

УДК 616.2-008.8-097 (616-053.31+616.831-008.6-005.4):(618.36+578.825.12)

ФИЗИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАЗОФАРИНГЕАЛЬНОГО АСПИРАТА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

РЕЗЮМЕ

Изучены рН, активность лактатдегидрогеназы, концентрация средномолекулярных пептидов и серомукоида в назофарингеальном аспирате при церебральной ишемии средней степени тяжести у 169 доношенных новорожденных от матерей с латентным течением и реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на фоне хронической герпесвирусной инфекции во втором триместре беременности. Первую группу составили 30 здоровых детей 38-40 недельного возраста от матерей с физиологическим течением беременности (контроль), вторую – 30 новорожденные с ишемией шейного отдела спинного мозга (группа сравнения). В третью группу вошли 32 пациента с церебральной ишемией средней степени от матерей с латентным течением хронической ЦМВИ, в четвертую – 48 новорожденных с церебральной ишемией средней степени, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титр антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400 без четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800), в пятую – 47 детей от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800), в шестую – 42 новорожденных, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 при индексе авидности IgG к ЦМВ 56-70%). Установлено, что у пациентов шестой группы в назофарингеальном аспирате отмечается снижение рН до $6,96 \pm 0,010$ и повышение концентрации средномолекулярных пептидов до $0,682 \pm 0,013$ ед. оп. пл. по сравнению с таковыми у детей пятой группы, где они, соответственно, составили $6,99 \pm 0,010$ ($p < 0,05$) и $0,635 \pm 0,015$ ед. оп. пл. ($p < 0,05$). Эти физико-биохимические изменения указывают на преобладание ацидоза и эндотоксикоза надсодержащей части биологической жидкости носоглоточного аспирата при церебральной ишемии средней степени тяжести у новорожденных, с антенатальным анамнезом, отягощенным более выраженным гуморальным иммунным ответом на ЦМВ при реактивации инфекции у их матерей во втором триместре гестации.

Ключевые слова: беременность, назофарингеальный аспират, церебральная ишемия, доношенные новорожденные, хроническая цитомегаловирусная инфекция.

SUMMARY

PHYSICAL-BIOCHEMICAL PROPERTIES OF NASOPHARYNGEAL ASPIRATE AT MODERATE CEREBRAL ISHEMIA IN THE MATURE NEWBORNS FROM MOTHERS WITH REACTIVATION OF CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

I.N.Gorikov

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

pH, the activity of lactate dehydrogenase, the concentration of mean molecular peptides and seromucoid in nasopharyngeal aspirate at moderate cerebral ischemia in 169 mature newborns from mothers with latent course and reactivation of chronic cytomegalovirus infection (CMVI) against chronic herpes virus infection during the second trimester of pregnancy were studied. The first group consisted of 30 healthy patients of 38-40 weeks from mothers with physiological course of pregnancy (control), the second – 30 newborns with ischemia of the cervical cord (the group of comparison). The third group included 32 patients with moderate cerebral ischemia from mothers with the latent course of chronic CMVI. The forth group had 48 newborns with moderate cerebral ischemia from mothers who suffered reactivation of chronic CMVI (the antibody titer of IgM to CMV was 1:200-1:400 without 4 times growth of antibodies titer of IgG to CMV 1:400-1:800). The fifth group included 47 children from mothers with reactivation of chronic CMVI (antibodies titer of IgM to CMV was 1:200-1:400, the antibody titer of IgG to CMV was 1:200-1:800), the sixth group included 42 newborns whose mothers suffered reactivation of chronic CMVI (the antibodies titer of IgM to CMI was 1:200-1:400, the antibodies titer of IgG to CMV was 1:400-1:1600 at avidity index of IgG to CMV was 56-70%). It was found out that in the patients of the sixth group in nasopharyngeal aspirate there was a decrease of pH till 6.96 ± 0.010 , the increase of concentration of mean molecular peptides till 0.682 ± 0.013 units of optical density in comparison with the same values of children of the fifth group where they were 6.99 ± 0.010 ($p < 0.05$) and 0.635 ± 0.015 units of optical density ($p < 0.05$), respectively. These physical-biochemical changes indicate the domination of acidosis and endotoxicosis of supernatant part of the biological fluid of

nasopharyngeal aspirate at moderate cerebral ischemia in newborns with antenatal anamnesis complicated with intensive humoral immune response to CMV at reactivation of infection in their mothers in the second trimester of gestation.

Key words: pregnancy, nasopharyngeal aspirate, cerebral ischemia, mature newborns, chronic cytomegalovirus infection.

