

**ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО,  
ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО И ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ЛАТЕНТНОМ ТЕЧЕНИИ  
И РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН  
В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

**И.Н.Гориков**

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

**РЕЗЮМЕ**

Изучалось состояние кровотока в правой, левой маточных артериях, в артерии пуповины и в средней мозговой артерии плода у 171 женщины в III триместре гестации с латентным течением и реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на фоне латентной хронической герпетической инфекции. Контролем явились доплерометрические показатели у 30 женщин с физиологическим течением беременности. Установлено, что у пациенток с латентной ЦМВИ (отсутствие антител IgM к цитомегаловирусу, наличие антител IgG к цитомегаловирусу в титре 1:400 и индекса avidности IgG к цитомегаловирусу 68-75%) отмечалось повышение сосудистого сопротивления в правой маточной артерии до  $2,45 \pm 0,07$  отн. ед. (в контроле  $2,23 \pm 0,06$  отн. ед.,  $p < 0,05$ ) и в артерии пуповины до  $3,24 \pm 0,13$  отн. ед. (в контроле  $2,75 \pm 0,06$  отн. ед.,  $p < 0,01$ ). При реактивации хронической ЦМВИ у женщин (антитела IgM к цитомегаловирусу 1:200-1:400, антитела IgG к цитомегаловирусу 1:400-1:1600 и индекс avidности IgG к цитомегаловирусу 56-70%) по сравнению с пациентками, у которых в сыворотке крови определялись антитела IgM к цитомегаловирусу в титре 1:200-1:400, антитела IgG к цитомегаловирусу 1:400-1:800 и индекс avidности IgG к цитомегаловирусу, равный 56-70%, наблюдалось более значимое повышение тонуса правой маточной артерии ( $3,16 \pm 0,11$  и  $2,56 \pm 0,11$  отн. ед., соответственно,  $p < 0,05$ ), пуповинной артерии ( $4,31 \pm 0,10$  и  $3,80 \pm 0,14$  отн. ед., соответственно,  $p < 0,05$ ) на фоне падения сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии ( $3,95 \pm 0,13$  и  $4,41 \pm 0,12$  отн. ед., соответственно,  $p < 0,05$ ). Это подтверждало значительные гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» и более выраженную антенатальную гипоксию в результате стимуляции антителообразования и изменения специфического гуморального противовирусного иммунитета у беременных.

*Ключевые слова: беременность, маточные артерии, артерия пуповины, средняя мозговая артерия плода, латентное течение и реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции.*

**SUMMARY**

**DOPPLER ESTIMATION OF  
UTERINE-PLACENTA, FETUS-PLACENTA  
AND FETUS BLOOD FLOW AT LATENT COURSE  
AND REACTIVATION OF CHRONIC**

**CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN WOMEN  
IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY**

**I.N.Gorikov**

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,  
675000, Russian Federation*

The state of blood flow in the right and left uterine arteries, umbilical cord artery and the medial cerebral artery of the fetus was studied in 171 women in the third trimester of gestation with the latent course and reactivation of chronic cytomegalovirus infection (CMVI) against the latent chronic herpetic infection. Doppler parameters in 30 women with physiological course of pregnancy were used as the control ones. It was found out that the patients with latent CMVI (the absence of IgM antibody to cytomegalovirus, the presence of IgG antibody to cytomegalovirus in the titer 1:400 and IgG avidity index to cytomegalovirus 68-75%) had the increase of vessels resistance in the right uterine artery till  $2.45 \pm 0.07$  (in the control it was  $2.23 \pm 0.06$ ,  $p < 0.05$ ) and in the umbilical cord artery till  $3.24 \pm 0.13$  (in the control it was  $2.75 \pm 0.06$ ,  $p < 0.01$ ). At reactivation of chronic CMVI in women (IgM antibody to cytomegalovirus 1:200-1:400, IgG antibody to cytomegalovirus 1:400-1:1600 and IgG avidity index to cytomegalovirus 56-70%) in comparison with the patients who had in their blood serum IgM antibody in the titer 1:200-1:400, IgG antibody to cytomegalovirus 1:400-1:800 and IgG avidity index to cytomegalovirus of 56-70% there was a more significant increase of the right uterine artery tonus ( $3.16 \pm 0.11$  and  $2.56 \pm 0.11$ , respectively,  $p < 0.05$ ), uterine artery ( $4.31 \pm 0.10$  and  $3.80 \pm 0.14$ , respectively,  $p < 0.05$ ) against the drop of the vessels resistance in the medial cerebral artery ( $3.95 \pm 0.13$  and  $4.41 \pm 0.12$ , respectively,  $p < 0.05$ ). These suggested significant hemodynamic disorders in the «mother-placenta-fetus» system and more intensive antenatal hypoxia as a result of antibody formation stimulation and the change of specific humoral antiviral immunity in pregnant women.

