

УДК 618.36-06:616-008.64]57.02:616-036.22(278.832.1A(H3N2)+A(H1N1))PDM)616/21/.23

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-102-110

ЭТИОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ ГРИППА А(H3N2) И ПАНДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА А(H1N1)pdm

И.Н.Гориков¹, В.И.Резник², А.А.Сергиевич³, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одиреев¹, А.В.Прокопенко⁴,
Е.С.Тарасюк⁵, А.Г.Судаков⁵, О.Е.Коломиец⁵, А.В.Гайдарова⁵

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

⁵Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить этиологию плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа А(H3N2) и пандемии А(H1N1)pdm. **Материалы и методы.** У 1865 пациенток во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением хронической ЛОР-патологии, приводящей к развитию плацентарной недостаточности, с помощью лабораторных методов в крови, назальном эпителии и биологических жидкостях выявлялись возбудители моно- и микст-инфекций (гриппа А(H1N1)pdm, А(H3N2), гриппа В, парагриппа 1-3 типа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса (РС), цитомегаловируса (ЦМВ), герпесвируса (ВПГ 1,2 типа), кандидозной инфекции (*Candida albicans*), хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*), микоплазма (*Mycoplasma hominis*) и уреоплазма (*Ureaplasma urealyticum*). Первую группу составили 873 женщины с плацентарной недостаточностью, диагностированной в период эпидемии гриппа А(H3N2), вторую группу – 890 пациенток с плацентарной недостаточностью, установленной во время циркуляции в популяции гриппа А(H1N1)pdm. Контролем являлись 42 женщины, не имеющих заболеваний ЛОР-органов и плацентарной недостаточности, обусловленной моно- и микст-вирусной инфекцией во время гриппа А(H3N2) и 60 женщин с аналогичным соматическим, инфекционным и акушерским статусом, обследованных в период пандемического гриппа А(H1N1)pdm. **Результаты.** При развитии плацентарной недостаточности у женщин второй группы по сравнению с первой реже диагностируется моно-грипп В и парагрипп 1-3 типа, а также сочетание: гриппа А(H1N1)pdm и гриппа В; гриппа А(H1N1)pdm и парагриппа 1-3 типа; гриппа А(H1N1)pdm и РС-вируса; ЦМВ и *Chlamydia trachomatis*; *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*; ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*; а также ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*. В то же время чаще встречаются обострение моно-ЦМВ, моно-ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans*, а также сочетания: ЦМВ+ВПГ 1,2 типа; ЦМВ+*Candida albicans*; ЦМВ+*Ureaplasma urealyticum*; ЦМВ+*Mycoplasma hominis*; а также ЦМВ+ВПГ 1,2 типа+*Candida albicans*.

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Резник В.И., Сергиевич А.А., Нахамчен Л.Г., Одиреев А.Н., Прокопенко А.В., Тарасюк Е.С., Судаков А.Г., Коломиец О.Е., Гайдарова А.В. Этиология плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа А(H3N2) и пандемического гриппа А(H1N1)pdm // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.102–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-102-110

For citation:

Gorikov I.N., Reznik V.I., Sergievich A.A., Nakhamchen L.G., Odireev A.N., Prokopenko A.V., Tarasyuk E.S., Sudakov A.G., Kolomiets O.E., Gaidarova A.V. Etiology of placental insufficiency in women in the second trimester of gestation during the epidemic of influenza A(H3N2) and pandemic influenza A(H1N1)pdm. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):102–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-102-110

Заключение. В этиологии плацентарной недостаточности при острых заболеваниях ЛОР-органов у женщин во втором триместре гестации на фоне циркуляции в популяции гриппа A(H1N1)pdm по сравнению с плацентарной дисфункцией у беременных с аналогичной ЛОР-патологией в период эпидемии гриппа A(H3N2), возрастает доля моно- цитомегаловирусной, герпесвирусной и кандидозной инфекций, а также микст-цитомегаловирусной инфекции, реактивация которой может быть обусловлена более выраженной вирусиндуцированной иммуносупрессией и нарушением гормонального статуса, приводящих к локальному дисбиозу.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, обострение хронической патологии ЛОР-органов, второй триместр беременности, вирус гриппа A(H3N2) и A(H1N1)pdm, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

