

УДК 612.15:611.137.3+616-073(618.344): 616.921.5

**ИЗМЕНЕНИЕ МАТОЧНОГО КРОВОТОКА И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТРУКТУРЫ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ГРИППЕ А(Н3N2) У ЖЕНЩИН ВО II ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ****И.Н.Гориков***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучены кровоток в маточных артериях, эхо-структура фетоплацентарного комплекса, биохимические и гормональные показатели у 121 женщины во II триместре беременности при гриппе А(Н3N2) в период разгара заболевания. Из них у 58 пациенток установлен титр антител к возбудителю 1:8-1:32 (1 группа), у 63 женщин - титр 1:32-1:128 (2 группа). В контрольной группе находились 40 женщин с физиологическим течением беременности. Установлено, что у больных 2 группы, в сравнении с пациентками 1 группы, достоверно повышалось сопротивление в правой маточной артерии ($2,52 \pm 0,052$ и $2,34 \pm 0,063$ усл. ед., соответственно, $p < 0,05$), наблюдалось статистически достоверное увеличение частоты обнаружения гипертонуса матки (20,6 и 5,2%, соответственно, $p < 0,05$), утолщения плаценты (22,2 и 6,9%, соответственно, $p < 0,05$) и обвития пуповины вокруг шеи плода (19,1 и 2,2%, соответственно, $p < 0,05$). Данные изменения у больных 2 группы диагностированы при росте содержания в плазме крови среднемолекулярных пептидов и активации процесса перекисного окисления липидов, приводящей к повышению концентрации малонового диальдегида и снижению содержания α -токоферола. На фоне более высокого титра противогриппозных антител угнетение гормонопоэза в фетоплацентарном комплексе подтверждалось снижением концентрации хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, дегидроэпиандростерона, которое диагностировалось при росте концентрации серотонина и кортизола. Установлено, что в изменении кровотока на уровне маточных артерий и ультразвуковой картины фетоплацентарной системы важная роль отводится повышению титра противовирусных антител, эндотоксинов, продуктов реакции перекисного окисления липидов и серотонина, а также дисбалансу половых гормонов, приводящих к изменению сосудистого тонуса и к альтеративным изменениям стенки маточно-плацентарных кровеносных сосудов.

Ключевые слова: беременность, грипп А(Н3N2), маточные артерии, кровоток, плацента.

SUMMARY**THE CHANGE OF UTERINE BLOODFLOW AND
ULTRASOUND STRUCTURE OF
FETOPLACENTAL COMPLEX AT INFLUENZA
A(H3N2) IN THE SECOND 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 bloodflow in the uterine arteries, echo structure of fetoplacental complex, biochemical and hormonal parameters in 121 women in the second trimester of pregnancy at influenza A(H3N2) at the height of the disease were studied. 58 women had antibody titer to the pathogen 1:8-1:32 (the first group), 63 women had the titer 1:32-1:128 (the second group). The control group had 40 women with physiological course of pregnancy. It was found out the patients of the second group in comparison with the patients of the first group had a reliable increase of resistance in the right uterine artery ($2,52 \pm 0,052$ and $2,34 \pm 0,063$ standard units, respectively, $p < 0,05$), statistically reliable increase of the detection frequency of uterine hypertonus (20.6 and 5.2%, respectively, $p < 0,05$), placenta thickening (22.2 and 6.9%, respectively, $p < 0,05$) and cord entanglement around the neck of the fetus (19.1 and 2.2%, respectively, $p < 0,05$). These changes in the patients of the second group were diagnosed against the growth of mean molecular peptides content in the blood plasma and activation of the process of lipid peroxidation which leads to the increase of malonic dialdehyde concentration and to the decrease of α -tocopherol content. At the higher titer of anti-influenza antibodies the depression of hormonopoiesis in fetoplacental complex was confirmed with the decrease of concentration of chorionic gonadotropin, placental lactogen, progesterone, estriol, dehydroisoandrosterone, which was diagnosed at the growth of serotonin and cortisol concentration. It was found out that the growth of antiviral antibody titer, endotoxins, the products of lipid peroxidation reaction and serotonin as well as the imbalance of sex hormones causing the change of the vascular tonus and alternative changes of the wall of uterine-placental blood vessels plays an important role in the change of blood flow at the level of uterine arteries and ultrasound picture of fetoplacental system.

