

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГРИПП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИНАМИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Д.М. КАЛИМАТОВА, Е.П. ШАТУНОВА

ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099

Аннотация. Проведено изучение динамики маркеров эндотелиальной дисфункции при гриппе А H1N1 у беременных и оценка прогностической значимости этих показателей. В работу включены данные обследования 44 беременных (средний возраст $28,2 \pm 7,3$ года) с диагнозом грипп средней ($n=26$) и тяжелой ($n=18$) степени тяжести. 22 беременных без признаков инфекционных и соматических заболеваний составили контрольную группу (средний возраст $27,2 \pm 5,4$ года). Диагноз высокопатогенный грипп А H1N1 был подтвержден с помощью вирусологического исследования, все пациентки находились на стационарном лечении. Установлено, что у беременных, перенесших грипп А H1N1 в период гестации, выявляются значимые сдвиги уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови: снижение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) снижены по сравнению со здоровыми беременными и повышение уровней эндотелиального рецептора для протеина С наряду с увеличением концентраций эндотелина-1. Показано, что с увеличением тяжести гриппа при беременности, выраженность дисбаланса этих маркеров увеличивается. Установлено наличие достоверных значимых коэффициентов корреляции умеренной силы между частотой развития осложнений беременности, родов и перинатальных исходов и степенью изменения концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции. Сделан вывод о высокой прогностической значимости оценки этих факторов, предложено включить их определение в алгоритм ведения беременных с гриппом.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, маркеры эндотелиальной дисфункции, осложнения беременности

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANT AFTER FLU DURING PREGNANCY: PERFORMANCE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

D.M. KALIMATOV, E.P. SHATUNOVA

Medical University Ssmu Russian Ministry Of Health, st. Chapayevskaya, 89, Samara, Russia, 443099

Abstract. It was performed the study of endothelial dysfunction markers dynamics in pregnant with influenza and evaluation of the prognostic significance of these parameters. It analyzed the data 44 included pregnant women (average age of $28,2 \pm 7,3$ years) diagnosed with flu mean ($n=26$) and severe ($n=18$) degrees. 22 pregnant women with no evidence of infectious and somatic diseases in the control group (mean age $27,2 \pm 5,4$ years). The diagnosis of highly pathogenic H1N1 was confirmed using virological examination, all patients were hospitalized. Found that pregnant women who have had the flu during gestation, it reveals significant shifts of the levels of markers of endothelial dysfunction in blood plasma: reducing the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) reduced compared with healthy pregnant women and increased levels of endothelial protein C receptor along with increasing concentrations endothelin-1. It is shown that with increasing severity of flu during pregnancy, the severity of the imbalance of these markers is increased. The presence of significant correlation coefficients significant moderate force between the frequency of complications of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes and degree of changes in the concentrations of markers of endothelial dysfunction. It is concluded that high prognostic value of assessing these factors, it is proposed to include them in the definition of an algorithm for pregnant women with influenza.

Key words: influenza, acute respiratory viral infection, markers of endothelial dysfunction, pregnancy complications.

Известно, что течение беременности при инфицировании вирусом гриппа сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений [1, 3]. Продемонстрировано, что беременные составляют особую группу риска по заболеваемости гриппом А(H1N1) pdm, как в сезон его появления, так и в следующий сезон [1, 2, 5]. Имеющиеся в настоящее время сведения о влиянии сосудисто-эндотелиальных факторов, так называемых маркеров *дисфункции эндотелия* (ДЭ), свидетельствующие об их роли в процессах ангиогенеза плаценты и влиянии на функциональную активность трофобласта, позволяют предположить участие этих факторов в патогенезе осложнений беременности и родов, частота

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

которых значительно увеличивается у женщин, перенесших *острые респираторные вирусные инфекции* (ОРВИ) во время беременности [6, 8, 9]. Логично предположить, что углубленные сведения о маркерах дисфункции эндотелия у беременных, результаты анализа динамики концентраций этих биологически активных веществ и исследование их действия на организм женщины и плода позволят осуществлять своевременное начало профилактических мер у этого контингента пациенток. В то же время в доступной литературе практически отсутствуют сведения об оценке уровней этих факторов при ОРВИ, в частности, при гриппе у беременных, не охарактеризована их патогенетическая значимость в развитии возможных осложнений беременности, родов и перинатальных исходов. Все это свидетельствует о высокой актуальности темы исследования.

