

УДК 616.154-008.7:612.111.12:618.3]578.825.12

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРЦИАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОКСИГЕНАЦИЮ ГЕМОГЛОБИНА В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РАЗНЫХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

О.Л.Кутепова

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

РЕЗЮМЕ

С целью исследования динамики изменений $p\text{CO}_2$ и его влияния на оксигенацию гемоглобина исследована кровь 45 серопозитивных по цитомегаловирусу беременных (основная группа) и 45 серонегативных беременных (контрольная группа) с учетом срока гестации, в котором произошел рецидив цитомегаловирусной инфекции (9-12, 18-21 и 30-34 недели). Методом спектрофотометрии исследованы 2,3-ДФГ, АТФ, оксигемоглобин, метгемоглобин, коэффициент сродства гемоглобина к кислороду. Газы крови определяли на биохимическом анализаторе. В крови беременных в зависимости от срока гестации, в котором произошел рецидив цитомегаловирусной инфекции, выявлено статистически достоверное увеличение показателей $p\text{CO}_2$, метгемоглобина, 2,3-ДФГ, коэффициента сродства гемоглобина к кислороду при одновременном снижении $p\text{O}_2$, АТФ и оксигемоглобина, с максимальным проявлением на сроке 9-12 недель ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что рецидив цитомегаловирусной инфекции, особенно на сроке 9-12 недель, вызывает нарушение морфофункционального состояния эритроцитов крови беременных и их способности к оксигенации, снижение кислородообменных процессов между кровью матери и плода, тем самым, способствуя угрозе развития внутриутробной гипоксии плода.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, газы крови, оксигенация гемоглобина, гипоксия.

SUMMARY

CHANGES OF PARTIAL PRESSURE OF CARBON DIOXIDE AND ITS INFLUENCE ON HEMOGLOBIN OXYGENATION IN BLOOD ERYTHROCYTES OF PREGNANT WOMEN AT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AT DIFFERENT STAGES OF GESTATION

O.L.Kutepova

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

To identify the dynamics of changes of $p\text{CO}_2$ and its influence on hemoglobin oxygenation the blood of 45 seropositive to cytomegalovirus pregnant women (the main group) and 45 seronegative pregnant women (the control group) was studied taking into account the gestation period when the recurrence of cytomegalovirus

infection took place (9-12th, 18-21st and 30-34th weeks). Using spectrophotometry 2.3-DPG, ATP, oxyhemoglobin, methemoglobin, the coefficient of hemoglobin oxygen affinity were studied. Blood gases were identified at biochemical analyzer. In the blood of pregnant women depending on the gestation period when there was cytomegalovirus infection recurrence there was statistically significant increase of $p\text{CO}_2$, methemoglobin, 2.3-DPG, the coefficient of hemoglobin oxygen affinity at the simultaneous drop of $p\text{CO}_2$, ATP and oxyhemoglobin with the maximal manifestation at 9-12th weeks ($p < 0.001$). The obtained data show that the recurrence of cytomegalovirus infection especially at 9-12th weeks leads to the disturbance of morphofunctional state of blood erythrocytes of pregnant women and their ability to oxygenation, the decrease of oxygen exchange processes between the blood of a mother and a fetus, contributing to the threat of intrauterine fetus hypoxia development.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, blood gases, hemoglobin oxygenation, hypoxia.

Наиболее опасной из герпесных инфекций, обостряющихся в период гестации, является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Установлено, что подавляющее число населения земного шара уже с детских лет поражено цитомегаловирусом, который легко передается в детском возрасте [13, 14].

ЦМВИ представляет серьезную проблему в акушерстве и неонатологии в связи с широким распространением среди беременных и возможностью передачи возбудителя плоду или новорожденным. ЦМВИ часто протекает латентно и сопровождается выделением возбудителя в окружающую среду [12]. Эта инфекция у беременных часто протекает в виде острой респираторно-вирусной инфекции (ларингит, риносинусит, трахеит) [8].