Вирусные инфекции у женщин в период беременности часто приводят к развитию церебральной патологии у их потомства [2, 6, 8, 10]. Однако до настоящего времени не изучены гипоксическо-токсические показатели полученного при рождении аспирата из носоглотки у детей, матери которых перенесли реактивацию хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации.

Цель работы – изучить физико-биохимические свойства назофарингеального аспирата при церебральной ишемии средней степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ в период беременности.

Материалы и методы исследования

Изучались рН, активность лактатдегидрогеназы, содержание средномолекулярных пептидов (СМП) и серомукоида в назофарингеальном аспирате при церебральной ишемии средней степени тяжести у 169 доношенных новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ у их матерей во втором триместре гестации.

В зависимости от изменений материнского антицитомегаловирусного иммунитета в период беременности все пациенты были разделены на 6 групп.

В 1 группу (контрольную) вошли 30 здоровых доношенных новорожденных, матери которых имели физиологическое течение беременности. Серологически в сыворотке материнской крови не определялись антитела IgM к ЦМВ, антитела IgG к ЦМВ и антитела IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа. Герпесвирусная инфекция диагностировалась при выявлении титров антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекса avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%.

Группа 2 (сравнения) была представлена 30 детьми с ишемией шейного отдела спинного мозга. У их матерей во втором триместре гестации диагностировалась хроническая ЦМВИ, при которой не выявлялись антитела IgM к ЦМВ, но обнаруживались антитела IgG к ЦМВ (1:200) с индексом avidности IgG к ЦМВ, равным 65-82%. В этой группе выявлялись серологические маркеры хронической герпетической инфекции (титр антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%).

В 3 группе (основной) находились 32 доношенных новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести, матери которых во втором триместре беременности имели латентное течение ЦМВИ (отсутствовали антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG к ЦМВ составлял 1:400-1:400 и индекс avidности IgG

к ЦМВ – 56-70%) и хронической герпетической инфекции (серологически диагностировались титры антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%).

Группа 4 (основная) была представлена 47 детьми 38-40 недельного возраста с церебральной ишемией средней степени тяжести, матери которых во втором триместре гестации перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%). Хроническая герпесвирусная инфекция подтверждалась титрами антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индексом avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%.

В 5 группу (основную) вошли 48 доношенных новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести, матери которых перенесли во втором триместре беременности реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%). Хроническая герпесвирусная инфекция подтверждалась титрами антител IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индексом avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%.

Группа 6 (основная) состояла из 42 детей 38-40 недель гестации с церебральной ишемией средней степени тяжести от матерей, перенесших во втором триместре беременности реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM 1:200-1:400, рост титра антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600, индекс avidности IgG к ЦМВ 56-70%). Одновременно у женщин диагностировалась хроническая герпетическая инфекция (антитела IgG к ВПГ 1 типа 1:200-1:400 и индекс avidности IgG к ВПГ 1 типа более 65%).

Антитела IgM, IgG к ЦМВ и ВПГ 1 типа, а также индекс avidности антител IgG к ЦМВ и ВПГ 1 и 2 типов определялись в парных сыворотках крови, полученных с интервалом 10-12 суток с использованием наборов реагентов «Вектор ЦМВ – IgG – avidность» и «Вектор ВПГ – IgG – avidность» (ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово).

У всех детей при рождении осуществляли забор носоглоточного аспирата, в надосадочной части биологической жидкости которого определяли содержание СМП (ед. опт. пл.) на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) и концентрацию серомукоида (ед. опт. пл.) с помощью фотоэлектрокалориметра [7]. Изучение величины рН проводилось на аппарате Radelkis (Венгрия) и Medica EasyStat (США), а активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, МЕ/л) с помощью стандартных наборов реагентов на анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США).

Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008 г.) и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03. От всех

пациенток получено информированное согласие.

Установление достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками осуществлялось с помощью непарного критерия Стьюдента, сравнение частот альтернативного распределения признаков проводилось посредством использования критерия Фишера (ф). Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [9].

Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести при внутриутробном развитии, осложненном латентным течением и реактивацией хронической ЦМВИ у их матерей во втором триместре гестации, регистрировались неоднотипные изменения физико-биохимических показателей носоглоточного аспирата в первые минуты жизни (табл.).

