

ИЗМЕНЕНИЕ КРОВОТОКА В МАТОЧНЫХ АРТЕРИЯХ И ЭХОСТРУКТУРЫ ХОРИОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ

С целью изучения изменений кровотока и эхоструктуры хориона при цитомегаловирусной инфекции у женщин в I триместре беременности проведено обследование 150 беременных с латентным течением и активацией хронической цитомегаловирусной инфекции на фоне латентной хронической герпетической инфекции (вирус простого герпеса 1 типа), включенных в основную группу, и 48 женщин с физиологическим течением беременности, у которых при иммуноферментном анализе не определялись специфические IgG и IgM к цитомегаловирусу (контрольная группа). Установлено, что у женщин с активацией хронической цитомегаловирусной инфекции, подтвержденной обнаружением специфических IgM к цитомегаловирусу и титра специфических IgG к цитомегаловирусной инфекции (1:400-1:600) по сравнению с контролем отмечается увеличение сосудистого сопротивления в маточных артериях, а также частота обнаружения гипертонуса матки, утолщения, истончения и низкой локализации хориона, ретроплацентарной гематомы, деформации плодного яйца и замершей беременности. У пациенток с активацией хронической цитомегаловирусной инфекции (наличие IgM к цитомегаловирусу и 4-кратный рост IgG к цитомегаловирусу 1:200-1:800) по сравнению с женщинами, у которых диагностируется активация хронической цитомегаловирусной инфекции (наличие IgM при отсутствии 4-кратного роста IgG к цитомегаловирусу) отмечаются более высокие показатели систоло-диастолического отношения в правой и левой маточных артериях, а также чаще регистрируется истончение хориона и замершая беременность.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, маточные артерии, кровоток, плацента.

SUMMARY

CHANGE OF BLOOD FLOW IN UTERINE ARTERIES AND CHORION ECHOSTRUCTURE AT CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN WOMEN IN THE FIRST 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

To study the changes in the blood flow and chorion echostructure at cytomegalovirus infection in women in the I trimester of pregnancy there were examined 150 pregnant women with latent course and activation of chronic cytomegalovirus infection against latent chronic herpetic infection (virus of the simple herpes of I type) (the main group) and 48 women with physiologic course of pregnancy who under immune-enzyme analysis did not have specific IgG and IgM to cytomegalovirus (the control group). It was found out that the women with activation of chronic cytomegalovirus infection which was confirmed by detection of specific IgM to cytomegalovirus and of titer of specific IgG to cytomegalovirus infection (1:400-1:600) in comparison with the control group had an increase of the vessel resistance in the uterine arteries as well as of the frequency of detection of uterus hypertonus, the thickening, the thinning and low localization of chorion, retroplacental hematoma, deformation of fetal ovum and dead pregnancy. The patients with activation of chronic cytomegalovirus infection (the presence of IgM to cytomegalovirus and 4 times growth of IgG to cytomegalovirus 1:200-1:800) in comparison with the women with activation of chronic cytomegalovirus infection (the presence of IgM at the absence of 4 times growth of IgG to cytomegalovirus) have higher parameters of systole-diastolic correlation in the right and left uterine arteries as well as more frequent chorion thinning and dead pregnancy.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, chorion, uterine arteries, blood flow, placenta.

Известно, что в период беременности серопозитивными по отношению к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) являются 50-88% женщин, а специфические IgM выявляются в 7-8% наблюдений [7]. Несмотря на известную роль ЦМВИ в поражении ворсинчатого хориона плаценты [4] до настоящего времени не установлены изменения кровотока в маточных артериях у женщин на ранних сроках гестации в зависимости от активности инфекционного процесса и уровня специфических антител к цитомегаловирусу (ЦМВ).

