± 7,8)	3 (15,0 ± 8,2)
Признаки воспаления		35 (83,3 ± 5,8)	5	17 (70,8 ± 9,5)	17 (85,0 ± 8,2)
1. Хориоамнионит		3 (7,1 ± 3,9)	0	0	1 (5,0 ± 5,0)
2. Виллузит		1 (2,4 ± 2,3)	0	0	3 (15,0 ± 8,2)
3. Базальный децидуит		2 (4,8 ± 3,3)	0	1 (4,2 ± 4,2)	1 (5,0 ± 5,0)
4. Parietalный хориодецидуит		27 (64,3 ± 7,4)	3	14 (58,3 ± 10,3)	14 (70,0 ± 10,5)
5. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация оболочек		13 (30,9 ± 7,1)	2	7 (29,2 ± 9,5)	5 (25,0 ± 9,9)
6. Омфаловаскулит		3 (7,1 ± 3,9)	0	0	0

Примечания: ¹значимо в сравнении с группой 1 (P = 0,017); ²значимо в сравнении с ВИЧ-позитивными без проявлений ПВИ (P=0,01)

Согласно морфологической классификации незрелости плаценты было определено, что у всех пациенток групп 1 и 2 наблюдался тип «диссоциированного созревания ворсин», в группе 3 в одном случае диагностирован вариант «гиповаскуляризованных хаотичных ворсин». Патологическая незрелость плаценты среди ВИЧ-негативных женщин наблюдалась у каждой второй при наличии урогенитального микоплазмоза (8 из 15 случаев (53,3 ± 13,3 %, ОШ = 9,1 95 % ДИ 1,9–44,0 p = 0,006)) и у каждой третьей при наличии маркеров хламидийной инфекции (6 из 16 случаев (37,5 ± 12,5 %), ОШ = 4,2 95 % ДИ 1,1–16,7 p = 0,04). Среди пациенток группы 2 патологическая незрелость плаценты была ассоциирована с преждевременным излитием околоплодных вод (ОШ = 17,3 95 % ДИ 1,2–253,2 p = 0,037) и преждевременными родами (ОШ = 18,8 95 % ДИ 1,9–186,4 p = 0,01).

Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) независимо от ВИЧ-статуса и наличия ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у женщины развивалась преимущественно на фоне патологически незрелой плаценты — 13 из 21 (61,9 ± 10,9 %) случая среди ВИЧ-отрицательных и 5 из 7 случаев среди ВИЧ-положительных. ХПН среди ВИЧ-негативных пациенток так же была ассоциирована с наличием урогенитального микоплазмоза (ОШ = 7,0 95 % ДИ 1,7–28,5 p = 0,007). Период гестации у ВИЧ-позитивных женщин, которые имели признаки ХПН в плаценте был ассоциирован с угрожающим прерыванием беременности (ОШ = 19,0 (1,9–190,9) p = 0,01), а так же ее недонашиванием (ОШ = 8,6 95 % ДИ 1,1–69,1 p = 0,04).

Избыточное выпадение фибриноида (ИВФ) в плаценте ВИЧ-отрицательных женщин было связано с наличием CIN как монопроявления ПВИ (ОШ = 3,6 (1,04–12,3) $p = 0,04$). Среди пациенток группы 2 проявления дистрофии и некроза, в том числе ИВФ были связаны с потреблением инъекционных наркотиков (ОШ = 11,0 (1,0–125,8), $p = 0,05$) и сроком начала приема антиретровирусных (АРВ) препаратов во время беременности (ОШ = 1,2 (1,002–1,3) $p = 0,047$ для признаков дистрофии и некроза и ОШ = 1,14 (1,0–1,3) $p = 0,056$ для ИВФ). Значимо возрастала частота дистрофических изменений и некрозов при старте приема АРВ-препаратов позже 24 недели гестации (AUC = 0,78 95 % ДИ 0,58–0,91 Se = 77,8 Sp = 66,7 $p = 0,007$ и AUC = 0,75 95 % ДИ 0,56–0,89 Se = 77,8 Sp = 65,0 $p = 0,018$ соответственно). Дистрофические процессы в плаценте так же были взаимосвязаны со степенью иммуносупрессии у беременной в период формирования плаценты (I триместр) и наблюдались чаще при содержании CD4-клеток ≤ 277 кл/мкл (AUC = 0,82, 95 % ДИ 0,57–0,95, Se = 100, Sp = 76,9, $p = 0,0024$).