Цель исследования – изучение динамики маркеров эндотелиальной дисфункции при гриппе у беременных и оценка прогностической значимости этих показателей.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты обследования 44 беременных (средний возраст $28,2 \pm 7,3$ года) с диагнозом грипп средней ($n=26$) и тяжелой ($n=18$) степени тяжести. 22 беременных без признаков ОРВИ и соматических заболеваний составили контрольную группу (средний возраст $27,2 \pm 5,4$ года). Диагноз высокопатогенный грипп А H1N1 был подтвержден с помощью вирусологического исследования, все пациентки находились на стационарном лечении.

Обследование беременных включало сбор анамнеза, проведение клинических, инструментальных и лабораторных исследований, в том числе – выявление ДНК/РНК возбудителей с помощью ПЦР (исследование мазков-соскобов со слизистой носоглотки на Influenza virus A H1N1), и изучение содержания маркеров ДЭ: *сосудистого эндотелиального фактора* (VEGF), *эндотелиального рецептора активированного белка C* (PROCR), эндотелина-1 в сыворотке крови беременных гриппом А H1N1 трехкратно в I, II и III триместрах беременности.

Определение маркеров ДЭ проводили в лаборатории Клиник СамГМУ в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа. Для этого получали сыворотку крови стандартным методом, центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут, немедленно замораживали и хранили до анализа при -70°C .

Количественное определение эндотелина 1-21 осуществляли иммуноферментным методом с помощью тест-систем BIOMEDICA (BIOMEDICA GRUPPE, Германия); эндотелиального рецептора для протеина C (PROCR) – с помощью тест-систем производства USCN Life Science Inc. (Китай), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – с помощью тест-систем VEGF - ИФА - БЕСТ (Вектор-БЕСТ, Россия), согласно инструкциям производителя. В качестве ИФА-ридера использовали Multiskan FS (Thermo scientific, США).

Во время беременности осуществляли регулярный мониторинг системы «мать-плацента-плод», оценивали частоту осложнений беременности и родов, сравнивали данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований у беременных различных групп.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на ПК при помощи пакета программ для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 8,0. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Для определения наличия и количественной характеристики связей между лабораторными параметрами и частотой развития осложнений беременности был выполнен корреляционный (с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у беременных с гриппом в обеих группах наблюдалось значимое ($p<0,05$) снижение концентрации VEGF наряду с повышением уровней эндотелина-1 и PROCR по сравнению с соответствующими уровнями в контроле. Так, оценка уровня VEGF показала, что у пациенток контрольной группы значение этого параметра было на уровне $19,6 \pm 3,1$ пг/мл (табл.1). В группе беременных с гриппом уровень этого фактора был значимо ($p<0,05$) ниже и составил $6,2 \pm 0,8$ пг/мл. Минимальной была концентрация сосудистого фактора роста у женщин с гриппом тяжелой степени – $3,6 \pm 0,8$ пг/мл, это значение было достоверно ($p<0,05$) ниже таковых как в контрольной групп, там и в группе женщин, перенесших грипп средней степени тяжести.

Оценка уровня PROCR, напротив, показала существенное увеличение его значения в группах беременных с гриппом по сравнению с контролем (рис. 3). У женщин со средней и тяжелой степенью заболевания уровни данного маркера в плазме крови составили соответственно $66,3 \pm 16,3$ и $72,2 \pm 9,5$ нг/мл и были достоверно ($p<0,05$) выше такового у женщин контрольной группы – $41,2 \pm 5,8$ нг/мл.

