

УДК 616.2 – 022, 6 – 053, 31 – 07

© А. С. Лихачева, И. И. Редько, 2012.

## ВНУТРИУТРОБНЫЕ ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

**А. С. Лихачева, И. И. Редько***Кафедра неонатологии (зав. – профессор Т. М. Клименко), Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков. Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье.*

### RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS IN THE STRUCTURE OF ANTENATAL INFECTIONS OF NEWBORNS: DIAGNOSTICS, WAYS OF CLINICAL COURSE

**A. S. Lichacheva, I. I. Redko**

#### SUMMARY

There was verified that 31,6% of newborn with prenatal infections had prenatal virus respiratory infections. There were used express-tests based on immunochromatografical analysis, that proves attendance of connection antigen-antibody. And modified method of express-diagnostic by the way of connection of compliment with specific antibodies. There was studied theirs clinical variants considering hardness of its passing and lethal outcome.

### ВНУТРИШНЬОУТРОБНІ ГОСТРІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ: ДІАГНОСТИКА, КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ

**А. С. Ліхачова, І. І. Редько**

#### РЕЗЮМЕ

При використанні експрес-тестів на підставі імунохроматографічного аналізу, який підтверджує наявність зв'язку антитіла зі специфічним антигеном, а також метода експрес-діагностики інфекцій в модифікації зв'язування комплексу з специфічними антитілами, серед новонароджених з внутрішньоутробними інфекціями у 31,6% верифіковано внутрішньоутробні гострі вірусні інфекції. Вивчено клінічні варіанти з урахуванням тяжкості перебігу і летальності.

**Ключевые слова:** новорожденные, внутриутробные острые вирусные инфекции, диагностика, клиника.

Значимость внутриутробных инфекций в перинатологии не утратила своей актуальности не только в Украине, но за рубежом [1, 5, 6]. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, за последние 10 лет не отмечается снижения заболеваемости внутриутробными инфекциями у новорожденных, растет удельный вес врожденных инфекций среди причин перинатальной инвалидизации.

Особое внимание заслуживает изучение значимости среди причин внутриутробных инфекций респираторных вирусов, так как острые вирусные инфекции (ОВИ) у беременных занимают одно из первых мест по распространенности и не последнее – по числу осложнений с летальным исходом у плодов [4].

Значимость внутриутробных ОВИ у новорожденных в Украине остается малоизученной [1].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью устранения пробелов в проблеме врожденных инфекций обследованы 834 матери и их новорожденные с подозрением на внутриутробную инфекцию. Использован метод клинического на-

блюдения, рутинные клинические, биохимические и иммунологические исследования; метод ультразвукового исследования (УЗИ) и доплерометрии; рентгенологическое исследование. Для верификации этиологического фактора избраны методы лабораторной диагностики – прямые и косвенные, оговоренные в приказе МЗ Украины [3]: культуральный, люминесцентной микроскопии, иммуноферментный анализ специфических антител и антигенов, серологические методы (реакция связывания комплемента, реакция пассивной гемагглютинации) в парных сыворотках, метод полимеразной цепной реакции.

Помимо указанного, впервые в Украине у новорожденных использованы современные экспресс-тесты, разработанные ТОВ «ФАРМАСКО» (Киев, Украина), на основе метода иммунохроматографического анализа, подтверждающего наличие связывания специфических антител с антигеном для выявления антигенов вирусов гриппа А и В, парагриппа, аденовирусов и респираторно-синцитиальных вирусов в мазках из носа, смыве или выделениях из носа (чувствительность и специфичность – более

99%, получение результатов через 7-15 минут, «у постели больного»).

Для верификации внутриутробной энтеровирусной инфекции (67 серотипов) выбран метод экспресс-диагностики, разработанный в НИИ Детских инфекций МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия), в модифицированной реакции связывания комплемента с диагностическими поли- и моновалентными энтеровирусными сыворотками методом иммуноферментного анализа [2]. Материалом для исследования служили пуповинная кровь, венозная кровь из периферической вены, фекалии.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 834 новорожденных с подозрением на внутриутробную инфекцию диагноз подтвержден у 708 (84,9%) детей, при этом у 224 (31,6%) в развитии внутриутробных инфекций принимали участие вирусы острых респираторных заболеваний. При этом реже внутриутробные ОВИ были представлены изолированными моноинфекциями (у 32 больных – 14,3%), чаще (85,7%) – в виде внутриутробных микст-инфекций: у 77 больных (34,4%) выявлена ОВИ в сочетании с ОВИ; у 62 больных (27,7%) – сочетание ОВИ с бактериальными инфекциями; у 53 больных (23,6%) – сочетание ОВИ с TORCH-инфекциями и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

Указанные диагностические методики позволили верифицировать среди причин острых вирусных внутриутробных инфекций у 84 больных (28,0%) энтеровирусную инфекцию; у 66 больных (22,0%) – аденовирусную; у 58 больных (20,0%) – респираторно-синцитиальную; у 55 больных (18,3%) – парагрипп; у 35 больных (11,7%) – грипп А, подтвержденные в последующем классическими исследованиями [3].

