

УДК 616.2-022.6-053.31-07

І.І. Редько

Клініко-імунологічні особливості перебігу внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):29-31;doi10.15574/PP.2015.62.29

Мета — вивчити клініко-імунологічні особливості перебігу внутрішньоутробних вірусних інфекцій у новонароджених.**Пацієнти та методи.** Обстежено 834 матері та їхні хворі новонароджені з підозрою на внутрішньоутробну інфекцію. Основну групу склали 224 новонароджених з внутрішньоутробними вірусними інфекціями, контрольну — 30 здорових новонароджених. На підставі етіологічної верифікації визначено вірусологічні варіанти та основні клінічні форми внутрішньоутробних вірусних інфекцій, вивчено стан гуморальної та клітинної ланок імунітету, зміни інтерференового статусу в гострий період інфекції.**Результати.** Встановлено, що при етіологічній верифікації внутрішньоутробних вірусних інфекцій переважали мікст-форми. У гострий період внутрішньоутробних вірусних інфекцій відмічено зниження відносного вмісту СД3+, СД4+, СД19+, коефіцієнта супресії, функціональної активності нейтрофілів, дефіцит інтерференового статусу при всіх клінічних формах мікст-форм внутрішньоутробних вірусних інфекцій.**Висновки.** Зміни показників гуморальної та клітинної ланок імунітету, інтерференовий статус залежать від клінічної та етіологічної форми інфекції. Найбільш тяжке ураження імунної системи спостерігається при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях.**Ключові слова:** внутрішньоутробні вірусні інфекції, новонароджені, імунітет.

Вступ

В Україні, незважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні перинатальної допомоги вагітним і новонародженим (НН), залишаються високими рівні перинатальної та неонатальної смертності, захворюваності НН, а серед причин захворюваності — значна питома вага внутрішньоутробних вірусних інфекцій (ВВІ) [1, 2, 3].

На сьогодні найбільш вивченими інфекціями у вагітних, плодів та НН є бактеріальні інфекції, вірусні інфекції групи TORCH та інфекції, що передаються статевим шляхом [4, 5, 6]. Питання про системне вивчення ВВІ у НН залишаються відкритими, оскільки не до кінця вивчені. Бракує даних про поглиблене вивчення імунної відповіді у НН із різними клінічними варіантами перебігу ВВІ, що обумовлює затримання специфічного лікування.

Мета роботи — вивчити клініко-імунологічні особливості перебігу ВВІ у НН.

Матеріали та методи дослідження

Протягом раннього неонатального періоду проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їхніх хворих НН із підозрою на ВВІ.

Критеріями включення в обстеження були дані анамнезу: перенесена жінкою гостра респіраторна вірусна інфекція, реактивація TORCH-інфекцій під час даної вагітності; за даними ультразвукового обстеження — матково-плацентарна інфекція під час вагітності, передчасні пологи; з боку дитини: клінічні маркери — народжені з малою масою тіла (недоношені, внутрішньоутробна гіпотрофія, затримка внутрішньоутробного розвитку), респіраторний дистрес-синдром, вроджена пневмонія, клінічні прояви респіраторної інфекції у перші 3 доби життя (риніт, кон'юнктивіт, фарингіт, бронхіт), неврологічна симптоматика з народження, ранній жовтяничний синдром. Критеріями виключення з обстеження були: супутня тяжка патологія (вроджені або спадкові аномалії), гестаційний вік менше 25 тижнів та більше 41 тижня.

Серед загальної кількості обстежених ВВІ верифіковані у 708 (84,9%) хворих НН. Предметом поглибленого дослідження була група з 224 хворих НН із ВВІ (31,6%). Контрольну групу склали 30 здорових НН.

Застосовано загальноклінічні методи та спеціального дослідження. Клінічне спостереження включало визначення стану дитини при народженні, реєстрацію розладів ранньої неонатальної адаптації, аналіз факторів перина-

тального ризику, виявлення ранніх специфічних і неспецифічних клінічних симптомів інфекції.

