

УДК: 616.2-022.6-053.31-07

*А.С. Ліхачова, І.І. Редько\*,  
О.І. Пилипенко\*\*, Т.Д. Волкова\*\**

Харківська медична академія  
післядипломної освіти  
(м. Харків, Україна),  
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної  
освіти МОЗ України»,  
Міська дитяча лабораторія клінічної імунології \*\*  
(м. Запоріжжя, Україна)

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА  
ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОДЖЕНИХ  
ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ

**Ключові слова:** вроджені вірусні інфекції,  
імунітет, новонароджені.

**Резюме.** Вивчений стан показників клітинної та гуморальної ланки імунітету, інтерфероновий статус у 224 новонароджених із вродженими вірусними інфекціями. У гострий період захворювання встановлено зниження субпопуляції Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD19+), коефіцієнта супресії, функціональної активності нейтрофілів, дефіцит ІФН- $\alpha$  при всіх клінічних формах інфекції. Найбільш тяжке ураження імунної системи виявлено при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях.

### Вступ

Згідно даним національної статистики, на сьогодні захворюваність новонароджених (НН) на вроджені перинатальні інфекції не тільки не має тенденції до зниження, але із року в рік зростає [1–2, 5].

Питання про системне вивчення вроджених вірусних інфекцій (ВВІ) у НН залишаються відкритими, оскільки не до кінця вивчені. Бракує даних про поглиблене вивчення імунної відповіді у НН з різними клінічними варіантами перебігу ВВІ, що обумовлює затримку специфічного лікування [3–4].

**Мета дослідження** – вивчити клініко-імунологічні особливості перебігу вроджених вірусних інфекцій у новонароджених.

### Матеріали та методи

Протягом раннього неонатального періоду проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих НН з підозрою на внутрішньоутробну інфекцію.

Критеріями включення в обстеження були дані анамнезу: перенесена жінкою гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), 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), РДС, 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 із обстеження були: супутня тяжка патологія (вроджені або спадкові аномалії), гестаційний вік менше 25 тижнів та більше 41 тижня.

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

Використовувалися методи загальноклінічні та спеціального дослідження. Клінічне спостереження включало визначення стану дитини при народженні, реєстрацію розладів ранньої неонатальної адаптації, аналіз факторів перинатального ризику, виявлення ранніх специфічних та неспецифічних клінічних симптомів інфекцій.

Верифікація діагнозу ВУІ здійснювалась на підставі клініко-анамнестичних даних та загальноприйнятих методів обстеження. Етіологічна верифікація ВВІ проводилась в перші 3 доби життя при надходженні дитини у неонатологічне відділення пологових будинків або у відділення реанімації, а також, та у їх матерів після пологів. Специфічна діагностика вроджених грипу, парагрипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної (РС) інфекцій проводилася за допомогою методів прямої імуофлюоресценції (тест-системи науково-дослідного інституту ім. Пастера, Санкт-Петербург, Росія), імунохроматографічного аналізу (ІХА) (ТОВ «Фармаско», Україна), 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 (ВЕІ) проводилася за допомогою культурального методу з використанням курячих ембріонів (HEL) та модифікованої реакції зв'язування комплементу (м-РЗК) із застосуванням полі- та моновалентних ентеровірусних діагностичних сироваток (виробник – Інститут поліомієліту і вірусних енцефалітів ім. М.П.Чумакова РАМН, Росія) на імуноферментному аналізаторі. Матеріалом для обстеження у дітей та матерів були кров із пуповинної та периферійної вен, фекалії.

Специфічну діагностику інфекцій групи TORCH проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Матеріалом для обстеження у дітей були кров, сеча, слина та ліквор, у матерів – кров.

Бактеріологічне обстеження НН та їх 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 у дітей були фекалії, змиви з носоглотки, гній, кров, ліквор, у матерів – змиви з носоглотки, виділення з піхви.

Методи оцінки імунного статусу включали дослідження вмісту сироваткових IgG, A, M у плазмі крові методом простої радіальної імунодифузії в агарі за G.Mancini et al. (1965), вміст фракцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ методом моноклональних антитіл (ВМУ, Вітебськ, Біларусь); за допомогою тесту відтворення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), визначення індексу завершеності фагоцитозу, фагоцитарного числа, індексу активації нейтрофілів.

Кількісне визначення інтерферонів-альфа (ІФН- $\alpha$ ) та гама ( $\gamma$ ) проводилось методом ІФА на фотометрі-аналізаторі SUNRISE («TECAN» Австрія) з використанням ІФА тест-систем «Гамма-ІФН-ІФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Росія).

### Результати досліджень та їх обговорення

Проведене дослідження свідчить, що серед загальної кількості обстежених НН з підозрою на вроджену інфекцію, ВВІ верифіковано

у 224 (31,6 %). Серед них доношених – 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 верифіковано: у 77(34,4 %) – мікст-вірусні інфекції, у 62(27,7%) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53(23,6%) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції та моновірусні інфекції – у 32(14,3%). У дітей з ВВІ при верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6%, парагрипу – у 20,5%, аденовірус – у 40,6%, РС-вірус – у 27,2% та ентеровіруси – у 48,2%.

За даними результатів дослідження, у абсолютної більшості (до 90%) дітей з ВВІ визначено різного ступеня тяжкості варіанти ушкодження ланок гуморального та клітинного імунітету, зміни інтерферонового статусу.

При моноінфекціях відмічено відхилення в показниках Т-клітинної ланки імунітету, але без статистично значущої різниці в порівнянні 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- $\alpha$  ( $4,5 \pm 6,8$  пг/мл проти  $4,88 \pm 2,9$  пг/мл контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

У дітей з мікст-вірусними інфекціями відмічалось більш виражене ушкодження імунної системи із статистично значущою різницею з контрольною групою зі зниженням відносного вмісту CD3+ ( $55,6 \pm 5,5\%$  проти  $61,2 \pm 3,1\%$  контрольної групи,  $p < 0,05$ ), CD4+ ( $37,3 \pm 5,8\%$  проти  $38,1 \pm 2,7\%$  контрольної групи,  $p < 0,05$ ), коефіцієнту супресії ( $1,42 \pm 0,4$  проти  $2,0 \pm 0,2$  контрольної групи,  $p < 0,05$ ) на фоні збільшення відносної кількості клітин з маркерами активації CD16+ ( $22,3 \pm 7,0\%$  проти  $17,1 \pm 1,9\%$  контрольної групи,  $p < 0,05$ ), CD25+ ( $23,9 \pm 6,4\%$  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- $\alpha$  ( $1,2 \pm 0,65$  пг/мл проти  $4,88 \pm 2,9$  пг/мл контрольної групи,  $p < 0,05$ ) та  $\gamma$  ( $6,9 \pm 8,9$  пг/мл проти  $7,1 \pm 3,0$  пг/мл контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

У всіх дітей з вірусно-бактеріальними ін-

фекціями 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 коефіцієнту 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- $\alpha$  ( $2,3 \pm 4,3$  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 виявлено 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,  $p < 0,05$ ), коефіцієнту супресії ( $1,47 \pm 0,2$  проти  $2,0 \pm 0,2$  контрольної групи,  $p < 0,05$ ), IgG ( $3,6 \pm 1,1$  г/л проти  $6,6 \pm 0,8$  г/л контрольної групи,  $p < 0,05$ ), IgA ( $0,02 \pm 0,17$  г/л проти  $0,33 \pm 0,15$  г/л контрольної групи,  $p < 0,05$ ), IgM ( $0,47 \pm 0,4$  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- $\alpha$  ( $1,23 \pm 2,1$  пг/мл проти  $4,88 \pm 2,9$  пг/мл контрольної групи,  $p < 0,05$ ) та  $\gamma$  ( $3,2 \pm 4,9$  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

1. Встановлено, що особливостями клінічного перебігу вроджених вірусних інфекцій є наявність у більшості випадків (85,7%) мікст-форм інфекцій.

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

3. У гострий період вроджених вірусних інфекцій спостерігається дефіцит інтерферонового статусу. Зниження рівня ІФН- $\alpha$  відзначено при всіх клінічних формах інфекції. Найбільше зниження ІФН- $\alpha$  відзначено при вірусно-TORCH-інфекціях. Дефіцит ІФН- $\gamma$  відзначено при вірусно-TORCH- та при мікст-вірусних інфекціях. Найбільше підвищення прозапальних цитокінів відзначено при вірусно-бактеріальних інфекціях.

## Література

1. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева [и др.] // 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. Знаменська Т.К. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.М. Килимник // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 2(4). – С. 18–22.
4. Знаменська Т.К. Особливості клініко-імунологічної адаптації новонароджених, матері яких інфіковані вірусом герпесу 2 типу / Т.К. Знаменська, О.А. Писарев, О.А. Пояркова // I-ий з'їзд неонатологів України, 24–25 жовт. 2007 р.: м-ли докл. – Одеса, 2007. – С. 46–47.
5. 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.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ  
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ**

*А.С. Лихачева, И.И. Редько\*, Е.И. Пилипенко\*\*,  
Т.Д. Волкова\*\**

**Харьковская медицинская академия  
последипломного образования  
(г. Харьков, Украина),  
ГЗ «Запорожская медицинская академия  
последипломного образования»  
МЗ Украины\*, Городская детская лаборатория  
клинической иммунологии \*\*  
(г. Запорожье, Украина)**

**Резюме.** Изучено состояние показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, интерфероновый статус у 224 новорожденных с врожденными вирусными инфекциями. В острый период заболевания установлено снижение субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD19+), коэффициента супрессии, функциональной активности нейтрофилов, дефицит ИФН- $\alpha$  при всех клинических формах инфекции. Наиболее тяжелое поражение иммунной системы выявлено при микст-вирусно-TORCH-инфекциях.

**Ключевые слова:** врожденные вирусные инфекции, иммунитет, новорожденные.

**CLINICAL IMMUNOLOGICAL  
CHARACTERISTIC OF CONGENITAL  
VIRAL INFECTIONS  
IN NEWBORNS**

*A.S. Likhacheva, I.I. Redko\*, E.P. Pilipenko\*\*,  
T.D. Volkova\*\**

**Kharkov Medical Academy  
of Postgraduate Education  
(Kharkov, Ukraine),  
Zaporozhe Medical Academy  
of Postgraduate Education\*,  
Municipal Children Laboratory  
of Clinical Immunology\*\*  
(Zaporozhe, Ukraine)**

**Summary.** The condition of cellular and humoral immunity, interferon status at congenital viral infections in 224 newborns is studied. In acute diseases we have established the reduction of subpopulations of T-lymphocytes (CD3+, CD4+, CD19+), coefficient of suppression, functional activation neutrophils and IFN- $\alpha$  deficit at all clinical forms of congenital viral infections in newborns. The severe affection of immunity systems is detected in mixt-viral-TORCH-infections.

**Keywords:** congenital viral infections, immunity, newborns.