ETIOLOGY OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION DURING THE EPIDEMIC OF INFLUENZA A(H3N2) AND PANDEMIC INFLUENZA(H1N1)pdm

I.N.Gorikov¹, V.I.Reznik², A.A.Sergievich³, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, A.V.Prokopenko⁴, E.S.Tarasyuk⁵, A.G.Sudakov⁵, O.E.Kolomiets⁵, A.V.Gaidarova⁵

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Region, 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

⁴Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

⁵Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the etiology of placental insufficiency in women in the second trimester of gestation during the influenza A(H3N2) epidemic and the A(H1N1)pdm pandemic. **Materials and methods.** In 1865 patients in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of chronic ENT pathology leading to the development of placental insufficiency, using laboratory methods in the blood, nasal epithelium and biological fluids, pathogens of mono- and mixed infections (influenza A(H1N1)pdm), A(H3N2), influenza B, parainfluenza type 1-3, adenovirus, respiratory syncytial virus (RS), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus type 1 and type 2 (HSV-1,2 type), candida infection (*Candida albicans*), chlamydia (*Chlamydia trachomatis*), mycoplasmosis (*Mycoplasma hominis*) and ureaplasmosis (*Ureaplasma urealyticum*) were detected. The first group consisted of 873 women with placental insufficiency diagnosed during the influenza A(H3N2) epidemic, the second group consisted of 890 patients with placental insufficiency diagnosed during circulation of the influenza A(H1N1)pdm in the population. The control group were 42 women without ENT diseases and placental insufficiency caused by mono- and mixed viral infections during influenza A(H3N2) and 60 women with similar somatic, infectious and obstetric status, examined during pandemic influenza A(H1N1)pdm. **Results.** With the development of placental insufficiency in women of the second group, compared with the first one, mono-influenza B and parainfluenza types 1-3 are diagnosed less frequently, as well as a combination of influenza A(H1N1) pdm and influenza B; influenza A(H1N1)pdm and parainfluenza types 1-3; influenza A(H1N1)pdm and RS virus; CMV and *Chlamydia trachomatis*; *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*; HSV-1,2 type, *Candida albicans* and *Chlamydia trachomatis*; as well as HSV-1,2 type, *Candida albicans* and *Ureaplasma urealyticum*. At the same time, exacerbations of mono-CMV, mono-HSV-1,2 type and *Candida albicans* are more common, as well as combinations of CMV+HSV-1,2 type; CMV+*Candida albicans*; CMV+*Ureaplasma urealyticum*; and CMV+*Mycoplasma hominis*; CMV+HSV-1,2 type+*Candida albicans*. **Conclusion.** In the etiology of placental insufficiency in acute diseases of the ENT organs in women in the second trimester of gestation against the background of circulation of the A(H1N1)pdm influenza in the population, compared with placental dysfunction in pregnant women with a similar ENT pathology during the influenza A(H3N2) epidemic, there is an increase in the proportion of monocytomegalovirus, herpesvirus and candida infections, as well as mixed cytomegalovirus infection, the reactivation of which may be due to more pronounced virus-induced immunosuppression and hormonal status disorders, leading to local dysbiosis.

Keywords: placental insufficiency, exacerbation of chronic pathology of ENT organs, second trimester of pregnancy, influenza virus A(H3N2) and A(H1N1)pdm, cytomegalovirus, herpes simplex virus, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

Обилие инфекционных агентов во внешней среде и в женском организме указывает на необходимость анализа взаимосвязи респираторных и персистирующих вирусов, а также возбудителей, передающихся половым путем, в развитии плацентарной недостаточности

[1, 2]. В период циркуляции в популяции вирусов гриппа A(H1N1)pdm среди женщин с обострением плацентарной недостаточности возрастает значение A(H1N1)pdm в развитии плацентарной дисфункции во втором триместре гестации у пациенток с обострением

хронической патологии ЛОР-органов. Более высокая патогенность гриппа A(H1N1)pdm, в отличие от гриппа A(H3N2) [3, 4], может инициировать формирование в женском организме вирусно-вирусных и вирусно-микробных ассоциаций [5], инициирующих развитие плацентарной дисфункции. Несмотря на известные молекулярно-генетические различия РНК-вирусов, до настоящего времени не показана их роль в изменении спектра респираторных и персистирующих вирусов, грибов рода *Candida*, а также хламидий, микоплазм и уреаплазм в этиологической структуре плацентарной дисфункции.