*Key words: pregnancy, uterine arteries, umbilical cord artery, medial cerebral artery of the fetus, latent course and reactivation of chronic cytomegalovirus infection.*

Известно, что латентная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в период беременности диагностируется при обнаружении только иммуноглобулинов класса G к цитомегаловирусу (ЦМВ) на фоне отсут-

ствия других маркеров данной вирусной инфекции, а реактивация хронической ЦМВИ – при выявлении иммуноглобулинов класса М к ЦМВ на фоне иммуноглобулинов G к ЦМВ [9]. Латентное течение и реактивация хронической ЦМВИ у женщин в период гестации часто сопровождается нарушением маточного кровотока [3]. Допплерометрический анализ позволяет оценить влияние изменений противовирусного иммунитета на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровотоки, и, в частности, на кровоснабжение его головного мозга [2, 6, 7]. Однако до настоящего времени не установлен характер изменений сосудистого сопротивления в системе «мать–плацента–плод» при различном иммунном ответе женского организма на ЦМВ в III триместре гестации.

Цель работы – дать доплерометрическую оценку маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока при латентном течении и реактивации хронической ЦМВИ у женщин в III триместре беременности.

### Материалы и методы исследования

Проводилось изучение сосудистого сопротивления в правой и левой маточной артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода в зависимости от гуморального иммунного ответа на ЦМВ у 171 женщины с хронической ЦМВИ на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции (ГВИ) в III триместре гестации, и у 30 – с физиологическим течением беременности в III триместре гестации. Исследования выполнены с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008 г.) и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03.

В зависимости от изменения гуморального противовирусного иммунитета к ЦМВ в парных сыворотках крови, полученных у пациенток при поступлении в стационар и через 12-14 суток выделялись 6 групп женщин.

В группе 1 (контрольной) у 30 беременных в сыворотке крови не выявлялись антитела IgM и антитела IgG к ЦМВ, в то же время определялись антитела IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа (1:200-1:400) с индексом avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%.

В группу 2 (сравнения) вошли 30 пациенток, у которых обнаруживались низкие титры антител IgG к ЦМВ (1:200), не выявлялись антитела IgM к ЦМВ, а индекс avidности IgG к ЦМВ составлял 65-82%. Хроническая ГВИ подтверждалась низким титром антител IgG к ВПГ-1 типа (1:200 и 1:400) при индексе avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%.

Группа 3 (основная) была представлена 30 больными с латентной ЦМВИ, ассоциированной с латентной хронической ГВИ. У пациенток не обнаруживались антитела IgM к ЦМВ, определялись антитела IgG к ЦМВ с титром 1:400-1:400 при индексе avidности IgG к ЦМВ равном 68-75%. У всех диагно-

стировалась хроническая ГВИ с титрами антител IgG к ВПГ-1 типа 1:200 и 1:400 при индексе avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%.

Группу 4 (основную) составили 30 пациенток с острой фазой вирусной инфекции (антитела IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титр антител IgG к ЦМВ 1:400 и 1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%). Латентное течение хронической ГВИ подтверждалось титрами антител IgG к ВПГ-1 типа 1:200 и 1:400 и индексом avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%.

Группа 5 (основная) представлена 40 женщинами с реактивацией хронической ЦМВИ (антитела IgM 1:200-1:400), четырехкратный рост титра антител IgG к ЦМВ (1:200-1:800) и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%. ГВИ протекала в латентной форме (антитела IgG к ВПГ-1 типа 1:200 и 1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%).

Группа 6 (основная) представлена 41 женщиной с реактивацией хронической ЦМВИ (антитела IgM 1:200-1:400), четырехкратный рост титра антител IgG к ЦМВ (1:400-1:1600) и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%. У всех пациенток диагностировалось латентное течение хронической ГВИ (антитела IgG к ВПГ-1 типа 1:200 и 1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ-1 типа более 65%).

Для обнаружения антител IgG и IgM к ЦМВ и ВПГ-1 типа при титровании парных сывороток крови использовались реагенты ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для установления индекса avidности определялась avidность IgG к ЦМВ и ВПГ 1-2 типов в сыворотках крови с помощью наборов реагентов «Вектор ЦМВ – IgG – avidность» и «Вектор ВПГ – IgG – avidность» (Новосибирск).

Изучение сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях, в пуповинной и средней мозговой артериях плода проводилось у женщин при угрозе невынашивания, а также при ультразвуковом скрининге на 32-36 неделях гестации. Допплерометрическое исследование осуществлялось в период снижения тонуса маточной мускулатуры и в период двигательного покоя плода [4, 6, 7] на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония).

Оценка достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилась с помощью непарного критерия Стьюдента, при сравнении частот альтернативного распределения признаков использовали критерий Фишера (ф). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Латентное течение и реактивация хронической ЦМВИ у женщин на 32-36 неделях беременности оказывали неоднотипное влияние на систоло-диастолическое отношение в правой и левой маточной артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии. Из таблицы видно, что в III триместре гестации не выявлялись достоверные различия кривых скоростей кровотока в маточных, пуповинной и средней мозговой артериях между 1 и 2 группами женщин.

Таблица

Допплерометрическая оценка маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока на 32-36 неделях гестации у женщин при латентном течении и реактивации хронической ЦМВИ (M±m)

Кровеносные сосуды	Систолю-диастолическое отношение, отн. ед.					
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа
Правая маточная артерия	2,23±0,06	2,29±0,07 p>0,05	2,45±0,07 p<0,05	2,56±0,11 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	2,85±0,12 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	3,16±0,11 p<0,001 p <sub>3</sub> <0,05
Левая маточная артерия	2,18±0,05	2,23± 0,06 p>0,05	2,40±0,06 p>0,05	2,51±0,11 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	2,80±0,12 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	3,12±0,12 p<0,001 p <sub>3</sub> >0,05
Артерия пуповины	2,75±0,06	2,83±0,06 p>0,05	3,24±0,13 p<0,01	3,80±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	4,02±0,09 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	4,31±0,10 p<0,001 p <sub>3</sub> <0,05
Средняя мозговая артерия	4,87±0,07	4,73±0,09 p>0,05	4,65±0,10 p >0,05	4,41±0,12 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	4,26±0,12 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,01	3,95±0,13 p<0,001 p <sub>3</sub> <0,05

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями 1 группы; p<sub>1</sub> – между показателями 3 и 4 групп; p<sub>2</sub> – между показателями 4 и 5 групп; p<sub>3</sub> – между показателями 4 и 6 групп.

В то же время у пациенток 3 группы в сравнении с 1 группой наблюдалось достоверное повышение сосудистого сопротивления в правой маточной артерии (p<0,05) и в артерии пуповины (p<0,01), что указывало на важную роль специфического иммунного ответа на ЦМВ при латентном течении заболевания в регуляции тонуса кровеносных сосудов фетоплацентарного комплекса [3].

При изучении кровотока у беременных с реактивацией хронической ЦМВИ в зависимости от роста титра антител IgG к ЦМВ в 4, 5 и 6 группах регистрировалась тенденция к увеличению сосудистого сопротивления в правой маточной артерии и в артерии пуповины на фоне падения систолю-диастолического отношения в средней мозговой артерии плода. При этом в шестой группе до 24,4% возрастала частота выявления величины систолю-диастолического отношения в средней мозговой артерии, равной 2,8 усл. ед. и менее (в 4 группе –3,3%, p<sub>ф</sub><0,05), что подтверждало начальную централизацию кровотока у внутриутробного плода [6].

У женщин с реактивацией хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200-1:400, антитела IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%) по сравнению с реактивацией хронической ЦМВИ, подтвержденной у женщин при обнаружении антител IgM к ЦМВ 1:200-400, антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800 и индекса avidности IgG к ЦМВ 56-70%, отсутствовали достоверные изменения величины систолю-диастолического отношения в маточных артериях, в артерии пуповины и в средней мозговой артерии (p<sub>2</sub>>0,05). Реактивация хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200-1:400, антитела IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%) по сравнению с реактивацией хронической

ЦМВИ, подтвержденной у женщин при обнаружении антител IgM к ЦМВ 1:200-400, антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800 и индекса avidности IgG к ЦМВ 56-70%, напротив, приводила к увеличению сосудистого сопротивления в правой маточной артерии, в артерии пуповины на фоне падения величины систолю-диастолического отношения в средней мозговой артерии. Как известно, повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины может быть связано со снижением васкуляризации терминальных ворсин хориона, с повышением периферического сосудистого сопротивления и снижением диастолического кровотока в артерии пуповины [5]. Снижение величины систолю-диастолического отношения в средней мозговой артерии часто отмечается при синдроме задержки развития плода с централизацией фетального кровотока (*brain sparing effect*), который сопровождается снижением тонуса мозговых сосудов и перераспределением крови к жизненно важным органам [4]. Обнаруженное нами у женщин с реактивацией хронической ЦМВИ в III триместре гестации изменение церебрального кровотока плода, по-видимому, может индуцировать гипоксическо-ишемическое поражение центральной нервной системы [1, 8] и отклонения в психомоторном развитии у новорожденных [6].

