

## РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616-053.31-092:616.98

**Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, Н.В. Коничева** ПАТОГЕНЕЗ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З  
TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(Україна, м. Київ)

**Ключові слова:** новонароджені,  
TORCH-інфекція, патогенез, імунітет,  
гемостаз, ендотеліальна функція.

**Резюме.** На основі результатів проведених комплексних досліджень плаценти, стану системи імунітету, гемостазу, ендотеліальної функції 220 новонароджених від матерів з TORCH-інфекцією запропоновано доповнену схему патогенезу розвитку ускладнень у таких дітей.

### Вступ

Однією з найбільш важливих проблем перинатальної медицини на сьогоднішній день є прогресуюче зростання внутрішньоутробного інфікування плоду. Частота його коливається від 6 до 30% [1, 2]. При внутрішньоутробному інфікуванні плоду мертвонароджуваність досягає 14,9-16,8%, а рання неонатальна захворюваність – 5,3-27,4%. Питома вага внутрішньоутробних інфекцій серед причин мертвонароджування і ранньої дитячої смертності досягає 40% [3, 4]. Особливо це стосується інфекцій, що входять до складу комплексу TORCH, серед яких одне з перших місць за частотою та негативними наслідками для дитини посідає герпесвірусна інфекція. За деякими даними, захворюваність генітальним герпесом досягає 80-200 на 100 тис. населення і продовжує зростати [7]. Ризик інфікування новонароджених значний і за даними різних авторів варіює від 40 до 75% [6].

За такими діагнозами як внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія, внутрішньочерепна пологова травма часто приховується інфекційна патологія, що свідчить про необхідність удосконалення методів діагностики внутрішньоутробного інфікування. TORCH-інфекція впливає на стан імунітету і пригнічує імунну відповідь, тому доцільним є вивчення її впливу на стан імунної

системи, у тому числі, особливостей цитокинового профілю новонародженого. Немає чітких літературних даних відносно впливу TORCH-інфекції на систему гемостазу новонароджених.

Збільшення розповсюдженості TORCH-інфекції і відсутність достатньо ефективного лікування обумовлюють актуальність досліджень проявів інфекції у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, розробки нових технологій діагностики та лікування дітей від матерів з TORCH-інфекцією.

### МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень плаценти, вивчення стану клітинного імунітету новонароджених, вмісту в крові інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8, стану фагоцитарної системи та активності комплементу, системи гемостазу та ендотеліальної функції встановити нові ланки патогенезу розвитку ускладнень у новонароджених від матерів з TORCH-інфекцією.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань комплексно обстежено 280 новонароджених, з них 60 дітей від матерів з герпесвірусною інфекцією (ВГЗ-2) – 1 група; 60 дітей від матерів з цитомегаловірусною інфекцією – 2 група; 40 – з токсоплазменною інфекцією – 3 група; 60 – з

мікст-інфекцією (сполучення 2 та більше інфекцій) – 4 група та 60 новонароджених від здорових матерів, які склали контрольну групу.

Полімеразна ланцюгова реакція була позитивною у 33,6% дітей. Проводились патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження плаценти мезенхімальний фактор Vimentin, вивчення стану клітинного імунітету, вмісту в крові інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8, стану фагоцитарної системи та активності комплементу, стану системи гемостазу (тромбоцитарна та коагуляційна ланка), концентрації оксиду азоту в сечі новонароджених.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З урахуванням отриманих даних та літературного огляду, можна виділити певний причинно-наслідковий ланцюжок розвитку ускладнень у плода і новонародженого при інфекції у матері: інфекція у матері призводить до змін її імунного статусу, потім до імунних зрушень у плода й новонародженого, у дитини порушується перебіг ранньої неонатальної адаптації, розвиваються неврологічні та соматичні захворювання.

Згідно даним літератури [4] частота плацентарної недостатності у вагітних з інфекцією досягає 60%. І навпаки, дослідженнями Г. В. Чижової [5] у вагітних з порушеннями фето-плацентарного комплексу виявлена висока частота (до 70,6%) хронічних вірусних інфекцій. При поглибленому вірусологічному дослідженні герпетична інфекція встановлена в 44,5%, цитомегаловірусна – в 26,4%, змішана – у 18,5% випадків.

Нами показано, що специфічні зміни плаценти обумовлюють порушення гомеостазу новонароджених від TORCH-інфікованих матерів. Встановлені певні особливості патоморфологічної картини плаценти, а саме: дрібні, вогневищеві ущільнення, так звані амніон нодосам (amnion nodosum), поява яких вважається прогностично несприятливою ознакою; порушення диференціювання тканини плаценти, плацентарної циркуляції на фоні запальних змін у вигляді амніоніту оболонки та хоріонічної пластинки плаценти, васкуліту опорних ворсин та судин пуповини. Найбільш суттєві порушення встановлені при асоціації кількох вірусів.

Гістохімічно виявлена висока експресія мезенхімального фактору Vimentin в структурах плаценти (стромі та ендотелії судин). Це є підтвердженням того, що плацентарна недостатність при TORCH-інфекціях обумовлена продуктивними судинно-клітинними реакціями в стромі ворсин на дію вірусів та токсоплазменної інфекції.

При імуногістохімічному дослідженні прозапального цитокіну інтерлейкіну-6, який приймає

участь в реалізації імунної відповіді і запальній реакції, встановлено, що в 80% плацент відмічається виражена реакція з рівнем експресії 2-3 бали та розповсюдженістю 2-3 бали, яка спостерігалася в стромі ворсин, помірна (2 бали) – в ендотелії судин. При цьому в плацентах жінок контрольної групи реакція на інтерлейкін-6 була відсутня.

Важливо відмітити, що інфекція у матері не завжди призводить до інфікування плода. При умові виснаження компенсаторно-приспосовчих реакцій всіх ланок в єдиній функціональній системі мати-плацента-плід проходить інфекційне ураження плаценти з подальшим інфікуванням плода. Так, плацентарна дисфункція, яка є результатом неспецифічної дії інфекції, призводить до неспроможності плаценти як органу дихання та харчування плода, порушується її бар'єрна функція, що створює передумови для розвитку гіпоксії та гіпотрофії плода, знижує опірність плода до впливу інфекту.

Виявлені зміни плацентарного комплексу обумовили порушення стану дітей, тобто характерні для TORCH-інфекції зміни в плаценті можуть бути прогностичною ознакою порушень стану новонароджених. Необхідно відмітити високу частоту дистресу та затримки розвитку плода (відповідно 20,0 та 15,0% дітей). Серед синдромів дизадаптації перші місця посідають неврологічні порушення (більше 40,0%), жовтяниці (38,0%) та синдром дихальних розладів (20,0%); у 10,0% дітей було відмічено геморагічний синдром.

Такі порушення стану плода і новонародженого у відповідності до наведеного вище ланцюжка розвивались на тлі пригнічення клітинного імунітету. На фоні зниження загальної кількості лімфоцитів спостерігається падіння абсолютного числа клітин всіх основних субпопуляцій лімфоцитів. Більш детальний аналіз відносного (відсоткового) вмісту лімфоцитів та їх субпопуляцій показав, що знайдені зміни відбуваються не тільки за рахунок абсолютної лімфопенії, але й за рахунок перерозподілу у лімфоцитарних субпопуляціях.

Важливу роль у розвитку імунної відповіді (за клітинним та гуморальним типом) відіграють цитокіни. Необхідно звернути увагу на те, що високий рівень прозапального цитокіну інтерлейкін-6 у плаценті супроводжувався змінами цитокінового профілю крові новонароджених, а саме, підвищенням концентрації прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (до  $24,0 \pm 2,50$  пкг/мл при токсоплазменній інфекції у матері проти  $15,0 \pm 1,74$  пкг/мл у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ , та інтерлейкіну-8 ( $18,6 \pm 2,20$  та  $13,2 \pm 1,20$  пкг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ), тобто ці показники можуть бути викорис-

тані в якості маркерів наявності інфекційного процесу.

Найбільш суттєве зростання рівня цитокінів нами відмічено при токсоплазменній інфекції у матері, що свідчить про посилення процесів імунної відповіді на дію інфекційних агентів; але при сполученні кількох інфекцій достовірного підвищення концентрації прозапальних цитокінів не виявлено, що можливо відображає низький рівень відповіді механізмів імунного захисту.

Проведені дослідження стану фагоцитарної системи та активності комплементу показали, що у плода і новонародженого від TORCH-інфікованих матерів спостерігається тенденція до посилення фагоцитарної функції та активності комплементу. Було встановлено достовірне підвищення активності комплементу в пуповинній крові та зростання активності фагоцитозу у венозній крові дітей від матерів, інфікованих токсоплазмою (активність комплементу в пуповинній крові  $69,9 \pm 13,22$  проти  $40,2 \pm 11,65$  ЛО, частка активних фагоцитів  $50,4 \pm 2,00$  % проти  $42,4 \pm 2,62$  % у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Виявлені зміни, на наш погляд, потребують подальших досліджень.

За отриманими даними у новонароджених від інфікованих матерів відмічено зниження кількості тромбоцитів, особливо значне у дітей від матерів з мікст-інфекцією ( $200,4 \pm 17,4 \cdot 10^9$ /л проти  $258,1 \pm 17,5 \cdot 10^9$ /л у дітей від здорових матерів); виявлена тенденція до збільшення їх середнього розміру. Визначення показника тромбоцитів показало його зниження, при цьому у дітей від матерів з мікст-інфекцією різниця склала майже 10,5%. У той же час, встановлено підвищення агрегаційної активності тромбоцитів за значенням показника індексу АДФ-індукованої агрегації у дітей від матерів з герпес-вірусною інфекцією та новонароджених від матерів мікст-інфекцією ( $67,9 \pm 3,1$  та  $69,8 \pm 2,8$  % відповідно проти  $58,7 \pm 3,4$  % у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

Поряд з цим, було виявлено зміни коагуляційної ланки системи гемостазу новонароджених від інфікованих матерів. Найбільш суттєві зміни встановлені для показника часу рекальцифікації у новонароджених від матерів з цитомегаловірусною та мікст-інфекцією ( $63,2 \pm 9,1$  та  $60,4 \pm 8,5$  с відповідно проти  $87,9 \pm 8,6$  с у дітей контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Також виявлено значне збільшення кількості продуктів деградації фібрину (позитивні значення фібриногену В відмічені у 60-70% дітей основних груп проти 13,3% новонароджених контрольної групи), при цьому, різко позитивні значення (+++) відмічено у 10,0% дітей від матерів з мікст-інфекцією, тоді як у но-

новонароджених контрольної групи таких випадків не спостерігалось. Такі зміни коагуляційної ланки вказують на гіперкоагуляцію. Отже, проведені дослідження також свідчать про негативний вплив TORCH-інфекції у матері на стан системи гемостазу у новонароджених.

Зміни тромбоцитарної ланки за рахунок збільшення агрегаційної активності тромбоцитів та зниження їх кількості у дітей від матерів з мікст-інфекцією та новонароджених від матерів з герпесвірусною інфекцією вказують на підвищений ризик тромбоутворення. Поряд з цим виявлена гіперкоагуляція з підвищенням вмісту продуктів деградації фібрину у дітей від матерів з мікст-інфекцією та цитомегаловірусом вказує на підвищення коагуляційного потенціалу та ризик розвитку ДВЗ-синдрому. Цікаво відмітити, що більш суттєві зміни тромбоцитарної ланки системи гемостазу відмічені у дітей від матерів інфікованих герпес-вірусом, а коагуляційної ланки – у новонароджених від матерів з цитомегаловірусною інфекцією, що потребує подальшого дослідження та узагальнення.

Виявлена у новонароджених від матерів з TORCH-інфекцією гіперкоагуляція на тлі підвищеного ризику тромбоутворення потребує подальшого дослідження патогенетичних механізмів цих змін (судинної регуляції, системи імунітету, комплементу, фагоцитозу) та розробки на основі цього патогенетично спрямованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для таких дітей.

Біологічно активні речовини ендотелію приймають участь у багатьох механізмах гомеостазу, у тому числі, в регуляції місцевого кровотоку і процесах гемостазу. Нами відмічено тенденцію до підвищення концентрації оксиду азоту у новонароджених від матерів з TORCH-інфекцією. Суттєве підвищення показника встановлено для дітей від матерів, інфікованих ВГЗ-2 та мікст-інфекцією: ( $27,7 \pm 1,50$ ) та ( $28,1 \pm 1,60$ ) мкмоль/л відповідно проти ( $21,5 \pm 1,20$ ) мкмоль/л у новонароджених контрольної групи, ( $p < 0,05$ ).

Активізацію ендотеліального фактору можна розглядати як компенсаторну в умовах виявленої гіперкоагуляції та підвищення агрегації тромбоцитів. При цьому, у 13,3% дітей від матерів зі сполученням кількох інфекційних агентів спостерігалось зниження даного показника, що враховуючи найбільш виражені порушення загального гомеостазу та клінічного стану саме у цієї групи дітей, свідчить на користь того, що ендотеліальна дисфункція займає певне місце у загальному патогенетичному ланцюжку порушень стану плода і новонародженого при інфекції у матері.

## Висновки

З урахуванням отриманих результатів дослідження, наведену раніше послідовність розвитку ускладнень у новонароджених при інфекції у матері можна розширити за рахунок внесення додаткових ланок патогенезу (рисунок).

1. Інфекція та зміни імунного статусу у матері, спричиняючи інфікування плаценти, призводять до виснаження компенсаторно-приспособчих реакцій всіх ланок в єдиній функціональній системі мати-плацента-плід.
2. При цьому змінюється гомеостаз новонародженого – визначаються порушення всіх ланок імунної відповіді (система фагоцитозу та комплементу, клітинний та гуморальний

імунітет, цитокиновий профіль); виникає ендотеліальна дисфункція та зміни системи гемостазу, внаслідок чого розвиваються порушення перебігу ранньої неонатальної адаптації, виникають неврологічні та соматичні захворювання.

## Перспективи подальших досліджень

З'ясування патогенетичних механізмів інфікування плода, використання вище вказаних механізмів дозволить удосконалити комплекс лікувально-профілактичних заходів для новонароджених від TORCH-інфікованих матерів шляхом спрямованого впливу на виявлені ланки патогенезу.



Рисунок – Послідовність розвитку ускладнень у новонародженого при інфекції у матері

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антонов О. В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей (обзор) / О. В. Антонов, И. В. Антонова, О. В. Добаш // Детские инфекции / – 2005 т. 4. – № 2. – С. 64-66.
2. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Ред. А. Гриноу, Дж. Осборн, Ш. Сазерленд; пер. с англ. д. м. н., проф. Годованного Б. А. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
3. Перинатальные инфекции: Практ. пособие / Ред. А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская. – М.: МИА, 2005. 318 с.
4. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель / Пер. с нем. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
5. Чижова Г. В. Диагностика и коррекция нарушений в фетоплацентарном комплексе у беременных с урогенитальной инфекцией, автореф. дис. докт. мед. наук / Г. В. Чижова. – М., 2000. – 28 с.
6. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn / DW. Kimberlin // Semin Perinatol. – Feb 2007; 31 (1). – P.19-25.
7. Stanberry LR. Neonatal herpes in premature infants: a special problem / LR. Stanberry // Pediatrics. – 2006 Dec; 118 (6). – P.2543-4.

**ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ  
С TORCH-ИНФЕКЦИЕЙ**

*Т. К. Знаменская, О. И. Жданович, Т. В. Коломийченко,  
Н. В. Конищева*

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины»  
(Украина, г. Киев)**

**Резюме.** На основе результатов проведенных комплексных исследований плаценты, состояния системы иммунитета, гемостаза, эндотелиальной функции 220 новорожденных от матерей с TORCH-инфекцией предложена дополненная схема патогенеза развития осложнений у таких детей.

**Ключевые слова:** новорожденные, TORCH-инфекция, патогенез, иммунитет, гемостаз, эндотелиальная функция.

**PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF  
COMPLICATIONS IN NEW-BORN FROM MOTHERS  
WITH TORCH-INFECTION**

*T. K. Znamenska, O. I. Zhdanovich, T. V. Kolomiychenko,  
N. V. Konicheva*

**Institute of paediatrics, obstetrics and gynaecology  
of NAMS of Ukraine  
(Ukraine, Kiev)**

**Summary.** Pathogenesis of complications development at new-born from mothers with TORCH-infection. On the basis of results of the conducted complex researches of placenta, state of the system of immunity, hemostasis, function of endothelium in 220 new-born from mothers with TORCH-infection the complemented chart of pathogenesis of complications development at such children is offered.

**Key words:** newborn, TORCH-infection, pathogenesis, immunity, hemostasis, function of endothelium

**Рецензент:** *Доцент кафедри неонатології  
факультету інтєрнатури та післядипломної освіти  
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького,  
к.мед.н. Лінчевський Г.Л.*