Цель работы – изучить этиологию плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре гестации в период эпидемии гриппа A(H3N2) и пандемического гриппа A(H1N1)pdm.

Материалы и методы исследования

Проводилось серологическое и молекулярно-генетическое исследование крови, а также цитологический и бактериологический анализ влагалищных мазков (секрета) у 1865 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением хронических заболеваний ЛОР-органов, приводящих к развитию плацентарной недостаточности. Обследование пациенток проводилось в консультативно-диагностическом отделении и акушерском отделении патологии беременности Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, а также в женской консультации и акушерском отделении патологии беременности Амурской областной клинической больницы.

Среди обследованных женщин выделялись три группы. Первую группу составили 873 пациенток с обострением хронической патологии ЛОР-органов и плацентарной недостаточностью в период эпидемии гриппа A(H3N2) (2003-2008 гг.). Во вторую группу вошли 890 женщин с хроническими заболеваниями носа, глотки и гортани в стадии обострения, инициирующими развитие плацентарной недостаточности во втором триместре гестации на фоне циркуляции гриппа A(H1N1)pdm (2009-2016 гг.). В контрольную группу были включены 42 женщины, у которых не диагностировались заболевания ЛОР-органов, плацентарная дисфункция и маркеры вирусных и бактериальных инфекций при циркуляции гриппа A(H3N2), а также 60 женщин, не имеющих вышеуказанных осложнений в период гестации на фоне пандемического гриппа A(H1N1)pdm.

Основными критериями включения в основную группу являлись: пациентки 18-35-летнего возраста с обострением хронического назофарингита, фарингита, ларингита и тонзиллита; эпидемический период по гриппу A(H3N2) и A(H1N1)pdm; одноплодная беременность и беременность, наступившая без использования вспомогательных репродуктивных технологий; плацентарная недостаточность во втором триместре гестации; отсутствие у беременных пороков развития

сердца, легких и почек; пациентки, не имеющие среднетяжелых и тяжелых соматических, эндокринных и аутоиммунных заболеваний, гепатитов А, В и С, аномалий развития матки и истмико-цервикальной недостаточности, генетических причин плацентарной недостаточности, а также врожденной патологии и потери плода при предыдущей беременности; согласие на проведение исследований.

Критериями исключения из основной группы служили: пациентки с возрастом менее 18 и более 35 лет; осложненная форма гриппа A(H3N2) и A(H1N1)pdm; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ 1,2 типа); гепатиты А, В и С; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуноассоциированная и акушерская патология; резус- и АВО-конфликт; угрожающий поздний самопроизвольный аборт и угрожающие преждевременные роды с повышением тонуса, периодическими сокращениями маточной мускулатуры, укорочением шейки матки и приоткрытием внутреннего зева; невынашивание беременности генетической и аутоиммунной этиологии; аномалии развития матки; отсутствие согласия на проведение исследований.

Все пациентки были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, паритету, а также частоте осложнений в соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе.

С помощью лабораторных методов в крови, назальном эпителии и биологических жидкостях выявлялись возбудители моно- и микст инфекций (гриппа A(H1N1)pdm, A(H3N2), гриппа В, парагриппа 1-3 типа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса (РС), ЦМВ, ВПГ 1,2 типа, кандидозной инфекции (*Candida albicans*), хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмоза (*Mycoplasma hominis*) и уреаплазмоза (*Ureaplasma urealyticum*). Верификация гриппа и респираторных вирусных инфекций осуществлялась с помощью тест-систем ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа» (г. Санкт-Петербург), а цитомегаловирусной, герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной и кандидозной инфекций – посредством обнаружения в сыворотке крови специфических антител IgG и IgM с помощью реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Использовалась полимеразная цепная реакция, а также сертифицированные микроскопические и бактериологические методы исследования.