Во всех обследованных группах независимо от ВИЧ-статуса и наличия проявлений ПВИ в последе преобладали признаки гематогенного пути инфицирования ($p < 0,05$). Хориоамнионит как проявление восходящего инфицирования у ВИЧ-негативных женщин с CIN наблюдался у 3 из 17 (17,7 \pm 9,5 %) против 1 из 45 (2,2 \pm 2,2 %) пациенток без предраковой патологии ($P = 0,059$).

В группах 1 и 2 париетальный хориодецидуит был очаговым и слабо выраженным значимо чаще ($p < 0,0001$), чем диффузным и резко выраженным (16 (59,3 \pm 9,6 %) против 2 (7,4 \pm 5,1 %) из 27 случаев у ВИЧ– и 15 (88,2 \pm 8,1 %) против ни одного случая из 17 у ВИЧ+). Развитие хориодецидуита у ВИЧ-инфицированных беременных было ассоциировано с наличием маркеров генитальной хламидийной инфекции (ОШ = 29,3 (2,8–306,8) $p = 0,005$), чего не наблюдалось у ВИЧ-негативных.

Выраженность КР в плаценте ВИЧ-положительных женщин была ассоциирована с наличием ПВИ гениталий (ОШ = 7,2 95 % ДИ 1,5–35,2 $p = 0,015$), таблица 2. Среди ВИЧ-отрицательных пациенток установлена прямая корреляционная связь выраженности КР и количества генотипов ВПЧ в генитальном тракте беременной ($\tau = 0,23$, $p = 0,05$). При инфицировании женщины ВПЧ высокого канцерогенного рика (ВКР) умеренно выраженные и резко выраженные КР наблюдались чаще в сравнении с не выраженными или слабо выраженными — в 1,5 раза чаще среди ВИЧ-негативных (18 из 30 (60,0 \pm 9,1 %) против 4 из 10 случаев) и значимо чаще среди ВИЧ-положительных (12 из 18 (66,7 \pm 11,4 %) против 2 из 11 случаев, $P = 0,02$).

Таблица 2 — Патоморфологические особенности последов у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин с и без папилломавирусной инфекции гениталий, n ($P \pm Sp$, %)

Патология последа		Группы исследования			
		ВИЧ-негативные		ВИЧ-положительные	
		ВПЧ+ (N = 37)	ВПЧ– (N = 24)	ВПЧ+ (N = 19)	ВПЧ– (N = 10)
Патологически незрелая плацента		7 (18,9 \pm 6,4)	6 (25,0 \pm 9,0)	1 (5,3 \pm 5,3)	2
ХПН		14 (37,8 \pm 7,9)	7 (29,2 \pm 9,5)	2 (10,5 \pm 7,2)	3
Компенсаторные реакции	Не выражены	2 (5,4 \pm 3,7)	5 (20,8 \pm 8,5)	1 (5,3 \pm 5,3)	2
	Слабо выражены	13 (35,1 \pm 7,9)	10 (41,7 \pm 10,3)	5 ¹ (26,3 \pm 10,4)	7
	Умеренно выражены	17 (45,9 \pm 8,2)	6 (25,0 \pm 9,0)	13 ² (68,4 \pm 10,9)	1
	Резко выражены	5 (13,5 \pm 5,6)	3 (12,5 \pm 6,9)	0	0
Расстройства кровообращения		32 (86,5 \pm 5,6)	20 (83,3 \pm 7,8)	14 (73,7 \pm 10,4)	7
1. Ишемические псевдоинфаркты ворсин		6 (16,2 \pm 6,1)	1 (4,2 \pm 4,2)	2 (10,5 \pm 7,2)	1
2. Кровоизлияния в межворсинчатое пространство		27 (72,9 \pm 7,3)	18 (75,0 \pm 9,0)	13 (68,4 \pm 10,9)	7
3. Периваскулярные кровоизлияния в пуповину		0	4 ³ (16,7 \pm 7,8)	0	0
Дистрофии и некроз		21 (56,8 \pm 8,1)	11 (45,8 \pm 10,4)	7 (36,8 \pm 11,4)	3