Сравнение концентраций эндотелина показало их выраженное увеличение у беременных с гриппом. Так, если у женщин контрольной группы значения данного параметра составило $0,81 \pm 0,22$ фмоль/л, то в группе беременных с гриппом средней степени тяжести его уровень был значимо ($p<0,05$) выше –

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

2,52±0,41 фмоль/л. У беременных с тяжелой формой заболевания уровень эндотелина был максимальным и составил 3,43±0,34 фмоль/л, достоверно ($p<0,05$) превысив соответствующие значения в остальных группах.

Таблица 1

Концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови беременных с гриппом (M±m)

Показатель	Группа 1 Контроль (n=22)	Группа 2 грипп (Ср) (n=26)	Группа 3 грипп (Тяж) (n=18)
VEGF, пг/мл	19,6±3,1	6,2±0,8*	3,6±0,8*
PROCR, нг/мл	41,2±5,8	66,3±16,3*	72,2±9,5*
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,81±0,22	2,52±0,41*	3,43±0,34*

Примечание: * – различия достоверны (при $p<0,05$) при сравнении со значением в группе 1

Следующим этапом работы было изучение динамики показателей ДЭ у обследуемых пациентов. Исследование динамики концентрации VEGF показало, что в контрольной группе беременных наблюдалось некоторое увеличение этого показателя с 19,6±3,1 пг/мл в I триместре до 26,2±4,1 пг/мл во II триместре беременности (рис.1).

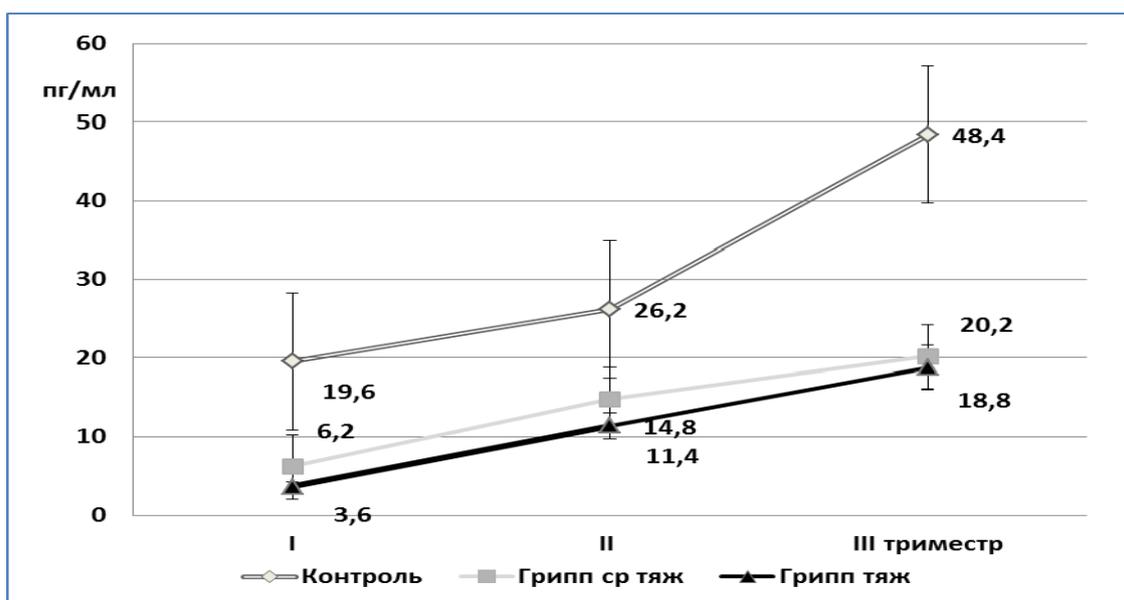


Рис. 1. Динамика уровня VEGF у беременных с гриппом различной степени тяжести

У беременных, перенесших грипп средней степени тяжести, концентрация этого маркера ДЭ возросла с 6,2±3,2 пг/мл в I триместре до 14,8±3,2 пг/мл во II триместре беременности и значимо отличалась ($p<0,05$) от таковой в контрольной группе. У женщин, перенесших грипп тяжелой степени, также было отмечено значительное увеличение уровня VEGF – до 11,4±5,7 пг/мл в этот срок, его значение было также достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в контрольной группе, но достоверно не отличалось от соответствующего показателя в группе беременных, перенесших грипп средней тяжести.