Key words: pregnancy, influenza A(H3N2), chorion, uterine arteries, blood flow, placenta.

Установлено, что грипп А(Н3N2) во II триместре беременности сопровождается изменением иммуно-биохимических и гормональных показателей женского организма [3, 4]. Однако до настоящего времени остаются неизвестными механизмы, обеспечивающие повышение сосудистого сопротивления в маточных ар-

териях, а также изменение ультразвуковой картины плаценты у беременных при гриппе с различным уровнем противовирусных антител.

Цель работы – изучить изменение маточного кровотока и ультразвуковой структуры фетоплацентарного комплекса у женщин при гриппе А(Н3N2) во II триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проводили исследование сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях, ультразвукового строения фетоплацентарного комплекса, специфического гуморального иммунитета к вирусу гриппа А(Н3N2), уровня эндотоксемии, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также содержания гормонов фетоплацентарного комплекса и серотонина при гриппе А(Н3N2) в период разгара заболевания у 121 женщины на 21-24 неделях гестации. Среди беременных, больных гриппом А(Н3N2) выделены две группы: 1 группа была представлена 58 пациентками, у которых гриппозная инфекция протекала с титром противовирусных антител 1:8-1:32; во 2 группе находились 63 женщины с гриппом А(Н3N2) и титром антител 1:32-1:128. Контрольную группу составили 40 женщин с физиологическим течением беременности.

Изменение кровотока в правой и левой маточных артериях регистрировали по А.Н.Стрижакову и соавт. [11]. Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса осуществляли у женщин на 21-24 неделях гестации в период разгара инфекционного заболевания на аппарате «Aloka-1700» (Япония). Основное внимание обращали на состояние тонуса маточной мускулатуры, место прикрепления, экоструктуру, утолщение и истончение плаценты, степень её зрелости по Р.А.Grannum et al. [12], а также на количество околоплодных вод и патологию пуповины у внутриутробного плода.

При диагностике гриппа А(Н3N2) у беременных использовали реакцию торможения геагглютинации, с помощью которой в парных сыворотках крови, взятых на 3-4 сутки и 12-14 сутки заболевания, регистрировали четырехкратное увеличение титра противогриппозных антител. Изучение среднемолекулярных пептидов (ед. опт. пл.) и серомукоида (ед. опт. пл.) в плазме крови у больных в период разгара заболевания проводили на спектрофотометре «Hitachi-557» (Япония) [10]. Оценка активности реакции перекисного окисления липидов осуществлялась по уровню малонового диальдегида (мкмоль/л) общепринятым методом с применением тиобарбитуровой кислоты [2]. Антиокислительная активность определялась флюориметрическим методом по содержанию сывороточного α -токоферола (мкг/л) [13]. С помощью радиоиммунологического анализа изучали концентрацию (нмоль/л) плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона и кортизола с использованием реагентов стандартных наборов «ИБОХ АН» (Беларусь). Оценивали уровень хорионического гонадотропина человека (МЕ/мл), для

чего применяли реагенты ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). При исследовании содержания серотонина (мкмоль/л) применяли флюориметрический метод по Л.Я.Прошиной [7], уровень дегидроэпиандростерона определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург).

Оценку достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками осуществляли с помощью непарного t-критерия Стьюдента, сравнение частот альтернативного распределения признаков проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона [8].

Результаты исследования и их обсуждение

В формировании системы «мать-плацента-плод» во II триместре гестации первостепенное значение имеет оптимальный кровоток в маточных артериях. У женщин на 21-24 неделях беременности при гриппе А(Н3N2) в период разгара заболевания с различным уровнем противогриппозных антител нами обнаруживались достоверно выраженные изменения сосудистого сопротивления в правой и левой артериях матки (табл. 1). Гриппозная инфекция с титром антител 1:8-1:32 приводила к повышению сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях. При сравнении показателей систоло-диастолического отношения в 1 и 2 группах более высокое сосудистое сопротивление отмечалось в правой маточной артерии у больных с титром антител 1:32-1:128.

Как известно, в патогенезе негативного влияния гриппа А на органы и системы больных важная роль отводится повышению периферического сосудистого сопротивления [9]. Поэтому обнаруженный нами рост величины сосудистого сопротивления в правой маточной артерии у беременных в период разгара гриппа А(Н3N2) с титром антител 1:32-1:128 и указывает на нарушение кровоснабжения фетоплацентарного комплекса в результате прямого токсического влияния возбудителя инфекции на стенку кровеносных сосудов матки.

При эхографическом исследовании установлено, что в 1 группе плацента лоцировалась на передней стенке у 39,7% женщин, на задней стенке – в 24,1% случаев, в дне матки – у 5,2% обследованных. Плаценту визуализировали преимущественно на боковой стенке с переходом на переднюю и заднюю стенки в 25,8% случаев. Локализацию плаценты близко к наружному зеву диагностировали у 5,2% пациенток. Во 2 группе плацента выявлялась на передней стенке в 38,1% случаев, на задней стенке – у 25,4% беременных, в дне матки – в 12,7% случаев, на боковой стенке с переходом на переднюю и заднюю стенки в 15,9% наблюдений. Низкая плацентация отмечалась у 7,9% пациенток. При сравнении расположения плаценты у больных в 1 и 2 группах с таковым у женщин в контрольной группе статистически достоверные различия не обнаруживались.

Таблица 1

Допплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях на 21-24 неделях гестации у женщин, перенесших грипп А(Н3N2) с различными титрами противовирусных антител ($M \pm m$)

Маточные артерии	Систола-диастолическое отношение, усл. ед.			p
	Контрольная группа	1 группа	2 группа	
Правая	1,97±0,050	2,34±0,063	2,52±0,052	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Левая	2,06±0,040	2,38±0,057	2,50±0,054	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примечание: здесь и далее p – степень достоверности различий между показателями контрольной и 1 группы; p₁ – между показателями контрольной и 2 группы; p₂ – между показателями 1 и 2 группы.

На 21-24 неделях гестации у больных гриппом А(Н3N2) с титром антител 1:8-1:32 нулевая степень зрелости плаценты регистрировалась в 94,8% и первая степень зрелости – в 5,2% наблюдений. У пациенток с вирусной инфекцией и титром противогриппозных антител 1:32-1:128 нулевая степень зрелости плаценты отмечалась в 88,9%, а первая степень зрелости – в 11,1% случаев. В контрольной группе у 100% женщин выявлялась нулевая степень зрелости провизорного органа. Статистически значимые различия между вышеуказанными стадиями его зрелости у женщин в контрольной группе, в 1 и 2 группах нами не обнаруживались.

При ультразвуковом исследовании плаценты у беременных, больных гриппом А(Н3N2) с титром антител 1:32-1:128, по сравнению с пациентками с титром антител 1:8-1:32, наиболее часто визуализировались гипертонус матки (20,6 и 5,2%, соответственно, p<0,05), утолщение плаценты (22,2 и 6,9%, соответ-

ственно, p<0,05), а также обвитие пуповины вокруг шеи плода (19,1 и 2,2%, соответственно, p<0,05). Частота встречаемости экстроструктурных признаков моногемии, маловодия, истончения плаценты, гиперэхогенных включений и варикозного расширения сосудов плаценты в 1 и 2 группах достоверно не отличалась.

Грипп с титром противовирусных антител 1:8-1:32 в период разгара заболевания приводил к возрастанию концентрации среднемолекулярных пептидов в плазме крови, но не сопровождался достоверным изменением содержания серомукоида (табл. 2). У беременных с титром антител 1:32-1:128 отмечался более выраженный рост среднемолекулярных пептидов и серомукоида. При высоком титре антител к вирусу гриппа А(Н3N2) у беременных диагностировали более высокий уровень эндотоксемии, которая подтверждалась концентрацией среднемолекулярных пептидов в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические показатели крови на 21-24 неделях гестации у женщин при гриппе А(Н3N2) с различными титрами противовирусных антител ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа	p
Среднемолекулярные пептиды, ед. опт. пл.	0,24±0,003	0,26±0,002	0,27±0,001	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Серомукоид, ед. опт. пл.	0,12±0,002	0,12±0,001	0,13±0,001	p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,90±0,010	0,95±0,013	0,99±0,012	p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Токоферол, мкг/мл	1,84±0,070	1,63±0,041	1,48±0,046	p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

У женщин в 1 группе по сравнению с контролем в плазме крови регистрировалось увеличение содержания малонового диальдегида и снижение концентрации α-токоферола. Однако во 2 группе выявлялись

более высокие показатели содержания малонового диальдегида и более низкие значения уровня α-токоферола. При сравнении степени активации реакции перекисного окисления липидов в двух группах

установлена более высокая концентрация малонового диальдегида и низкая – α -токоферола у беременных с гриппом А(Н3N2) с титром противовирусных антител 1:32-1:128 (табл. 2). Полученные нами фактические данные биохимического анализа указывают на важную роль эндотоксемии и активации реакций перекисного окисления липидов в повреждении эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов матки и плаценты у беременных с острой вирусной инфекцией на фоне дефицита основного антиоксиданта α -токоферола.

При вирусной инфекции у женщин во II триместре беременности также диагностировались изменения уровня гормонов фетоплацентарного комплекса, зависящие от величины титра противогриппозных антител. Так, при гриппе А(Н3N2) с титром антител 1:8-1:32 у пациенток отмечалось статистически достоверное умеренное снижение хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, прогестерона, дегидроэпиандростерона при увеличении концентрации кортизола и серотонина (табл. 3).

Таблица 3

Содержание гормонов и биологически активных веществ на 21-24 неделях гестации у женщин при гриппе А(Н3N2) с различными титрами противовирусных антител ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа	p
β -хорионический гонадотропин человека, МЕ/мл	17637,5 $\pm$ 334,39	14175,0 $\pm$ 405,36	12983,3 $\pm$ 332,85	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Плацентарный лактоген, нмоль/л	142,0 $\pm$ 5,23	119,0 $\pm$ 4,00	96,9 $\pm$ 4,37	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Прогестерон, нмоль/л	120,0 $\pm$ 6,06	98,2 $\pm$ 3,77	86,5 $\pm$ 3,51	p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Эстриол, нмоль/л	38,9 $\pm$ 3,06	26,6 $\pm$ 2,18	20,0 $\pm$ 1,89	p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Дегидроэпиандростерон, мкмоль/л	18,0 $\pm$ 1,03	13,3 $\pm$ 0,94	10,8 $\pm$ 0,52	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Кортизол, нмоль/л	748,0 $\pm$ 34,30	916,1 $\pm$ 23,47	1095,0 $\pm$ 22,78	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Серотонин, мкмоль/л	0,48 $\pm$ 0,010	0,63 $\pm$ 0,041	0,76 $\pm$ 0,035	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Грипп А(Н3N2) с титром противовирусных антител 1:32-1:128 приводил к значительному подавлению синтеза гормонов фетоплацентарного комплекса, что может быть связано не только с негативным влиянием РНК-вируса, но и с повышением уровня эндотоксинов, которые в эксперименте приводят к нарушению созревания и естественной инволюции фолликулов в яичнике, а также к активизации заместительной стромальной пролиферации [5]. В угнетении стероидогенеза в системе «плацента-фетальный надпочечник» важную роль играет повышение концентрации серотонина и внутриутробная гипоксия плода [1, 6], что в условиях нарушения маточного кровотока и экстраструктурных изменений в плаценте сопровождается стресс-реакцией с подъёмом уровня кортизола в сыворотке крови у женщин на 21-24 неделях гестации. Таким образом, в патогенезе нарушения маточного кровотока и ультразвуковой картины фетоплацентарного комплекса при гриппе у женщин во II триместре беременности первостепенное значение имеет его прямое и опосредованное токсическое воздействие на маточно-плацентарные кровеносное русло.

Выводы

1. У женщин на 21-24 неделях беременности при гриппе А(Н3N2) в период разгара заболевания с титром антител 1:32-1:128, по сравнению с пациентками, имеющими титр противогриппозных антител 1:8-1:32, в повышении сосудистого сопротивления в правой маточной артерии, в развитии гипертонуса матки, утолщения плаценты и в увеличении частоты обвития пуповины вокруг шеи у плода важное значение имеет прямое вирусиндуцированное повреждение кровеносных сосудов матки и плаценты.

2. Повышение агрессивности гриппа А(Н3N2) у женщин во II триместре беременности проявляется угнетением гормонопоэза в фетоплацентарном комплексе, что может быть обусловлено опосредованным негативным влиянием вирусной инфекции на эндотелиальную выстилку маточно-плацентарных кровеносных сосудов и клеточные элементы миометрия в результате увеличения концентрации среднемолекулярных пептидов, продуктов перекисного окисления липидов и серотонина.

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. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. химии. 1987. №1. С.118–122.
3. Гориков И.Н. Клинические признаки фетоплацентарной недостаточности при гриппе А(Н3N2) у женщин во II триместре беременности // Междунар. журн. по иммунореабил. 2004. Т.6, №1. С.104–105.
4. Гориков И.Н. Фетоплацентарная недостаточность при гриппе А(Н3N2) у женщин во II триместре беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.22. С.44–49.
5. Профиль половых гормонов и морфологические изменения яичников при хроническом эндотоксикозе / А.Г.Денисов [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т.149, №1. С.104–108.
6. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология: руководство для врачей. Л.: Медицина, 1986. 312 с.
7. Прошина Л.Я. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лаб. дело. 1981. №2. С.90–93.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
9. Роганова И.В. Система кровообращения при гриппе // Аллергол. и иммунол. 2007. Т.8, №3. С.254.
10. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких: методические рекомендации. Благовещенск, 1988. 19 с.
11. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерской практике. М.: Медицина, 1990. 239 с.
12. Grannum P.A., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity // Am. J. Obstet. Gynecol. 1979. Vol.133, №8. P.915–922.

13. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micro method for serum tocopherol // Tech. Bull. Regist. Med. Technol. 1966. Vol.36, №6. P.131–137.

REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 17:65–68.
2. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. *Vo-prosy meditsinskoj khimii* 1987; 1:118–122.
3. Gorikov I.N. *International Journal on Immunorehabilitation* 2004; 6(1):104–105.
4. Gorikov I.N. 2006. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 22:44–49.
5. Denisov A.G., Kalashnikova S.A., Shchegolev A.I., Novochadov V.V. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2010; 149(1):104–108.
6. Kobozeva N.V., Gurkin Yu.A. *Perinatal'naya endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej* [Perinatal endocrinology: the manual for doctors]. Leningrad: Meditsina; 1986.
7. Proshina L.Ya. *Laboratornoe delo* 1981; 2:90–93.
8. Rebrova O.Yu. *Statisticheskij analiz meditsinskih dannikh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of the software STATISTICA]. Moscow: Media Sfera; 2002.
9. Roganova I.V. *Allergologiya i immunologiya* 2007; 8(3):254.
10. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. *Diagnostika razlichnykh stepeney endotoksikoza pri abscessakh legkikh: metodicheskie rekomendatsii* [The diagnostics of endotoxemia of a different degree at lungs abscesses: methodological recommendations]. Blagoveshchensk; 1988.
11. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev M.V. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherskoj praktike* [Ultrasonic diagnostics in the obstetrics practice]. Moscow: Meditsina; 1990.
12. Grannum P.A., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 133(8):915–922.
13. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micro method for serum tocopherol. *Tech. Bull. Regist. Med. Technol.* 1966; 36(6):131–137.

Поступила 07.08.2012

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 Etiopathogenesis of Mechanisms 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