Діагноз ВВІ верифіковано на підставі клініко-анамнестичних даних і загальноприйнятих методів обстеження. Етіологічна верифікація ВВІ проведена в перші 3 доби життя при госпіталізації дитини в неонатологічне відділення пологових будинків або у відділення реанімації та в їхніх матерів після пологів. Специфічна діагностика вроджених грипу, парагрипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної інфекцій проведена за допомогою методів прямої імуофлюоресценції, імуохроматографічного аналізу, серодіагностики (парні сироватки в реакції пасивної гемаглютинації) та на підставі результатів гістологічного та цитологічного дослідження послідів. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були змиви та зіскоби з носоглотки, кров із пуповинної та периферійної вен.

Специфічна діагностика вродженої ентеровірусної інфекції проведена за допомогою культурального методу з використанням курячих ембріонів та модифікованої реакції зв'язування комплементу із застосуванням політа моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток на імуоферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження в дітей та матерів були кров із пуповинної та периферійної вен, фекалії.

Специфічна діагностика інфекцій групи TORCH проведена методом імуоферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Матеріалом для обстеження в дітей були кров, сеча, слина та ліквор, у матерів — кров.

Бактеріологічне обстеження НН та їхніх матерів проведено дворазово при надходженні дитини до відділення реанімації або до неонатального відділення пологового будинку та в динаміці перебування в стаціонарі. Матеріалом для бактеріологічного дослідження в дітей були фекалії, змиви з носоглотки, гній, кров, ліквор, у матерів — змиви з носоглотки, виділення з піхви.

Оцінка імунного статусу включала дослідження вмісту сироваткових IgG, A, M у плазмі крові методом простої радіальної імунодифузії в агарі за Mancini G. et al. (1965), вміст фракцій лімфоцитів СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД19+, СД25+ — методом моноклональних антитіл (ВМУ, Вітебськ, Білорусь); за допомогою тесту відтворення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), визначення індексу завершеності фагоцитозу, фагоцитарного числа, індексу активації нейтрофілів.

Кількісне визначення інтерферонів-альфа (ІФН- α) та гама (γ) проведено методом ІФА на фотометрі-аналізаторі SUNRISE (TECAN, Австрія) з використанням ІФА тест-систем «Гамма-ІФН-ІФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Росія).

Статистична обробка отриманих результатів здійснена з обчисленням параметричних і непараметричних критеріїв. Крім традиційного аналізу одномірних розподілів, проведено системний кореляційний аналіз. Статистичний аналіз здійснено з використанням пакету програм Statistica 6.0 для персональних комп'ютерів.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження засвідчило, що серед загальної кількості обстежених НН із підозрою на вроджену інфекцію ВВІ виявилися у 224 (31,6%). Серед них доношених було 132 (58,9%), недоношених — 92 (41,1%). Усі обстежені НН за станом здоров'я потребували лікування та догляду у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації пологових будинків або в неонатологічних відділеннях дитячих лікарень.

Серед 224 дітей з ВВІ спостерігалися: мікст-вірусні інфекції — у 77 (34,4%), вірусно-бактеріальні інфекції — у 62 (27,7%), мікст-вірусно-TORCH-інфекції — у 53 (23,6%), моновірусні інфекції — у 32 (14,3%). У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначався у 15,6%, парагрипу — у 20,5%, аденовірус — у 40,6%, респіраторно-синцитіальний вірус — у 27,2%, ентеровіруси — у 48,2%, цитомегаловірус — у 56,5%, вірус простого герпесу — у 22,6%.

Чітке уявлення про клінічні варіанти перебігу ВВІ у НН дав аналіз результатів дослідження в групах хворих із моно- та мікст-формами інфекцій.

При моноінфекціях перебіг захворювання характеризувався середнім ступенем тяжкості у більшості випадків (71,9%) у вигляді обструктивного бронхіту, ринофарингіту, кон'югаційної жовтяниці затяжного перебігу, гіпоксичної кардіоміопатії та виявлялася найменша чисельність недоношених дітей (6,2%). Летального завершення захворювання не зареєстровано.

При мікст-вірусних інфекціях недоношені становили 45,5%. У більшості (74,3%) недоношених захворювання мало тяжкий перебіг із перших годин життя за рахунок респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньоутробної пневмонії, гіпоксично-ішемічного та інфекційного ушкодження центральної нервової системи, ураження серцево-судинної системи: вроджені міокардити (9,1%), гіпоксичні та інфекційні кардіоміопатії. У більшості доношених при мікст-вірусних інфекціях захворювання мало перебіг середнього ступеня тяжкості з ураженням дихальних шляхів (бронхіт, ринофарингіт) і тяжкий перебіг — у 21,4% — у вигляді вродженої вогнищевої пневмонії, інфекційної та гіпоксичної кардіоміопатії, гіпоксично-інфекційного ураження центральної нервової системи. Летальне завершення захворювання зареєстровано у 3,9% недоношених дітей.

При мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях визначалася найбільша питома вага недоношених (51,6%) і переважно тяжкий перебіг захворювання у хворих НН. У недоношених захворювання мало тяжкий перебіг із перших годин життя за рахунок респіраторного дистрес-синдрому, вродженої пневмонії (68,7%), інфекційного міокардиту (25,0%) та інфекційно-гіпоксичного ушкодження центральної нервової системи- дифузний набряк головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи II–III ступеня. При зазначеному варіанті перебігу ВВІ відмічався найвищий рівень летальності (11,3%).

Характерним для перебігу мікст-вірусно-TORCH-інфекцій було домінування уражень центральної нервової системи, у тому числі ізольованих церебральних форм (у 22,6%), зумовлених цитомегаловірусом, вірусом простого герпесу і токсоплазмозом; гепатобіліарної системи у вигляді гепатиту (у 16,9%) у сполученні з ураженням органів дихання. Летальність у даній групі становила 3,4% у недоношених дітей.

За даними результатів дослідження, у дітей з ВВІ визначалися різного ступеня тяжкості варіанти ушкодження ланок гуморального та клітинного імунітету, зміни інтерферонового статусу.

При моноінфекціях відмічалися відхилення в показниках Т-клітинної ланки імунітету, але без статистично значущої різниці порівняно з контрольною групою, статистично значуще підвищення показників НСТ-тесту спонтанного ($27,6 \pm 11,4\%$ проти $5,6 \pm 1,4\%$ контрольної групи, $p < 0,05$) на тлі зниження продукції ІФН- α ($4,5 \pm 6,8$ пг/мл проти $4,88 \pm 2,9$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,05$).

У дітей з мікст-вірусними інфекціями спостерігалася більш виражене ушкодження імунної системи зі статистично значущою різницею з контрольною групою зі зниженням відносного вмісту СД3+ ($55,6 \pm 5,5\%$ проти $61,2 \pm 3,1\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД4+ ($37,3 \pm 5,8\%$ проти $38,1 \pm 2,7\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), коефіцієнта супресії ($1,42 \pm 0,4$ проти $2,0 \pm 0,2$ контрольної групи, $p < 0,05$) на фоні збільшення відносної кількості клітин із маркерами активації СД16+ ($22,3 \pm 7,0\%$ проти $17,1 \pm 1,9\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД25+ ($23,9 \pm 6,4\%$ проти $19,3 \pm 2,2\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), підвищення НСТ-тесту спонтанного ($27,2 \pm 11,3\%$ проти $20,6 \pm 4,4\%$ контрольної групи, $p < 0,05$) та зниження НСТ-тесту стимульованого ($24,9 \pm 2,8\%$ проти $33,8 \pm 7,0\%$ контрольної групи, $p < 0,05$) на тлі зниження рівня ІФН- α ($1,2 \pm 0,65$ пг/мл проти $4,88 \pm 2,9$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,05$) та γ ($6,9 \pm 8,9$ пг/мл проти $7,1 \pm 3,0$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,05$).

У всіх дітей з вірусно-бактеріальними інфекціями мали місце значні зміни в імунній системі зі статистично значущим зниженням відносного вмісту СД3+ ($54,8 \pm 5,5\%$ проти $61,2 \pm 3,1\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД4+ ($35,0 \pm 3,7\%$ проти $38,1 \pm 2,7\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД19+ ($22,4 \pm 7,0\%$ проти $24,3 \pm 4,4\%$ контрольної групи, $p < 0,05$) та коефіцієнта супресії ($1,4 \pm 0,2$ проти $2,0 \pm 0,2$ контрольної групи, $p < 0,05$) на тлі активації маркерів клітинних реакцій: СД16+ ($18,1 \pm 9,6\%$ проти $17,1 \pm 1,9\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД25+ ($21,1 \pm 6,0\%$ проти $19,3 \pm 2,2\%$ контрольної групи, $p < 0,05$) на тлі зниження продукції ІФН- α ($2,3 \pm 4,3$ пг/мл проти $4,88 \pm 2,9$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,05$). Найбільш виражені зміни імунного статусу мали діти з генералізованим перебігом захворювання.

У хворих із мікст-вірусно-TORCH-інфекціями спостерігалася найбільш тяжке ушкодження клітинної та гуморальної ланок імунітету зі зниженням відносної та абсолютної кількості СД3+ ($53,8 \pm 4,5\%$ проти $61,2 \pm 3,1\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД4+ ($33,3 \pm 4,0\%$ проти $38,1 \pm 2,7\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД19+ ($19,5 \pm 4,1\%$ проти $24,3 \pm 4,4\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), коефіцієнта супресії ($1,47 \pm 0,2$ проти $2,0 \pm 0,2$ контрольної групи, $p < 0,05$), ІgG ($3,6 \pm 1,1$ г/л проти $6,6 \pm 0,8$ г/л контрольної групи, $p < 0,05$), ІgA ($0,02 \pm 0,17$ г/л проти $0,33 \pm 0,15$ г/л контрольної групи, $p < 0,05$), ІgM ($0,47 \pm 0,4$ г/л проти $0,42 \pm 0,2$ г/л контрольної групи, $p < 0,05$) на тлі менш вираженої активації маркерів клітинних реакцій: СД16+ ($17,4 \pm 5,5\%$ проти $17,1 \pm 1,9\%$ контрольної групи, $p < 0,05$), СД25+ ($20,8 \pm 11,8\%$ проти $19,3 \pm 2,2\%$ контрольної

групи, $p < 0,05$) та низький рівень ІФН- α ($1,23 \pm 2,1$ пг/мл проти $4,88 \pm 2,9$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,05$) та γ ($3,2 \pm 4,9$ пг/мл проти $7,1 \pm 3,0$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,05$) зі статистично значущою різницею з показниками не тільки контрольної групи, але й з показниками ізольованих та інших мікст-вірусних інфекцій.

Висновки

При вірусологічній верифікації внутрішньоутробних вірусних інфекцій спостерігається перевага мікст-форм (85,4%).

Клінічні форми вроджених вірусних інфекцій у новонароджених такі: генералізована (4,5%), церебральна (5,4%), вісцеральна (74,0%), локалізована (5,4%), субклінічна (10,7%). Найбільш несприятливий перебіг захворювання відмічається при вірусно-бактеріальних інфекціях і мікст-вірусно-TORCH-інфекціях у недоношених.

Реакція імунної системи при вроджених вірусних інфекціях супроводжується змінами клітинної та гуморальної ланок імунітету. Спостерігається зниження відносного вмісту СД3+, СД4+, СД19+, коефіцієнта супресії, зниження функціональної активності нейтрофілів (ФЧН, НСТ-тесту стимульованого) та збільшення відносної кількості клітин із маркерами активації (СД16+, СД25+). Найбільш тяжке ушкодження імунної системи відмічається при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях.

У гострий період ВВІ спостерігається дефіцит інтерферонового статусу. Ступінь вираженості цих змін залежить від клінічної форми інфекції. Зниження рівня ІФН- α відмічається при всіх клінічних формах інфекції. Найбільше зниження ІФН- α має місце при вірусно-TORCH-інфекціях. Дефіцит ІФН- γ відзначається при вірусно-TORCH- та при мікст-вірусних інфекціях. Найбільше підвищення прозапальних цитокінів спостерігається при вірусно-бактеріальних інфекціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева, А.В. Чебуркин // Лечащий врач. — 2005. — № 8. — С. 45—49.
2. Екимова Е.В. Некоторые инфекции TORCH-комплекса (обзор литературы) / Е.В. Екимова, С.М. Муллабаева, М.Л. Алексеева // Проблемы репродукции. — 2007. — № 4. — С. 12—20.
3. Могилевкина И.А. Перинатальные инфекции (научно-доказательные подходы к оказанию помощи) / И.А. Могилевкина, Н.В. Гребельная, Н.Я. Жилка // Мистецтво лікування. — 2006. — № 5—7. — С. 35—38.
4. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник, В.О. Счастлива // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, № 2 (4). — С. 18—22.
5. Особливості клініко-імунологічної адаптації новонароджених, матері яких інфіковані вірусом герпесу 2 типу / Т.К. Знаменська, О.А. Писарев, О.А. Пояркова [та ін.] // Матеріали I з'їзду неонатологів України, м. Одеса, 24—25 жовтня 2007 р. — Одеса, 2007. — С. 46—47.
6. Tregoning J.S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J.S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23, № 1. — P. 74—98.

Клинико-иммунологические особенности течения внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных И.И. Редько

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Цель — изучить клинико-иммунологические особенности течения внутриутробных вирусных инфекций у новорожденных.

Пациенты и методы. Обследованы 834 матери и их больные новорожденные с подозрением на внутриутробную инфекцию. Основную группу составили 224 новорожденные с внутриутробными вирусными инфекциями, контрольную — 30 здоровых новорожденных. На основе этиологической верификации определены вирусологические варианты и основные клинические формы внутриутробных вирусных инфекций, изучено состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета, изменения интерферонового статуса в острый период инфекции.

Результаты. Установлено, что при этиологической верификации внутриутробных вирусных инфекций преобладали микст-формы. В острый период внутриутробных вирусных инфекций отмечено снижение относительного содержания СД3+, СД4+, СД19+, коэффициента супресии, функциональной активности нейтрофилов, дефицит интерферонового статуса при всех клинических формах инфекции.

Выводы. Изменения показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, интерферонового статуса зависят от клинической и этиологической форм инфекции. Наиболее тяжелое поражение иммунной системы наблюдается при микст-вирусно-TORCH-инфекциях.

Ключевые слова: внутриутробные вирусные инфекции, новорожденные, иммунитет.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):29-31;doi10.15574/PP.2015.62.29

Clinico-immunological characteristics of the course congenital viral infections in newborns

I.I. Redko

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporozhye, Ukraine

Purpose. To study the clinico-immunological characteristics of the course congenital viral infections in newborns.

Patients and methods. Generally examined 834 woman and their sick newborns suspiciously on congenital viral infections. The main group consisted of 224 newborns with congenital viral infections, control group — 30 healthy newborns. On the base of etiological verification determine virological options and main clinical forms of congenital viral infections, the condition of humoral and cellular immunity, interferon status in acute period of infections is studied.

Results. Found, that at congenital viral infections predominate mixt-forms. In acute diseases we have established an reduction CD3+, CD4+, CD19+, suppression factor, functional activity neutrophils, deficit of interferon status at clinical forms of congenital viral infections in newborns.

Conclusion. Change the performance of humoral and cellular immunity, interferon status depend from clinical and etiological forms of intentions. The severe affection of immunity systems to detect of mixt-viral-TORCH-infections.

Key words: congenital viral infections, newborns, immunity.

Сведения об авторах:

Редько Ирина Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии с курсом амбулаторной педиатрии ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, ул. Комарова, 12; тел. (0612) 96-16-70.

Статья поступила в редакцию 20.03.2015 г.