

УДК 616.36:616-053.31:616.921.5

DOI: 10.12737/23255

СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГРИПП А(Н3N2) В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**Н.А.Ишутина, И.Н.Гориков, И.А.Андриевская***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучалось функциональное состояние печени у 112 доношенных новорожденных, которые в зависимости от течения их антенатального онтогенеза были разделены на 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 30 здоровых новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности, вторую – 30 детей, матери которых перенесли грипп А(Н3N2) (титры антител 1:4-1:16), третью – 27 новорожденных с антенатальным анамнезом, осложненным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:8-1:32) и четвертую – 25 детей, матери которых страдали гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) на ранних сроках гестации. У новорожденных в сыворотке пуповинной крови определялось содержание общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, концентрация общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. У потомства от матерей, перенесших гриппозную инфекцию с титром антител 1:32-1:128, отмечалось снижение общего белка до $55,1 \pm 1,27$ г/л (в контрольной группе $62,1 \pm 1,45$ г/л; $p < 0,01$) и альбуминов до $34,2 \pm 1,01$ г/л (в контроле $38,2 \pm 1,13$ г/л; $p < 0,05$) на фоне повышения общего билирубина до $35,5 \pm 1,29$ мкмоль/л (в контроле $25,3 \pm 1,67$ г/л; $p < 0,001$), непрямого билирубина до $33,2 \pm 1,28$ мкмоль/л (в контроле $23,4 \pm 1,67$ мкмоль/л; $p < 0,001$), прямого билирубина до $2,33 \pm 0,10$ мкмоль/л (в контроле $1,91 \pm 0,09$; $p < 0,01$) и активности щелочной фосфатазы до $175,7 \pm 10,62$ МЕ/л (в контроле $141,6 \pm 6,39$ МЕ/л; $p < 0,01$). Это указывало на угнетение белоксинтезирующей и пигментной функций печени, а также процесса холестаза. Одновременно снижалось содержание общего холестерина до $1,83 \pm 0,06$ ммоль/л (в контроле $2,08 \pm 0,07$ ммоль/л; $p < 0,01$) и липопротеидов высокой плотности до $1,02 \pm 0,06$ ммоль/л (в контроле $1,27 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,01$), концентрация которых определяет устойчивость клеточных мембран и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у новорожденных к неблагоприятным факторам в раннем постнатальном периоде их развития.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, доношенные новорожденные, грипп А(Н3N2), первый триместр беременности.

SUMMARY**THE STATE OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN TERM NEWBORNS FROM MOTHERS WHO SUFFERED INFLUENZA VIRUS A(H3N2) IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY****N.A.Ishutina, I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The functional state of liver in 112 term newborns, who depending on their antenatal ontogenesis were divided into 4 groups, was studied. The first group (control) was made of 30 healthy newborns from mothers with physiological course of pregnancy; the second group consisted of 30 children whose mothers suffered influenza A(H3N2) (antibody titers were 1:4-1:16), the third group had 27 newborns with antenatal anamnesis complicated with influenza A(H3N2) (antibody titers were 1:8-1:32) and the fourth group had 25 children whose mothers suffered A(H3N2) (antibody titers were 1:32-1:128) at early stages of gestation. In newborns in the serum of the umbilical blood there were found the contents of total protein, albumins, total, indirect and direct bilirubin, activity of alanine aminotransferase, serum glutamate-oxaloacetate-transaminase, gamma-glutamyl transpeptidase, lactic dehydrogenase and alkaline phosphatase, concentration of total cholesterol, lipoproteins of low density and triglycerides. In babies from mothers who suffered influenza infection with antibody titers 1:32-1:128 there was the decrease of total protein till 55.1 ± 1.27 g/l (in the control group it was 62.1 ± 1.45 g/l; $p < 0.01$) and albumins till 34.2 ± 1.01 g/l (in the control it was 38.2 ± 1.13 g/l; $p < 0.05$) against the increase of total bilirubin till 35.5 ± 1.29 μ mole/l (in the control it was 25.3 ± 1.67 g/l; $p < 0.001$), of indirect bilirubin till 33.2 ± 1.28 μ mole/l (in the control it was 23.4 ± 1.67 μ mole/l; $p < 0.001$), of direct bilirubin till 2.33 ± 0.10 μ mole/l (in the control it was 1.91 ± 0.09 ; $p < 0.01$) and the activity of alkaline phosphatase till 175.7 ± 10.62 ME/l (in the control it was 141.6 ± 6.39 ME/l; $p < 0.01$). This showed the suppression of protein-synthesizing and pigment function of the liver as well as of the process of cholestasis. At the same time there was the decrease of total cholesterol till 1.83 ± 0.06 mmole/l (in the control it was 2.08 ± 0.07 mmole/l; $p < 0.01$) and lipoproteins of high density till 1.02 ± 0.06 mmole/l (in the control it was 1.27 ± 0.06 mmole/l; $p < 0.01$). Their concentration causes the stability of cellular membranes and hypothalamic-pituitary-adrenal system in newborns to unfavourable factors in

the early postnatal period of their development.

Key words: hepatobiliary system, full term newborn, influenza A(H3N2), the first trimester of pregnancy.

Гепатобилиарная система у новорожденных участвует в белковом, пигментном и липидном обмене [2–6], а также является одним из первых барьеров на пути возбудителя при их внутриутробном трансплацентарном инфицировании [1]. Однако до настоящего времени не изучено влияние перенесенной матерью на ранних сроках гестации вирусной инфекции на функциональное состояние печени у ее потомства. Цель работы – изучить состояние гепатобилиарной системы у доношенных новорожденных от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование состояния гепатобилиарной системы у 112 доношенных новорожденных. В зависимости от условий внутриутробного развития и уровня антител к вирусу гриппа у их матерей в первом триместре гестации, среди пациентов были выделены 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 30 детей от матерей с физиологическим течением беременности, вторую – 30 новорожденных от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) (титры антител 1:4-1:16), третью – 27 детей 38-40 недельного возраста от матерей с гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:8-1:32), четвертую – 25 новорожденных, матери которых перенесли гриппозную инфекцию с титром антител 1:32-1:128 на ранних сроках гестации.

У детей при рождении в пуповинной крови оценивалось: содержание общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего, непрямого и прямого билирубина (мкмоль/л); определялась активность аланинаминотрансферазы (АлАТ, МЕ/л), аспартатаминотрансферазы (АсАТ, МЕ/л), γ -глутамилтранспептидазы (ГТП, МЕ/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, МЕ/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ, МЕ/л); исследовалась концентрация общего холестерина (ОХ, ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) с помощью стандартных наборов реагентов на анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США).

Критерии включения в основную группу: 1) новорожденные от матерей, перенесших гриппозную инфекцию с клинической манифестацией в виде острого назофарингита; 2) доношенные пациенты, не имеющие в антенатальном анамнезе указания на среднетяжелые и тяжелые соматические заболевания в стадии ремиссии или обострения, а также среднетяжелую и тяжелую акушерскую патологию у их матерей в период беременности; 3) новорожденные, у которых исключалось внутриутробное инфицирование другими вирусами респираторной группы, а также простым герпесом, цитомегалией, возбудителями хламидийной и микоплазменной инфекций; 4) дети 38-40 недельного возраста с антенатальным развитием, неосложненным иммуноассоциированной патологией и заболеваниями

крови у их матерей в период гестации.

При обследовании новорожденных соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №226. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и выполнено с информационного согласия матерей новорожденных.

Достоверность различия значений сравниваемых параметров между разными выборками определялась с помощью непарного критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У доношенных новорожденных с внутриутробным развитием, осложненным гриппом А(Н3N2) на ранних сроках гестации, отмечалась неоднотипная реакция гепатобилиарной системы на изменение условий антенатального онтогенеза. Как видно из таблицы 1, у пациентов второй группы, по сравнению с первой, не наблюдалось существенного изменения показателей общего белка и альбуминов. Однако регистрировалось увеличение общего и непрямого билирубина, концентрация которых в сыворотке пуповинной крови зависела от прямого и опосредованного негативного влияния гипоксического и токсического факторов на пигментную функцию печени [2, 6]. В третьей группе в сравнении с контролем наблюдалось падение уровня общего белка на фоне снижения показателей общего, непрямого и прямого билирубина. Это указывало на подавление белоксинтезирующей и пигментной функции неонатальной печени у потомства от матерей с титрами противовирусных антител 1:8-1:32 в первом триместре беременности. В четвертой группе по сравнению с первой группой отмечалось снижение содержания общего белка и альбуминов при повышении общего, непрямого и прямого билирубина.

Реакция ферментных систем печени у доношенных новорожденных с антенатальным анамнезом, осложненным гриппом А(Н3N2) у их матерей на ранних сроках гестации, зависело от величины титров противогриппозных антител. Так, у детей второй и третьей групп по сравнению с первой группой не обнаруживалось достоверных изменений активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. В то же время при сопоставлении биохимических показателей четвертой и первой групп наблюдались более высокие значения щелочной фосфатазы (табл. 2), повышение активности которой может быть обусловлено негативным влиянием внутриутробной гипоксии и эндотоксемии на гепатоциты и эпителиальную выстилку желчевыводящих путей печени [7].

У доношенных новорожденных от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) на ранних сроках гестации, на-

блюдалось изменение липидсинтезирующей функции печени. При сопоставлении липидного профиля у обследованных во второй и первой группах нами, не выявлялись существенные различия показателей общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. У детей третьей группы по сравнению с первой наблю-

далось снижение содержания общего холестерина и липопротеидов высокой плотности. В четвертой группе также отмечалось падение уровня общего холестерина и липопротеидов высокой плотности по сравнению с таковыми у детей в контрольной группе (табл. 3).

Таблица 1

Состояние белоксинтезирующей и пигментной функций печени у доношенных новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Исследуемые группы	Биохимические показатели				
	Общий белок, г/л	Альбумины, г/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л
Первая	62,1±1,45	38,2±1,13	25,3±1,67	23,4±1,67	1,91±0,09
Вторая	59,0±1,21 p>0,05	37,0±1,03 p>0,05	32,1±1,13 p<0,01	30,0±1,06 p<0,01	2,01±0,12 p>0,05
Третья	56,6±1,70 p<0,05; p ₁ >0,05	36,0±1,09 p>0,05; p ₁ >0,05	33,5±1,14 p<0,001; p ₁ >0,05	31,3±1,06 p<0,001; p ₁ >0,05	2,21±0,106 p<0,05; p ₁ >0,05
Четвертая	55,1±1,27 p<0,01; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	34,2±1,06 p<0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	35,5±1,29 p<0,001; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	33,2±1,28 p<0,001; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	2,33±0,10 p<0,01; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание: здесь и далее p – степень достоверности различия по сравнению с первой группой; p₁ – то же по сравнению со второй группой; p₂ – то же по сравнению с третьей группой.

Таблица 2

Активность ферментных систем печени у доношенных новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Исследуемые группы	Биохимические показатели, МЕ/л				
	АлАТ	АсАТ	ГТП	ЛДГ	ЩФ
Первая	16,3±2,01	22,4±2,02	126,4±8,50	226,5±10,03	141,6±6,39
Вторая	20,0±2,08 p>0,05	23,7±2,00 p>0,05	136,0±5,99 p>0,05	212,5±12,90 p>0,05	150,9±7,86 p>0,05
Третья	21,8±2,10 p>0,05; p ₁ >0,05	23,8±2,26 p>0,05; p ₁ >0,05	145,4±6,01 p>0,05; p ₁ >0,05	229,7±21,13 p>0,05; p ₁ >0,05	154,8±10,14 p>0,05; p ₁ >0,05
Четвертая	21,9±2,15 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	26,2±2,58 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	146,1±9,33 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	232,2±15,39 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	175,7±10,62 p<0,01; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Таблица 3

Содержание липидов в сыворотке крови у доношенных новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Исследуемые группы	Биохимические показатели, ммоль/л			
	ОХ	ЛПВП	ЛПНП	ТГ
Первая	2,08±0,07	1,27±0,06	0,53±0,03	0,42±0,04
Вторая	1,89±0,07 p>0,05	1,14±0,06 p>0,05	0,53±0,03 p>0,05	0,44±0,02 p>0,05
Третья	1,84±0,06 p<0,05; p ₁ >0,05	1,04±0,07 p<0,05; p ₁ >0,05	0,54±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05	0,45±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05
Четвертая	1,83±0,06 p<0,01; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,02±0,06 p<0,01; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,57±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,46±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Известно, что неблагоприятное течение беременности у матерей приводит к развитию стрессовой реакции и к активации липолиза у новорожденных [6]. Можно предположить, что более высокие титры про-

тивогриппозных антител у матерей на ранних сроках гестации оказывают мембранодеструктивное влияние, а также угнетают синтез общего холестерина и липопротеидов высокой плотности в печени у их потомства.

Таким образом, грипп А(Н3N2) с высокими титрами противовирусных антител у матерей в первом триместре беременности оказывает наиболее выраженное влияние на состояние гепатобилиарной системы у их доношенных новорожденных.

Выводы

1. У доношенных новорожденных, матери которых перенесли грипп А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) в первом триместре гестации, по сравнению с детьми от матерей с физиологическим течением беременности, отмечается снижение в пуповинной крови общего белка и альбуминов, а также повышение концентрации общего, непрямого и прямого билирубина в результате воздействия внутриутробной гипоксии и инфекции на ферментные системы, участвующие в синтезе белка и пигментном обмене в неонатальной печени.

2. Доношенные новорожденные с антенатальным анамнезом, отягощенным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) у их матерей на ранних сроках гестации, в сравнении со здоровыми новорожденными, имеют более высокие показатели активности щелочной фосфатазы – маркера холестаза.

3. У новорожденных от матерей, перенесших грипп А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) в первом триместре гестации, по сравнению с потомством от матерей с физиологическим течением беременности, отмечается увеличение в сыворотке пуповинной крови содержания общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, отражающее снижение адаптационных возможностей новорожденных к неблагоприятным условиям раннего постнатального развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Константинова Н.Н., Полянин А.А., Коган И.Ю. Современное представление о венозной циркуляции в фетоплацентарной системе // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. Т.48, Вып.3. С.10–14.

2. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т.49, №5. С.18–23.

3. Григоренко А.А., Заболотских Т.В., Гориков И.Н., Григоренко Г.В. Состояние гепатобилиарной системы

у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.53. С.99–102.

4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. Т.2. 2-е изд. Минск: Беларусь, 2002. 463 с.

5. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.

6. Попова А.С., Крупицкая 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.

7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 864 с.

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Konstantinova N.N., Polyaniin A.A., Kogan I.Yu. Modern understanding of the venous circulation in the fetoplacental system. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 1999; 48(3): 10–14 (in Russian).

2. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. The main causes of jaundice in newborn infants and the principles of differential diagnosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2004; 49(5):18–23 (in Russian).

3. Grigorenko A.A., Zabolotskikh T.V., Gorikov I.N., Grigorenko G.V. The state of hepatobiliary system in newborns with intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 53: 99–102 (in Russian).

4. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Vol.2. Minsk: Belarus'; 2002 (in Russian).

5. Volodin N.N., editor. Neonatology: national manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).

6. Popova A.S., Krupitskaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostaeva A.B. The state of the function of the liver in the neonate with various syndromes developing in the early postnatal period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 8(4):28–30 (in Russian).

7. Sherlock Sh., Dooley J.S. Diseases of liver and biliary system. Moscow: GEOTAR-Media; 1999 (in Russian).

Поступила 29.09.2016

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина,

доктор биологических наук, ведущий 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: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina,

PhD, DSc, Leading 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: ishutina-na@mail.ru