

УДК: 616.2-022.6-053.31-07

А. С. Ліхачова, І. І. Редько*,
А. М. Зосимов

Харківська медична академія
післядипломної освіти
(м. Харків, Україна),
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»*
(м. Запоріжжя, Україна)

НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Ключові слова: внутрішньоутробна вірусна інфекція, новонароджені, діагностика, клініка, імунологічний статус, метаболічні процеси, лікування.

Резюме. У статті представлені результати апробації методів експрес-діагностики внутрішньоутробних вірусних інфекцій, особливості клінічного перебігу, порушень в імунологічному статусі та метаболічних процесів. Представлені результати застосування диференційованого підходу до лікування новонароджених з вродженими вірусними інфекціями. Доведена висока терапевтична ефективність комбінованої імунокоригуючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами.

Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства, перинатології, неонатології та педіатрії. Інфекції, набуті від матерів під час вагітності й пологів, істотно впливають не тільки на перинатальну захворюваність і смертність, але й визначають прогноз щодо здоров'я дітей у наступні вікові періоди [1-2, 5].

ВУІ залишаються епідеміологічно некерованою проблемою і поки що не піддаються терапевтичному контролю як під час вагітності, так і після народження інфікованої дитини, відсутня у більшості випадків верифікація збудника [1-2].

Останніми десятиліттями стало очевидним, що одне з перших місць за частотою та негативними наслідками для дитини посідають внутрішньоутробні вірусні інфекції (ВВІ) [3-6]. Не дивлячись на достатню кількість наукових робіт, присвячених проблемі ВУІ, сьогодні залишається безліч невирішених питань щодо інформативних методів експрес-діагностики, ефективних методів лікування, оскільки до кінця не з'ясовані патогенетичні механізми захворювання.

Мета дослідження – удосконалити ранню діагностику та підвищити ефективність лікувальних заходів у новонароджених з внутрішньоутробними вірусними інфекціями шляхом впровадження експрес-методів діагностики, визначення факторів ризику перинатального анамнезу, особливостей клінічного перебігу, порушень в імунологічному статусі та метаболічних процесів.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання поставленої мети було проведено клініко-лабораторне обстеження 834 матерів та їх хворих новонароджених (НН) з підозрою на ВУІ.

Для виконання наукової роботи використовувалися методи загальноклінічного 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, та у їх матерів після пологів. Специфічна діагностика вроджених інфекцій – грипу, парагрипу, аденовірусної та респіраторно-синцитіальної (РС) інфекції 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. Дані обстеження проводилися на базі вірусологічної лабораторії Запорізької обласної санепідстанції.

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

Про інтенсивність перекисного окислення ліпідів (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 антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) оцінювали за активністю ключового антиоксидантного ферменту – каталази. Визначення активності каталази в сироватці крові визначали за методом Корольок М. А. та співавт. (1988). Вимірювання оптичної щільності проводилося на спектрофотометрі СД-46 (СРСР).

Визначення рівня показників клітинної та гуморальної ланок імунітету проводили дебюті захворювання, на момент клінічного одужання та через 6, 12 місяців після одужання.

Проведений порівняльний аналіз імунологічного статусу в дітей з ВВІ та системний аналіз ефективності терапії захворювання проводили методом кореляційних структур. Всі діти з ВВІ були розподілені на 4 групи: 1-а – з моновірусними інфекціями, 2-а – з мікст вірусно-вірусними, 3-я – з мікст вірусно-бактеріальними, 4-а – з мікст вірусно-TORCH, по 30 дітей у кожній групі. Контрольну групу склали 30 здорових НН. У кожній групі дітей було розподілено відповідно на 3 підгрупи («а», «б», «с») у залежності від індивідуальної терапії. У підгрупі «а» діти отримували базисну (традиційну) терапію. У підгрупах «б» та «с» на тлі базисної терапії - отримували додаткові препарати протівірусної та імунокоригуючої дії: внутрішньовенний імуноглобулін, специфічні

імуноглобуліни, рекомбінантні інтерферони, флавоноїди та метаболічні (препарати карнієлю).

Для лікування дітей 1-ї групи в підгрупі «б» застосовували рекомбінантний інтерферон по 150 тис. МО 2 рази на день ректально – 10 діб; у підгрупі «с» - комплексна терапія (інтерферони, флавоноїди та метаболічні препарати). У 2-й та 3-й групах в підгрупі «б» отримували рекомбінантні інтерферони, у підгрупі «с» - інтерферони, внутрішньовенний імуноглобулін, метаболічні препарати. У 4-й групі, в підгрупі «б» отримували інтерферони, у підгрупі «с» - інтерферони, специфічні імуноглобуліни, метаболічні препарати.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з обчисленням параметричних та непараметричних критеріїв. Статистичний аналіз здійснювали з використанням пакету програм «Statistica 6.0» для персональних комп'ютерів.

Результати та їх обговорення

Серед загальної кількості обстежених хворих НН діагноз ВВІ було верифіковано у 708 (84,9%) дітей, серед яких ВВІ склали 224 (31,6%).

Серед 224 дітей з ВВІ визначено моновірусні (ізолювані) інфекції – у 32 (14,3%), та мікст форми інфекцій – у 192 (85,7%), у тому числі, у 77 (34,4 %) – мікст вірусні інфекції, у 62 (27,7 %) – вірусно-бактеріальні інфекції, у 53 (23,6 %) – мікст вірусно-TORCH-інфекції. 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 %, ентеровіруси – у 48,2 %, цитомегаловірус – у 56,6 %, ВПГ-2 – 22,6 %.

За результатами проведених лабораторних досліджень з метою етіологічної верифікації ВВІ у НН доведено, що поряд із класичними методами діагностики (люмінесцентна мікроскопія, культуральний метод, серодіагностика) доцільно застосовувати у практичній діяльності нові методи діагностики – ІХА для діагностики грипа, аденовірусної та РС-інфекцій та метод м-РЗК для діагностики ентеровірусної інфекції, про що свідчить отримання високого відсотку співпадання етіологічного діагнозу (85-95 %). Перевагою методу ІХА є постановка діагностичної проби без транспортування, «біля ліжка хворого», швидкий (5-10 хвилин) та точний результат тесту. Метод м-РЗК дозволяє верифікувати діагноз на ранніх стадіях захворювання (1-2 доби), на відміну від культурального (28 діб), дає можливість швидко виявити не тільки антиген ентеровірусу, але і його серотип. Інновацією даного методу є поєднання класичної РЗК та ІФА із застосуванням діагностичних ентеровірусних сироваток. Методи ІХА та м-РЗК підвищують діагностичну розшифровку ВВІ з 10 до 85 % та є економічними за витратами, що дозволяє заощаджувати на одному обстеженні до 80,6-120,9 грн.

Визначено фактори перинатального ризику розвитку ВВІ у новонароджених: наявність гострих респіраторних вірусних інфекцій у вагітних

(45,5 %), загроза переривання вагітності (43,7 %), дострокові пологи (41,1 %), анемія (25,0 %), плацентарна дисфункція (23,2 %), преєклампсія (17,4 %), асфіксія при народженні (40,6 %). Встановлено, що клінічними формами вроджених вірусних інфекцій у новонароджених є: генералізована (4,5 %), церебральна (5,4 %), вісцеральна (74,0 %), локалізована (5,4 %), субклінічна (10,7 %). Найбільш несприятливий перебіг захворювання відзначено при вірусно-бактеріальних інфекціях та мікст-вірусно-TORCH-інфекціях у недоношених. Летальність при вроджених мікст-вірусних інфекціях сягає 3,9 %, при вірусно-бактеріальних - 11,3 %, при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях - 3,8 % за рахунок генералізованих та вісцеральних форм інфекцій.

Визначено стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у дітей з ВВІ в гострий період захворювання та проведена порівняльна характеристика з контрольною групою. Аналіз проведених досліджень показав, що в групі дітей з моно- та мікст-вірусно-вірусними інфекціями спостерігається зниження деяких показників функціональної активності нейтрофілів (ФЧН, НСТ-тесту стимульованого), тоді як у групах з вірусно-бактеріальними та вірусно-TORCH інфекціями відзначено виражене зниження резервних можливостей імунітету з тенденцією до виснаження, про що свідчить більш виражене зниження не тільки ФЧН, НСТ-тесту стимульованого, але й зниження ІЗФ та індексу НСТ-тесту спонтанного (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників функціональної активності нейтрофілів у новонароджених груп спостереження до лікування (M ± m)

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
ФІН	62,2 ± 3,9	62,5 ± 3,6	65,0 ± 9,4	61,1 ± 3,1 ²	60,2 ± 6,7 ^{2,3}
ФЧН	5,6 ± 1,4	4,46 ± 1,1 ¹	5,4 ± 1,8	4,7 ± 1,4	4,73 ± 1,4 ²
ІЗФ	1,03 ± 0,23	1,04 ± 0,2 ¹	1,1 ± 0,2 ²	0,95 ± 0,2 ³	0,84 ± 0,2 ¹
НСТ-тест (сп)	20,6 ± 4,4	27,6 ± 11,4 ¹	27,2 ± 11,3 ¹	23,0 ± 7,7	21,5 ± 9,2 ⁴
Індекс НСТ-тесту (сп)	0,61 ± 0,3	0,83 ± 0,6 ¹	0,68 ± 0,5 ²	0,5 ± 0,6 ¹	0,27 ± 0,1 ^{1,2}
НСТ-тест (стим)	33,8 ± 7,0	19,9 ± 1,9 ¹	24,9 ± 2,8 ^{1,2}	16,5 ± 2,0 ^{1,2,3}	19,2 ± 1,9 ^{1,3,4}

Примітка. ¹ – статистично значуща різниця з показником контрольної групи ($p < 0,05$);

² – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи ($p < 0,05$);

³ – статистично значуща різниця з показником 2-ї групи ($p < 0,05$);

⁴ – статистично значуща різниця з показником 3-ї групи ($p < 0,05$).

Порівняльна характеристика деяких показників гуморального імунітету виявила, що при вірусно-бактеріальних та вірусно-TORCH інфек-

ціях спостерігається пригнічення гуморальної ланки у вигляді достовірного зниження IgG порівняно з показником контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика деяких показників гуморальної ланки імунітету в новонароджених груп спостереження до лікування (M ± m)

Показник/г/л	Контрольна група n = 30	1-а група n = 30	2-а група n = 30	3-я група n = 30	4-а група n = 30
IgG	6,6 ± 0,8	6,2 ± 2,4 ¹	7,4 ± 3,6 ¹	5,49 ± 3,7 ¹	3,6 ± 1,1 ^{1,2,3}
IgA	0,33 ± 0,15	0,07 ± 0,08 ¹	0,09 ± 0,1 ¹	0,05 ± 0,15 ¹	0,02 ± 0,17 ¹
IgM	0,42 ± 0,2	0,5 ± 0,4 ¹	0,48 ± 0,4	0,35 ± 0,2	0,47 ± 0,4

Примітка. ¹ – статистично значуща різниця з показником контрольної групи ($p < 0,05$);

² – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи ($p < 0,05$);

³ – статистично значуща різниця з показником 2-ї групи ($p < 0,05$).

Аналіз показників кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів показав, що в гострий період захворювання у всіх дітей груп спостереження відзначено зниження відносного вмісту СД3, СД4, коефіцієнту супресії, але вірогідна різниця з по-

казниками контрольної групи мала місце в дітей при мікст формах інфекцій (2-а, 3-я та 4-а групи). У 3-ій та 4-ій групах відзначалося зниження абсолютної кількості СД4 зі статистично значущою різницею з показником 2-ї групи (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів у новонароджених груп спостереження до лікування (M ± m)

Показник /од. вимірювання	Групи спостереження				
	Контрольна група n = 30	1-а група n = 30	2-а група n = 30	3-я група n = 30	4-а група n = 30
Лейкоцити, г/л	10,4 ± 0,8	14,5 ± 9,0 ¹	8,4 ± 3,8 ^{1,2}	7,1 ± 4,9 ^{1,2,3}	13,5 ± 10,6 ^{1,3,4}
Лімфоцити, %	37,7 ± 18,5	39,8 ± 17,5 ¹	52,6 ± 29,8 ^{1,2}	40,6 ± 5,9 ^{1,2}	36,7 ± 18,5 ^{1,2}
Лімфоцити, абс.	4,48 ± 0,9	4,48 ± 2,5 ¹	5,4 ± 1,7 ^{1,2}	4,7 ± 1,9 ¹	4,39 ± 2,5 ¹
CD3+, %	61,2 ± 3,1	58,9 ± 3,1	55,6 ± 5,5 ¹	54,8 ± 5,5 ¹	53,8 ± 4,5 ^{1,2,3,4}
CD3+, абс.	2,7 ± 0,7	3,3 ± 2,4 ¹	3,6 ± 1,07 ^{1,2}	3,0 ± 0,89 ³	3,1 ± 0,8 ^{2,3,4}
CD4+, %	38,1 ± 2,7	37,4 ± 3,6	37,3 ± 5,8 ²	35,0 ± 3,7 ^{1,3}	33,3 ± 4,0 ¹
CD4+, абс.	2,29 ± 0,49	2,53 ± 1,7	2,33 ± 0,82 ^{1,2}	2,13 ± 0,7 ³	1,95 ± 0,58 ³
CD8+, %	19,0 ± 3,7	25,9 ± 6,1 ¹	26,4 ± 6,7 ^{1,2}	25,2 ± 4,7 ^{1,2}	22,6 ± 7,4 ¹
CD8+, абс.	0,92 ± 0,27	1,77 ± 1,4 ¹	1,67 ± 0,9 ^{1,2}	1,52 ± 0,9 ^{1,2,3}	1,29 ± 0,9 ^{1,2,3}
CD4+/ CD8+, %	2,0 ± 0,2	1,46 ± 0,4 ¹	1,42 ± 0,4 ¹	1,4 ± 0,2 ¹	1,47 ± 0,2 ^{1,4}
CD16+, %	17,1 ± 1,9	21,7 ± 7,2 ¹	22,3 ± 7,0 ^{1,2}	18,1 ± 9,6 ^{1,3}	17,4 ± 5,5 ¹
CD16+, абс.	1,52 ± 0,4	1,79 ± 1,3	1,46 ± 1,2 ^{1,2}	1,58 ± 1,7 ^{1,3}	1,14 ± 1,4 ^{1,2}
CD25+, %	19,3 ± 2,2	21,1 ± 6,0	23,9 ± 6,4 ^{1,2}	21,1 ± 6,0	20,8 ± 11,8 ¹
CD25+, абс.	1,8 ± 0,16	1,43 ± 0,8 ¹	1,48 ± 0,7 ¹	1,43 ± 0,8 ^{1,3}	1,6 ± 1,4 ^{1,3}
CD19+, %	24,3 ± 4,4	23,6 ± 8,3	26,6 ± 8,1 ²	22,4 ± 7,0 ³	19,5 ± 4,1 ¹
CD19+, абс.	1,41 ± 0,5	1,59 ± 1,3	1,79 ± 1,3 ²	1,36 ± 0,8 ^{1,3}	1,24 ± 0,9 ¹

Примітка. ¹ – статистично значуща різниця з показником контрольної групи ($p < 0,05$);

² – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи ($p < 0,05$);

³ – статистично значуща різниця з показником 2-ї групи ($p < 0,05$);

⁴ – статистично значима різниця з показником 3-ї групи ($p < 0,05$).

У всіх дітей груп спостереження в гострий період захворювання відзначалося зниження рівня ІФН- α , але статистично значущу різницю відзначено тільки в групах з мікст інфекціями порівнянню

з показниками контрольної групи. Зниження ІФН- γ зі статистично значущою різницею з показником контрольної групи відзначено тільки у дітей із змішаними та вірусно-TORCH інфекціями (табл. 4).

Таблиця 4

Стан продукції сироваткових ІФН- α та ІФН- γ у новонароджених із вродженими вірусними інфекціями до лікування (M ± m)

Показник/ пг/мл	Контрольна група n = 30	1-а група n = 30	2-а група n = 30	3-я група n = 30	4-а група n = 30
ІФН- α	4,88 ± 2,9	4,5 ± 6,8 ¹	1,75 ± 0,65 ¹	2,3 ± 4,3 ¹	1,23 ± 2,1 ¹
ІФН- γ	7,1 ± 3,0	8,8 ± 12,4 ¹	6,9 ± 8,9 ^{1,2}	7,2 ± 2,5 ^{1,2}	3,2 ± 4,9 ¹

Примітка. ¹ – статистично значуща різниця з показником контрольної групи ($p < 0,05$);

² – статистично значуща різниця з показником 1-ї групи ($p < 0,05$).

Аналіз досліджень показав, що у всіх дітей в гострий період захворювання відзначалося підвищення рівня МДА зі статистично значущою різницею з показником контрольної групи (табл. 5).

На підставі клініко-анамнестичних, лабораторних даних та імунологічного дослідження із застосуванням системного аналізу розроблено діагностичні критерії ВВІ з визначенням ДК градації, інформативності ознаки.

До основних діагностичних критеріїв при

моноінфекції віднесені анамнестичні та клінічні дані, які мали ДК від + 6,2 до + 2,0 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від + 14,8 до + 5,6 при $I > 1,26$. Відповідно розробленим значенням ДК, при моновірусній інфекції виділені основні клінічні та анамнестичні критерії: наявність під час даної вагітності у матері ГРВІ в 3-му триместрі вагітності та анемії; порушення загального стану дитини при народженні середньої тяжкості; синдром вегето-вісцеральних по-

рушень ЦНС; ретинальні крововиливи на очному дні; гастроінтестинальний синдром; лаборатор-

ні: гіпербілірубінемія, помірне підвищення концентрації КФК-МВ.

Таблиця 5

Порівняльна характеристика деяких показників ПОЛ та АОСЗ у новонароджених із вродженими вірусними інфекціями до лікування (M ± m)

Показник / од. вимірювання	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	5,46 ± 2,1 ¹	6,4 ± 2,8 ¹	5,27 ± 2,8 ¹	4,3 ± 1,3 ^{1,2}
Каталаза, мкат/л	23,7 ± 7,4	23,3 ± 2,66	22,4 ± 12,7 ²	21,4 ± 5,9 ²	9,6 ± 1,9 ¹

Примітка. ¹ – статистично значуща різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$);

² – статистично значуща різниця з показниками 1-ї групи ($p < 0,05$).

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від – 11,1 до – 1,1 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від – 11,6 до – 1,5 при $I > 1,26$. При мікст-вірусних інфекціях виділені основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері безпліддя, запальних гінекологічних захворювань, хронічної ВПГ-1-інфекції, прееклампсії та відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія легкого ступеня при народженні, наявність ателектазів, РДС, гіпоксичної кардіоміопатії, синдрому пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні: тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, помірне збільшення концентрації КФК-МВ, помірна лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв при вірусно-бактеріальних інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від – 13,0 до – 8,8 при $I > 1,0$ та лабораторні дані, які мали ДК від – 10,0 до – 2,0 при $I > 2,0$. Для вірусно-бактеріальної інфекції характерні основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері гінекологічних захворювань, хронічної соматичної патології, хронічної герпетичної інфекції, ерозії шийки матки, загрози переривання вагітності в 2-й половині та ГРВІ в 2-й половині вагітності, допологове вилиття навколоплідних вод; народження дітей з масою тіла ≤ 2501 г, асфіксія легкого ступеня, внутрішньоутробна пневмонія, РДС (ателектази, ХГМ), синдром пригнічення ЦНС та нервово-рефлекторної збудливості; лабораторні критерії: високий вміст АлАТ, АсАт, гіпербілірубінемія, лейкоцитоз, підвищення концентрації КФК-МВ.

До основних діагностичних критеріїв при мікст-вірусно-TORCH-інфекціях віднесені анамnestичні та клінічні дані, які мали ДК від – 13,1 до – 3,0 при $I > 1,3$ та лабораторні дані, які мали ДК від – 11,5 до – 5,2 при $I > 1,0$. Хворі даної групи мали такі основні клінічні та анамnestичні критерії: наявність у матері хронічної ЦМВІ та ВПГ-інфекцій, викиднів в анамнезі, гінеко-

логічних захворювань, хронічного токсоплазмозу, ерозії шийки матки, прееклампсії, хронічної соматичної патології, відшарування плаценти; тяжкий стан дитини при народженні, маса тіла при народженні ≤ 2500 г, асфіксія при народженні, внутрішньоутробна пневмонія, РДС, гепатит, синдром пригнічення ЦНС, гіпертензійно-гідроцефальний синдром та підвищена нервово-рефлекторна збудливість, на НСГ – субependимальні кисти; лабораторні критерії: підвищений вміст АлАТ, лейкоцитоз, гіпербілірубінемія.

На підставі результатів клінічного спостереження, змін показників імунологічного статусу та метаболічних процесів (перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система захисту) в гострий період захворювання доведено доцільність застосування індивідуальних підходів до лікувальної тактики в залежності від клінічної форми інфекції та змін в імунологічному статусі з метою протівірусної терапії та корекції порушень імунітету і метаболічних процесів.

Проведений системний аналіз ефективності терапії методом кореляційних структур показав, що найбільший терапевтичний ефект отримано при застосуванні комплексної імунокоригуючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами зі статистично значущою різницею у хворих без застосування комплексної терапії ($p < 0,05$).

На рис. 1 наведено значення інтеграції імунологічних показників у групі хворих з моновірусними інфекціями.

За даними рис. 1, у всіх підгрупах максимальна інтеграція показників спостерігається через 1 місяць, а мінімальна – через 12 місяців від початку лікування. Виняток складає підгрупа хворих без імунокорекції, у яких максимум інтеграції (КЛ = 12,4 %) припадає на 6-місячний період спостереження. Максимальну різницю між підгрупами відзначено на найбільш ранньому етапі спостереження (через 1 місяць). При цьому максимальна інтеграція показників мала місце у хворих, які отримували комбіновану імунотерапію (КЛ = 20,3 %). У хворих, які отримували монотерапію, кількість кореляцій було менше у 1,4 рази (КЛ = 14,4 %).

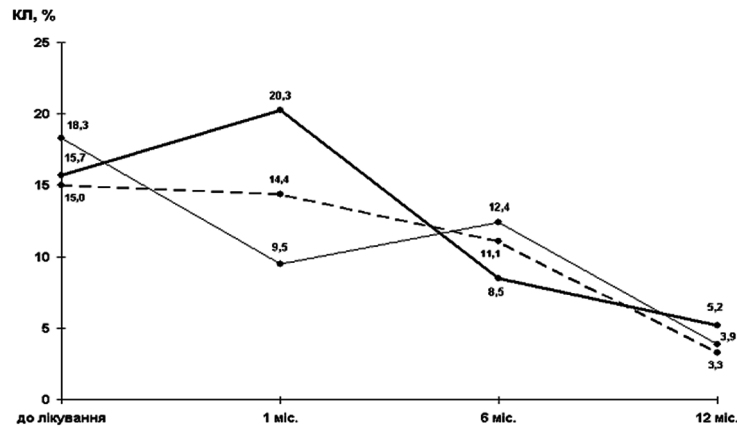


Рис.1. Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих з моно-вірусними інфекціями в динаміці після лікування:
— — без імунокорекції; --- — монотерапія; — — комплексна імунокоригуюча терапія

На тлі лікування у хворих з мікст вірусно-вірусними інфекціями в підгрупі «а» відзначалося зниження інтеграції показників, максимум яких припадав на 12-місячний термін спостереження (КЛ=5,2%) (рис. 2). Виявлені різниці в перебігу кривих інтегра-

ції між підгрупою «а» та підгрупами «b» та «с» пояснюються імуномодулювальним ефектом комплексної терапії.

При мікст вірусно-бактеріальних інфекціях ступінь інтеграції показників імунітету до лікування була

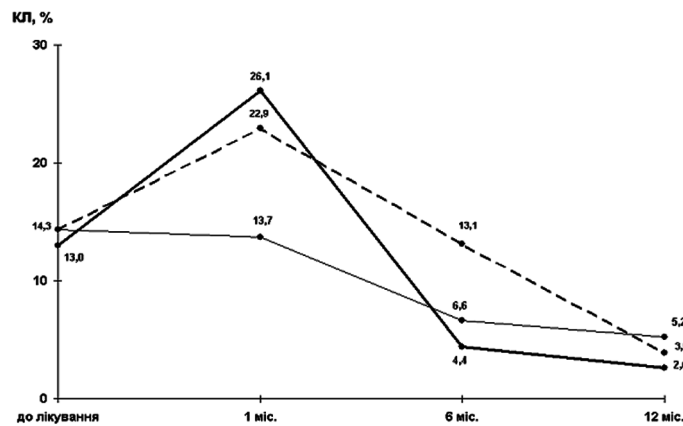


Рис.2. Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із мікст-вірусною інфекцією в динаміці після лікування:
— — без імунокорекції; --- — монотерапія; — — комплексна імунокоригуюча терапія

однаковою в підгрупах і коливалася від 28,7 до 83,64 % (рис. 3). На тлі проведеної терапії у хворих без імунокорекції виявлено зниження інтеграції показників, максимум якого припав на 12-місячний термін спостереження (КЛ = 6,5 %). У хворих підгруп «b» та «с», які отримували імунокорекцію, конфігурація кривих принципово відрізнялася, порівняно з підгрупою «а».

При мікст вірусно-бактеріальних інфекціях ступінь інтеграції показників імунітету до лікування була однаковою в підгрупах і коливалася від 28,7 до 83,64 % (рис. 3). На тлі проведеної терапії у хворих без імунокорекції виявлено зниження інтеграції показників, максимум якого припав на 12-місячний термін спосте-

реження (КЛ = 6,5 %). У хворих підгруп «b» та «с», які отримували імунокорекцію, конфігурація кривих принципово відрізнялася, порівняно з підгрупою «а».

Діти з мікст-вірусно-TORCH-інфекціями потребують призначення комплексної імунокоригуючої терапії в гострий період захворювання та обґрунтованої імунокорекції у 6 та 12 місяців. Застосування системного аналізу з метою оцінювання ефективності лікування в групах показало, що ступінь інтеграції параметрів імунітету до лікування була однаковою в групах і коливалася від 5,2 до 7,8 % (рис. 4). При цьому найбільший ефект було відзначено у хворих, які отримували комплексну імунокоригуючу терапію (КЛ = 41,8 %).

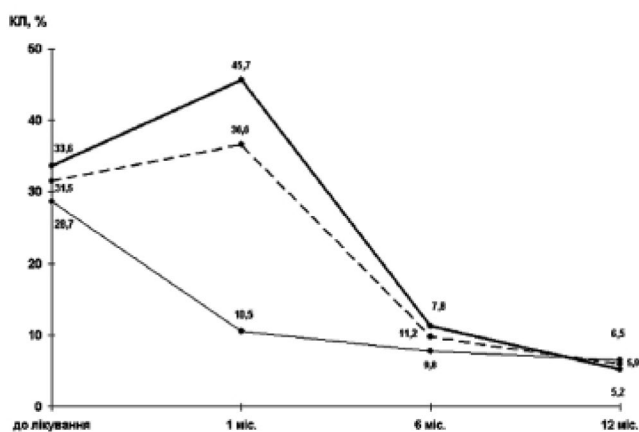


Рис.3. Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із вірусно-бактеріальною інфекцією в динаміці після лікування:
 — — без імунокорекції; --- — монотерапія;
 — — комплексна імунокоригуюча терапія

Висновки

1. На підставі апробації та впровадження експрес-методів діагностики ВВІ у НН у ранні терміни (в перші 3 доби) визначено питому вагу ВВІ серед хворих новонароджених із підозрою на ВУІ – 31,6% та визначено вірусологічні варіанти, зокрема: мікст-вірусні – 34,4%, вірусно-бактеріальні – 27,7%, мікст-вірусно-TORCH – 23,6% та ізольовані вірусні інфекції – 14,3%.

2. Розроблені діагностичні критерії дозволяють провести ранню діагностику зі своєчасним призначенням етіопатогенетичного лікування.

3. Виявлені зміни показників імунологічного статусу в гострий період вроджених вірусних інфекцій у вигляді зниження відносного вмісту CD3+, CD4+, CD19+, коефіцієнту супресії, зниження функціональної активності нейтрофілів (ФЧН, НСТ-тесту стимульованого) та збільшення відносної кількості клітин з маркерами активації (CD16+, CD25+) та дефіцит інтерферонового статусу на фоні підвищення показників перекисно-

Література

1. Долгушина Н. М. Вирусные инфекции у беременных : руководство для врачей / Н. М. Долгушина, А. Д. Макария. – М. : Триада-Х, 2009. – 144 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / [ред. О. В. Макаров, В. А. Алешкин, Т. Н. Савченко]. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
3. Нові підходи до лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / Т.К.Знаменська, Л.І.Шевченко, О.А.Лошак [та ін.] // Неонатологія, харургія та перинатальна хірургія. – 2013. – Т. III, № 2 (8). – С.101-106.
4. Нові підходи до лікування новонароджених дітей від матерів з герпес-вірусною та цитомегаловірусною інфекцією / Т.К.Знаменська, Л.І.Шевченко, А.О.Писарев [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2009. - № 2 (38). – С. 40-46.
5. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т. К. Знаменской. – К. : Standart Digital Print, 2008. – 200 с.
6. Tregoning J. S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and ImmuOalogy / J. S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 74–98.

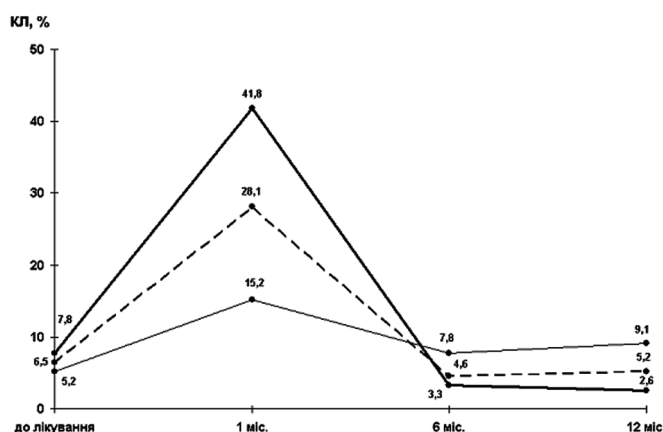


Рис.4. Показник загальноструктурної інтеграції (КЛ) імунологічних параметрів у хворих із мікст-вірусно-TORCH інфекціями:
 — — без імунокорекції; --- — монотерапія;
 — — комплексна імунокоригуюча терапія

го окислення ліпідів, зниження антиоксидантної системи захисту, потребують оптимізації лікувальної тактики з використанням імунокоригуючих та метаболічних препаратів.

4. Застосування системного аналізу встановило, що під впливом як моно-, так і комплексної імунокоригуючої терапії виникає значна перебудова архітектоники зв'язків імунних показників, ступінь якої коливається від 49 до 100 %.

5. Найбільший терапевтичний ефект отримано при застосуванні комплексної імунокоригуючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами зі статистично значущою різницею у хворих без застосування комплексної терапії.

6. Застосування комплексної імунокоригуючої терапії в сполученні з метаболічними препаратами спричиняє більш виражений, порівняно з монотерапією, системний ефект, спрямований на нормалізацію функціонування системи імунологічного та метаболічного гомеостазу організму хворих незалежно від характеру інфекції.

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРИУТРОБНЫХ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

А. С. Лихачева, И. И. Редько, А. Н. Зосимов*

**Харьковская медицинская академия
последипломного образования
(г. Харьков, Украина),**

**ГЗ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины*
(г. Запорожье, Украина)**

Резюме. В статье представлены результаты апробации методов экспресс-диагностики внутриутробных вирусных инфекций, особенности клинического течения, нарушений в иммунном статусе и метаболических процессов. Представлены результаты применения дифференцированного подхода к лечению новорожденных с внутриутробными вирусными инфекциями, эффективность комбинированной иммунокорригирующей терапии в сочетании с метаболическими препаратами.

Ключевые слова: внутриутробные вирусные инфекции, новорожденные, диагностика, клиника, иммунный статус, метаболические процессы, лечение.

**NEW APPROACHES TO DIAGNOSTICS
AND TREATMENT OF CONGENITAL VIRAL
INFECTIONS IN NEWBORNS**

A. S. Likhacheva, I. I. Redko, A. N. Zosimov*

**Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education
(Kharkiv, Ukraine),**

**Zaporozhye Medical Academy
of Postgraduate Education*
(Zaporozhye, Ukraine)**

Summary. The results of approval methods of express diagnostics of congenital viral infections, research of clinical course features, disorders in immunological status and metabolic processes are presented in the article. The results of application of differential approach in treatment of congenital viral infections in newborns, the efficiency of complex immunocorrection in combination with metabolic medicine were presented.

Keywords: congenital viral infections, newborns, diagnostics, clinic, immunological status, metabolic processes, treatment.