К III триместру беременности наблюдалось дальнейшее возрастание концентрации данного маркера ДЭ, наиболее выраженное в контрольной группе – до 48,4±9,2 пг/мл. У беременных, перенесших грипп средней и тяжелой степени, значения данного показателя в этот срок составили соответственно 20,2±6,2 и 18,8±4,3 пг/мл, что было значимо ($p<0,05$) ниже, чем у беременных контрольной группы.

Исследование динамики уровня другого маркера ДЭ – PROCR – свидетельствовало о том, что в контрольной группе значение этого показателя незначительно снизилось – с 41,2±5,8 нг/мл в I триместре до 38,6±3,4 нг/мл во II триместре беременности (рис. 2). У беременных, перенесших грипп средней сте-

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

пени тяжести, концентрация PROCR уменьшилась с $66,3 \pm 16,3$ нг/мл в I триместре до $55,8 \pm 7,1$ нг/мл во II триместре беременности и была в этот срок достоверно ($p < 0,05$) больше соответствующего уровня в контрольной группе. У женщин, перенесших грипп тяжелой степени, также было отмечено уменьшение значения данного фактора – с $72,2 \pm 9,5$ нг/мл до $60,4 \pm 8,2$ нг/мл в этот срок, его уровень был значимо ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе, хотя не отличалось от уровня в группе беременных, перенесших грипп средней тяжести.

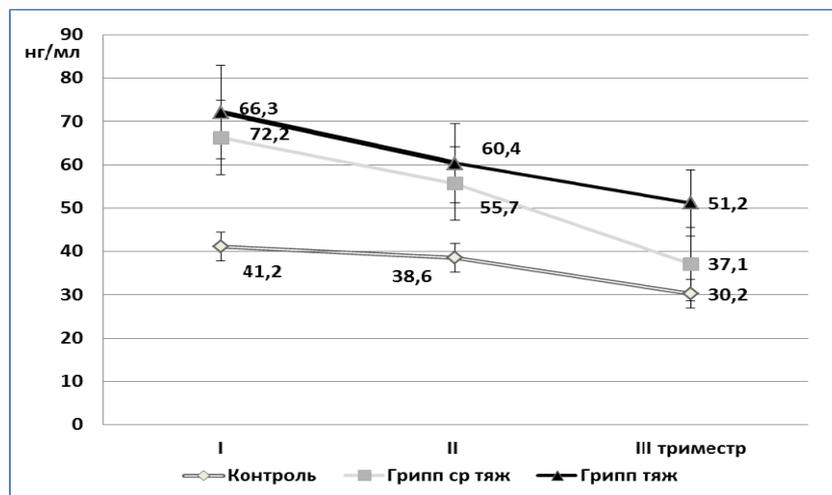


Рис.2. Динамика уровня PROCR у беременных с гриппом различной степени тяжести

К III триместру беременности наблюдалось дальнейшее снижение концентрации данного маркера PROCR – в контрольной группе до $30,2 \pm 4,4$ нг/мл. У беременных, перенесших грипп тяжелой степени, значение данного показателя в этот срок составило $51,2 \pm 4,6$ нг/мл и было значимо ($p < 0,05$) выше, чем у беременных контрольной группы, а также по сравнению с соответствующим значением у женщин, перенесших грипп средней степени тяжести – $37,1 \pm 3,9$ нг/мл.

Исследование динамики концентрации эндотелина-1 показало, что в контрольной группе не отмечалось существенных сдвигов этого показателя, значения которого составили $0,81 \pm 0,22$ фмоль/мл в I триместре и $0,78 \pm 0,14$ фмоль/мл во II триместре беременности (рис.3). В то же время у женщин, перенесших грипп средней степени тяжести, концентрация этого маркера ДЭ существенно снизилась – с $2,52 \pm 0,41$ фмоль/мл в I триместре до $1,46 \pm 0,22$ фмоль/мл во II триместре беременности и значимо отличалась ($p < 0,05$) от таковой в контрольной группе. У женщин, перенесших грипп тяжелой степени, также было отмечено значительное уменьшение уровня эндотелина-1 – до $1,93 \pm 0,18$ фмоль/мл в этот срок, его значение было также достоверно ($p < 0,05$) выше, как уровня в контрольной группе, так и в группе беременных, перенесших грипп средней тяжести.