Перед проведением исследования у всех пациенток получено информированное согласие, были соблюдены требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нор-

мативных документов «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

При статистическом исследовании использовалась программа Statistica 10.0. Различия между группами выявлялись с помощью критерия Пирсона (χ^2) и были достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток первой группы серологические и молекулярно-генетические маркеры гриппа А(Н3N2) обнаруживались у 9,9%, а во второй группе признаки гриппа А(Н1N1)pdm выявлялись у 8,9% пациенток (табл. 1). Во второй группе в сравнении с первой реже определялись вирусы гриппа В (в 2,4 раза, $p < 0,05$), вирусы парагриппа 1-3 типа – в 2,1 раза ($p < 0,001$), сочетание гриппа А(Н1N1)pdm и гриппа В – в 4,3 раза ($p < 0,05$), гриппа А(Н1N1)pdm и парагриппа 1-3 типа – в 2,0 раза ($p < 0,001$), а также гриппа А(Н1N1)pdm и РС-вируса – в 4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Вышеуказанные изменения спектра возбудителей, по-видимому, могут быть обусловлены более высокой патогенностью вируса гриппа А(Н1N1) pdm [3, 4], ингибирующей размножение других вирусов респираторной группы.

У больных второй группы по сравнению с первой наблюдалась более частая идентификация острой фазы ЦМВ (в 1,7 раза, $p < 0,001$) и ВПГ 1,2 типа (в 1,6 раза, $p < 0,001$). В то же время в исследуемых группах не выявлялись различия в частоте обнаружения аденовируса, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* (табл. 1). Рост ДНК-вирусных инфекций в этиологии плацентарной дисфункции, по-видимому, иллюстрировал выраженное иммуносупрессивное влияние гриппа А(Н1N1)pdm, создающего благоприятные условия для реактивации цитомегалии и ВПГ 1,2 типа.

Во второй группе в сопоставлении с первой в этиологии плацентарной недостаточности возрастала доля моно-*Candida albicans* в 2,3 раза ($p < 0,05$). Активация кандидоза у беременных может быть инициирована более выраженными изменениями гормонального статуса и иммунных реакций, приводящими к нарушению микробиоценоза половых путей в период эпидемии гриппа А(Н1N1)pdm. Доказано, что неблагоприятные условия среды инициируют трансформацию кандидоносительства в клинически проявляющийся локальный инфекционно-воспалительный процесс [6], в развитии которого первостепенное значение имеют: 1) снижение числа лактобактерий (менее 10^6 КОЕ/мл); 2) изменение концентрации половых гормонов; 3) нарушение процесса накопления гликогена во влагалищном эпителии; 4) появление в крови иммуносупрессивного маркера, ассоциированного с глобулином [7, 8].

Таблица 1

Частота верификации моноинфекций при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(Н3N2) (n=873)	Вторая А(Н1N1) (n=890)	
Грипп А (Н3N2)	86 (9,85%)	-	-
Грипп А (Н1N1)pdm	-	80 (8,9%)	-
Грипп В	34 (3,9%)	14 (1,6%)	$\chi^2=5,46$; $p < 0,05$
Парагрипп 1-3 типа	53 (6,1%)	25 (2,8%)	$\chi^2=10,3$ $p < 0,001$
Аденовирус	12 (1,3%)	7 (0,8%)	$\chi^2=0,93$; $p > 0,05$
РС-вирус	10 (1,1%)	5 (0,6%)	$\chi^2=1,15$; $p > 0,05$
ЦМВ	82 (9,4%)	141 (15,8%)	$\chi^2=9,32$; $p < 0,001$
ВПГ 1,2 типа	100 (11,4%)	166 (18,6%)	$\chi^2=11,8$; $p < 0,001$
<i>Candida albicans</i>	12 (1,4%)	28 (3,1%)	$\chi^2=5,46$; $p < 0,05$
<i>Chlamydia trachomatis</i>	18 (2,1%)	11 (1,2%)	$\chi^2=1,38$; $p > 0,05$
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	23 (2,6%)	15 (1,7%)	$\chi^2=1,45$; $p > 0,05$
<i>Mycoplasma hominis</i>	10 (1,1%)	6 (0,7%)	$\chi^2=0,63$; $p > 0,05$

Примечание. Здесь и далее в таблицах: p – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с первой группой.