Перенесенная на ранних сроках гестации ЦМВИ чаще приводит к спонтанному прерыванию беременности, хронической плацентарной недостаточности. Безусловно, в первую очередь, вирус наводняет периферическую кровь матери и развивающегося плода. В периферической крови контакт цитомегаловируса с эритроцитами является наиболее опасным осложнением этого инфекционного процесса, так как проникновение его белков в эритроцит нарушает жизненно важные процессы – оксигенацию гемоглобина, создавая угрозу доставки кислорода эритроцитами в различные тканевые системы, что способствует задержке роста плода, развитию внутриутробной гипоксии [7, 9].

Отсутствие симптомов инфекции при рождении еще не означает дальнейшего благополучия. При заболевании плода во время беременности у ребенка возникают тяжелые поражения нервной системы. При внутриутробном заражении впоследствии погибает 20-30% больных детей, а у выживших появляются грозные осложнения: судороги, атрофия зрительного нерва, слепота, глухота, отставание в умственном развитии [5, 10]. Это свидетельствует о влиянии ЦМВИ на жизнеобеспечивающие функциональные системы организма матери и развивающегося плода, в том числе, отвечающие за газообмен. В современной литературе есть работы, касающиеся нарушения газотранспортной функции крови и её регуляции при беременности, осложненной герпесной инфекцией [1]. В то же время отсутствуют сведения о влиянии CO_2 на газотранспортную функцию крови при ЦМВИ.

Цель исследования – изучение динамики изменения парциального напряжения CO_2 в крови беременных при ЦМВИ на разных сроках гестации и его влияния на оксигенацию гемоглобина.

Материалы и методы исследования

В проспективное динамическое исследование по типу «случай-контроль» (2013-2014 гг.) включено 45 серопозитивных по цитомегаловирусу беременных (основная группа) и 45 серонегативных беременных на сроках гестации 9-12, 18-21 и 30-34 недели (контрольная группа). У всех беременных основной группы выявлена хроническая герпесвирусная инфекция в стадии стойкой ремиссии (титр антител IgG к ВПГ-1,2 1:800, индекс avidности антител класса IgG к ВПГ-1,2 более 65%). Клинически ЦМВИ у беременных основной группы проявлялась в виде острой респираторно-вирусной инфекции, сопровождающейся ринофарингитом. Рецидив ЦМВИ устанавливался при комплексном исследовании периферической крови на наличие IgM или четырехкратного и более нарастания титра антител IgG в парных сыворотках в динамике через 10 дней, индекса avidности более 65%, а также ДНК цитомегаловируса в буккальном эпителии или содержимом цервикального канала. Повторное обследование этих же беременных проводилось на сроке 18-21 недели в стадии персистенции заболевания, которая сопровождалась продуктивной репликацией ЦМВ с сохранением высокого титра антител IgG к ЦМВ 1:1600, на сроке 30-34 недели – при латентном течении ЦМВИ (при отсутствии маркеров репликации цитомегаловируса, титр антител IgG к ЦМВ до 1:800).

Критерии включения в основную группу беременных: лабораторно подтвержденный молекулярно-биологическими и серологическими методами исследования рецидив ЦМВИ; стойкая ремиссия герпесвирусной инфекции на протяжении всего срока гестации.

Критерии исключения: первичная ЦМВИ; обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии и инфекций, передающихся половым путем; наличие генетических, эндокриноло-

гических причин несостоявшейся беременности; истмико-цервикальная недостаточность; наличие патологии матки (пороки развития, гипоплазия матки, внутриматочные синехии).

Забор крови у беременных производили из локтевой вены в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл для оценки кислородтранспортных свойств эритроцитов. Кровь для исследования кислотно-основного состояния получали из локтевой вены непосредственно перед проведением анализа в стандартные шприцы по 0,25 мл. Серологические исследования проводились в парных сыворотках с интервалом 10-14 дней.

Верификация ЦМВ, определение типоспецифических антител, индекса avidности осуществлялись методами ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Выявление ДНК цитомегаловируса проводилось методами ПЦР с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Москва). Содержание 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах определяли по методу И.С.Лугановой и М.Н.Блинова [6]. Содержание оксигемоглобина оценивали по прописи Эвелина и Мэллой [11]. Определение метгемоглобина выполнялось спектрофотометрическим методом по М.С.Кушавскому [4]. Определение и расчет коэффициента сродства эритроцитов к кислороду выполняли по прописи О.В.Каплан с использованием кислородпоглощающего реагента – тиосульфата натрия [3]. Газы крови определялись на биохимическом анализаторе IRMA TruPoint (США).

Работа выполнена на базе акушерского отделения патологии беременности клиники ДНЦ ФПД и научной лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких (Благовещенск) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и была одобрена Комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека. Перед проведением исследования было получено информированное согласие от всех беременных.

Статистические расчеты производили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмагорова-Смирнова. Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ газового состава и свойств крови беременных основной группы показал, что в стабильности доставки и утилизации кислорода решающее значение имеет система «бикарбонат – pCO_2 ». При определении pCO_2 в крови беременных при рецидиве ЦМВИ (табл. 1) было выявлено увеличение его показателей на протяжении всего срока гестации, с максимальным проявлением на сроке 9-12 недель ($p < 0,001$),

что приводило к вероятному нарушению выведения углекислоты и накоплению внутриклеточного CO₂, способствующего снижению сродства гемоглобина к кислороду и нарушению процессов оксигенации. Последнее проявлялось в уменьшении показателей рO₂ крови беременных, ассоциированных со сроком гестации, в котором произошел рецидив заболевания, с максимальным проявлением на сроке 9-12 недель (p<0,001).

Следует отметить, что эффективность адаптивных механизмов регуляции кислородного метаболизма в значительной степени зависит от содержания 2,3-ДФГ – одного из основных регуляторов аффинитета гемоглобина к кислороду. По имеющимся данным, 2,3-ДФГ и гемоглобин в эритроците находятся в эквимолярном соотношении как 5:1, нарушение баланса между ними приводит к снижению кислородтранспортных свойств последнего [2].

При анализе содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах крови беременных основной группы (табл. 2) выявлено увеличение его общей фракции на протяжении всего срока гестации, с максимальным проявлением на сроке 9-12 недель (p<0,001).

Одновременно в эритроцитах крови беременных основной группы изучалось содержание АТФ, как одного из основных регуляторов формы, объема и деформации клеток, определяющего энергетический потенциал и контролирующей структурную организацию протеолитических комплексов мембраны, в том числе гемоглобина, их устойчивость. Выявлено снижение показателей общего АТФ, ассоциированное со сроком рецидива ЦМВИ в период гестации (табл. 2), что способствует изменению энергетических процессов и диффузных свойств мембран эритроцитов, с которыми связано присоединение кислорода к гемоглобину и его транспортировка к тканям.

Таблица 1

Показатели газового состава периферической крови беременных при рецидиве ЦМВИ (M±m)

Срок беременности, нед.	Титр антител IgG к ЦМВ	Основная группа	Контрольная группа
<i>pCO₂, мм рт. ст.</i>			
9-12	1:1600	43,80±0,23**	35,67±0,51
18-21	1:1600	41,63±0,32**	36,30*±0,70
30-34	1:800	40,54±0,45*	37,18±0,82
<i>pO₂, мм рт. ст.</i>			
9-12	1:1600	64,80±1,41**	76,28±1,34
18-21	1:1600	71,60±1,34**	80,22±1,23
30-34	1:800	74,80±1,35*	79,00±1,80

Примечание: здесь и далее * – p<0,01, ** – p<0,001 – уровни статистической значимости различий показателей между группами.

Таблица 2

Показатели 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах крови беременных при рецидиве ЦМВИ (M±m)

Срок беременности, нед.	Титр антител IgG к ЦМВ	Основная группа	Контрольная группа
<i>Общий 2,3-ДФГ, мкмоль/мл</i>			
9-12	1:1600	7,10±0,06**	4,90±0,06
18-21	1:1600	6,50±0,07**	5,12±0,04
30-34	1:800	6,28±0,09*	5,34±0,05
<i>Общий АТФ, мкмоль/мл</i>			
9-12	1:1600	0,64±0,02**	1,13±0,05
18-21	1:1600	0,67±0,05*	1,07±0,03
30-34	1:800	0,79±0,03*	0,95±0,02

Подтверждением послужило установленное в ходе исследования уменьшение в крови беременных основной группы показателей оксигемоглобина и увеличение содержания метгемоглобина на протяжении всего срока гестации (табл. 3), с максимальным проявлением на сроке 9-12 недель (p<0,001).

При расчете коэффициента сродства гемоглобина к

кислороду, в основной группе беременных выявлено увеличение его показателей, ассоциированных со сроком рецидива ЦМВИ в период гестации, с максимальным проявлением на сроке 9-12 недель (p<0,001), что также свидетельствовало о замедлении процессов деоксигенации и недостаточности образования оксигемоглобина (табл. 3).

Таблица 3

Показатели оксигемоглобина, метгемоглобина и коэффициента сродства гемоглобина к кислороду в эритроцитах крови беременных при рецидиве ЦМВИ (M±m)

Срок беременности, нед.	Титр антител IgG к ЦМВ	Основная группа	Контрольная группа
<i>Оксигемоглобин, %</i>			
9-12	1:1600	89,97±0,46**	94,65±0,53
18-21	1:1600	91,28±0,43*	96,00±0,65
30-34	1:800	93,35±0,35*	95,65±0,38
<i>Метгемоглобин, %</i>			
9-12	1:1600	1,50±0,04**	0,60±0,015
18-21	1:1600	1,02±0,03**	0,77±0,02
30-34	1:800	0,95±0,03*	0,80±0,04
<i>Коэффициент сродства гемоглобина к кислороду, усл. ед.</i>			
9-12	1:1600	5,62±0,03**	3,05±0,05
18-21	1:1600	4,51±0,03**	3,11±0,07
30-34	1:800	4,27±0,2*	3,32±0,3

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что рецидив ЦМВИ в период гестации, особенно на сроке 9-12 недель, приводит к увеличению рСО₂, и, как следствие, накоплению внутриклеточного СО₂, что, в свою очередь, способствует снижению сродства гемоглобина к кислороду и нарушению процессов оксигенации эритроцитов, инициируемых повышением уровня внутриэритроцитарного 2,3-ДФГ, истощением пула АТФ, прогрессивным образованием метгемоглобина и снижением уровня оксигемоглобина. Наблюдаемое при этом уменьшение кислородтранспортных свойств гемоглобина в эритроцитах крови беременных при рецидиве ЦМВИ создает угрозу формирования гемической гипоксии, на фоне которой происходит развитие нарушений трансплацентарного кислородного обмена, осуществляемого между кровью матери и плода. Такого рода нарушения при срыве механизмов компенсации формируемой кислородной недостаточности в системе «мать-плацента-плод» при рецидиве ЦМВИ могут являться предикторами угрозы развития внутриутробной гипоксии плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Газотранспортная функция крови рожениц при обострении герпесвирусной инфекции во время беременности // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.30. С.36–41.
 2. Андриевская И.А. Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислородтранспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2011. 50 с.
 3. Каплан О.В. Оценка состояния газотранспортной функции крови по степени сродства эритроцитов к кислороду при острой и хронической анемической гипоксии // Гематол. и трансфузиол. 1995. Т.40, №1.

С.30–32.
 4. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Л.: Медицина, 1968. 324 с.
 5. Лещинская И.В., Мартыненко И.Н., Демидова С.А. Поражение центральной нервной системы у детей при цитомегалии // Вопросы охраны материнства и детства. 1985. №5. С.61–65.
 6. Луганова И.С., Блинов М.Н. Определение 2,3-ДФГ неэнзиматическим методом и содержания АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом // Лаб. дело. 1975. №11. С.625–654.
 7. Луценко М.Т. Газотранспортный обмен в периферической крови при общем охлаждении организма // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.85–89.
 8. Луценко М.Т. Цитомегаловирусная инфекция // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.44. С.131–136.
 9. Этиопатогенетические аспекты угрозы прерывания беременности и врожденных пороков развития плода при рецидиве ЦМВИ в период беременности. Пособие для врачей / М.Т.Луценко, И.А.Андриевская, Т.С.Быстрицкая, О.Е.Коломиец. Благовещенск: ДНЦ ФПД СО РАМН, 2014. 43 с.
 10. Клинико-иммунологические особенности активной цитомегаловирусной и смешанной с ней инфекции у детей грудного возраста / С.В.Мальцев, А.М.Ожегов, Л.С.Мякишева, Е.М.Шакирова // Казанский мед. журн. 1998. Т.79, №6. С.411–415.
 11. Биохимические методы исследования в клинике: справочник / под ред. А.А.Покровского. М.: Медицина, 1969. 652 с.
 12. Смирнова А.И., Россихина Е.В., Дюпина Н.С. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии // Вятский мед. вестник. 2010. №4. С.41–47.
 13. Чигвинцева Е.А., Герасимова Н.М. Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения

герпес-вирусных заболеваний // Современ. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врачебной косметол. 2009. Т.3, №3. С.89–94.

14. Jiang H., Wen L., Ling X. Diagnostic value of human cytomegalovirus late mRNA detection in active intrauterine infection // Clin. Med. J. 2002. Vol.115, №10. P. 1507–1509.

REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. Gas transport function of parturient women blood at the exacerbation of herpes virus infection during pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2008; 30:36–41 (in russian).

2. Andrievskaya I.A. Mechanisms and patterns of violations of morphofunctional state of the placenta and the oxygen-function peripheral blood of pregnant women and umbilical cord blood during acute herpes virus infection: abstract of thesis...PhD of biological sciences. Irkutsk; 2011 (in russian).

3. Kaplan O.V. *Gematologiya i transfuziologiya* 1995; 40(1):30–32.

4. Kushakovskiy M.S. Clinical forms of hemoglobin damage. Leningrad: Meditsina; 1968 (in russian).

5. Leschinskaya I.V., Martynenko I.N., Demidova S.A. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1985; 5:61–65.

6. Lukanova I.S., Blinov M.N. *Laboratornoe delo*

1975; 11:625–654.

7. Lutsenko M.T. Gas-transport metabolism in the peripheral blood at general cooling of the organism. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 44:85-89 (in russian).

8. Lutsenko M.T. Cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 44:131–136 (in russian).

9. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Bystritskaya T.S., Kolomiets O.E. Etiopathogenic aspects of abortion threat and fetal congenital anomalies at CMVI recurrence during pregnancy. Manual for doctors. Blagoveshchensk; 2014 (in russian).

10. Mal'tsev S.V., Ozhegov A.M., Myakisheva L.S., Shakirova E.M. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 1998; 79(6):411–415.

11. Pokrovskiy A.A., editor. Biochemical research methods in clinic. Moscow: Meditsina; 1969 (in russian).

12. Smirnova A.I., Rossikhina E.V., Dyupina N.S. *Uyat'skiy meditsinskiy vestnik* 2010; 4:41–47.

13. Chigvintseva E.A., Gerasimova N.M. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* 2009; 3(3):89–94.

14. Jiang H., Wen L., Ling X. Diagnostic value of human cytomegalovirus late mRNA detection in active intrauterine infection. *Clin. Med. J.* 2002; 115(10):1507–1509.

Поступила 23.03.2015

Контактная информация

Ольга Леонидовна Кутепова,

аспирант 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: helga1509_84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga L. Kutepova,

MD, Postgraduate student 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: helga1509_84@mail.ru