

УДК 612.1:618.3:616.523

И.А.Андриевская

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МИКРОБИЦИДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ***ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

С целью изучения гормонального статуса, проведено обследование беременных, больных герпесвирусной инфекцией. Установлено, что при обострении хронической герпес-вирусной инфекции, на фоне повышенного содержания серотонина в крови происходит снижение уровня прогестерона, эстрадиола, пролактина, с одновременным нарастанием уровня кортизола. Отмечаются нарушения в состоянии гормонов щитовидной железы у беременных при наличии признаков заболевания. Данные изменения удерживаются на протяжении всего периода гестации и приводят к стойким нарушениям в системе мать-плацента-плод.

SUMMARY

I.A.Andrievskaya

**HORMONAL AND MICROBIAL ALTERATIONS
IN PREGNANT WOMEN WITH HERPES-VIRUS
INFECTION**

We examined pregnant women with herpes-virus infection to study hormonal status. We found that in patients with acute herpes-virus infection with increased serotonin content in blood there is decrease in progesterone, estradiol and prolactin content accompanied by increased level of cortisol. In patients with herpes-virus infection thyroid hormones suffer. These alterations persist during the whole gestation period and lead to sustainable disturbances in system "mother-placenta-fetus."

В настоящее время общепризнанно, что вирусные инфекции, перенесенные во время беременности, приводят к многообразным повреждениям плода и являются одной из причин перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных [2, 10]. Выраженность и характер нарушений у плода и новорожденного зависят не только от вида возбудителя, его вирулентности, путей проникновения, тропизма к плаценте, органам и тканям плода [3, 6, 7, 9], но и от иммунного, гормонального статуса беременной, микробицидных взаимоотношений, срока гестации, определяющего иммунореактивность плода, состояния фетоплацентарного комплекса в целом [4, 13]. При физиологически протекающей беременности происходит перестройка всего организма, особенно функциональной активности желез внутренней секреции. В норме у женщин, с нормально протекающей бере-

менностью, происходит повышение уровней следующих гормонов: кортизола, тестостерона, эстрадиола, прогестерона и лютеинизирующего, наиболее выраженное к концу беременности [11]. В первом, втором и третьем триместрах происходит постепенное снижение фолликулостимулирующего гормона. Отмечено повышение перед родами продукции глюкокортикоидов и снижение секреции гормонов щитовидной железы [5].

Осложнению беременности и развитию патологии у плода способствуют нарушения, происходящие с синтезом гормонов, биогенных аминов и антимикробной миелопероксидазной системой. При изменении концентрации половых гормонов у беременных нарушается характер маточно-плацентарного кровотока [4, 12]. Происходят морфофункциональные изменения плаценты [8], ведущие к развитию фетоплацентарной недостаточности и патологии плода. В литературе имеются сведения, показывающие, что снижение концентрации эстрадиола, прогестерона, плацентарного лактогена при одновременном повышении α -фетопротеина приводят к отмиранию плода, его антенатальной гибели [1, 15]. Изменения активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов приводят к гормональной дисфункции щитовидной железы. Данное обстоятельство повышает риск невынашивания, мертворождения, задержки роста плода, врожденных пороков развития.

Несмотря на многогранность и широту исследований, многие процессы остаются недостаточно изученными и необъяснимыми. Поэтому целью данной работы явилось изучение микробицидных и гормональных изменений, происходящих в организме беременных инфицированных вирусом герпеса.

Материалы и методы

На базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН было обследовано 82 беременных, из них 52 – с обострением хронической герпес-вирусной инфекции (ХГВИ) и 30 беременных с латентным течением заболевания с учетом титров антител к вирусу простого герпеса. В зависимости от тяжести клинических проявлений, больные были разделены на три группы. Первая группа – беременные, перенесшие обострение ХГВИ в I триместре (n=22). Вторая – беременные с обострением ХГВИ во II триместре (n=18) и третья – с обострением в III триместре (n=12). Беременные женщины с латентным течением ХГВИ составили контрольную группу.