Изучение особенностей течения последней беременности выявило достоверное наличие угрозы прерывания беременности (при верификации среди причин внутриутробной инфекции у новорожденных гриппа – у 100,0% беременных, других ОВИ – от 30,0 до 53,0%); плацентарной дисфункции – у 25,0-40,0% беременных; реактивации ИППП и TORCH-инфекций – у 23,0% беременных. При наличии аденовирусной инфекции у матери и плода 40,0% беременных ( $p < 0,05$ ) сформировали гестоз (преэклампсию). У всех матерей, родивших детей с внутриутробной ОВИ, прямыми методами лабораторно и гистологическими исследованиями материалов плацент доказано наличие ОВИ во время беременности. При этом из всех матерей, болевших гриппом, лишь 70,0% указали на наличие ОВИ во время беременности; 30,0% – болевших парагриппом; 40,0% – аденовирусной инфекцией; 50,0% – респираторно синцитиальной и лишь 15,0% из всех болевших энтеровирусной инфекцией.

Медикаментозной этиотропной и патогенетической терапии по поводу ОВИ беременные не получали. Прерывание беременности чаще наступало 2-4 недели спустя после перенесенной инфекции ( $p < 0,05$ ), очевидно, когда развивался хориоамнионит, плацентит и внутриутробная инфекция у плода.

Среди основных клинических проявлений, свойственных новорожденным с внутриутробными ОВИ, следует отметить: недоношенность (у 48,6% больных) при сравнительно незначительной частоте синдрома задержки внутриутробного развития плода (у 9,0% больных); поражение центральной нервной системы (ЦНС) (у 80,2% больных); поражение сердечнососудистой системы (у 78,2% больных); поражение дыхательной системы (у 80,2% больных); желтушный синдром (у 54,0% больных); гастроэнтеринальный синдром (у 25,3% больных). У абсолютного большинства больных (до 90,0%) обнаружены различной степени тяжести варианты нарушения гуморального и клеточного звена иммунитета, фагоцитоза, интерферонового статуса, содержания цитокинов, фактора некроза опухоли, оксида азота и показателей перекисного окисления липидов.

Более четкое представление о клинических вариантах течения внутриутробной ОВИ у новорожденных дает анализ результатов исследования в группах с моно-инфекциями и микст-инфекциями.

При изолированных ОВ моно-инфекциях у 32 (I группа) больных достоверно чаще отмечалось состояние и течение заболевания средней степени тяжести (у 80,3% больных) в виде острого бронхита, бронхолита, острого ринофарингита. У больных данной группы выявлены умеренные отклонения в показателях иммунологического статуса, достоверные в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Количество недоношенных в данной группе не превышало 20,0%. ОВИ у беременных отмечалась за 1-2 недели до родов. Все дети данной группы в периоде новорожденности получили этиотропную и патогенетическую терапию. Летальных исходов течения заболевания у новорожденных I группы не было. По данным катамнеза в возрасте 1 года физическое и нервно-психическое развитие детей – без отклонений от нормы.

В группе больных с внутриутробной микст-ОВИ с ОВИ (199 больных – II группа) 53,8% составили дети, рожденные до срока; у 73,3% из них отмечалось тяжелое течение заболевания, которое проявилось с первых часов жизни синдромом дыхательных расстройств (СДР), внутриутробной пневмонией, кардитом, геморрагическим синдромом, гипоксическим ишемическим и инфекционным поражением центральной нервной системы; умеренной степенью тяжести поражением клеточного звена иммунной системы и более тяжелым – системы интерферонов с достоверной разницей в показателях контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

У доношенных детей данной группы преобладало (у 63,1%) среднетяжелое течение заболевания с явлениями ринофарингита, ринита, бронхолита. У 36,9% больных течение заболевания носило более тяжелый характер. На фоне указанных проявлений диагностирована внутриутробная пневмония, отмечался геморрагический синдром, инфекционное поражение сердца, у всех выявлено поражение иммунной системы средней степени тяжести. Все дети получали этиотропную и патогенетическую терапию. Летальность в данной группе составила 4,0% за счет патологии у недоношенных новорожденных. По данным катамнеза, в возрасте 1 года у 33,3% детей данной группы выявлено состояние вторичного иммунодефицита.

По-инному протекала внутриутробная ОВИ в сочетании с бактериальной внутриутробной инфекцией (62 больных – III группа).

Доля недоношенных в данной группе наиболее велика – 61,0%. Течение заболевания преимущественно тяжелое. Для больных данной группы характерным оказалось генерализованное течение заболевания (у 26,6%). У недоношенных детей с первых часов жизни нарастала симптоматика СДР до II-III ст. тяжести, у 48,3% – внутриутробная пневмония; поражение ЦНС было представлено тяжелым диффузным отеком головного мозга и внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести. У всех недоношенных детей данной группы обнаружены симптомы тяжелого поражения иммунной системы.

Тяжелое течение заболевания имело место и у доношенных новорожденных данной группы: у 24,4% – внутриутробная пневмония; у 40,2% – инфекционное поражение сердца, у 100,0% больных – поражение ЦНС инфекционного, гипоксически-ишемического и геморрагического характера. Степень поражения иммунной системы у детей данной группы носила более выраженный характер по сравнению с I-ой и II-ой группами, преимущественно касаясь клеточного звена иммунитета и показателей содержания цитокинов, с достоверной разницей с контрольной группой. Дети данной группы также получили этиотропную и патогенетическую терапию, но летальность среди недоношенных детей достигла 24,0%. Среди выживших, по данным катамнеза, инвалидизация выявлена у 28,0% детей за счет хронического поражения дыхательной системы, сердца и вторичного иммунодефицита.

Своеобразным течением характеризовалась внутриутробная микст ОВИ с TORCH-инфекциями (53 больных – IV группа) с преобладанием церебральной формы – вялотекущего менингоэнцефалита в сочетании с пренатальным гипоксически-ишемическим и геморрагическим поражением головного мозга в виде перивентрикулярной ишемии – II-III ст., ВЖК I-II ст. на фоне ринофарингита, бронхита, брон-

хиолита, пневмонии. Второй особенностью течения заболевания у новорожденных данной группы был достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) верифицированный гепатит (27,4% больных). При этом у больных не обнаружены генерализованные варианты течения заболевания, не выявлено сероконверсии к антигенам инфекций группы TORCH у беременных; в каждом случае имело место обострение у матери хронически текущей TORCH-инфекции.

Данная группа больных характеризовалась наиболее тяжелым поражением клеточного звена иммунитета и интерферонового статуса по сравнению с I, II, III-ей и контрольной группами ( $p < 0,001$ ).

Все больные получали этиотропную и патогенетическую терапию. Летальность в группе составила 7,5%. По данным катамнеза, инвалидизацию имели 32,2% выживших детей, в первую очередь, за счет перинатального поражения ЦНС и вторичного иммунодефицита.

#### ВЫВОДЫ

1. Среди причин внутриутробных инфекций у 31,6% новорожденных составляют ОВИ.

2. У новорожденных внутриутробные ОВИ преимущественно протекают в виде микст-инфекций (ОВИ с другими ОВИ; ОВИ с бактериальной инфекцией; ОВИ с TORCH-инфекцией), наиболее тяжело протекает внутриутробная микст-инфекция ОВИ с бактериальной и ОВИ с TORCH-инфекцией с высокой летальностью и инвалидизацией.

3. Своевременной верификации внутриутробных ОВИ у новорожденных способствует использование современных экспресс-методов диагностики («у постели больного») аденовирусной, респираторно-синцитиальной, энтеровирусной инфекций, гриппа и парагриппа.

4. Широкое внедрение современных экспресс-методов диагностики ОВИ в клиническую перинатологию открывает перспективы снижения частоты преждевременных родов, летальности новорожденных и их инвалидизации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменская Т. К. Современные направления в диагностике и лечении TORCH-инфекций у новорожденных / Т. К. Знаменская, Т. В. Коломийченко, О. А. Пояркова // Актуальні питання виходжування глибоко недоношених новонароджених : матеріали VI Українсько-Американської науково-практичної конференції, 20-21 вересня 2010 р., Львів, Україна / Львівський державний медичний університет ім. Д. Галицького. – Львів, 2010. – С. 41–47.

2. Патент 43230 Україна, МПК (2009) G 01 N 33/48/ Спосіб діагностики ентеровірусної інфекції / В. В. Бережний, Л. С. Овчаренко, І. І. Редько. – № 200902038; заявл. 10.03.2009; опубл. 10.08.2009; Бюл. № 15.

3. Про заходи що до профілактики і боротьби з грипом та гострими респіраторними інфекціями в Україні : Наказ від 09.02.98 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 1998. – № 30.

4. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции : руководство для врачей / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – Санкт-Петербург : «Элби СПб», 2002. – 351 с.

5. Шунько Є. Є. Перспективи розвитку перинатальної та неонатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Актуальні питання виходжування глибоко недоношених новонароджених : матеріали

VI Українсько-Американської науково-практичної конференції, 20-21 вересня 2010 р., Львів, Україна / Львівський державний медичний університет ім. Д. Галицького. – Львів, 2010. – С. 3–9.

6. Sudhakar G. Ezhuthachan. Bronchopulmonary dysplasia – 2010 / Sudhakar G. Ezhuthachan // Актуальні питання виходжування глибоко недоношених новонароджених : матеріали VI Українсько-Американської науково-практичної конференції, 20-21 вересня 2010 р., Львів, Україна / Львівський державний медичний університет ім. Д. Галицького. – Львів, 2010. – С. 10–17.