В III триместре беременности наблюдалось дальнейшее снижение концентрации данного маркера ДЭ, наиболее выраженное у беременных, перенесших грипп тяжелой степени – значение показателя в этот срок составило $1,35 \pm 0,11$. В группе женщин, перенесших грипп средней тяжести – концентрация эндотелина-1 также уменьшилась до $1,26 \pm 0,12$ фмоль/мл, оба уровня были значимо ($p < 0,05$) выше, чем у беременных контрольной группы, где значение данного показателя практически не изменилось по сравнению с предыдущим сроком исследования – $1,35 \pm 0,11$ фмоль/мл.

Проведенная математико-статистическая оценка связи между показателями, характеризующими течение беременности и родов, а также перинатальные исходы, с одной стороны и динамикой клинико-лабораторных параметров – маркеров ДЭ – с другой. Наличие ряда устойчивых взаимосвязей показателей было подтверждено выявленными статистически значимыми коэффициентами корреляции Спирмена (табл.2). Так, установлено, что концентрация VEGF была отрицательно связана с частотой развития *внутриутробной задержки развития плода* (ВЗРП) ($R = -0,35$; $p = 0,012$), гестоза ($R = -0,46$; $p < 0,001$) и *фетоплацентарной недостаточности* (ФПН) ($R = -0,44$; $p = 0,033$). Также были выявлены отрицательные корреляции умеренной силы уровня VEGF с частотой выявления анемии ($R = -0,37$; $p < 0,001$) и угрозой преждевременных родов ($R = -0,33$; $p = 0,20$). Значимые коэффициенты корреляции Спирмена, характеризующие умеренно выраженную отрицательную связь, были выявлены и для концентрации VEGF с частотой развития многоводия ($R = -0,32$; $p = 0,0014$) и неврологических нарушений у новорожденных ($R = -0,48$; $p < 0,001$). Связь уровня VEGF с вероятностью развития преждевременной отслойки плаценты была слабой, но достоверной ($R = -0,28$; $p = 0,044$).

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

Исследование показало и наличие ряда достоверных взаимосвязей уровня PROCR с различными характеристиками течения беременности. Так, концентрация этого фактора положительно коррелировала с частотой развития ФПН ($R=0,40$; $p=0,023$), а также с такими осложнениями, как преждевременная отслойка плаценты ($R=0,36$; $p<0,001$) и многоводие ($R=0,30$; $p=0,027$). Выявлена и прямая взаимосвязь умеренной силы концентрации PROCR с угрозой преждевременных родов ($R=0,36$; $p=0,018$) и преждевременными родами ($R=0,32$; $p=0,012$).

