

УДК 618.3:618.36:616.921.5

И.Н.Гориков

МАРКЕРЫ РАННЕЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГРИППЕ А(Н3N2) У БЕРЕМЕННЫХ*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

Изучены показатели гемограммы, биохимические, гормональные и эхографические параметры у женщин с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности, осложненной и неосложненной ранней плацентарной недостаточностью. Основными критериями ранней плацентарной недостаточности являются: четырехкратный рост титров антител к вирусу гриппа; увеличение количества лейкоцитов, СОЭ, общего кальция, среднемолекулярных пептидов, серомукоида, фибриногена, серотонина, малонового диальдегида, иммунных комплексов на фоне снижения количества эритроцитов, общего гемоглобина, белка, α -токоферола, плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона; утолщение хориона. При морфологическом исследовании хориона отмечается: снижение общего числа мелких ворсин; увеличение бессосудистых, с 1-2 кровеносными сосудами мелких ворсин и снижение ворсин с 5 и более сосудах.

SUMMARY

I.N.Gorikov

EARLY PLACENTAR INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH INFLUENZA DURING I GESTATION TRIMESTER

We have studied hemogram values, biochemical, hormonal and echographic values in women with A(H3N2) influenza during I trimester of gestation period with or without placental insufficiency. We found the following early placental insufficiency criteria: four-fold increase in antibody titers to influenza virus; increase in leukocyte number, ESR, systemic calcium, middle molecular peptides, seromucoid, fibrinogen, serotonin, malonic dialdehyde, immune complexes with erythrocytes, common hemoglobine, protein, α -tocopherol, placental lactogen, estriol and progesterone decreasing and chorion thickening. Morphological studies show decrease in the number of small villi with the number of avascular villi and villi with 1-2 blood vessels increasing.

Диагностика ранней плацентарной недостаточности (РПН) у беременных с экстрагенитальной патологией является одной из кардинальных проблем практического здравоохранения [3, 6]. Однако до настоящего времени не сформулированы основные критерии РПН у женщин при гриппе А(Н3N2) в I триместре гестации.

Цель настоящего исследования – изучить клинико-лабораторные и морфологические маркеры РПН у

пациенток с гриппом в I триместре беременности. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: выделить клинико-серологические признаки РПН у женщин при гриппе А(Н3N2) в I триместре гестации; изучить показатели гемограммы, биохимические, гормональные и иммунологические параметры крови у пациенток с гриппозной инфекцией; оценить активность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты у женщин с гриппом А(Н3N2); изучить гормональный статус (плацентарный лактоген, эстриол, прогестерон, кортизол, серотонин) у пациенток с гриппозной инфекцией; дать эхографическую и гистоморфометрическую характеристику хориона у женщин с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности, осложненной и неосложненной РПН.

Материал и методы исследования

Нами проведено изучение показателей гемограммы, характера изменений биохимических, иммунологических параметров периферической крови, а также эхографической и гистологической картины ворсинчатого хориона у 50 женщин в I триместре гестации. Обследуемые женщины были разделены на 2 группы. Первая группа (контрольная) представлена 20 женщинами с нормальной беременностью. Вторая группа – 30 пациентками, перенесшими грипп А(Н3N2) в I триместре гестации (в период основных симптомов заболевания и в период реконвалесценции). Обследуемые пациентки были разделены на 2 подгруппы: женщины с гриппом в I триместре беременности, осложненной РПН (n=15); пациентки с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности, неосложненной РПН (n=15).

У всех беременных с помощью реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента изучался специфический гуморальный иммунитет к вирусу гриппа А(Н3N2) и другим респираторным вирусам (гриппа В, аденовируса, парагриппа 1-2 типов и РС-вируса). Диагноз гриппа А(Н3N2) ставился при четырехкратном росте титров антител к возбудителю в парных сыворотках крови. Общепринятыми методами определялось количество эритроцитов, общий гемоглобин, цветовой показатель, лейкоциты и СОЭ [1], концентрация общего кальция (CaT) – фотометрическим методом с использованием реактивов фирмы “ВЕКТОР-БЕСТ” (Россия). Исследование концентрации серомукоида (ед. опт. пл.) и среднемолекулярных пептидов (СМП, ед. опт. пл.) осуществлялось на спектрофотометре “НТАСН-557” (Япония). Содержание билирубина (общего, прямого и непрямого в ммоль/л), общего белка (г/л) и фибриногена (г/л) определялось стандартными наборами реагентов на биохимическом анализаторе “LABSYSTEMS-FP-901” (Финляндия). Продукты пе-

