

УДК – 577.121.7:616,152.112/523-036.65]618.3

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Луценко М.Т., Андриевская И.А.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, Благовещенск,  
e-mail: Lucenkomt@mail.ru

Формирование патологических процессов во многом зависит от нарушения кислотно-щелочного равновесия в тканевой среде организма в период обострения вирусных инфекционных заболеваний. Обострение герпес-вирусной инфекции в период беременности становится причиной тяжелого нарушения углеводного и белкового обмена в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты, сопровождающегося развитием тканевого ацидоза.

**Ключевые слова:** герпес, плацента, тканевый ацидоз

## METABOLIC ACIDOSIS IN SINCYTHIOTROPHOBLAST IN VILLUS OF A PLACENTA AT THE AGGRAVATION HERPES-VIRUS INFECTIONS

Lutcenko M.T., Andrievskaja I.A.

Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Far Eastern Research Center for physiology and respiratory pathology of SB RAMS, Blagoveshchensk, e-mail: Lucenkomt@mail.ru

Formation of pathological processes in many respects depends on infringement of acid-alkaline balance in the tissue environment of an organism during an aggravation of virus infection diseases. The aggravation of herpes-virus infection during pregnancy becomes the reason of heavy infringement of a carbohydrate and protein exchange in syncytiotrophoblast in villus of a placenta accompanying with development tissue acidosis.

**Keywords:** a herpes, a placenta, tissue acidosis

Во внутренней среде человека содержится кислород, углекислый газ, азот и инертные газы. Физически необходимы для жизнедеятельности организма являются кислород и углекислый газ, за счет чего в основном и формируется кислотно-щелочное равновесие. Кровь выполняет буферную функцию во всей системе газового гомеостаза организма, представляя клеткам необходимое количество кислорода в соответствии с их потребностями и способствуя освобождению из них углекислого газа.

Транспорт этих газов осуществляется между кровью и клетками как бы в два этапа: доставка их происходит на уровне связанных систем, а сам обмен – через клеточные мембраны, что выполняется в виде свободных молекул кислорода и двуокиси углерода. Связанной формой кислорода является оксигемоглобин, содержащийся в эритроцитах. Двуокись углерода присутствует в крови в виде ряда соединений:  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ; и карбоната  $\text{CO}_3^{2-}$ , соединения  $\text{CO}_2$  с аминными группами белков [2].

Количественно содержание этих элементов и формирует буферную систему крови. Нормальными буферными основаниями (НВО или ВВ) можно признать, если в периферической крови при  $t\ 37^\circ\text{C}$  содержится  $\text{pCO}_2 = 40$  мм рт. ст., а  $\text{pH} = 7,38$ . Отклонения этой системы, что называется сдвигом буферных оснований (СБО или ВЕ), отражаются на метаболизме тканевых структур организма.

Так, у здорового человека СБО (ВЕ) артериальной крови колеблется в пределах от +1,5 до –1,5 мэкв/л. В условиях же различных патологических процессов СБО резко меняется и может быть представлен от +30,0 до –30,0 мэкв/л.

Таким образом, ВЕ при различных заболеваниях становится диагностическим показателем нарушения кислотно-щелочного баланса в организме.

Чрезвычайно информативным является показатель, отражающий рН (концентрация ионов водорода) в периферической крови.

Так, рН в пределах 7,5–7,4 свидетельствует о компенсированном ацидозе. Сдвиг рН в сторону 7,34–7,25 констатирует субкомпенсированную форму ацидоза и, наконец, при сдвиге рН в кислую сторону ниже 7,24 свидетельствует о декомпенсированной форме ацидоза.

Формирование декомпенсированного ацидоза может возникнуть вследствие нарушения ферментативных реакций, регулирующих углеводный обмен и появление в крови избыточного количества лимонной, пировиноградной,  $\beta$ -оксимасляной и других кислот. В условиях кислородного голодания количество этих кислот резко увеличивается.

Нарушение кислотного состава периферической крови может наступить при активизации инфекционных процессов, изменяющих ферментативную активность углеводного обмена в организме [6].

Особое внимание привлекает изменение газотранспортной функции у беременных при герпес-вирусной инфекции, которая обостряется в 70% случаев во время гестации [1].

**Цель работы** – формирование тканевого ацидоза в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты у беременных, перенесших во время гестации обострение герпес-вирусной инфекции.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 50 беременных, перенесших в третьем триместре гестации обострение герпес-вирусной инфекции (титр антител к вирусу герпеса – 1:12800). Контролем служили 25 беременных, не болевших в течение периода гестации.

Титр антител к вирусу герпеса определяли иммуноферментным методом на спектрофотометре «Stat Fax – 2100» (USA).

Для определения кислотно-щелочного равновесия у беременных использовали газоанализатор Chiron (USA).

Содержание углеводов в синцитиотрофобласте определяли после проведения гистохимической реакции по Ван Дуйну с последующим компьютерным цитофотометрическим анализом.

Активность пируватдегидрогеназы определяли по методу, предложенному Р. Лилли (1969) [3].

Исследования проводились на базе стационара акушерского отделения, клиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН учреждения Российской академии медицинских наук. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Чрезвычайно важным становится обстоятельство нарушения в этих условиях показателей кислотно-щелочного равновесия в крови беременных на третьем триместре гестации в зависимости от титра антител к вирусу простого герпеса. Ведущим оценочным критерием в этом вопросе выступают показатели концентрации  $H^+$  в периферической крови.

При обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности, когда титр антител к вирусу герпеса нарастает до 1:3200, рН сдвигается в кислую сторону до  $7,3 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ). Однако при герпес-вирусной инфекции с титром антител 1:12800 показатель рН становится в пределах  $7,20 \pm 0,1$  и даже в 30% случаев  $7,18 \pm 0,2$ , то есть формируется субкомпенсированный, а иногда и декомпенсированный тип ацидоза.

Сдвиг буферных систем в кислую сторону происходит на фоне существенных

нарушений гликолиза в организме беременной и, что особенно важно, в синцитиотрофобласте плаценты.

По количеству находящегося в цитоплазме синцитиотрофобласта гликогена можно судить, насколько неблагоприятно складываются условия для формирования метаболических процессов между матерью и развивающимся зародышем, а затем плодом.

В норме в синцитиотрофобласте на 8–9 неделе беременности содержится достаточно высокое содержание полисахаридов – цитофотометрически определяемое в пределах  $17,6 \pm 0,9$  усл. ед. на ед. площади цитозоля. Однако, если у беременной возникает обострение герпес-вирусной инфекции – в цитозоле синцитиотрофобласта содержание полисахаридов снижается до  $10,5 \pm 0,85$  усл. ед. (рис. 1 а, б).

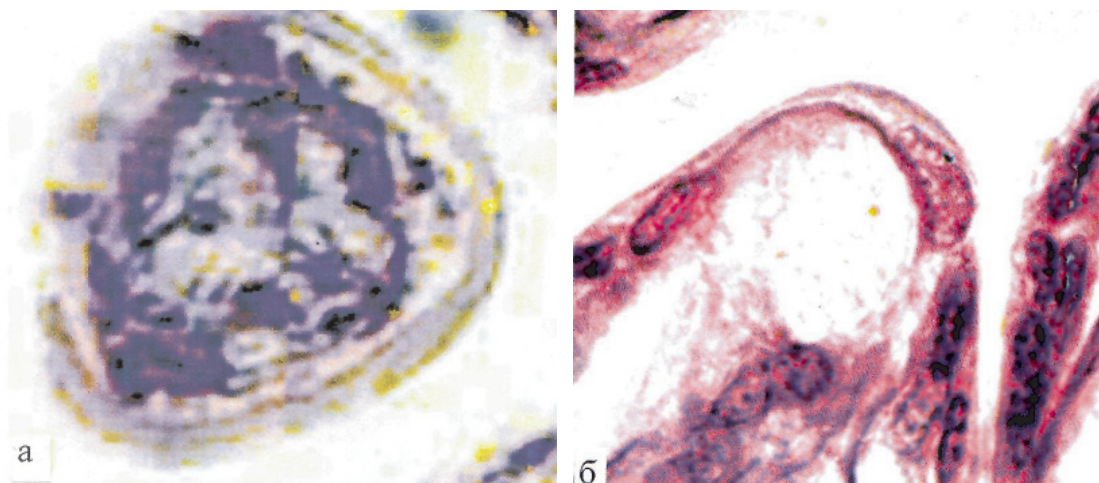
В процессе тканевого гликолиза фосфоэнолпирувиноградная кислота формирует под действием пируваткиназы пирувиноградную кислоту, которая под действием лактатдегидрогеназы восстанавливается в молочную кислоту. Избыток накопления молочной кислоты в тканях приводит к формированию метаболического ацидоза. Даже незначительные количества пируватдегидрогеназы блокируют образование молочной кислоты (рис. 2 а, б).

Герпетическое поражение синцитиотрофобласта в период беременности приводит к снижению ферментативной активности пируватдегидрогеназы, что и способствует нарастанию содержания молочной кислоты и формированию тканевого ацидоза в плаценте.

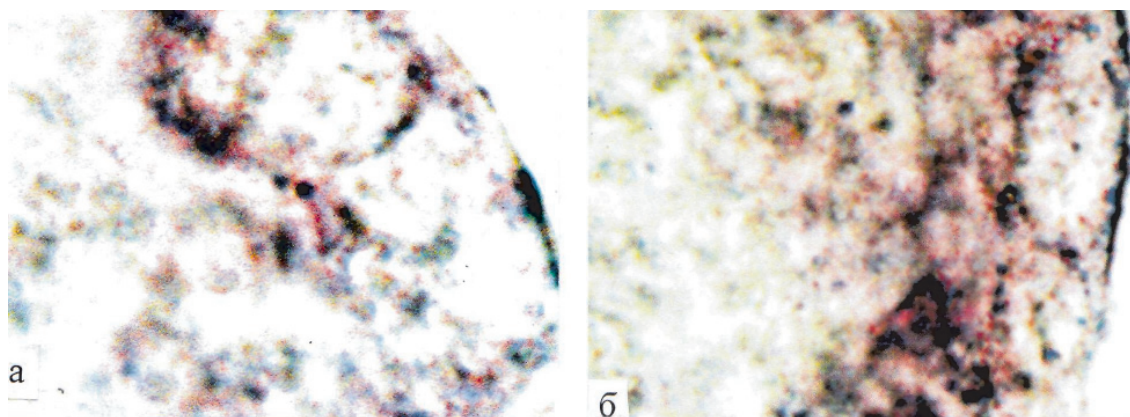
Развитие метаболического ацидоза в плаценте беременной является сильным повреждающим фактором ряда тканевых процессов.

В первую очередь страдает морфофункциональное состояние митохондрий синцитиотрофобласта. Митохондрии набухают, кристы их разрушаются, а вслед за этим повреждается и сама митохондрия. Это приводит к нарушению в синцитиотрофобласте антиокислительной функции активного кислорода, выбросу в цитозоль большого количества цитохрома С, что стимулирует каспазные ферменты и формирование апоптоза ядер.

Таким образом, кислотно-щелочное состояние влияет на проницаемость биологических мембран, на подвижность и чувствительность мембранных рецепторов, обеспечивает интенсивность и направленность метаболических процессов, обуславливает свойства белков и коллоидов, способность гемоглобина присоединять и отдавать кислород [7, 9, 10, 11].



*Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинок пуповины беременной, перенесшей герпес-вирусную инфекцию во время гестации. В синцитиотрофобласте снижается содержание количества нейтральных полисахаридов (а) по сравнению с беременными, не болевшими герпес-вирусной инфекцией (б). Окраска по Ван Дуйну. Увеличение 20×40*



*Рис. 2. Снижение активности пируватдегидрогеназы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции во время гестации (а), у здоровых беременных активность пируватдегидрогеназы остается на высоком уровне (б). Реакция на пируватдегидрогеназу по Лилли. Увеличение 10×90*

Изменение кислотно-щелочного равновесия ведет к нарушению физиологических процессов, а при сдвигах за предельные границы наступают деструктивные тканевые явления. Наиболее чувствительные клетки и ткани к нарушению величин рН — это наиболее жесткая константа кислотно-щелочного равновесия.

Сдвиг рН даже на 0,1 становится чувствительным для обменных процессов, а снижение рН на 0,25–0,3 может привести к ацидотической коме. Избыток водородных ионов в крови вызывает расширение капилляров, повышает их проницаемость, формируя отек. Это наблюдается при нарушении нейроэндокринной регуляции тканевых систем, а также вследствие возникновения вирусно-бактериального воспалительного процесса в организме [8].

Течение заболевания у новорожденных приводит к снижению иммуннозащитных и пластических реакций. Нарушаются управляемые в норме обмен белков, жиров и углеводов, что приводит к изменению характера течения водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия. Особенно в этот период большой опасностью является присоединение активизирующейся в организме персистирующей инфекции (вирус простого герпеса и цитомегаловирус).

Эти дремлющие инфекции, передаваемые во время беременности матерью в период гестации, резко осложняют метаболические процессы: белковый, жировой и углеводный тканевые обмены [4, 5]. Увеличивается тканевый ацидоз и создается почва для активизации сапрофитной флоры в легких.

**Выводы**

Исследования показали, что по мере нарастания агрессивности герпес-вирусной инфекции в периферической крови беременной снижается напряжение кислорода. При герпес-вирусной инфекции с титром антител 1:3200  $pO_2$  снижается до  $29,98 \pm 0,4$  мм.рт.ст., а при титре 1:12800 – до  $27,6 \pm 0,7$  мм рт. ст. (контроль –  $39,22 \pm 0,5$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ). У небеременных женщин эти показатели находятся в пределах  $40,21 \pm 0,8$  мм рт. ст.

На этом фоне снижалось насыщение гемоглобина кислородом: при титре 1:3200 до  $95,3 \pm 0,27\%$ ; а при титре 1:12800 – до  $90,2 \pm 0,47$  (контроль –  $98,8 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,001$ ). При этом нарастало содержание в крови метгемоглобина: при титре антител 1:3200 до  $0,98 \pm 0,08\%$ , а при титре 1:12800 – до  $1,11 \pm 0,1\%$  (контроль –  $0,78 \pm 0,11$ ;  $p < 0,01$ ).

**Список литературы**

1. Андриевская И.А. Характер дыхательной активности крови у беременных герпес-вирусной инфекции // Фундаментальные аспекты оценки фетоплацентарной недостаточности при вирусных заболеваниях во время беременности. – Благовещенск, 2008. – С. 54–72.
2. Виленский Б.С. Неотложные состояния в невропатологии // Руков. для врачей. – Л.: Медицина, 1986. – 290 с.
3. Лили Р. Патогистологическая техника. – М.: Мир, 1969. – 639 с.
4. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера плаценты при

герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюлл. Сибирск. отделения РАМН. – 2010. – №3. – С. 137–140.

5. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности. – Новосибирск; Благовещенск, 2010. – 245 с.

6. Михельсон В.А., Маневич А.З. Основы интенсивной терапии и реанимации. – М.: Медицина, 1976. – 320 с.

7. Huynh K., Baker D. Capacity for intracellular pH compensation during hypercapnia in white sturgeon primary liver cells // J. Comp. Physiol. – 2011 – № 4.

8. Lakritz J., Wilson W. Bronchointerstitial pneumonia and respiratory distress in young horses: clinical, clinicopathologic, radiographic and pathological findings in 23 cases // J. Vet Intern. Med. – 1993. – Vol.7, № 5. – P. 277–288.

9. Ogilvy – Stuart A., Soos M. Hypoglycemia and resistance to ketoacidosis in a subject without functional insulin receptors // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 7. – P. 3319–3326.

10. Opdahl H., Stromme T. The acidosis-induced right shift on the  $HbO_2$  dissociation curve is maintained during erythrocyte storage // Scand. J.Clin. Lab. Investig. – 2011. – № 4 – P. 10–12.

11. Thews O., Nowak M. Hypoxia-induced Extracellular acidosis increases p-Glycoprotein activity and chemoresistance in tumors in vivo via p 38 signaling pathway // Adv. Exp. Med. Biol. – 2011. – № 915. – P. 115–122.

**Рецензенты:**

Соловьева А.С., д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ Охрана материнства и детства Сибирского отделения РАМН, г. Хабаровск;

Быстрицкая Т.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Амурской медицинской академии; г. Благовещенск.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.