Цель исследования – изучить изменения кровотока и эхоструктуру хориона при ЦМВИ у женщин в I триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 198 женщин на базе научной лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких» и отделения акушерского патологии беременности кли-

ники ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, гинекологического отделения №1 и №2 городской клинической больницы г. Благовещенска и гинекологического отделения Амурской областной клинической больницы. Исследования осуществлялись с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №266 от 19.06.03 МЗ и СР РФ. При проведении настоящей работы в обследуемый контингент не входили беременные с ревматизмом и аутоиммунными заболеваниями (гепатит), имеющие антитела, способные запускать перекрестные реакции с антителами к ЦМВ, а также с экстрагенитальной патологией, сопровождающейся развитием аутоиммунного процесса, характеризующейся дыхательной, сердечно-сосудистой или почечной недостаточностью. В каждом наблюдении серологически исключались вирусы респираторной группы (парагрипп-1-3 типа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус), грипп А(Н3N2), А(Н1N1) и грипп В, а также иммуноферментные маркеры других TORCH-инфекций.

Все пациентки были разделены на 5 групп. Группа 1 (контрольная) была представлена 48 женщинами с физиологическим течением беременности, у которых при иммуноферментном анализе не определялись специфические IgG и IgM к ЦМВ. При этом в сыворотке крови выявлялись антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа при титре IgG 1:200-1:400 и отсутствии их роста в динамике исследования. Авидность IgG к ВПГ 1 типа составляла более 65%;

Во 2 группу вошли 30 пациенток с низким титром IgG к ЦМВ и ВПГ 1 типа (1:200 и 1:200-1:400, соответственно) без изменения титра антител в парных сыворотках, авидность IgG к ЦМВ составляла 65-82%, к ВПГ 1 типа – более 65%.

В 3 группе было 32 женщины с латентной хронической ЦМВИ, ассоциированной с латентной герпесвирусной инфекцией, обусловленной ВПГ 1 типа (титр IgG к ЦМВ – 1:400, к ВПГ 1 типа – 1:400-600 без роста титра антител при динамическом наблюдении). Индекс авидности IgG к ЦМВ составлял 68-75%, к ВПГ 1 типа – более 65%.

В 4 группу вошли 43 пациентки с активацией хронической ЦМВИ (титр IgM к ЦМВ – 1:200-1:400, IgG – 400-800 при отсутствии 4-кратного роста титра антител) на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции (IgG к ВПГ 1 типа с титром 1:400-1:800). Индекс авидности IgG к ЦМВ составлял 56-70%, к ВПГ 1 типа – более 65%.

Группа 5 была сформирована из 45 женщин с обострением хронической ЦМВИ (IgM к ЦМВ – 1:1:200-1:400 с 4-кратным ростом титра антител (IgG к ЦМВ – 1:200-1:800) на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции (IgG к ВПГ 1 типа с титром 1:400-1:800). Индекс авидности IgG к ЦМВ составлял 38-50%, к ВПГ 1 типа – более 65%.

Обнаружение типоспецифических IgG и IgM к

ЦМВ и ВПГ-1 типа, их титрование в парных сыворотках крови (полученных при первом обследовании и через 12-14 дней) осуществлялось с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для вычисления индекса авидности IgG к ЦМВ и ВПГ 1 типа в сыворотке крови использовались наборы реагентов «Вектор ЦМВ – IgG – авидность» и «Вектор ВПГ – IgG – авидность» (Новосибирск). Для подтверждения возможной длительности течения ЦМВИ у беременных использовались следующие критерии: первичное инфицирование в течение первых 3 месяцев диагностировалось при индексе авидности, не превышающем 30%, инфицирование в течение 5 месяцев – до 50%, а реинфицирование или реактивация наблюдалась при индексе авидности до 100%.

Оценка величины систоло-диастолического отношения и ультразвуковой картины матки и ворсинчатого хориона проводилась на аппарате Aloka SSD-1700 (Япония). Обращалось внимание на локализацию, повышение эхогенности, утолщение и истончение хориона, а также на признаки угрозы прерывания беременности в ранние сроки (гипертонус матки, деформацию плодного яйца, формирование ретрохориальной гематомы) [6].

Достоверность различий значений сравниваемых параметров между разными выборками определялась с помощью непарного t-критерия Стьюдента, сравнение частот альтернативного распределения признаков проводилось с использованием критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и их обсуждение

На ранних сроках гестации оптимальные условия развития эмбриона обеспечиваются достаточным кровоснабжением матки и зоны инвазии трофобласта. На 8-11 неделях беременности у женщин во 2 группе по сравнению с контролем не отмечается достоверных изменений сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях. В то же время у пациенток 3 группы с латентной хронической ЦМВИ по сравнению с женщинами 1 группы наблюдается тенденция увеличения систоло-диастолического отношения, которая не достигает степени статистической значимости (табл. 1).

Активация хронической ЦМВИ, подтвержденная обнаружением IgM к ЦМВ с титром 1:200-1:400 и IgG к ЦМВ с титром 1:400-1:800, по сравнению со здоровыми женщинами сопровождается достоверным увеличением сосудистого сопротивления в артериях матки. При этом величина систоло-диастолического отношения в правой и левой маточных артериях у пациенток 4 группы достоверно ниже по сравнению с таковой у женщин в 5 группе, у которых при иммуноферментном анализе в сыворотке крови регистрировались не только IgM к ЦМВ, но и рост титра антител класса G к ЦМВ 1:200-1:800 (табл. 1).

Ультразвуковой анализ системы «матка-хорион» на 8-11 неделях беременности, осложненной хронической ЦМВИ, показал неоднотипный характер её изменений в исследуемых группах. Так, у пациенток с латентным

течением хронической ЦМВИ отмечалась тенденция к увеличению частоты утолщения и истончения хориона, а также гипертонуса матки и предлежания хориона, которая не достигала степени статистической значимости (табл. 2, 3). В то же время у женщин 3 группы обнару-

живались ультразвуковые признаки деформации плодного яйца (у 12,5%), ретрохориальной гематомы (у 6,3%) и замершей беременности (у 3,1%), которые отсутствовали в 1 и 2 группах.

Таблица 1

Допплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях на 8-11 неделях гестации у женщин с различным титром антител к ЦМВИ ($M \pm m$)

Маточные артерии	Систола-диастолическое отношение, усл. ед.				
	Исследуемые группы				
	1	2	3	4	5
Правая	2,92±0,03	2,94±0,04 $p > 0,05$	2,99±0,03 $p > 0,05$	3,11±0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	3,19±0,03 $p < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Левая	2,90±0,03	2,92±0,03 $p > 0,05$	2,96±0,03 $p > 0,05$	3,08±0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	3,17±0,02 $p < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p – степень достоверности различия (по t -критерию Стьюдента) с показателями 1 группы, p_1 – то же с показателями 3 группы; p_2 – то же с показателями 4 группы.

Таблица 2

Частота визуализации ультразвуковых признаков утолщения и истончения хориона на 8-11 неделях беременности у женщин с различным титром антител к ЦМВИ (абс/%)

Показатели	Исследуемые группы				
	1	2	3	4	5
Утолщение хориона	3 (6,3%)	3 (10,0%) $p_{\Phi} > 0,05$	5 (15,6%) $p_{\Phi} > 0,05$	8 (18,6%) $p_{\Phi} > 0,05$ $p_{\Phi 1} > 0,05$	11 (24,4%) $p_{\Phi} < 0,05$ $p_{\Phi 2} > 0,05$
Истончение хориона	2 (4,2%)	1 (3,3%) $p_{\Phi} > 0,05$	3 (9,4%) $p_{\Phi} > 0,05$	3 (6,9%) $p_{\Phi} > 0,05$ $p_{\Phi 1} > 0,05$	14 (29,8%) $p_{\Phi} < 0,05$ $p_{\Phi 2} < 0,05$

Примечание: здесь и в следующей таблице p_{Φ} – степень достоверности различия (по критерию Фишера) с показателями 1 группы; $p_{\Phi 1}$ – то же с показателями 3 группы; $p_{\Phi 2}$ – то же с показателями 4 группы.