Лечение в I триместре проводилось традиционным методом, во II – иммуноглобулином с титром антител к вирусу простого герпеса, в III – «Вифероном-2» (Москва, ЗАО «РКБ»). Оценку показателей гормональной активности фетоплацентарной (ФПС) системы беременных, выполняли на основе полученных величин содержания в сыворотке крови обследованных пациенток пролактина, кортизола, эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄). Уровень указанных гормонов определяли хемилюминисцентным анализом на приборе «ACS:180 PLUS» (Ciba Corning Diagnostics Corp.) и методом иммуноферментного анализа. Математическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере. Достоверность различия определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Как отмечалось, различными авторами вирусы семейства Herpesviridae проявляют свою активность либо при неблагоприятных условиях окружающей среды, оказывающих воздействие на организм, либо при нарушении гомеостаза организма – носителя вирусной инфекции. Беременность является сильным фактором, влияющим на всю систему нейрогуморальной системы женского организма.

В 30% случаев по нашим наблюдениям обострение герпесной инфекции наблюдается в первые недели беременности. У женщин, имеющих беременность впервые, вспышка герпесной инфекции протекает бурно, сопровождаясь высоким титром антител (от 1:6400 до 1:12800). В 50% случаев вспышка герпесной инфекции, начавшаяся на 8-10 неделе беременности при титре антител 1:6400 в последующем раз-

вивается выработкой к 20 неделе беременности антител до 1:12800.

Поскольку основным сосредоточением вируса герпеса являются нервные центры головного мозга (гипотоламо-гипофизарная область) и нервные ганглии спинного мозга, то при его активации происходит поражение нервных структур и механизмов нейрогуморальной регуляции, затрагивая при этом основные зоны выработки биогенноактивных веществ (серотонин), нарушая взаимоотношение между гипоталамусом и надпочечниками (синтез катехоламинов) и выработкой гистамина (эозинофилы).

Отмечалось, что при не осложненном течении беременности с увеличением срока гестации происходило нарастание показателей серотонина, гистамина, моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы (ДАО) в крови (табл.). В среднем содержание серотонина и гистамина составило 0,084±0,022 и 0,055±0,027 мкг/мл, соответственно. Активность ферментов находилась в следующих пределах: МАО – 11,417±2,48 мкг/мл/ч, ДАО – 12,79±2,52 мкг/мл/ч. Необходимо отметить, что сформировавшиеся изменения в функциональной активности данных систем соответствуют нормальным физиологическим взаимоотношениям в организме беременной, когда факторы образования и освобождения из связанной, неактивной формы, уравниваются факторами расщепления и связывания. Постепенное повышение уровня серотонина и гистамина во внутренней среде, компенсируется активацией ДАО и МАО.

При обострении герпес-вирусной инфекции организм беременной независимо от этапа (триместра) бурно реагирует на это состояние, вырабатывая и выбрасывая в периферическую кровь большое коли-

Таблица

Состояние моноаминэргической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем у беременных, инфицированных вирусом герпеса

Показатели	I триместр		II триместр		III триместр	
	обострение	контроль	обострение	контроль	обострение	контроль
Серотонин, мкг/мл	0,2±0,031***	0,075±0,01***	0,21±0,014***	0,083±0,01***	0,23±0,015***	0,093±0,01***
Гистамин, мкг/мл	0,044±0,004**	0,03±0,012**	0,08±0,02***	0,05±0,004***	0,16±0,09***	0,068±0,01***
МАО, мкг/мл/ч	8,0±0,51***	10,46±0,21***	3,96±0,73***	11,34±0,30***	3,38±0,037***	12,45±0,59***
ДАО, мкг/мл/ч	6,38±0,70***	11,8±0,3***	5,4±0,96***	12,76±0,26***	3,62±0,015***	13,83±0,25***
Эстрадиол, пмоль/л	20589,9±203,1	20706,6±116,7	27192,2±852,2	27703,1±0,12	27800,8±240,6	31000,0±596,2
Прогестерон, нмоль/л	14,16±1,9	20,99±2,33	15,45±2,12	27,82±5,85	30,94±9,33	37,44±12,13
Пролактин, мМЕд/л	497,4±11,0**	1491,1±18,6**	872,9±145,6**	2486,3±39,5**	972,4±183,3**	3736,2±52,1**
Кортизол, нмоль/л	1434,8±13,6**	636,3±11,2**	1343,7±50,0**	725,2±11,2**	1251,4±38,2**	730,4±9,04**
ТТГ, мМЕд/л	0,89±0,12	0,88±0,04	0,82±0,08	1,04±0,08	0,95±0,14	0,96±0,06
Т ₃ , нг/мл	3,63±0,17**	2,14±0,3**	3,52±0,23**	2,27±0,2**	3,35±0,25**	2,56±0,13**
Т ₄ , нг/мл	120,6±17,6***	59,7±10,2***	107,8±13,7***	77,7±13,7***	118,7±11,9***	88,3±7,6***

Примечание: достоверность различия по сравнению с контролем ** – p<0,01, *** – p<0,001.

чество серотонина, высокий уровень которого сохраняется на всем протяжении беременности, вплоть до родов. В среднем эта цифра колеблется от 0,2 до $0,23 \pm 0,015$ мкг/мл. Регистрируемое значительное повышение уровня биогенных аминов (БА) в периферической крови приводит к развитию различных патологий течения беременности и сопровождается значительным снижением реактивности организма вплоть до срыва сформировавшихся адаптационных реакций. Отмечаются нарушения и в антиоксидантной системе. Возникающие в процессе перекисного окисления липидов токсичные продукты метаболизма оказывают повреждающее действие не только на липиды, но и на белки клеточных мембран, приводя к развитию ферментативной и гормональной недостаточности плаценты. Нарушения липидного и белкового обмена существенно изменяют иммунные реакции, синтез гормонов и биогенных аминов.

В I триместре как мы отмечали, организм сильнее реагирует на инфекцию, особенно у первородящих, поэтому защитные реакции у них проявляются сильнее. В периферической крови у беременных в I триместре при обострении герпеса отмечается высокий уровень MAO ($8,0 \pm 0,51$ мкг/мл/ч). В последующем эти показатели снижаются (во II триместре до $3,96 \pm 0,73$ мкг/мл/ч; а в III – $3,38 \pm 0,037$ мкг/мл/ч). В целом все же активность MAO при герпесе подавляется на всех этапах беременности, что отчетливо видно при сопоставлении ее с контрольными исследованиями. Поскольку в кровь MAO и ДАО поступает из децидуальной ткани плаценты, то измеряемый в плазме уровень ферментов отражает рост и развитие плацентарной ткани.

Таким образом, можно заключить, что MAO плаценты человека, участвуя в деградации серотонина, вызывающего сокращение гладкой мускулатуры и отторжение плаценты, поддерживает уровень амина в пределах физиологической нормы, что имеет значение для оптимальной продолжительности беременности.

При оценке состояния беременных с ХГВИ необходимо учитывать участие гормонального звена в реализации эффекта серотонина на иммуногенез. Параллельно с изменениями, происходящими в обмене аминов и системах их инактивации, обнаруживаемыми в периферической крови и тканях плаценты, при обострении герпеса, наблюдаются нарушения гормональной функции фетоплацентарной и антимикробной миелопероксидазной систем. Активность последней во многом определяет функционирование щитовидной железы во время беременности.

Нами выявлено, что на фоне обострения герпес-вирусной инфекции и повышенного уровня серотонина в крови у беременных, страдающих ХГВИ, прослеживается тенденция к снижению показателей половых, плацентарных и повышению уровня глюкокортикоидных гормонов. Повышение кортизола в крови у беременных в стадии обострения происходит в 2-2,5 раза (табл.). В данном случае имеет место гиперкортизолемиа, развивающаяся при повышенной концентрации кортизола, серотонина и сопровождается активацией системы гипофиз-надпочечники при

обострении герпеса. Данный процесс находится в прямой зависимости от состояния моноаминэргической системы мозга и наоборот.

Во время беременности, осложненной герпесом, изменяется не только уровень кортизола, но и половых стероидов (эстрадиола и прогестерона), пролактина и гормонов тиреоидного ряда.

По нашим данным, в I триместре при отсутствии признаков ХГВИ уровень эстрадиола составил $20706,66 \pm 116,70$ пмоль/л. В последующие недели его количество увеличивалось и достигало пика к концу III триместра. Изучение изменения содержания эстрадиола в крови при обострении ХГВИ показало, что уровень этого гормона снизился в I триместре в среднем до $20589,96 \pm 203,05$ пмоль/л, во II – $27192,24 \pm 8522,46$ пмоль/л и в III – $27800,84 \pm 240,548$ пмоль/л.

Уровень прогестерона в крови у беременных с обострением заболевания равнялся в I триместре $14,16 \pm 1,9$ нмоль/л, во II и III – $15,45 \pm 2,12$ и $30,94 \pm 9,33$ нмоль/л, соответственно. У беременных с латентным течением ХГВИ установлено постепенное повышение содержания прогестерона. В I триместре показатели достигали значения $20,99 \pm 2,33$ нмоль/л, во II – $27,82 \pm 5,85$ нмоль/л и в III триместре $37,44 \pm 12,13$ нмоль/л.

Поскольку серотонин является одним из посредников действия эстрогенов, то нарушения синтеза половых стероидов, снижение их показателей в периферической крови, находятся в прямой зависимости от состояния моноаминэргической системы головного мозга. Изменения в обмене аминов приводят к состоянию гипофункции ФПС.

Не менее важна роль и пролактина в развитии осложнений течения беременности. При латентном течении заболевания (контроль) наблюдалось достоверное нарастание уровня пролактина. Обострение герпеса, ведущее к нарушению связей гипоталамуса и гипофиза, из-за которых не понижается уровень кортизола [14] и серотонина, снижает экспрессию пролактина в организме беременной. Данное высказывание подтверждается нашими и литературными данными. В I триместре у беременных на фоне вспышки герпеса содержание пролактина в крови снизилось до $497,4 \pm 110,2$ мМЕд/л, во II – $872,9 \pm 145,6$ мМЕд/л и в III – $972,4 \pm 183,3$ мМЕд/л.

Течение и исход беременности во многом определялся характером функционирования щитовидной железы при герпес-вирусной инфекции. Явление тиреоидита, происходит не только вследствие снижения уровня эстрадиола, который влияет на содержание основного транспортного протеина – тироксинсвязывающего глобулина [16], но и за счет нарушения микробицидных процессов в организме беременных. Противои инфекционная защита, выполняемая системой нейтрофильного фагоцитоза, развивается на фоне мощной миелопероксидазной системы, антибактериальное действие которой проявляется в присутствии таких галогенов как йод и хлор. Имеются данные о том, что недостаток йода в организме приводит к снижению фагоцитарной активности гранулоцитов. Нами установлено, что при ХГВИ в организме бере-

менных после иммунной коррекции фагоцитарная активность и активность миелопероксидазы достоверно повышаются. Параллельно с изменениями миелопероксидазной активности, обнаруживаемой в нейтрофилах крови, нарушается функционирование щитовидной железы. Во время вспышки герпесной инфекции (1:6400-1:12800) происходит повышение уровней T_3 , T_4 при значениях ТТГ, соответствующим нормальным физиологическим значениям у беременных. Концентрация последнего постепенно увеличивается в ходе беременности и составляет в I триместре при обострении заболевания $0,89 \pm 0,12$ мМЕ/л, во II триместре – $0,82 \pm 0,08$ мМЕ/л и в III триместре – $0,95 \pm 0,06$ мМЕ/л. При отсутствии признаков заболевания показатели активности ТТГ мало отличались от значений острого периода заболевания. Показатели T_3 и T_4 при обострении ХГВИ были значительно повышены. В первом триместре уровень T_3 определялся в пределах $3,63 \pm 0,17$ нг/мл, во втором триместре – $3,52 \pm 0,23$ нг/мл, в третьем – $3,35 \pm 0,25$ нг/мл; T_4 – $120,6 \pm 17,7$ нг/мл, $107,7 \pm 13,7$ нг/мл и $118,7 \pm 11,9$ нг/мл соответственно, в I, II и III триместрах. Если признаки заболевания не проявлялись в течение беременности, то показатели тиреоидных гормонов имели более низкие значения, чем при обострении ХГВИ. Таким образом, прогрессирование дисфункции щитовидной железы по нашим данным сопровождается гормональными, микробицидными нарушениями и изменениями состояния биогенных аминов в периферической крови при ХГВИ у беременных.