**Выводы**

1. Латентное течение хронической ЦМВИ (отсутствие антител IgM к ЦМВ и роста титра антител IgG 1:400-1:400 при avidности IgG к ЦМВ равной 68-75%) на фоне латентной ГВИ у женщин в III триместре гестации, по сравнению со здоровыми беременными сопровождается повышением сосудистого сопротивления в правой маточной и в пуповинной артериях, что может быть обусловлено токсическим

влиянием продуктов метаболизма возбудителей, персистирующих в их организме, на эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов.

2. При реактивации хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200-1:400, рост титра антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%), ассоциированной с латентной ГВИ у женщин в III триместре гестации, по сравнению с реактивацией хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200-400, антитела IgG к ЦМВ 1:400-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%), отмечается достоверный рост сосудистого сопротивления в правой маточной артерии и в артерии пуповины, что указывает на развитие более выраженных гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе и внутриутробной гипоксии плода. При этом наблюдается падение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии, которое может быть обусловлено сочетанным прямым и опосредованным негативным влиянием вирусной инфекции на кровеносные сосуды фетального головного мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И., Бессонова Ю.В. Индикаторы перинатального повреждения головного мозга плода и новорожденного // Акуш. и гин. 1997. №2. С.28-33.

2. Состояние маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока в III триместре беременности, осложненной ОРВИ, пиелонефритом и ОПГ-гестозом / И.Н.Гориков [и др.] // Дальневост. мед. журн. 1996. №2. С.51-52.

3. Гориков И.Н. Изменение кровотока в маточных артериях и экоструктуры хориона при хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин в I триместре беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.47. С.77-81.

4. Ковалев В.В., Цыбьян П.Б. Патологические основы ультразвукового мониторинга состояния плода при синдроме задержки его развития // Акуш. и гин. 2010. №1. С.11-15.

5. Допплерометрия как основной метод в оценке системы мать-плацента-плод у беременных с гипертензивным синдромом / О.В.Макаров [и др.] // Акуш. и

гин. 2009. №4. С.3-6.

6. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей / А.Н.Стрижаков [и др.] // Акуш. и гин. 2003. №1. С.11-16.

7. Титченко Л.Н., Власова Е.Е., Чечнева М.А. Значение комплексного доплерометрического изучения маточно-плодово-плацентарного кровообращения в оценке внутриутробного состояния плода // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 2000. №1. С.18-21.

8. Особенности клинической картины при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей в зависимости от функционального состояния гипопизарно-надпочечниковой системы / Н.И.Пенкина [и др.] // Педиатрия. 1995. №3. С.36-38.

9. Чешик С.Г., Мальшева Н.А., Досев С.Д. Цитомегаловирусная инфекция у рожениц и внутриутробное инфицирование плода // Педиатрия. 1995. №3. С.33-36.

#### REFERENCES

1. Barashnev Yu.I., Bessonova Yu.V. *Akusherstvo i ginekologiya* 1997; 2:28-33.

2. Gorikov I.N., Voskoboynikova O.R., Mirlas M.F., Yarovoy A.A. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 1996; 2:51-52.

3. Gorikov I.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 47:77-81.

4. Kovalev V.V., Tsyv'yan P.B. *Akusherstvo i ginekologiya* 2010; 1:11-15.

5. Makarov O.V., Volkova E.V., Kozlov P.V., Ponimanskaya M.A. *Akusherstvo i ginekologiya* 2009; 4:3-6.

6. Strizhakov A.N., Musaev Z.M., Timokhina T.F., Naumchik B.I., Budantsev A.V. *Akusherstvo i ginekologiya* 2003; 1:11-16.

7. Titchenko L.N., Vlasova E.E., Chechneva M.A. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov* 2000; 1:18-21.

8. Penkina N.I., Kovalenko T.V., Myakisheva L.S., Trusov V.V. *Pediatriya* 1995; 3:36-38.

9. Cheshik S.G., Malysheva N.A., Dosev S.D. *Pediatriya* 1995; 3:33-36.

Поступила 24.01.2014

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru