

УДК: 616.2-022.6-053.31-07

А.С. Ліхачова, І.І. Редько,
Н.Ф. Єфименко*, М.В.Плетень*,
Л.М. Кричун***

Харківська медична академія
післядипломної освіти
(м. Харків, Україна),
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»*
(м. Запоріжжя, Україна),
Дитяча лікарня №1 м. Запоріжжя**
(м. Запоріжжя, Україна)

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Ключові слова: *перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, метаболіти оксиду азоту, новонароджені, внутрішньоутробні вірусні інфекції.*

Резюме. *Вивчено стан показників вільно-радикальних процесів, антиоксидантного захисту та вмісту активних метаболітів оксиду азоту в новонароджених в гострий період внутрішньоутробних вірусних інфекцій. Встановлено підвищення перекисного окислення ліпідів, зниження антиоксидантної системи захисту та підвищення вмісту метаболітів оксиду азоту. Найбільш виражені метаболічні порушення виявлено при мікст-вірусних TORCH-інфекціях.*

Вступ

Актуальність проблеми внутрішньоутробних вірусних інфекцій (ВВІ) на сучасному етапі пов'язана з широким розповсюдженням вірусних інфекцій серед вагітних. Трансплацентарна передача вірусів та ураження плаценти сприяють негативному впливу на розвиток плода та новонародженого (НН). Клінічні прояви та тяжкість перебігу ВВІ у НН залежить від функціонального стану різних компонентів захисту в системі «мати-плацента-плод» [2-3]. Відомо, що для вірусних інфекцій характерні метаболічні порушення, основою яких є утворення та накопичення у тканинних речовинах вільних радикалів, що справляє пошкоджуючий ефект на рівні клітин і органів в цілому, порушує їх функції та сприяє розвитку патологічних станів в організмі. Вирішальне значення в збереженні компенсаторно-приспосувальних реакцій відводиться системі антиоксидантного захисту (АОЗ), який гальмує процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і перешкоджає виникненню різних патологічних станів [1, 5].

Важливу роль у захисті організму від вірусної персистенції відіграє також оксид азоту (NO), який є одним з головних факторів антипатогенної активності клітин неспецифічного імунного захисту та потужним інгібітором реплікації вірусних копій [4, 6].

Таким чином, відсутність даних про поглиблене вивчення метаболічних порушень у НН з різними варіантами перебігу ВВІ зу-

мовляє необхідність проведення даного дослідження з метою вдосконалення існуючих лікувально-реабілітаційних заходів.

Мета дослідження – визначити характер метаболічних процесів за показниками ПОЛ, АОЗ та NO при різних клінічних варіантах ВВІ у новонароджених в гострий період захворювання.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих НН з підозрою на внутрішньоутробну інфекцію (ВУІ) в перші 3 доби життя. Серед загальної кількості обстежених ВУІ верифіковано у 708 (84,9%) хворих НН. Предметом поглибленого дослідження стала група 224 хворих НН із ВВІ (31,6%), серед яких доношених – 132 (58,9%), недоношених – 92 (41,1%). 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 пер-

ші 3 доби життя при надходженні дитини у неонатологічне відділення пологових будинків або у відділення реанімації, та у їх матерів після пологів. Специфічна діагностика вроджених грипу, парагрипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної (РС) інфекцій проводилася за допомогою методів прямої імунофлюоресценції (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 поступленні дитини до відділення реанімації або до неонатального відділення пологового будинку та в динаміці перебування у стаціонарі. Матеріалом для бактеріологічного дослідження у дітей були фекалії, змиви з носоглотки, гній, кров, ліквор, у матерів – змиви з носоглотки, виділення з піхви.

Про інтенсивність ПОЛ судили за рівнем його стабільного продукту – малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом Я.І. Андрєєвої та співавт. (1985), С.Н. Суплотова та співавт. (1986). Стан показників АОЗ оцінювали за активністю ключового антиоксидантного ферменту – каталази. Визначення активності каталази в сироватці крові визначали за методом М.А. Королюк та співавт. (1988). Ви-

мірювання оптичної щільності проводилося на спектрофотометрі СД-46. Вміст активних метаболітів оксиду азоту визначали за колориметричною реакцією з реактивом Грису. Оптична густина вимірювалася на спектрофотометрі.

Статистична обробка результатів проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв з використання пакету програм «Statistica 6,0».

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 224 дітей з ВВІ верифіковано: у 77 (34,4%) – мікст-вірусні інфекції (1-а група), у 62 (27,7%) – вірусно-бактеріальні інфекції (2-а група), у 53 (23,6%) – мікст-вірусно-TORCH-інфекції (3-я група) та у 32 (14,3%) – моновірусні інфекції (4-а група). При верифікації етіологічного збудника вірус грипу А визначений у 15,6%, парагрипу – у 20,5%, аденовірус – у 40,6%, РС-вірус – у 27,2%, ентеровіруси – у 48,2%, цитомегаловірус – у 56,6%, вірус простого герпесу – у 22,6%.

Визначено особливості клінічного перебігу ізольованих та мікст-форм вірусних інфекцій. При моноінфекціях перебіг захворювання характеризувався середнім ступенем тяжкості у більшості випадків (71,9 %) у вигляді обструктивного бронхіту, ринофарингіту, кон'югційної жовтяниці затяжного перебігу, гіпоксичної кардіоміопатії та виявлено найменшу чисельність недоношених дітей (6,2 %). Летального завершення захворювання не зареєстровано.

При мікст-вірусних інфекціях недоношені діти склали 45,5 %. У більшості (74,3 %) новонароджених захворювання мало тяжкий перебіг з перших годин життя за рахунок РДС, внутрішньоутробної пневмонії, гіпоксично-ішемічного та інфекційного ушкодження ЦНС, ураження ССС: вроджені міокардити (9,1 %), гіпоксичні та інфекційні кардіоміопатії. У переважній більшості доношених при мікст-вірусних інфекціях захворювання мало перебіг середнього ступеня тяжкості з ураженням дихальних шляхів (бронхіт, ринофарингіт) та тяжкий перебіг – у 21,4 % - у вигляді вродженої вогнищевої пневмонії, інфекційної та гіпоксичної кардіоміопатії, гіпоксично-інфекційного ураження ЦНС. Летальне завершення захворювання зареєстровано у 3,9 % недоношених дітей.

При мікст-вірусно-бактеріальних інфекціях визначено найбільшу питому вагу не-

доношених (51,6 %) та, переважно, тяжкий перебіг захворювання у хворих НН. У недоношених захворювання мало тяжкий перебіг з перших годин життя за рахунок РДС, вродженої пневмонії (68,7 %), інфекційного міокардиту (25 %) та інфекційно-гіпоксичного ушкодження ЦНС – дифузний набряк головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) II-III ступеня. При зазначеному варіанті перебігу ВВІ відзначено найбільш високу летальність – 11,3 %.

Характерним для перебігу мікст-вірусно-TORCH-інфекцій було домінування уражень ЦНС, у тому числі ізольованих церебральних

форм – у 22,6 %, зумовлені ЦМВ, ВПГ та токсоплазмозом; гепатобіліарної системи у вигляді гепатиту – у 16,9 % в сполученні з ураженням органів дихання. Летальність у даній групі склала 3,4 % у недоношених дітей.

Проведений аналіз досліджень показав, що в НН усіх груп спостереження в гострий період захворювання відзначалося підвищення рівня МДА зі статистично значущою різницею з показником контрольної групи. При цьому у дітей з мікст-вірусно-TORCH-інфекціями рівень МДА мав вірогідну різницю з показником при моновірусних інфекціях (таблиця).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика деяких показників ПОЛ, АОЗ та метаболітів оксиду азоту у новонароджених із внутрішньоутробною вірусною інфекцією в гострий період захворювання

Показник	Контрольна група n=30	1-а група n=30	2-а група n=30	3-я група n=30	4-а група n=30
МДА, мкмоль/л	1,62±1,5	6,4±2,8 ¹	5,27±2,8 ¹	4,3±1,3 ¹²	5,46±2,1 ¹
Каталаза, мкат/л	23,7±7,4	22,4±12,7 ²	21,4±5,9 ²	9,6±1,9 ¹	23,3±2,66
Метаболіти NO, мкмоль/л	20,7±3,5	23,4±3,8	22,3±3,8	22,8±3,8	23,1±5,1

Примітка. ¹ - статистично значуща різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$);
² - статистично значуща різниця з показниками 4-ї групи ($p < 0,05$).

У всіх дітей при ВВІ у гострий період захворювання рівень каталази був зниженим, але статистично значущу різницю даного показника з показником контрольної групи виявлено тільки у дітей з мікст-вірусно-TORCH-інфекціями. У дітей з мікст-вірусними та вірусно-бактеріальними інфекціями знижений вміст каталази мав вірогідну різницю з показником групи НН з моновірусними інфекціями.

У гострий період ВВІ в усіх групах спостереження відзначено підвищення вмісту метаболітів NO, але статистично значуща різниця з показником контрольної групи відзначена тільки у недоношених з мікст-вірусними інфекціями, що свідчить про виражену антипатогенну активність клітин імунного захисту на змішані вірусні асоціації.

Література

1. Добрянський Д.О. Перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист і легенева ураження у новонароджених дітей / Д.О. Добрянський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. - № 6. – С. 15-21.
2. Долгушина Н.М. Вирусные инфекции у беременных: рук-во для врачей / Н.М. Долгушина, А.Д. Макария. – М.: Триада-Х, 2009. – 144 с.
3. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных: метод. реком. / Кицак В.Я. – Кольцово, 2005. – 81 с.
4. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций / С.Я. Проскуряков, С.И. Бекетов,

Висновки

1. У новонароджених з ВВІ в гострий період захворювання визначено суттєві порушення з боку метаболічних процесів – інтенсифікація ПОЛ за рахунок підвищення рівня МДА та порушення адаптації компенсаторних резервів АОЗ за рахунок зниження рівня каталази.
2. Підвищення вмісту метаболітів NO в гострий період ВВІ необхідно розцінювати як реакцію неспецифічного імунного захисту на вірусну інфекцію.
3. Найбільш виражені метаболічні порушення виявлено при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях.
4. Новонароджені з ВВІ в гострий період захворювання потребують призначення коригуючих метаболічних препаратів.

А.И. Иванников [и др.] // Иммунология. – 2000. - № 4. – С. 9-19.

5. Особливості вільнорадикальних процесів в ранньому неонатальному періоді у новонароджених від здорових матерів / Шевченко Л.І., Розова К.В., Митник Н.Я. // І з'їзд неонатологів України, 24-25 жовт. 2007 р.: матер. докл. – Одеса, 2007. – С. 126-129.

6. Ященко Ю.Б. Нерешенные вопросы использования оксида азота в качестве маркера диагностики и лечебного средства в неонатологии / Ю.Б. Ященко, А.Г. Буряк // Неонатология. – 2010. - № 4 (32). – С. 97-99.

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ВНУТРИУТРОБНЫХ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

А.С. Лихачева, И.И. Редько, Н.Ф. Ефименко*,
М.В. Плетень*, Л.М. Кричун***

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г. Харьков, Украина),
ГЗ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования
МОЗ Украины»* (г. Запорожье, Украина)
Детская больница №1 г. Запорожья**
(г. Запорожье, Украина)

Резюме. Изучено состояние показателей свободнорадикальных процессов, антиоксидантной защиты и содержание активных метаболитов оксида азота у новорожденных в острый период внутриутробных вирусных инфекций. Установлено повышение перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной системы защиты и повышение содержания метаболитов оксида азота. Наиболее выраженные метаболические нарушения выявлены при микст-вирусных TORCH-инфекциях.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, метаболиты оксида азота, новорожденные, внутриутробные вирусные инфекции.

**CLINICO-METABOLIC PECULIARITIES OF
FLOW OF INTRAUTERINE
VIRAL INFECTIONS
IN NEWBORNS**

A.S. Likhacheva, I.I. Redko, N.F. Efimenko*,
M.V. Pleten*, L.M. Krichun***

Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kharkiv, Ukraine),
Zaporozhe Medical Academy
of Postgraduate Education*
(Zaporozhye, Ukraine)
City Children Clinic №1 of Zaporozhe **
(Zaporozhye, Ukraine)

Summary. The state of free-radical oxidation, antioxidant system and content of active metabolite of oxide nitrogen in newborns in acute period of intrauterine viral infections are investigated. Rise of lipid's free-radical oxidation, decrease antioxidant system and increase of metabolite of oxide nitrogen were ascertained. Mostly expressed metabolic disorders are in mix-viral TORCH-infections.

Keywords: lipid's free-radical oxidation, antioxidant defense, metabolite of oxide nitrogen, intrauterine viral infections, newborns.