Таблица 3

Показатели ультразвукового исследования у женщин с различным титром антител к ЦМВИ на 8-11 неделях беременности (абс/%)

Показатели	Исследуемые группы				
	1	2	3	4	5
Гипертонус матки	1 (2,1%)	1 (3,3%) $p_{\Phi} > 0,05$	5 (15,6%) $p_{\Phi} > 0,05$	9 (20,9%) $p_{\Phi} < 0,05$ $p_{\Phi 1} > 0,05$	12 (26,7%) $p_{\Phi} < 0,05$ $p_{\Phi 2} > 0,05$
Предлежание хориона	1 (2,1%)	2 (6,7%) $p_{\Phi} > 0,05$	2 (6,3%) $p_{\Phi} > 0,05$	8 (18,6%) $p_{\Phi} < 0,05$ $p_{\Phi 1} > 0,05$	8 (17,8%) $p_{\Phi} < 0,05$ $p_{\Phi 2} > 0,05$
Деформация плодного яйца	0	0	4 (12,5%)	6 (13,9%) $p_{\Phi 1} > 0,05$	7 (15,6%) $p_{\Phi 2} > 0,05$
Ретрохориальная гематома	0	0	2 (6,3%)	5 (11,6%) $p_{\Phi 1} > 0,05$	6 (13,3%) $p_{\Phi 2} > 0,05$
Замершая беременность	0	0	1 (3,1%)	2 (4,7%)	12 (26,7%) $p_{\Phi 2} < 0,05$

Активация хронической ЦМВИ (IgM к ЦМВ 1:200-1:400 и IgG к ЦМВ 1:400-1:600) по сравнению с контролем сопровождалась достоверным увеличением частоты визуализации повышения тонуса матки и низкой локализации хориона. При активации хронической ЦМВИ с титром IgM 1:200-1:400 и 4-кратным ростом титра IgG – 1:200-1:800, по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности, достоверно возрастала частота выявления утолщения хориона (24,4%, $p_{фз} < 0,05$), а в сравнении с эхографическими показателями пациенток, имеющих активность инфекционного процесса (IgM к ЦМВ 1:200-1:400 и IgG – 1:400-1:600) – истончения хориона и замершей беременности (табл. 2, 3). Вышеуказанные ультразвуковые параметры подтверждают первостепенную роль агрессивности вирусной инфекции в нарушении формирования ворсинчатого хориона [4].

Таким образом, обнаруженная нами зависимость между степенью активности инфекционного процесса при хронической ЦМВИ у беременных и показателями системы «матка-хорион» указывает на значимую роль токсического влияния возбудителя на развитие первичной плацентарной недостаточности. Последняя, по мнению В.В.Шальнева [8], характеризуется отставанием процессов гестационной перестройки спиральных артерий от возрастающего в период беременности притока крови в сосуды маточно-хориальной области, ростом давления в спиральных артериях и в других артериальных сосудах матки, что индуцирует их стойкий спазм в результате повышения базального тонуса гладкомышечных клеточных элементов. На фоне морфофункциональной перестройки сосудов снижается приток крови в маточно-хориальную область, который зависит от степени недостаточности гестационных преобразований спиральных артерий и рассматривается как «охранный механизм», защищающий маточно-хориальную зону от избыточного подъема давления в спиральных артериях, а ворсинчатый хорион – от прогрессирующей отслойки. По-видимому, «охранный механизм» регулирует приток крови в маточно-хориальную область посредством её частичного сброса через артериовенозные шунты в вены матки. При этом наблюдается взаимосвязь сосудистого сопротивления в маточных артериях и васкуляризации ворсин хориона, что подтверждает обнаружение прямой корреляционной связи между величиной индекса резистентности в маточных артериях и количеством мелких бессосудистых ворсин хориона. Первичная плацентарная недостаточность при активации хронической ЦМВИ, подтвержденная визуализацией ретрохориальной гематомы, может нарушать «охранный механизм» и приводить к замершей беременности. В патогенезе недостаточности провизорного органа важную роль может играть прямое токсическое влияние возбудителя на сосуды матки и ворсинчатого хориона. Первостепенное значение имеет контакт эндотоксина с эндотелием кровеносных сосудов и с гладкомышечными клеточными элементами [3], при изменении структурно-функциональной организации которых регистрируется повышение синтеза цитокинов

эндотелиальными клетками и сокращение просвета спиральных артерий.

Нельзя оставить без внимания и тот факт, что повышение сосудистого сопротивления на уровне матки может быть связано с изменением локализации ворсинчатого хориона в полости матки [8], а также с подъемом уровня биологически активных веществ [1] и эндотоксинов [3], нарушением иммунного гомеостаза [2].

Выводы

1. Активация хронической ЦМВИ (IgM к ЦМВ и 4-кратный рост титра IgG к ЦМВ) на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции у женщин на ранних сроках беременности по сравнению с женщинами контрольной группы наиболее часто приводит к росту сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях, увеличению частоты визуализации гипертонуса матки, истончения, утолщения и предлежания хориона, а также деформации плодного яйца, ретрохориальной гематомы и замершей беременности.

2. У беременных в I триместре гестации активация хронической ЦМВИ (IgM к ЦМВ и 4-кратный рост IgG к ЦМВ) на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции по сравнению с пациентками, у которых регистрируется активация хронической ЦМВИ (IgM к ЦМВ и титры IgG к ЦМВ 1:400-1:600), сочетающаяся с латентной хронической герпетической инфекцией, наблюдаются более выраженные подъем величины сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях. Возрастает частота визуализации истончения хориона, а также замершей беременности, которая является одним из маркеров декомпенсированной первичной плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.65–68.
2. Гориков И.Н. Иммуно-серологическая характеристика гриппа А(Н3N2) у женщин в I триместре беременности // Дальневост. журн. инфекц. патол. 2006. №9. С.94–95.
3. Гориков И.Н. Патогенез изменений кровотока в маточных артериях и ультразвуковой картины хориона при гриппе А(Н3N2) в I триместре беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С. 79–84.
4. Луценко М.Т., Андриевская А.А. Морфометрическое исследование фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюл. СО РАМН. 2010. Т.30, №3. С.137–140.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
6. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской практике. М.: Медицина, 1990. 239 с.
7. Особенности течения цитомегаловирусной ин-

фекции у беременных с урогенитальными заболеваниями / Т.Г.Тареева [и др.] // Вестник рос. ассоц. акуш.-гин. 1998. №3. С.15–18.

8. Шальнев В.В. Диагностическое значение доплерографии при ранней плацентарной недостаточности: автореф. дис....канд. мед. наук. Барнаул, 2001. 22 с.

REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 17:65–68.

2. Gorikov I.N. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2006; 9:94–95.

3. Gorikov I.N. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 44:79–84.

4. Lutsenko M.T., Andrievskaya A.A. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2010; 30(3):137–140.

5. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh*

dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of the software STATISTICA]. Moscow: Media Sfera; 2002.

6. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev M.V. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherskoy praktike* [Ultrasound diagnostics in the obstetrics practice]. Moscow: Meditsina; 1990.

7. Tareeva T.G., Fedorova M.V., Shumina A.V., Tkacheva I.I., Malinovskaya V.V., Kotov Yu.B. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov* 1998; 3:15–18.

8. Shal'nev V.V. *Diagnosticheskoe znachenie doppleroigrafii pri ranney platsentarnoy nedostatochnosti: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [Diagnostic value of dopplerography at early placental insufficiency: abstract of thesis...candidate of medical sciences]. Barnaul; 2001.

Поступила 30.01.2013

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 Pulmonary 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