Окончание таблицы 2

Патология последа	Группы исследования			
	ВИЧ-негативные		ВИЧ-позитивные	
	ВПЧ+ (N = 37)	ВПЧ- (N = 24)	ВПЧ+ (N = 19)	ВПЧ- (N = 10)
1. Избыточное выпадение фибриноида	16 (43,2 ± 8,1)	5 (20,8 ± 8,5)	5 (26,3 ± 10,4)	4
2. Очаговые петрификаты	8 (21,6 ± 6,8)	8 (33,3 ± 9,8)	3 (15,8 ± 8,6)	1
Признаки воспаления	30 (81,1 ± 6,4)	21 (87,5 ± 6,9)	11 (57,9 ± 11,6)	9
1. Хориоамнионит	4 (10,8 ± 5,1)	0	0	0
2. Виллузит	1 (2,7 ± 2,67)	3 (12,5 ± 6,9)	0	0
3. Базальный децидуит	2 (5,4 ± 3,7)	1 (4,2 ± 4,2)	0	1
4. Parietalный хориодецидуит	23 (62,2 ± 7,9)	17 (70,8 ± 9,5)	9 (47,4 ± 11,8)	6
5. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация оболочек	11 (29,7 ± 7,5)	7 (29,2 ± 9,5)	5 (26,3 ± 10,4)	3
6. Омфаловаскулит	2 (5,4 ± 3,7)	1 (4,2 ± 4,2)	0	0

Примечания: ¹ значимо меньше в сравнении с ВИЧ-позитивными без ВПЧ-инфекции (P = 0,046); ² значимо больше в сравнении с ВИЧ-позитивными без ВПЧ-инфекции (P = 0,005); ³ значимо в сравнении с ВИЧ-негативными с ВПЧ-инфекцией (P = 0,02)

Выводы

1. Патоморфологическими особенностями последов при ВИЧ-позитивном статусе женщины являются: более низкая масса (p = 0,04); меньшая выраженность КР (P = 0,049); хориодецидуит при наличии у пациентки маркеров хламидийной инфекции (ОШ = 29,3, p = 0,005); ХПН и незрелость плаценты ассоциированная с преждевременным излитием околоплодных вод (p = 0,037) и преждевременными родами (p < 0,05); развитие дистрофических и некротических процессов при потреблении инъекционных наркотиков (ОШ = 11,0, p = 0,05), начале приема АРВ-препаратов позже 24-й недели гестации (p = 0,007) и содержании CD4-клеток ≤ 277 кл/мкл в I триместре беременности (p = 0,0024).

2. При ПВИ гениталий в плацентах наблюдаются более выраженные КР (ОШ = 1,7, p = 0,09 для ВИЧ- и ОШ = 7,2, p = 0,015 для ВИЧ+), степень выраженности которых ассоциирована с количеством генотипов ВПЧ (τ = 0,23, p = 0,05 для ВИЧ-), инфицированием ВПЧ ВКР (P = 0,02 для ВИЧ+), наличием ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий (P = 0,017 для ВИЧ-). Доля плацент с ИВФ значимо больше у женщин с CIN (ОШ = 3,6, p = 0,04).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нестерец, Н. Н.* Патоморфологические проявления папилломавирусной инфекции в плаценте и эндометрии при самопроизвольных выкидышах / Н. Н. Нестерец, Е. С. Маматова // Успехи современного естествознания. — 2009. — № 3. — С. 43

2. *Чистяков, М. А.* Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «Мать-плацента-плод»: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / М. А. Чистяков; ГУ НИИ морфологии человека РАМН. — М., 2008. — 26 с.

УДК 616.821.7-092-056.3

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОЯВЛЕНИЙ ДИССОМНИЙ У ЛИЦ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ АКТИВНОЙ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ

Кучук Э. Н., Агаларова А. Г., Найден Д. О.

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Сон — естественный физиологический процесс пребывания в состоянии с минимальным уровнем мозговой деятельности и пониженной реакцией на окружающий мир,