Формирование ассоциаций вирусов гриппа А и парагриппа 1-3 типов с ЦМВ и ВПГ 1,2 типа не отличалось в исследуемых группах. Однако во второй группе в сопоставлении с первой группой в 1,7 раза ($p<0,05$) возрастала частота обнаружения сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекции (табл. 2).

В этиологии плацентарной дисфункции в период циркуляции гриппа А(H1N1)pdm при серологическом и молекулярно-генетическом анализе увеличивалось выявление в 2,3 раза микст-ЦМВ инфекции (сочетание ЦМВ и *Candida albicans*) ($p<0,001$) и сочетание ЦМВ и *Mycoplasma hominis* (в 5,4 раза, $p<0,05$) на фоне снижения доли ассоциации ЦМВ и *Chlamydia trachomatis* в 3,4 раза ($p<0,01$) и *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в 4,0 раза ($p<0,05$) (табл. 3). Вышеуказан-

ные изменения объяснялись ингибирующими свойствами РНК-вирусной инфекции на размножение возбудителей, передающихся половым путем, а также на формирование их ассоциаций с ДНК-вирусами. При этом у обследованных пациенток первой и второй групп не выявлялись различия процентного содержания микст-инфекций: ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans*; ВПГ 1,2 типа и *Ureaplasma urealyticum*; ВПГ 1,2 типа и *Mycoplasma hominis*; ВПГ 1,2 типа и *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* и *Mycoplasma hominis*; *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*; *Chlamydia trachomatis*+*Mycoplasma hominis* (табл. 3). Это отражает избирательность воздействия циркуляции среди беременных более патогенного гриппа А на активацию инфекций, передающихся половым путем.

Таблица 2

Частота верификации микст-вирусных инфекций (2 возбудителя) при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(H3N2) (n=873)	Вторая А(H1N1) (n=890)	
Грипп А+грипп В	13 (1,4%)	3 (0,3%)	$\chi^2=4,27$; $p<0,05$
Грипп А+Парагрипп 1-3 типа	56 (6,4%)	27 (3,0%)	$\chi^2=10,5$; $p<0,001$
Грипп А+РС-вирус	20 (2,3%)	5 (0,6%)	$\chi^2=8,2$; $p<0,01$
Грипп А+ЦМВ	37 (4,2%)	36 (4,0%)	$\chi^2=0,01$; $p>0,05$
Грипп А+ВПГ 1,2 типа	19 (2,2%)	17 (1,9%)	$\chi^2=0,05$; $p>0,05$
Парагрипп 1-3 типа+ЦМВ	6 (0,7%)	2 (0,2%)	$\chi^2=1,19$; $p>0,05$
Парагрипп 1-3 типа+ВПГ 1,2 типа	9 (1,0%)	5 (0,6%)	$\chi^2=0,70$; $p>0,05$
ЦМВ+ВПГ 1,2 типа	27 (3,1%)	46 (5,1%)	$\chi^2=4,27$; $p<0,05$

Таблица 3

Частота верификации микст-инфекций (2 возбудителя) при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая А(H3N2) (n=873)	Вторая А(H1N1) (n=890)	
ЦМВ+ <i>Candida albicans</i>	28 (3,2%)	64 (7,2%)	$\chi^2=16,0$ $p<0,001$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i>	10 (1,1%)	20 (2,2%)	$\chi^2=2,57$; $p>0,05$
ЦМВ+ <i>Ureaplasma urealyticum</i>	7 (0,8%)	27 (3,0%)	$\chi^2=10,4$; $p<0,01$
ЦМВ+ <i>Mycoplasma hominis</i>	7 (0,8%)	38 (4,2%)	$\chi^2=19,9$ $p<0,001$
ЦМВ+ <i>Chlamydia trachomatis</i>	34 (3,9%)	10 (1,1%)	$\chi^2=12,7$; $p<0,001$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Ureaplasma urealyticum</i>	12 (1,4%)	6 (0,7%)	$\chi^2=1,5$; $p>0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Mycoplasma hominis</i>	10 (1,1%)	5 (0,6%)	$\chi^2=1,15$; $p>0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Chlamydia trachomatis</i>	7 (0,8%)	4 (0,4%)	$\chi^2=0,4$; $p>0,05$
<i>Candida albicans</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	9 (1,0%)	2 (0,2%)	$\chi^2=3,41$ $p>0,05$
<i>Candida albicans</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	6 (0,7%)	3 (0,3%)	$\chi^2=0,48$; $p>0,05$
<i>Mycoplasma hominis</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	16 (1,7%)	4 (0,4%)	$\chi^2=6,3$; $p<0,05$
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	10 (1,1%)	5 (0,6%)	$\chi^2=1,15$; $p>0,05$

В период эпидемии гриппа A(H3N2) и пандемии гриппа A(H1N1)pdm у женщин с хронической ЛОР-патологией в стадии обострения во втором триместре беременности изменялась частота выявления трех возбудителей инфекций, играющих важную роль в развитии плацентарной недостаточности (табл. 4). Так, во второй группе по сравнению с первой возросло ко-

личество случаев сочетания ЦМВ, ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans* в 3,7 раза ($p<0,001$). В то же время снижалось выявление ассоциации ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis* в 2,7 раза ($p<0,05$), а также ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum* в 3 раза ($p<0,05$).

Таблица 4

Частота верификации микст-вирусных инфекций (3 возбудителя) при плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности в исследуемых группах, абс(%)

Показатели	Исследуемые группы		p
	Первая A(H3N2) (n=873)	Вторая A(H1N1) (n=890)	
ЦМВ+ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i>	7 (0,8%)	26 (2,9%)	$\chi^2=9,66$; $p<0,001$
ЦМВ+ <i>Candida albicans</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i>	15 (1,7%)	11 (1,2%)	$\chi^2=0,41$; $p>0,05$
ЦМВ+ <i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	9 (1,0%)	3 (0,3%)	$\chi^2=2,16$; $p>0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i>	19 (2,2%)	7 (0,8%)	$\chi^2=4,94$; $p<0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	12 (1,4%)	6 (0,7%)	$\chi^2=1,5$; $p>0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i>	15 (1,7%)	5 (0,6%)	$\chi^2=4,27$; $p<0,05$
ВПГ 1,2 типа+ <i>Candida albicans</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	13 (1,5%)	5 (0,6%)	$\chi^2=2,89$; $p>0,05$

Четко выраженная связь циркуляции среди беременных гриппа A(H1N1)pdm, обладающего более выраженной патогенностью по сравнению с гриппом A(H3N2), с изменением вирусно-бактериального спектра, приводящего к формированию плацентарной дисфункции во втором триместре беременности у женщин с обострением хронической ЛОР патологии, указывает на усиление патогенных свойств возбудителей [9]. Изменение агрессивности вирусов и бактериальной микрофлоры способствует более выраженным изменениям экоструктуры плаценты [10, 11], частому антенатальному поражению вирусами ЦМВ, ВПГ 1,2 типа и микоплазмами, а также интранатальному поражению плода *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis* [12].

Таким образом, инфекционные агенты и их ассоциации могут выступать как триггеры иммуно-гормональной и эндотелиальной дисфункции, приводящей к изменению клинической картины заболеваний носоглотки и гортани, к развитию у беременных более тяжелых форм плацентарной недостаточности, а также внутриутробного инфицирования у их потомства.

Выводы

1. В период пандемии гриппа A(H1N1)pdm в отличие от эпидемического периода по гриппу A(H3N2) во втором триместре беременности у женщин с плацен-

тарной недостаточностью на фоне обострения хронической патологии ЛОР-органов реже встречается моно-грипп В и парагрипп 1-3 типа типа, ассоциации гриппа A(H1N1)pdm и гриппа В, гриппа A(H1N1)pdm и парагриппа 1-3 типа, ЦМВ и *Chlamydia trachomatis*, ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*, ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*, а также *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Чаще диагностируется реактивация моно-цитомегаловирусной, моно-герпесвирусной и моно-кандидозной инфекций, сочетанной цитомегаловирусно-герпетической, цитомегаловирусно-кандидозной, цитомегаловирусно-уреаплазменной и цитомегаловирусно-микоплазменной инфекций, а также цитомегаловирусно-герпетическо-кандидозная инфекция. Изменение этиологической структуры плацентарной дисфункции может быть инициировано доминированием вируса A(H1N1)pdm, обладающего более выраженными патогенными свойствами, оказывающими ингибирующее влияние на респираторные вирусы с менее выраженной активностью нейраминидазы и на размножение возбудителей инфекций, передающиеся половым путем.