рекисного окисления липидов изучались по изменению концентрации малонового диальдегида (МДА, ммоль/л), антиокислительная активность – по уровню α -токоферола (ммоль/л) общепринятыми методами. В крови определяли концентрацию радиоиммунологическим методом с использованием реактивов стандартных наборов ИБОХ АН (республика Беларусь). Гормональный статус оценивался по изменению плацентарного лактогена (Пл), эстриола (E_3), прогестерона (ПГ), кортизола и серотонина (нмоль/л). Ультразвуковое исследование здоровых и больных женщин осуществлялось в I триместре беременности (7-8 неделя) на аппаратах “АЛОКА-1100” и “АЛОКА-1700” (Япония) в период основных клинических симптомов заболевания. Было проведено гистологическое исследование хориона, полученного при медицинском аборте у женщин, перенесших грипп А(Н3N2) на 10-11 неделях беременности, осложненной и неосложненной РПН. Гистологические срезы хориона окрашивались гематоксилином Бемера-эозином для изучения общего плана строения и числа кровеносных сосудов ворсин. Нами обращалось внимание на следующие морфометрические показатели (%): общее количество крупных, средних и мелких ворсин (ОКВ); количество крупных, средних и мелких бессосудистых ворсин (БВ); количество ворсин с 1-2, 3-4, 5 и более кровеносными сосудами. При количественном анализе параметров использовались следующие показатели вариационной статистики: среднее арифметическое значение (М) и стандартная ошибка среднего значения (m). Определение достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с использованием непарного критерия Стьюдента. При сравнении частот альтернативного распределения признаков использовался точный критерий Фишера [4, 5].

Результаты исследований и их обсуждение

Грипп А(Н3N2) у пациенток в I триместре беременности, осложненной РПН, проявляется повышением температуры до 37,5°-38,5°С (у 100%) и длительностью температурной реакции до 3-4 суток (у 90%). При остром ринофарингите у 100% больных отмечается затруднение носового дыхания, у 90% – чихание, у 100% – серозно-слизистые выделения на 2-3 сутки заболевания и у 95% – выраженным першением и болью в горле. Ключевыми симптомами острого ларинготрахеита являются: осиплость голоса (у 100%) и приступообразный кашель (у 90%). Как видно из данных таблицы 1, у беременных с РПН серологически отмечается более высокий уровень противогриппозных антител (32/128) по сравнению с таковым у пациенток с вирусной инфекцией без РПН ($p=0,009$). На фоне основных симптомов гриппа у женщин с РПН в I триместре гестации достоверно снижается количество эритроцитов и общего гемоглобина по сравнению с контролем. При этом не регистрируются существенные изменения цветового показателя крови (табл. 2).

На фоне яркой клинической картины гриппозной инфекции и РПН отмечается более высокий уровень эндотоксикоза, маркерами которого являются серумкоид и СМП. Повышается активность реакций перекисного окисления липидов и отмечается падение антиоксидантной защиты женского организма. При этом значительно возрастает концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (табл. 3). Вышеуказанные изменения гемограммы, биохимических и иммунологических параметров крови у женщин с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности, осложненной РПН, позволяет нам утверждать о их первостепенном значении в повреждении кровеносного русла ворсинчатого хориона и его эпителия. Это подтверждает изменение гормонального статуса у

Таблица 1

Гуморальный иммунитет к гриппу А(Н3N2) у женщин в I триместре беременности, осложненной и неосложненной РПН

Исследуемые группы	Отсутствует рост титров антител к гриппу А(Н3N2)	Рост титров антител к гриппу А(Н3N2) в 4 раза	
		4/16	32/128
Контроль, n=20	20	-	-
Грипп А(Н3N2) с РПН, n=15	-	4	11
Грипп А(Н3N2) без РПН, n=15	-	12	3
Точный критерий Фишера	-	0,009	0,009

Таблица 2

Количество эритроцитов, общий гемоглобин и цветовой показатель крови у женщин с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности, осложненной и неосложненной РПН ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Грипп А(Н3N2)		p
		I	II	
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,9 \pm 0,03$	$3,6 \pm 0,22$ $3,8 \pm 0,03$	$3,6 \pm 0,03$ $3,8 \pm 0,07$	$p < 0,001$ $p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$121 \pm 0,55$	$116,2 \pm 0,84$ $122,2 \pm 1,09$	$119,7 \pm 1,61$ $120 \pm 2,46$	$p < 0,001$ $p > 0,05$
Цветовой показатель	$0,94 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,01$ $0,96 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,01$ $0,95 \pm 0,01$	$p > 0,05$ $p > 0,05$

Примечание: здесь и далее I – период основных симптомов гриппа; II – период реконвалесценции. В числителе – пациентки с гриппом и признаками РПН, в знаменателе – пациентки с гриппом без признаков РПН; p – степень достоверности различия между контрольной и основной группой (I).

Таблица 3

Показатели гемограммы и биохимии периферической крови у женщин в I триместре беременности, осложненной и неосложненной РПН ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Грипп А(Н3N2)		p
		I	II	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,11$	$7,7 \pm 0,46$ $4,7 \pm 0,15$	$5,8 \pm 0,53$ $4,3 \pm 0,07$	$p < 0,001$ $p > 0,001$
СОЭ, мм/ч	$7,6 \pm 0,46$	$17,2 \pm 0,83$ $8,6 \pm 0,60$	$9,7 \pm 1,28$ $10,7 \pm 1,24$	$p < 0,05$ $p > 0,05$
CaT, ммоль/л	$2,03 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,04$ $2,0 \pm 0,03$	$2,0 \pm 0,02$ $2,1 \pm 0,04$	$p < 0,05$ $p > 0,05$
Общий белок, г/л	$70,4 \pm 0,94$	$65,7 \pm 1,85$ $69,5 \pm 2,05$	$71,4 \pm 1,41$ $69,2 \pm 1,71$	$p < 0,05$ $p > 0,05$
Фибриноген, г/л	$3,8 \pm 0,03$	$4,6 \pm 0,17$ $4,7 \pm 0,23$	$3,8 \pm 0,24$ $4,1 \pm 0,21$	$p < 0,01$ $p > 0,05$
Билирубин общий, мкмоль/л	$10,3 \pm 0,41$	$15,4 \pm 0,45$ $13,5 \pm 0,88$	$12,1 \pm 0,67$ $14,1 \pm 0,61$	$p < 0,001$ $p < 0,01$
Билирубин непрямой, мкмоль/л	$8,4 \pm 0,38$	$13,5 \pm 0,46$ $11,1 \pm 0,89$	$10,2 \pm 0,69$ $12,1 \pm 0,59$	$p < 0,001$ $p < 0,05$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$1,9 \pm 0,11$	$2,0 \pm 0,04$ $2,3 \pm 0,21$	$1,9 \pm 0,12$ $1,9 \pm 0,15$	$p > 0,05$ $p > 0,05$
СМП, ед. опт. пл.	$0,23 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$ $0,27 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$ $0,23 \pm 0,01$	$p < 0,001$ $p < 0,01$
Серомукоид, ед. опт. пл.	$0,11 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$ $0,12 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$ $0,11 \pm 0,01$	$p < 0,001$ $p > 0,05$
МДА, ммоль/л	$0,65 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,13$ $0,8 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,08$ $0,7 \pm 0,05$	$p < 0,01$ $p < 0,01$
α -Токоферол, ммоль/л	$3,2 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,23$ $2,0 \pm 0,19$	$2,2 \pm 0,21$ $2,9 \pm 0,14$	$p < 0,001$ $p > 0,05$
ЦИК, ед. опт. пл.	$0,16 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$ $0,17 \pm 0,02$	-	$p < 0,05$ $p > 0,05$

больных с основными симптомами гриппа и РПН. Оно заключается в снижении содержания Пл, ПГ, Е₃ и повышении кортизола и серотонина в периферической крови (табл. 4). В этот период инфекционно-воспалительного процесса у женщин в I триместре гестации при ультразвуковом анализе регистрируется утолщение хориона (табл. 5).

При гистологическом исследовании хориона у женщин, перенесших грипп А(Н3N2) с симптомами РПН, наблюдается изменение некоторых гистоморфометрических показателей ворсин. Так, морфометрически отмечается снижение процентного содержания мелких ворсин до $54,8 \pm 1,10\%$ (в контроле – $59,9 \pm 1,62\%$; $p < 0,05$) на фоне увеличения числа средних ворсин до $31,7 \pm 1,34\%$ (в контрольной группе – $27,4 \pm 1,49\%$; $p < 0,05$). Возрастает количество мелких бессосудистых ворсин до $6,9 \pm 0,36\%$ и ворсин, содержащих 1-2 кровеносных сосуда до $23,3 \pm 1,51\%$, в то время как при нормальном течении беременности они соответственно выявляются в $1,8 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) и в $17,0 \pm 1,02\%$ мелких ворсин ($p < 0,01$). Одновременно снижается число мелких ворсин с 5 и более кровеносными сосудами до $4,1 \pm 0,62\%$ (в контроле – $6,8 \pm 0,67\%$; $p < 0,01$). Таким образом, РПН при гриппозной инфекции у беременных характеризуется изменением уровня специфических противогриппоз-

ных антител, эндотоксикоза, половых гормонов и эхографической картины хориона, а также появлением ворсин с различной степенью васкуляризации.

Выводы

1. Гриппозная инфекция в период основных симптомов заболевания у женщин в I триместре беременности, осложненной РПН, проявляется острым ринофарингитом и острым ларинготрахеитом с более выраженным катаральным и интоксикационным синдромом.

2. Клинико-эхографически РПН при гриппе А(Н3N2) у женщин в I триместре беременности проявляется симптомами угрозы прерывания и утолщением хориона при ультразвуковом исследовании.

3. В период основных признаков гриппозной инфекции у больных в I триместре гестации с РПН отмечается увеличение количества лейкоцитов, СОЭ, концентрации CaT, серомукоида, СМП, общего и непрямого билирубина, МДА и ЦИК на фоне снижения количества эритроцитов, общего гемоглобина и общего белка.

4. Гриппозная инфекция в период ее основных клинических проявлений у пациенток с РПН сопровождается падением концентрации Пл, Е₃, ПГ и ростом серотонина в периферической крови.

Таблица 4

Содержание Пл, ПГ, Ез, кортизола и серотонина в крови у женщин с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности, осложненной и неосложненной РПН (М±m)

Показатель	Контроль	Грипп А(Н3N2)		p
		I	II	
Пл, нмоль/л	17,2±2,48	<u>4,8±1,96</u> 12,7±2,73	<u>15,8±5,77</u> 27,3±10,3	<u>p<0,001</u> p>0,05
ПГ, нмоль/л	75,5±1,94	<u>48,7±1,54</u> 85,2±4,42	<u>99,3±12,2</u> 113,0±14,74	<u>p<0,001</u> p>0,05
Ез, нмоль/л	5,8±1,04	<u>2,6±0,82</u> 3,7±0,78	<u>6,8±1,70</u> 5,3±1,64	<u>p<0,05</u> p>0,05
Кортизол, нмоль/л	535±28,5	<u>764,4±86,3</u> 545±36,8	<u>612,6±79,9</u> 539,2±29,2	<u>p<0,05</u> p>0,05
Серотонин, нмоль/л	0,35±0,01	<u>0,49±0,03</u> 0,44±0,02	<u>0,41±0,01</u> 0,40±0,01	<u>p<0,001</u> p<0,01

Таблица 5

Толщина хориона и КТР эмбриона у женщин с гриппом А(Н3N2) в I триместре беременности на 7-8 нед., осложненной и неосложненной РПН

Ультразвуковой показатель	Контроль	Грипп А(Н3N2)	p
Толщина хориона, мм	9,2±0,34	<u>11,9±0,35</u> 9,9±0,25	<u>p<0,001</u> p>0,05
КТР, мм	23,0±0,60	<u>22,1±0,58</u> 22,4±0,62	<u>p>0,05</u> p>0,05

5. Морфологической основой гемодинамических нарушений в хорионе при РПН у пациенток с гриппозной инфекцией является снижение общего числа мелких ворсин и ворсин, содержащих 5 и более кровеносных со-сосудов, а также увеличение бессосудистых и содержащих 1-2 кровеносных сосуда мелких ворсин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник по клинической химии [Текст]/В.Г.Колб, В.С.Камышников.-Минск: Беларусь, 1982.-С.31-33.

2. Ультразвуковая диагностика в акушерстве : атлас [Текст]/Л.С.Персианинов, В.Н.Демидов.-М.: Медицина, 1982.-336 с.

3. Ультразвуковые маркеры невынашивания в

первом триместре беременности [Текст]/А.В.Поморцев, О.В.Астафьева, Н.В.Кривоносова //Охрана здоровья матери и ребенка: материалы 5-го Российского научного форума 2003 (Москва, ЦДХ, 20-23 мая 2003 года).-М., 2003.-С.231-232.

4. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст]/О.Ю.Реброва.-М.: Медиа Сфера, 2002.-312 с.

5. Математическая статистика для биологов и медиков [Текст]/Ю.В.Урбах.-М.: Изд-во АН СССР, 1963.-324 с.

6. Диагностическое значение доплерографии при ранней плацентарной недостаточности [Текст]/В.В.Шальнев: автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Барнаул, 2001.-22 с.