Таблица

Физико-биохимические показатели назофарингеального аспирата у новорожденных в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группы	Показатели			
	pH	ЛДГ, МЕ/л	СМП, ед. опт. пл.	Серомукоид, ед. опт. пл.
Первая	$7,06 \pm 0,011$	$278,1 \pm 9,07$	$0,330 \pm 0,006$	$0,095 \pm 0,003$
Вторая	$7,05 \pm 0,012$ $p > 0,05$	$287,0 \pm 11,70$ $p > 0,05$	$0,349 \pm 0,008$ $p > 0,05$	$0,096 \pm 0,002$ $p > 0,05$
Третья	$7,04 \pm 0,011$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$	$312,4 \pm 11,73$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$	$0,467 \pm 0,023$ $p < 0,001; p_1 < 0,001$	$0,098 \pm 0,001$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$
Четвертая	$7,01 \pm 0,009$ $p < 0,001; p_1 < 0,01;$ $p_2 > 0,05$	$330,0 \pm 13,20$ $p < 0,01; p_1 < 0,05;$ $p_2 > 0,05$	$0,594 \pm 0,017$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 < 0,001$	$0,101 \pm 0,002$ $p > 0,05; p_1 > 0,05;$ $p_2 > 0,05$
Пятая	$6,99 \pm 0,010$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$	$344,7 \pm 13,32$ $p < 0,001; p_1 < 0,01;$ $p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$	$0,635 \pm 0,015$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 < 0,001; p_3 > 0,05$	$0,105 \pm 0,002$ $p < 0,01; p_1 < 0,01;$ $p_2 < 0,01; p_3 > 0,05$
Шестая	$6,96 \pm 0,010$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 > 0,001; p_3 > 0,001;$ $p_4 < 0,05$	$377,3 \pm 15,03$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 > 0,01; p_3 < 0,05;$ $p_4 > 0,05$	$0,682 \pm 0,013$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 < 0,001; p_3 < 0,001;$ $p_4 < 0,05$	$0,111 \pm 0,003$ $p < 0,001; p_1 < 0,001;$ $p_2 < 0,001; p_3 < 0,01;$ $p_4 > 0,05$

Примечание: p – степень достоверности различия по сравнению с первой группой; p_1 – по сравнению со второй группой; p_2 – по сравнению с третьей группой; p_3 – по сравнению с четвертой группой; p_4 – по сравнению с пятой группой.

При сравнении между собой величин pH, активности ЛДГ, уровня СМП и серомукоида в аспирате из носоглотки у пациентов первой и второй групп нами не обнаруживались достоверные различия между этими показателями. В третьей группе по сравнению с первой возрастала активность ЛДГ и концентрации СМП. У пациентов шестой группы по сравнению с четвертой обнаруживались более высокие значения ЛДГ, СМП и серомукоида. Отмечались более высокие показатели pH и СМП у новорожденных шестой группы в сравнении с таковыми у детей пятой группы. Данный факт подтверждает роль более выраженного материнского гуморального иммунного ответа на ЦМВ при реактивации хронической ЦМВИ с четырехкратным ростом титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и 1:400-1:1600 на фоне титров антител IgM 1:200-1:400 во втором триместре беременности в изменении физико-биохимических свойств неонатального назофарингеального аспирата при церебральной ишемии средней степени тяжести. Вышеуказанные изменения свидетельство-

вали о прогрессирующем ацидозе, при котором более низкая концентрация водородных ионов была связана с истощением буферных систем и повышением выделения из организма плода кислых продуктов обмена веществ в окружающие околоплодные воды [1].

Обнаруженная нами в носоглоточном аспирате у новорожденных четвертой и пятой групп более высокая по сравнению с контролем активность ЛДГ (фермента, участвующего в углеводном обмене и катализирующего реакцию анаэробного гликолиза) указывала на дисбаланс между обеспечением кислородом и потребностью в нем. В период антенатального онтогенеза этот фермент может поступать в назофарингеальный аспират из плаценты или из организма плода. Повышение активности ЛДГ может быть связано с ростом концентрации молочной кислоты в амниотической жидкости [3], а также с развитием многоводия инфекционного генеза [4]. Накопление СМП и серомукоида в аспирате, по-видимому, обусловлено их поступлением в амниотическую жидкость с продуктами

деструкции из очагов воспаления в провизорном органе и из организма плода [5], внутриутробное развитие которого было осложнено реактивацией хронической ЦМВИ у матери во втором триместре гестации.

Выводы

1. Развитие церебральной ишемии средней степени тяжести у доношенных новорожденных, матери которых имели латентное течение хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:800 и индекс авидности IgG к ЦМВ 56-70%) на фоне хронической герпесвирусной инфекции во втором триместре гестации, сопровождается тенденцией к падению pH на фоне роста активности ЛДГ в носоглоточном аспирате по сравнению со здоровыми детьми от матерей с физиологическим течением беременности.

