

УДК 612.35:616-053.31(-053.18)]578.825.12:616-056.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-92-96

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОГИБШИХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

И.А.Андриевская¹, И.Н.Гориков¹, Л.М.Сомова², Н.А.Ишутина¹, А.Н.Одиреев¹, И.В.Довжикова¹,
Н.Н.Дорофиев¹

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить функциональное состояние печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных. **Материалы и методы.** Обследовано 59 новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. У 25 из них (первая, контрольная группа) не отмечалась внутриутробная вирусная агрессия и инфекции, передающиеся половым путем, на фоне отсутствия негативного влияния среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии у их матерей в период гестации; у 18 (вторая группа, сравнения) не определялись маркеры врожденного инфицирования на фоне обострения цитомегаловирусной инфекции у их матерей во втором триместре беременности; у 16 (третья группа, основная) диагностирована внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. Причиной смерти детей в первой группе являлись осложнения родового акта, интранатальная гипоксия, ателектаз и гиалиновые мембраны легких; во второй – внутриутробная, интранатальная и постнатальная гипоксия, а также ателектаз легких; в третьей группе – церебральная ишемия, вентрикуломегалия, псевдокисты сосудистого сплетения и субарахноидальные геморагии, локальная и генерализованная формы врожденной инфекции. В сыворотке крови из пупочной вены биохимическим методом определяли содержание общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина, среднемолекулярных пептидов и активность лактатдегидрогеназы. **Результаты.** Установлено, что у новорожденных второй группы в сопоставлении с первой не выявлялись достоверные различия концентрации общего белка и альбуминов. В то же время в третьей группе наблюдалось падение содержания общего белка до $52,8 \pm 1,28$ г/л (в контроле $61,8 \pm 1,42$; $p < 0,05$) и альбуминов до $31,2 \pm 1,34$ г/л (в контроле $38,2 \pm 1,21$ г/л; $p < 0,05$) на фоне максимального роста общего билирубина до $40,0 \pm 2,05$ мкмоль/л (в контроле $26,5 \pm 2,18$ мкмоль/л; $p < 0,001$), непрямого билирубина до $37,9 \pm 2,04$ мкмоль/л (в контроле $24,6 \pm 2,17$ мкмоль/л; $p < 0,001$), прямого билирубина до $2,61 \pm 0,18$ мкмоль/л (в контроле $1,89 \pm 0,07$ мкмоль/л; $p < 0,001$), лактатдегидрогеназы до $267,6 \pm 12,41$ МЕ/л (в контроле $210,6 \pm 10,12$ МЕ/л, $p < 0,001$) и среднемолекулярных пептидов до $0,312 \pm 0,012$ ед. опт. пл. (в контроле $0,278 \pm 0,005$ ед. опт. пл.; $p < 0,001$). **Заключение.** Вышеуказанные биохимические изменения указывают, что в патогенезе нарушения белоксинтезирующей и пигментной функций печени у новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией важная роль отводится преобладанию анаэробных процессов и более выраженной эндотоксемии.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция, функция печени.

FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN DEAD FULL-TERM NEWBORNS

I.A.Andrievskaya¹, I.N.Gorikov¹, L.M.Somova², N.A.Ishutina¹, A.N.Odireev¹, I.V.Dovzhikova¹, N.N.Dorofienko¹

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. 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: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (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@dnscfpd.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Гориков И.Н., Сомова Л.М., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н. Функциональное состояние печени при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 92–96 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-92-96

For citation:

Andrievskaya I.A., Gorikov I.N., Somova L.M., Ishutina N.A., Odireev A.N., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Functional state of the liver in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term newborns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):92–96 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-92-96

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

²Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the functional state of the liver in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term newborns. **Materials and methods.** 59 newborns who died on the 2-5 day of life were examined. 25 of them (the first, control group) did not have intrauterine viral aggression and sexually transmitted infections against the background of the absence of a negative impact of moderate and severe somatic and obstetric pathology in their mothers during gestation; in 18 (second group, comparison), markers of congenital infection were not determined against the background of an exacerbation of cytomegalovirus infection in their mothers in the second trimester of pregnancy; 16 (the third group, the main group) were diagnosed with intrauterine cytomegalovirus infection. The cause of death of children in the first group was complications of childbirth, intrapartum hypoxia, atelectasis and hyaline membrane lung; in the second one there were utero, intrapartum and postnatal hypoxia, and atelectasis of the lungs; in the third group there was cerebral ischemia, ventriculomegaly, choroid plexus pseudocyst and subarachnoid hemorrhage, local and generalized forms of congenital infection. The content of total protein, albumins, total, indirect, and direct bilirubin, medium-molecular peptides, and lactate dehydrogenase activity were determined in blood serum from the umbilical vein using a biochemical method. **Results.** It was found out that the second group of newborns in comparison with the first group did not show significant differences in the concentration of total protein and albumins. At the same time, in the third group, there was a drop in the total protein content to 52.8 ± 1.28 g/L (in control it was 61.8 ± 1.42 g/L; $p < 0.05$) and albumins to 31.2 ± 1.34 g/L (in control it was 38.2 ± 1.21 g/L; $p < 0.05$) against the background of the maximum increase in total bilirubin to 40.0 ± 2.05 mmol/L (in control it was 26.5 ± 2.18 mmol/L; $p < 0.001$), indirect bilirubin to 37.9 ± 2.04 mmol/L (in control it was 24.6 ± 2.17 mmol/L; $p < 0.001$), direct bilirubin to 2.61 ± 0.18 mmol/L (in control it was 1.89 ± 0.07 mmol/L; $p < 0.001$), lactate dehydrogenase to 267.6 ± 12.41 IU/L (in control it was 210.6 ± 10.12 IU/L; $p < 0.001$) and medium-molecular peptides to 0.312 ± 0.012 units of optical density (in control it was 0.278 ± 0.005 units of optical density; $p < 0.001$). **Conclusion.** The above-mentioned biochemical changes indicate that the predominance of anaerobic processes and more pronounced endotoxemia play an important role in the pathogenesis of disturbances of the liver's protein synthesis and pigment functions in newborns with intrauterine cytomegalovirus infection.