2. Циркуляция в популяции вируса гриппа A(H1N1) при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов во втором триместре беременности, осложненной

плацентарной недостаточностью, в сопоставлении с эпидемией гриппа А(Н3N2) у данного контингента больных, сопровождается ростом сочетания ЦМВ с ВПГ 1,2 типа и *Candida albicans*, а также менее частым выявлением сочетания ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*; ВПГ 1,2 типа, *Candida albicans* и *Ureaplasma urealyticum*. Обнаруженные микст-инфекции отражают инициированный гриппозным вирусом иммуно-гормональный дисбаланс, приводящий к активации или к угнетению размножения в женском организме персистирующих возбудителей, передающихся половым путем, и *Candida albicans*.

3. Использование эпидемиологического подхода при оценке этиологической структуры плацентарной недостаточности во втором триместре гестации у жен-

щин с хронической ЛОР-патологией позволяет прогнозировать формирование хронической плацентарной недостаточности, развитие акушерских и перинатальных осложнений, а также внутрибольничной инфекции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018. Т.22, №1. С.29–42. EDN: YWYACS. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42>
2. Гориков И.Н., Резник В.И., Нахамчен Л.Г., Сергеевич А.А. Этиологическая роль респираторной и персистирующей инфекций в развитии плацентарной недостаточности у женщин во втором триместре беременности // Материалы X съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. академика РАН В.П.Колосова. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2023. С.183–187. ISBN: 978-5-905864-27-8.
3. Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Стралсбовская Н.Н., Догбаева С.Д. Молекулярно-генетические детерминанты тяжести осложненного гриппа А(Н1N1) у беременных // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. №4. С.53–58. EDN: TFLXWJ.
4. Цветков В.В., Деева Э.Г., Даниленко Д.М., Сологуб Т.В., Тихонова Е.П. Молекулярно-генетические факторы патогенности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т.19, №4. С.4–11. EDN: SZYERV.
5. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №3. С.23–30. EDN: WMQFEX. <https://doi.org/10.17116/repro20202603123>
6. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т.25, №26. С.1965–1970. EDN: YOQNUO.
7. Олиниченко С.А. Опыт лечения урогенитального кандидоза // Акушерство и гинекология. 2011. №7-1. С.68–69. EDN: PFTVFT.
8. Сакания Л.Р., Мальдзихова Д.Р., Корсунская И.М. Кандидозная инфекция на фоне иммуносупрессивной терапии // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2019. №1. С.56–58. EDN: ZFBENN.
9. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. 2003. №1. С.12–20.
10. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С.11–20. EDN: GLMROH.
11. Горикова И.А., Гориков И.Н., Барабанова В.Г., Тарабунова Н.Г., Сорокина Т.С., Рабинович Б.А. Состояние ЛОР-органов у женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Аллергология и иммунология. 2011. Т.12, №1. С.88.
12. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Карасева Э.А., Подкопаев В.Н. Внутриутробные инфекции: современное состояние проблемы // Вопросы практической педиатрии. 2013. Т.8, №5. С.63–66. EDN: RUHBJF.

REFERENCES

1. Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I. [Viral and bacterial coinfection as a global problem of modern medicine]. *RUDN Journal of Medicine* 2018; 22(1):29–42 (in Russian). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42>
2. Gorikov I.N., Reznik V.I., Nakhamchen L.G., Sergievich A.A. [Etiological role of respiratory and persistent infections in the development of placental insufficiency in women in the second trimester of pregnancy. In: Proceedings of the 10th

Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East]. Blagoveshchensk; 2023:183–187 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-27-8.

3. Tarbaeva D.A., Belokrynitskaya T.E., Strambovskaya N.N., Dagbaeva S.D. [Molecular-genetic determinants of severe complicated influenza A(H1N1) in pregnant women]. *Far Eastern Medical Journal* 2014; 4:53–58 (in Russian). <https://elibrary.ru/tflxwj>

4. Tsvetkov V.V., Deeva E.G., Danilenko D.M., Sologub T.V., Tikhonova E.P. [Molecular genetic factors of pathogenicity of influenza A virus (H1N1)pdm09]. *Epidemiology and Infectious Diseases* 2014; 19(4):4–11 (in Russian). <https://elibrary.ru/szyerv>

5. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. [Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2020; 26(3):23–30 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20202603123>

6. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. [Vulvovaginal candidiasis: modern look at the problem]. *Russian Journal of Woman and Child Health* 2017; 25(26):1965–1970 (in Russian). <https://elibrary.ru/yoqnuo>

7. Olinichenko S.A. [Experience treating urogenital candidiasis]. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2011; (7-1):68–69 (in Russian). <https://elibrary.ru/pftvft>

8. Sakaniya L.R., Mildzikhova D.R., Korsunskaya I.M. [Candida infection during immunosuppressive therapy]. *Dermatologiya. Prilozheniye k zhurnalul Consilium Medicum* 2019; (1):56–58 (in Russian). <https://elibrary.ru/zfbenn>

9. Tikhomirov A.L., Yudayev V.N., Lubnin D.M. [Modern algorithm for the treatment of inflammatory diseases of the reproductive system]. *Russian Medical Journal* 2003; (1):12–20 (in Russian).

10. Ignatko I.V., Rybin M.V., Dubolazov V.D. [Precaution of placental insufficiency in high-risk group of pregnant women]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2006; 5(1):11–20 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/glmroh>

11. Gorikova I.A., Gorikov I.N., Barabanova V.G., Taraburova N.G., Sorokina T.S., Rabinovich B.A. [Status of ENT organs in women with acute exacerbation of chronic cytomegalovirus infection in the II trimester of pregnancy]. *Allergologiya i immunologiya* 2011; 12(1):88 (in Russian).

12. Sadova N.V., Zaplatnikov A.L., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Karaseva L.N., Podkopayev V.N. [Intrauterine infections: a current state of the problem]. *Clinical Practice in Pediatrics* 2013; 8(5):C.63–66 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/ruhbjf>

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Вадим Израилевич Резник, канд. мед. наук, врач-вирусолог, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае»; e-mail: fbuz@27.khv.ru

Александр Александрович Сергиевич, канд. биол. наук, доцент, заместитель проректора по научной работе, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: sergievich.aa@dvfu.ru

Леонид Гиршевич Нахамчен, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Андрей Николаевич Оди́реев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Vadim I. Reznik, MD, PhD (Med.), Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Region; e-mail: fbuz@27.khv.ru

Aleksandr A. Sergievich, PhD (Biol.), Associate Professor, Deputy Vice Rector, Far Eastern Federal University; e-mail: sergievich.aa@dvfu.ru

Leonid G. Nakhamchen, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

Алексей Владимирович Прокопенко, канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: avppost@ya.ru

Aleksey V. Prokopenko, PhD (Med.), Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Amur State Medical Academy; e-mail: avppost@ya.ru

Евгений Сергеевич Тарасюк, канд. мед. наук, главный врач, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Evgeniy S. Tarasyuk, MD, PhD (Med.), Chief Physician of Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Анатолий Георгиевич Судаков, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской и гинекологической помощи, руководитель Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Anatoliy G. Sudakov, MD, PhD (Med.), Head of Perinatal Center, Deputy Chief of Obstetrics and Gynecologic Care of Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Оксана Евгеньевна Коломиец, врач-неонатолог, зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей педиатрического стационара, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Oksana E. Kolomiets, MD, Neonatologist, Head of Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Ольга Владимировна Гайдарова, врач акушер-гинеколог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Olga V. Gaidarova, MD, Obstetrician Gynecologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

*Поступила 11.08.2023
Принята к печати 28.08.2023*

*Received August 11, 2023
Accepted August 28, 2023*