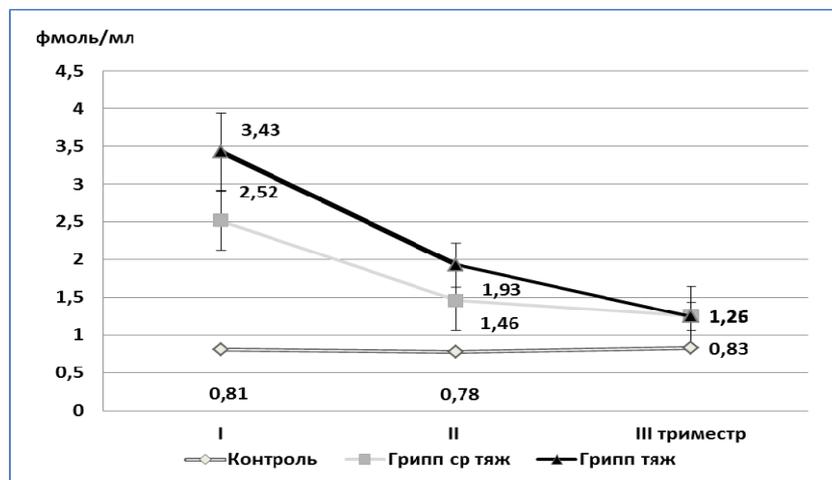


Рис.3. Динамика эндотелина-1 у беременных с гриппом различной степени тяжести

Для концентрации эндотелина также была выявлены положительные связи умеренной силы с частотой развития таких осложнений беременности, как ВЗРП ($R=0,31$; $p<0,001$), ФПН ($R=0,38$; $p=0,045$) и анемия ($R=0,32$; $p=0,024$). Максимальной силы была связь уровня этого маркера ДЭ с частотой развития гестоза ($R=0,52$; $p<0,001$).

Отмечены также значимые положительные корреляции эндотелина с угрозой преждевременных родов ($R=0,28$; $p=0,008$), и частотой развития преждевременных родов у обследованных беременных с гриппом ($R=0,42$; $p<0,001$). Выявлена и положительная корреляция умеренной силы уровня эндотелина с частотой развития неврологических нарушений у новорожденных ($R=0,35$; $p=0,032$).

Таблица 2

Взаимосвязь уровней маркеров эндотелиальной дисфункции и осложнений беременности, родов и перинатальными исходами (коэффициенты корреляции Спирмена, R*)

Осложнения	VEGF		PROCR		Эндотелин-1	
	R	P	R	p	R	p
Гестоз	-0,46	<0,001			0,52	<0,001
Внутриутробная задержка развития плода	-0,35	0,012			0,31	0,001
Фетоплацентарная недостаточность	-0,44	0,033	0,40	0,023	0,38	0,045
Анемия	-0,37	<0,001			0,32	0,024
Угроза преждевременных родов	-0,33	0,020	0,36	0,018	0,28	0,008
Преждевременные роды			0,33	0,012	0,42	<0,001
Преждевременная отслойка плаценты	-0,28	0,041	0,36	0,001		
Многоводие	-0,32	0,014	0,30	0,027		
Неврологические нарушения у новорожденных	-0,48	0,001			0,35	0,032

Примечание: * – представлены только значимые ($p<0,05$) коэффициенты корреляции

Заклучение. Известно, что функциональные изменения, развивающиеся в организме беременной при гриппе средней и тяжелой степени, являются фоном для осложненного течения беременности и послеродового периода. Необходимо отметить, что исследователями предпринимаются попытки использования различных маркеров при гриппе у беременных для прогноза течения беременности и ее осложне-

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

ний. Например, в работе А.Н. Романовской и др. (2014) [4] была изучена возможность использования маркеров острой воспалительной реакции для ранней диагностики бактериальных осложнений при гриппе и острых респираторных вирусных инфекций у беременных [4]. Авторы оценивали уровни белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, лактоферрин) у 65 беременных с гриппом, при этом было показано, что исследование различных белков острой фазы воспаления для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей имеет свои отдельные преимущества и недостатки. Исследователи сделали заключение о том, что определение уровней маркеров острой воспалительной реакции в сыворотке крови у беременных позволяет выявить четкие критерии дифференциации чистой респираторной вирусной инфекции и присоединение бактериальной пневмонии.

В рамках данной работы мы исходили из того, что одним из методов углубленного изучения гомеостаза у данного контингента может стать исследование маркеров ДЭ. Проведенные исследования показали, что у беременных с гриппом в обеих группах наблюдалось значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации VEGF наряду с повышением уровней эндотелина-1 и PROCR по сравнению с соответствующими уровнями в контроле. Так, концентрации VEGF были снижены у беременных с гриппом по сравнению с уровнем в контроле в I триместре в 3,2-5,4 раза, во II триместре – в 1,7-2,3 раза, в III триместре – в 2,4-2,6 раза. В то же время уровни PROCR были повышены в I триместре в 1,6-1,8 раза, во II триместре – в 1,4-1,6 раза, в III триместре – в 1,2-1,7 раза. Уровни эндотелина-1 были повышены в I триместре – в 3,1-4,2 раза, во II триместре – в 1,9-2,5 раза, в III триместре – в 1,5-1,6 раза.

На наш взгляд, полученные данные в определенной мере подтверждают мнение исследователей о роли факторов ДЭ в развитии осложнений беременности и родов. Так, Hong S.N. et al (2014) считают, что нарушение ангиогенеза в развивающейся плаценте в начале беременности является важнейшим патогенетическим фактором преждевременных родов. При этом ключевым регулятором нормального ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов. Авторами была предпринята попытка выяснить, в какой мере уровень VEGF и лептина в амниотической жидкости во втором триместре беременности может служить в качестве маркера преждевременных родов [7]. Было установлено, что уровень VEGF в амниотической жидкости у женщин их группы преждевременными родами составил $32,24 \pm 4,87$ пг/мл и был значительно выше, чем в контрольной группе ($23,49 \pm 2,09$ пг /мл) ($p < 0,05$). В то же время различия по концентрациям лептина не были статистически значимы. Уровень VEGF был максимальным у женщин с предлежанием плаценты, но в то же время минимальным у беременных с задержкой внутриутробного развития и признаками гипертензии, вызванной беременностью.

Результаты выполненной в рамках нашего исследования статистической оценки связи между показателями, характеризующими течение беременности и родов, и динамикой концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции показали устойчивых взаимосвязей показателей, об этом свидетельствовали рассчитанные статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена умеренной силы. В частности, показано, что концентрация VEGF отрицательно связана с частотой развития ВЗРП, гестоза, ФПН, анемии и угрозой преждевременных родов, многоводием. Уровень PROCR положительно коррелировал с частотой развития ФПН, преждевременной отслойки плаценты, многоводием, угрозой преждевременных родов и преждевременными родами.

Для концентрации эндотелина были выявлены положительные связи умеренной силы с частотой развития ВЗРП, ФПН, анемии, гестоза, угрозой преждевременных родов и частотой преждевременных родов. Полученные данные были подтверждены результатами регрессионного анализа, которые свидетельствовали, о прогностической значимости уровней факторов ЭД.

Следует отметить, что имеются сообщения и не подтверждающие в полной мере прогностическую значимость ряда факторов эндотелиальной дисфункции у женщин с патологией беременности. Так, в исследовании Wender-Ozegowska E. et al. (2014) были изучены связи между уровнями сосудистых факторов eNOS, PLGF и VEGF и нарушением роста плода и новорожденного (SGA) у 46 женщин с гестационной гипертензией. Было установлено, что низкие уровни АПФ коррелировали со значительно повышенным риском нарушения внутриутробной задержки развития плода. Исследователи сделали вывод о том, что циркулирующие уровни сосудистых факторов не обладают достаточной предсказательной силой в отношении SGA при беременности, осложненной гипертензией [11].

В ходе развития гипоксии при развитии воспалительного состояния эндотелия усиливается высвобождение ИЛ-1, -6, PAF, ICAM-1, Р-селектина – биологически активных веществ, участвующих в механизмах активации тромбоцитов и адгезии [10]. В связи с этим исследователи предполагают, что дисфункция эндотелия, развивающаяся при инфекции гриппа, может проявляться и нарушениями состояния системы гемостаза. Так, во время пандемии H1N1 в 2009 г. было несколько сообщений о развитии тромбоза у больных гриппом. Ретроспективный анализ данных 119 госпитализированных больных показал, что 7 пациентов (5,9%) имели место тромбозы – в 3 случаях артериальные, в 4 случаях – венозные [5]. Являются ли эти осложнения непосредственно связанными с вирусной инфекцией или просто отражают

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

тяжесть заболевания, остается неясным.

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о высокой прогностической значимости уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, позволяют предложить включить оценку этих показателей в алгоритм ведения беременных с гриппом, для своевременного назначения профилактических и лечебно-диагностических мероприятий с целью снижения частоты осложнений беременности и родов и улучшения перинатальных исходов.

Литература

1. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Эндотелиальные поражения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т.7. №2. С. 12–17.
2. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)PDM у беременных / Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. [и др.]// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1. С. 66–73.
3. Киндалова Е.С. Сравнительная характеристика пандемического гриппа А Н1N1 и гриппа типа В у беременных // Уральский медицинский журнал. 2014. № 1 (115). С. 51–55.
4. Романовская А.В., Давыдов А.И., Малеев В.В. Роль маркеров острой воспалительной реакции для ранней диагностики бактериальных осложнений при гриппе у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. № 3 (13). С. 27–31.
5. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis / Bunce P.E., High S.M., Nadjafi M. [et al.]// Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. P.14–18.
6. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine staining in placenta is associated with maternal serum uric acid levels and gestational age at diagnosis in pre-eclampsia / Fukushima K., Murata M., Tsukimori K. [et al.] // Am. J. Hypertens. 2011. Vol. 24 (7). P. 829–834.
7. Prediction of preterm delivery using levels of vascular endothelial growth factor and leptin in amniotic fluid from the second trimester / Hong S.N., Joo B.S., Chun S. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Oct 1.
8. Huang H., Zhang P., Wang Z. et al. Activation of endothelin-1 receptor signaling pathways is associated with neointima formation, neoangiogenesis and irreversible pulmonary artery hypertension in patients with congenital heart disease // Circ J. 2011. Vol.75 (6). P.1463–1471.
9. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC / Jantus-Lewintre E., Sanmartin E., Sirera R. [et al.] // Lung Cancer. 2011. Vol.74 (2). P. 326–331.
10. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation /n Pinsky D.J., Naka Y., Liao H. [et al.] // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 97. P. 493–500.
11. Wender-Ozegowska E., Zawiejska A., Iciek R., Brizert J. Concentrations of eNOS, VEGF, ACE and PIGF in maternal blood as predictors of impaired fetal growth in pregnancy complicated by gestational hypertension/preeclampsia // Hypertens Pregnancy. 2014. Vol.2. P. 1–7.

References

1. Dolgushina NV, Makatsariya AD. Endotelial'nye porazheniya i platsentarnaya nedostatochnost' u beremennykh s virusnymi infektsiyami. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2008;7(2):12-7. Russian.
2. Zapol'skikh AM, Lytkina IN, Mikheeva IV, et al. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika grip-pa A(H1N1)PDM u beremennykh. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. 2014;1:66-73. Russian.
3. Kindalova EC. Sravnitel'naya kharakteristika pandemicheskogo grip-pa A H1N1 i grip-pa tipa V u beremennykh. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2014;1(115):51-5. Russian.
4. Romanovskaya AV, Davydov AI, Maleev VV. Rol' markerov ostroy vospalitel'noy reaktsii dlya ranney diagnostiki bakterial'nykh oslozhneniy pri grippe u beremennykh. Voprosy ginekologii, aku-sherstva i perinatologii. 2014;3(13):27-31. Russian.
5. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, et al. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. Clin. Infect. Dis. 2011;52:14-8.
6. Fukushima K, Murata M, Tsukimori K, et al. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine staining in placenta is associated with maternal serum uric acid levels and gestational age at diagnosis in pre-eclampsia. Am. J. Hypertens. 2011;24(7):829-34.
7. Hong SN, Joo BS, Chun S, et al. Prediction of preterm delivery using levels of vascular endothelial growth factor and leptin in amniotic fluid from the second trimester. Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Oct 1.
8. Huang H, Zhang P, Wang Z, et al. Activation of endothelin-1 receptor signaling pathways is associat-

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).

ed with neointima formation, neoangiogenesis and irreversible pulmonary artery hypertension in patients with congenital heart disease. *Circ J.* 2011;75(6):1463-71.

9. Jantus-Lewintre E, Sanmartin E, Sirera R, et al. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer.* 2011;74(2):326-31.

10. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, et al. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J. Clin. Invest.* 1996;97:493-500.

11. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Iciek R, Brizert J. Concentrations of eNOS, VEGF, ACE and PlGF in maternal blood as predictors of impaired fetal growth in pregnancy complicated by gestational hypertension/preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;2:1-7.

Библиографическая ссылка:

Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-129. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf> (дата обращения: 25.12.2014).