Key words: full-term newborns, congenital cytomegalovirus infection, liver function.

Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у беременных часто сопровождается подавлением синтеза белка и альбуминов, а также изменением пигментного обмена у их новорожденных [1]. Нарушение этих функций печени может снижать выработку антител, оказывать мембранодестабилизирующий и нейротоксический эффекты [2]. Однако до настоящего времени не дается оценка функции гепатобилиарной системы у погибших детей перинатального возраста с антенатальным анамнезом, неотягощенным и отягощенным внутриутробной ЦМВИ.

Цель работы – оценить функциональное состояние печени при врожденной ЦМВИ у погибших доношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования

С помощью биохимических методов исследовали функциональное состояние гепатобилиарной системы у 59 доношенных новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. Среди обследованных были выделены три группы. Первую группу (контрольную) составили 25 новорожденных от матерей, не имеющих в период беременности заболеваний, обусловленных респираторными вирусами и инфекциями, передающимися половым путем, среднетяжелой соматической и акушерской патологии. Причиной их смерти являлись внутриутробная, интранатальная и постнатальная гипоксия, ателектаз и гиалиновые мембраны легких. Во вторую группу вошли 18 новорожденных без призна-

ков антенатальной вирусной агрессии, матери которых перенесли обострение ЦМВИ во втором триместре беременности. Их смерть наступила на фоне ante-интра- и постнатальной гипоксии, а также ателектаза легких. Третья группа была представлена 16 новорожденными с врожденной ЦМВИ, которая проявлялась гипертензионно-гидроцефальным синдромом, моноцитозом, везикулезом, пневмонией, гепатитом, менингоэнцефалитом.

Внутриутробное инфицирование диагностировали с применением серологических и морфологических методов. С помощью иммуноферментного анализа выявляли антитела IgM к ЦМВ, четырехкратный рост титра антител IgG к ЦМВ в парах мать-дитя. Выделяли ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях (кровь пуповины, носоглоточный аспират, цереброспинальная жидкость, моча) и в морфологическом материале (плацента, головной мозг, легкие, печень). При патоморфологическом исследовании регистрировали маркеры вирусного поражения и воспаления кровеносных сосудов пуповины, ворсинчатого хориона плаценты и амниотических оболочек.

При рождении у детей в сыворотке пуповинной крови определяли содержание общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего билирубина (мкмоль/л), прямого и прямого билирубина (мкмоль/л), активность лактатдегидрогеназы (МЕ/л) с помощью стандартных наборов на анализаторе фирмы Beckman Coulter, Inc (США). В плазме крови исследовалась концентрация

среднемолекулярных пептидов (ед. опт. пл.) на спектрофотометре СФ-16 при длине волны 280 нм (E280).

Обследование новорожденных осуществлялось с согласия их матерей в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистический анализ и обработка данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определение достоверности различий

средних значений ($M \pm m$) сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с использованием непарного критерия (t) Стьюдента. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

У погибших доношенных новорожденных второй группы по сравнению с первой не обнаруживались достоверные изменения уровня общего белка и альбуминов (табл.). Напротив, в третьей группе в сопоставлении с первой и со второй группами отмечались более низкие показатели общего белка и уровня альбуминов. Это указывало на угнетение их синтеза в гепатоцитах в результате повреждения клеток при прямом контакте с вирусом, а также с токсическими продуктами его метаболизма [1].

Таблица

Изменение белоксинтезирующей и пигментной функций печени у погибших доношенных новорожденных в исследуемых группах

Биохимические показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Общий белок, г/л	61,8±1,42	59,8±1,53 $p_1 > 0,05$	52,8±1,32 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Альбумины, г/л	38,2±1,21	36,2±1,41 $p_1 > 0,05$	31,2±1,34 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	26,5±2,18	33,6±1,85 $p_1 < 0,05$	40,0±2,05 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	24,6±2,17	27,4±1,82 $p_1 < 0,05$	37,9±2,04 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,89±0,07	1,92±0,15 $p_1 > 0,05$	2,61±0,18 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	210,6±10,12	220,4±11,34 $p_1 > 0,05$	267,6±12,41 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$
Средние молекулярные пептида, ед. опт. пл.	0,278±0,005	0,287±0,011 $p_1 < 0,05$	0,312±0,012 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$

Примечание: p_1 – уровень значимости различий по сравнению с 1 группой; p_2 – то же по сравнению со 2 группой.

Во второй группе показатели общего, непрямого и прямого билирубина были более высокими по сравнению с первой группой. В то же время максимально высокие значения общего, непрямого и прямого билирубина регистрировались у новорожденных третьей группы в сопоставлении с первой (табл.). В развитии гипербилирубинемии у новорожденных важная роль отводится снижению поступления непрямого билирубина через мембрану гепатоцитов, падению активности глюкоронилтрансферазы и уридиндифосфоглюкозодегидрогеназы, более низкой способностью цитолеммы гепатоцитов к выведению билирубина [3].

У новорожденных второй и первой групп не выявлялись различия в активности лактатдегидрогеназы.

Однако у погибших в третьей группе обнаруживалась её более высокая активность в результате преобладания анаэробных реакций [4].

Вторая группа отличалась от первой более высоким содержанием среднемолекулярных пептидов. В то же время их максимально высокая концентрация отмечалась у новорожденных третьей группы в сопоставлении с детьми второй группы (табл.). Рост уровня эндотоксемии способствует нарушению гемодинамических реакций, развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышению адгезивных свойств тромбоцитов и активации комплемента. Одним из ключевых свойств эндотоксинов является стимуляция выработки фактора-некроза

опухоли-α, который запускает процесс активации эндотелиоцитов кровеносных сосудов, повышает сосудисто-тканевую проницаемость, функциональную активность макрофагов и адгезивные свойства лейкоцитов [5]. Таким образом, у погибших доношенных новорожденных с внутриутробной ЦМВИ регистрируется более выраженное нарушение белоксинтезирующей и пигментной функции печени.

Выводы

1. У погибших в раннем неонатальном возрасте новорожденных с врожденной ЦМВИ в отличие от детей аналогичного возраста, матери которых не имели инфекционных осложнений во втором триместре гестации, в сыворотке пуповинной крови определяется более низкое содержание общего белка и альбуминов. Данные биохимические показатели указывают на подавление белоксинтезирующей функции гепатобилиарной системы в результате прямого и опосредованного влияния антенатальной вирусной инфекции.

2. Новорожденные с врожденной ЦМВИ, погибшие на 2-5 день жизни, в отличие от детей с антенатальным анамнезом, не отягощенным инфекционными заболе-

ваниями и тяжелой акушерской патологией у их матерей в период беременности, имеют более высокий уровень общего, непрямого и прямого билирубина, увеличение концентрации которых происходит в результате более выраженного гепатотропного влияния возбудителя.

3. В патогенезе нарушения белоксинтезирующей и пигментной функций печени у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ в отличие от детей, матери которых перенесли обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, не осложненной внутриутробным инфицированием, важная роль отводится преобладанию анаэробных процессов и развитию эндотоксемии.

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.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Ишутина Н.А. Состояние белоксинтезирующей и пигментной функции печени у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. №2. С.15–18.
2. Попова А.С., Крупичкая Л.И., Дубровская В.П., Горностаева А.Б. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №4. С.28–30.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2-х т. Т.2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 736 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 860 с.
5. Орджоникидзе Н.В., Ушнитская Е.К. Диагностика внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. 2008. №5. С.12–14.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Ishutina N.A. The state of protein-synthesizing and pigmentary function of liver in newborns born from mothers with citomegalovirus infection. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2017; 149(2):15–18 (in Russian).
2. Popova A.S., Krupichkaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostayeva A.B. The state of the function of the liver in the neonate with various syndromes developing in the early postnatal period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(4):28–30 (in Russian).
3. Shabalov N.P. Neonatology. 6th edition. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
4. Sherlock S.H., Dooley J.S. Diseases of the liver and biliary system. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1999 (in Russian).
5. Ordzhonikidze N.V., Ushnitskaya E.K. Diagnosis of intrauterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2008; (5):12–14 (in Russian).

Информация об авторах:

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией 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: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head 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; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Игорь Николаевич Гориков, канд. 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

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (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

Лариса Михайловна Сомова, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии и гистопатологии, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова; e-mail: l_somova@mail.ru

Larisa M. Somova, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Cell Biology and Histopathology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: l_somova@mail.ru

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий 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: ishutina-na@mail.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading 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: ishutina-na@mail.ru

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

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

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий 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: dov_kova100@rambler.ru

Inna V. Dovzhikova, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading 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: dov_kova100@rambler.ru

Николай Николаевич Дорофиев, канд. 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: dorofienko-nn@mail.ru

Nikolay N. Dorofienko, PhD (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: dorofienkon@mail.ru

*Поступила 10.02.2020
Принята к печати 27.02.2020*

*Received February 10, 2020
Accepted February 27, 2020*