Результаты исследования при латентном течении герпес-вирусной инфекции показали, что характерной особенностью является постепенное повышение уровня кортизола, пролактина, эстрадиола, прогестерона. При обострении ХГВИ происходило снижение активности гипоталамо-гипофизарной системы, при активации деятельности надпочечников.

Таким образом, в период обострения ХГВИ имеет место нарушение состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. Гормональная дисфункция фетоплацентарной системы, возникшая на фоне нарушения состояния серотонинергической системы, приводит к развитию стойких нарушений в системе мать-плацента-плод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности.-Новосибирск, 1997.-506 с.
2. Вирусемия при внутриутробной гипотрофии у новорожденных/В.В.Ритова, Г.К.Светлова, Г.М.Кожеевникова, Н.М.Трофимов//Педиатрия.-1977.-№5.-С.7-12.
3. Коломиец А.Г. Диагностика, профилактика неблагоприятного влияния герпетической инфекции

на течение беременности, плод и новорожденного: Методические рекомендации.-Минск, 1992.-28 с.

4. Гормоны адаптивно-метаболического действия в родах у женщин, перенесших во время беременности неспецифические заболевания органов дыхания/М.Т.Луценко, А.Б.Пирогов, Л.Г.Нахамчен, Н.В.Судакова//Дальневосточный медицинский журнал.-1997.-№ 2.-С. 24-27.

5. Манушарова Р.А., Славнов В.Н., Демченко В.Н. Уровень кортикотропина, кортизола, пролактина, гонадотропинов и половых стероидов в крови женщин с нормально протекающей беременностью// Врачебное дело.-1988.-№ 1.-С. 62-64.

6. Мельникова В.Ф., Шастина Г.В., Михайлова Л.Е. О микоплазменном плацентите//Архив патологии.-1984.-Т.46, №3.-С.56-65.

7. Плацента при герпесе/Мельникова В.Ф., Цинзерлинг А.В., Михайлова Л.Е. и др.//Там же.-№10.-С.151-158.

8. Мельникова В.Ф., Аксенов О.А. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера//Архив патологии.-1993.-Т.55, №5.-С.78-81.

9. Мукашева Г.К. Значение различных внутриутробных вирусных инфекций в развитии патологии плода и новорожденного ребенка: Автореф. дис... канд. мед. наук.-М., 1995.-26 с.

10. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода/Сидорова И.С, Макаров О.И., Матвиенко П.А. и др.//Рос. вест. перинатологии и педиатрии.-2000.-№2.-С.5-8.

11. Содержание некоторых гормонов в крови беременных, родильниц и в грудном молоке в первые дни лактации/Травянка Т.Д., Яковлев А.А., Новикова Н.П. и др.//Вопр. охраны материнства и детства.-1988.-№ 8.-С.60-62.

12. Синельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания//Рус. мед. журн.-2001.-Т.9, №19.-С.817-819.

13. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции.-Екатеринбург, 1999.-381 с.

14. Low birthweight and raised plasma cortisol concentrations in adult life: Abstr. 16th Jt Meet. Brit. Endocrine Soc., Harrogate, 7-10 Apr., 1997/Phillips D.I., Barker D.J.P., Fall C.H.D. et al.//J. Endocrinol.-1997.-Vol.152.-P 44.

15. Amniotic fluid alpha fetoprotein (AFAFP) and maternal serum alpha fetoprotein (MSAFP) in abdominal pregnancies: Correlation with extent and site of placental implication and clinical implications/Shumway J.B., Greenspoon J.S., Khouzami A.N. et al.//J. Maternal-Fetal. Med.-1996.-Vol.5, №3.-P.120-123.

16. Wenzel K.W. Disturbances of thyroid function tests by drugs//Acta Med. Austr.-1996.-Vol.23, №1-2.-P.57-60.