2. Церебральная ишемия средней степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ, подтвержденной титрами антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, четырехкратным ростом титров антител IgG 1:400-1:1600 и индексом авидности IgG к ЦМВ 56-70% во втором триместре гестации, по сравнению с детьми от матерей с физиологическим течением беременности, приводит к снижению pH, а также к повышению концентрации ЛДГ, СМП и серомукоида в назофарингеальном аспирате, что указывает на развитие ацидоза, преобладание анаэробных процессов и эндотоксикоза.

3. У новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 и индекс авидности IgG к ЦМВ 56-70%) на фоне хронической герпесвирусной инфекции во втором триместре гестации, в отличие от детей с церебральной патологией от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (титры антител IgM к ЦМВ 1:200-1:400, титры антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и индекс авидности IgG к ЦМВ 56-70%), в носоглоточном аспирате определяется более низкий уровень pH, а также высокое содержание СМП. Это позволяет утверждать о первостепенном значении токсических продуктов обмена веществ в развитии ацидоза в организме плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. Петрозаводск: Интелтек, 2004. 424 с.
2. Бариков В.А., Тарасенко Э.В. Влияние неблагоприятных факторов в пре- и перинатальный периоды развития на ликворную систему головного мозга новорожденных детей // Акуш. и гин. 1996. №3. С.47–49.
3. Богоявленская Н.В., Фефилов А.И., Урошлева Л.А. Определение состояния плода при переношенной беременности по результатам биохимического исследования амниотической жидкости // Плод и новорожденный (вопросы перинатальной охраны): сб. науч. работ / под ред. Л.С.Персианинова. М., 1974. С.127–134.

4. Биохимический мониторинг у беременных с многоводием инфекционного генеза на фоне терапии / В.А.Бурлев, Н.В.Орджоникидзе, Е.К.Ушницкая, Е.Н.Коноводова, И.И.Лапшина, Н.Е.Кан // Проблемы репродукции. 2004. Т.10, №2. С.62–68.

5. Влияние обострения хронического необструктивного и обструктивного бронхита вирусной этиологии у женщин во II триместре беременности на состояние церебрального кровотока у их новорожденных / И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, Н.О.Костромина, А.Г.Судаков // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.48–51.

6. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей (клинико-морфологические аспекты). М.: Медицина, 1987. 160 с.

7. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких: методические рекомендации. Благовещенск, 1988. 19 с.

8. Серов В.Н., Музыкантова В.С., Калашников В.Г. Врожденная цитомегалия – клинико-анатомическая форма // Акуш. и гин. 1992. №3-7. С.33–36.

9. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил / Н.В.Ульянычев, В.Ф.Ульянычева, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман // Информатика и системы управления. 2009. №4. С.13–15.

10. Внутриутробные инфекции / М.В.Федорова, В.Н.Серов, А.Н.Стрижаков, Т.Г.Тареева // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин. 1997. №2. С.89–99.

REFERENCES

1. Abramchenko V.V., Shabalov N.P. Clinical perinatal medicine. Petrozavodsk: Inteltek; 2004 (in russian).
2. Barikov V.A., Tarasenko E.V. *Akusherstvo i ginekologiya* 1996; 3:47–49 (in russian).
3. Bogoyavlenskaya N.V., Fefilov A.I., Uroshleva L.A. The fetus state identification at post-term pregnancy by the results of biochemical study of the amniotic liquid. In: Persianinov L.S, editor. The fetus and the newborn (the questions of the perinatal protection). Moscow; 1974:127–134 (in russian).
4. Burlev V.A., Ordzhonikidze N.V., Ushnitskaya E.K., Konovodova E.N., Lapshina I.I., Kan N.E. *Problemy reproduktivnoy* 2004; 10(2):62–68 (in russian).
5. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Kostromina N.O., Sudakov A.G. The influence of the acute form of chronic non-obstructive and obstructive bronchitis of virus etiology in women in II trimester of pregnancy on the state of cerebral blood flow in their newborn. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 46:48–51 (in russian).
6. Samokhin P.A. Cytomegalovirus infection in children (clinical-morphological aspects). Moscow: Meditsina; 1987 (in russian).
7. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. Diagnosing of endotoxiosis different degrees at lungs abscess: methodological recommendations. Blagoveshchensk; 1988 (in russian).
8. Serov V.N., Muzykantova V.S., Kalashnikov V.G.

Akusherstvo i ginekologiya 1992; 3-7:33–36 (in russian).

9. Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Kolosov V.P., Perelman J.M. *Informatika i sistemy upravleniya* 2009; 4:13–15 (in russian).

10. Fedorova M.V., Serov V.N., Strizhakov A.N., Tareeva T.G. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov* 1997; 2:89–99 (in russian).

Поступила 15.06.2015

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, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru