

© Л.И. Королева, И.И. Евсюкова,
А.М. Савичева, В.Б. Аникин,
С.А. Сельков

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА У МАТЕРЕЙ И ИХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

■ Изучены особенности функционального состояния системы ИФН у 22 матерей и их доношенных детей, инфицированных ВПГ и ЦМВ. Полученные данные указывают на необходимость определения ИФН-статуса у доношенного ребенка при решении вопроса о применении препаратов ИФН в комплексной терапии внутриутробных вирусных инфекций.

■ **Ключевые слова:** новорожденные дети; интерферон; вирус простого герпеса; цитомегаловирус

Введение

В структуре перинатальной заболеваемости ведущее место продолжают занимать внутриутробные инфекции (ВУИ), вызванные вирусами из семейства герпесвирусов — вирусом простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), что указывает на необходимость изучения особенностей состояния иммунитета при данной патологии [10–13].

Известно, что ключевая роль в противовирусной защите организма принадлежит системе интерферона (ИФН). Повышение продукции ИФН в ответ на антигенную стимуляцию вирусами является наиболее быстрой и ранней реакцией организма, значительно опережающей возникновение специфических иммунных реакций [1]. Однако функциональное состояние системы ИФН у новорожденных детей, инфицированных ВПГ и ЦМВ, требует изучения, так как данные литературы, касающиеся этой проблемы, немногочисленны и противоречивы [3, 6]. В доступной литературе мы не встретили сообщений, касающихся изучения функционального состояния системы ИФН у матерей и их доношенных новорожденных детей, инфицированных ВПГ и ЦМВ. Между тем, данные такого сравнительного анализа могут быть использованы в качестве объективных критериев при решении вопроса о целесообразности назначения интерферонов или их индукторов в случае ВУИ герпетической или цитомегаловирусной этиологии. Функциональное состояние системы ИФН оценивается с помощью интерферонового статуса (ИФН-статуса) по следующим показателям: количеству циркулирующего в крови ИФН (сывороточный ИФН), уровню продукции α/β -ИФН и γ -ИФН клетками крови человека *in vitro* при стимуляции их вирусами и/или митогенами [2].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей функционального состояния системы ИФН у матерей и их доношенных новорожденных детей в сопоставлении с клиническим течением ВУИ вирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинко-иммунологическое и вирусологическое обследование 38 пар мать–ребенок. Основную группу составили 22 матери и их доношенные новорожденные дети, у которых была диагностирована внутриутробная вирусная инфекция. Дети были обследованы в связи с высоким риском внутриутробного инфицирования вирусами ЦМВ и ВПГ. В контрольную группу вошли 16 здоровых матерей и их здоровые доношенные новорожденные.

Диагноз ВУИ вирусной этиологии был поставлен на основании выявления в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ВПГ I и/или II типа у 14-ти детей и ДНК ЦМВ у 7-ми детей. Еще у одного ребенка одновременно были выделены ДНК

ВПГ и ЦМВ. Всем детям проводили микробиологическое исследование для выявления грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, определяли также ДНК хламидий, микоплазм и уреоплазм.

Масса тела новорожденных основной группы при рождении колебалась от 2140 до 3340 г (в среднем $2794,00 \pm 86,24$ г), длина — от 45 до 53 см (в среднем $48,68 \pm 0,46$ см). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у 19-ти детей основной группы составляла 7–8 баллов, у 3-х — 6 баллов. Масса тела новорожденных контрольной группы колебалась от 2750 до 4300 г (в среднем $3373,75 \pm 114,76$ г), а длина — от 48 до 55 см (в среднем $50,56 \pm 0,47$ см), оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была 8–9 баллов.

Показатели ИФН-статуса определяли биологическим методом, предложенным Кондрачевой Г.А. и соавт., [4] с некоторыми модификациями [8]. В качестве тест-культуры использовали клетки карциномы легкого человека L-41, индикаторным вирусом являлся вирус везикулярного стоматита. Индуктором продукции интерферона α/β являлся вирус болезни Ньюкасла, а для интерферона γ — фитогемагглютинин. Результаты анализа выражали в МЕ/ активности ИФН на 1 мл сыворотки крови. Кровь для исследований в количестве 3 мл брали на 3–7-е сутки после родов у матерей из подкожной вены локтевого сгиба, а у новорожденных — из поверхностных вен головы.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере IP IV с помощью программы «Statistica» (версия 5,5a).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что у матерей основной группы уровень сывороточного ИФН и индуцированная продукция γ -ИФН не отличаются от таковых у матерей контрольной группы ($p > 0,05$), а индуцированная продукция α/β -ИФН выше ($p < 0,01$) (табл.). Из таблицы видно, что у детей основной группы уровень сывороточного интерферона ниже, а стимулированная продукция α/β -ИФН и γ -ИФН выше, чем у детей контрольной группы.

В наших предыдущих исследованиях мы ус-

тановили, что уровень сывороточного ИФН у здоровых доношенных детей коррелирует с таковым у их матерей: он тем ниже, чем меньше его уровень у матери ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь между показателями стимулированной продукции γ -ИФН ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и обратная между показателями α/β -ИФН ($r = -0,6$; $p < 0,01$) у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей [5]. Оказалось, что при наличии у детей ВУИ вирусной этиологии подобные корреляционные связи отсутствуют. Очевидно, выявленные изменения ИФН-статуса отражают особенности функционального состояния системы ИФН у новорожденных с вирусной инфекцией.

При индивидуальном анализе показателей ИФН статуса у детей с ВУИ вирусной этиологии оказалось, что продукция ИФН- α/β в ответ на индукцию была выше нормы у 9 детей, соответствовала норме у 12 (125–200 МЕ/мл), и лишь у одного ребенка этот показатель был снижен. Стимулированная продукция γ -ИФН была выше нормы у 12 детей, соответствовала норме у 10 (54–85 МЕ/мл).

При сопоставлении показателей ИФН-статуса с клиническим состоянием детей оказалось, что у детей основной группы специфических проявлений цитомегаловирусной и герпетической инфекций в раннем неонатальном периоде не было. Следует подчеркнуть, что у всех матерей основной группы также отсутствовали клинические проявления инфекций, вызванных ВПГ и ЦМВ, как во время беременности, так и в послеродовом периоде (только у 5-ти матерей основной группы в анамнезе имелись указания на эпизоды генитального герпеса до родов). При этом в крови у всех матерей определялись антитела IgG к ВПГ в титре 1:100 и антитела IgG к CMV в титрах от 4 до 6 u/ml.

Из особенностей клинического состояния детей основной группы можно отметить наличие у 6 из них асимметричной формы ЗВУР (гипотрофия III). У детей с ЗВУР отмечался нормальный или сниженный уровень сывороточного ИФН, при этом стимулированная продукция α/β -ИФН и γ -ИФН была нормальной или повышенной. Как известно, наличие ЗВУР с гипотрофией III степени указывает на длительное неблагоприятное в

Показатели ИФН-статуса у матерей и их доношенных новорожденных детей с вирусной инфекцией (M \pm m).

Группы Показатели	Матери		Дети		
	Основная n = 22	Контрольная n = 16	Основная n = 22	Контрольная n = 16	
Сывороточный ИФН (МЕ/мл)	26,90 \pm 0,77	27,17 \pm 0,63	26,36 \pm 0,49 *	29,31 \pm 0,68	
продукция ИФН in vitro (МЕ/мл)	α/β -ИФН	125,75 \pm 11,05*	82,92 \pm 10,14	210,36 \pm 12,20 *	160,88 \pm 18,26
	γ -ИФН	56,35 \pm 5,03	52,50 \pm 7,62	95,09 \pm 6,71 *	69,9 \pm 7,8

* — $p < 0,01$ — достоверность различий показателей от контроля

антенатальном периоде и, по данным литературы, может иметь место у детей с ВУИ, вызванной ВПГ или ЦМВ [7]. Однако анализ состояния здоровья матерей и особенностей течения гестационного периода свидетельствовали о том, что существенную роль в формировании задержки внутриутробного развития играло развитие хронической плацентарной недостаточности вследствие наличия у матерей патологии эндокринной (3) и сердечно-сосудистой систем (4), органов дыхания (3), урогенитального тракта (6). В анамнезе у матерей имели место невынашивание (4), бесплодие (2), неразвившаяся беременность (2). Настоящая беременность у 3 матерей осложнялась анемией, у 2 — гестозом. У всех беременность протекала с многократно повторяющейся угрозой прерывания, хронической гипоксией плода в результате рано формирующейся плацентарной недостаточности, морфологическим субстратом которой являлась патологическая незрелость ворсин хориона. При гистологическом исследовании в последах выявлены инволютивно-дистрофические процессы, циркуляторные расстройства, а также участки с тесно расположенными ворсинами, многие из которых были лишены трофобласта за счет фибринолиза. Во всех наблюдениях, несмотря на отставание созревания ворсин хориона, обнаружено увеличение количества функционально активных синцитиальных узлов. Воспалительные изменения в плаценте и в оболочках в 2-х случаях были представлены в виде очагового децидуита, а в 4-х — в виде виллезита и интервиллезита с сужением и облитерацией просвета сосудов. Вышеуказанные изменения соответствовали субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности, что определило задержку внутриутробного развития плода и рождение детей с ЗВУР.

Как известно, неврологические нарушения — наиболее частый клинический синдром внутриутробной вирусной инфекции, вызванной ВПГ и ЦМВ. В наших наблюдениях у детей с ЗВУР (инфицированных ЦМВ) отмечалась умеренная неврологическая симптоматика по типу синдрома гипервозбудимости ЦНС (сосательный рефлекс был сохранен), которую в 3-х случаях можно было связать с перенесенной в родах легкой асфиксией (оценка по шкале Апгар 6 баллов). Неврологические симптомы (раздраженный крик, тремор конечностей и подбородка, оживление врожденных рефлексов) исчезли к 5–7-му дню жизни. Нейросонографическое исследование специфических изменений не обнаружило. Во всех случаях отмечалось повышение эхоплотности в перивентрикулярных зонах головного мозга, которое регрессировало к исходу 5–6-х суток жизни.

У 4-х детей с ЗВУР отмечалась желтуха с мак-

симальным уровнем общего билирубина на 3–4-й день жизни — 260 мкмоль/л, которая была обусловлена полицитемией (уровень трансаминаз был в норме). Максимальная убыль массы тела только у одного ребенка с ЗВУР составила 8 %, ее восстановление отмечалось к 9-му дню жизни. У остальных 5-ти детей максимальная убыль массы тела не превышала 5–6 % от первоначальной, ее восстановление происходило на 5–7-е сутки жизни. В клиническом анализе крови на 5-й день жизни у 5-ти детей отмечался моноцитоз (> 10 %). У 4-х детей наблюдался замедленный перекрест лейкоцитарной формулы. Все дети с ЗВУР были приложены к груди матери на 2–3-й дни жизни и выписаны в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

Клиническое состояние еще 16-ти детей основной группы в периоде ранней неонатальной адаптации не отличалось от клинического состояния детей контрольной группы. У детей основной группы отмечался нормальный или сниженный уровень сывороточного ИФН, при этом стимулированная продукция α/β -ИФН и γ -ИФН была нормальной или повышенной (только у одного ребенка продукция α/β -ИФН в ответ на индукцию была снижена — 98 МЕ/мл). Гистологическое исследование последов свидетельствовало о соответствии ворсин хориона сроку доношенной беременности. Лишь в 2-х случаях развилась хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, при этом отмечалось диссоциированное созревание ворсин хориона, умеренное увеличение отложений фибриноида в базальной пластине. Компенсаторные реакции были выражены значительно как за счет синцитиальных узлов, так и за счет сосудистого компонента, что позволило детям родиться с соответствующими доношенному сроку беременности масса-ростовыми показателями. Воспалительные изменения имелись только в 5 случаях в виде очагового децидуита. В клиническом анализе крови у детей патологии не выявлено. Все новорожденные находились на грудном вскармливании с первого дня жизни, максимальная убыль массы тела на 3–4-й день жизни у них составляла 3–6 %. Все дети восстановили первоначальную массу к 5–7-му дню жизни.

Учитывая нормальное течение раннего неонатального периода, все новорожденные основной группы были выписаны на 6–14-й день жизни без этиотропного лечения при условии их дальнейшего диспансерного наблюдения.

При обследовании в возрасте 3, 6 и 12-ти месяцев детей основной группы — ДНК ВПГ и ЦМВ в крови не обнаружено, также в крови у всех отсутствовали специфические антитела IgG и IgM к

ВПП и ЦМВ. Диспансерное наблюдение за детьми до 3-летнего возраста показало, что 16 детей оставались здоровыми, их массо-ростовые показатели и психомоторное развитие соответствовали возрасту. Физическое развитие 6-ти детей, имевших при рождении ЗВУР (гипотрофию III степени), в возрасте 1-го года соответствовало норме. На 1-м году жизни 4 ребенка наблюдались невропатологом в связи с наличием у них признаков гипертензионного синдрома (3) и/или синдрома двигательных нарушений (3), в связи с чем им проводили комплексную терапию, включавшую ноотропные препараты, салуретики, лекарственные средства, улучшающие мозговое кровообращение, витамины группы В, физиотерапевтические процедуры. В конце третьего года жизни признаки резидуальной патологии ЦНС отмечены только у одного ребенка в виде задержки речевого развития. Два ребенка на первом году жизни более 4-х раз перенесли острые респираторные заболевания, но эти же дети в возрасте 2–3-х лет болели редко (1–2 раза в год). Атопический дерматит отмечен у 2-х детей в возрасте до 1-го года и у 1-го — в возрасте 3-х лет.

Таким образом, длительное проспективное наблюдение за здоровьем доношенных новорожденных детей, родившихся инфицированными ВПП и ЦМВ, но при этом имевших нормальную или повышенную способность к продукции α/β -ИФН и γ -ИФН, показало отсутствие клинических проявлений заболевания не только в раннем неонатальном периоде, но и в последующие годы жизни. Следовательно, можно считать, что функциональная активность системы ИФН способствует своевременной элиминации возбудителя в результате адекватной мобилизации противовирусных механизмов. Наши данные согласуются с мнением других авторов, которые считают, что способность к гиперпродукции γ -ИФН позволяет новорожденным избежать развития инфекционного заболевания при внутриутробном вирусном заражении [9]. Вместе с тем, нельзя исключить роль α/β -ИФН в становлении противoinфекционной резистентности у новорожденных детей. Полученные данные указывают на необходимость определения ИФН-статуса у доношенного ребенка при решении вопроса о применении препаратов ИФН в комплексной терапии внутриутробных вирусных инфекций.

Литература

1. *Еришов Ф.И.* Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998.

2. *Еришов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996.
3. *Кешишян Е.С.* Состояние системы интерферона в норме и при инфекционной патологии / Кешишян Е.С., Малиновская В.В., Дементьева Г.М. и др. // Современные подходы в лечении некоторых актуальных инфекций в педиатрической и акушерской практике: Сб. метод. рекомендаций и пособий для врачей / Ред. Н.В. Скрипченко. — М., 1999. — С. 44–48.
4. *Кондратьева Г.А.* Определение противовирусной активности интерферонов человека микрометодом / Кондратьева Г.А., Екимов Е.Д., Иовлев В.И. // Реаферон: Сборник научных трудов. — Л., — 1988.
5. *Королева Л.И.* Интерфероновый статус у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей / Королева Л.И., Евсюкова И.И., Сельков С.А., Аникин В.Б. // Физиология человека. — 2003. — Т. 29, № 5. — С. 156–158.
6. *Кочергина С.А.* Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни / Кочергина С.А., Теплова С.Н., Русанова Н.Н. и др. // Журнал микробиол. — 2000. — № 2. — С. 116–118.
7. *Ожегов А.М.* Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей 1 года жизни / Ожегов А.М., Мальцев С.В., Мьякишева Л.С. // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 26–31.
8. Определение интерферонов статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей / Киселев О.И. и др. — М., — СПб., — 2002. — 25 с.
9. *Пинаева А.В.* Состояние цитокиновой системы и клеточного иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., — 2002. — 23 с.
10. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2001. — 94 с.
11. *Самсыгина Г.А.* Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 34–35.
12. *Сидорова И.С.* Внутриутробные инфекции: хламидиоз, герпес, цитомегалия / Сидорова И.С., Черниченко И.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7–13.
13. *Donner C.* Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection / Donner C., Leisnard C., Content J. et al. // Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 82. — P. 481–486.

THE FUNCTIONAL PROPERTY OF INTERFERON STATUS IN MOTHERS AND THEIR FULL-TERM INFANTS WITH INTRAUTERINE VIRAL INFECTION

Koroleva L.I., Evsyukova I.I., Savicheva A.M., Anikin V.B., Selkov S.A.

■ **Summary:** The functional property of interferon status was studied in 22 mothers and their full-term infants infected with Herpes Simplex Virus and Cytomegalovirus. The findings showed the necessity of interferon status definition in full-term infant for solving the questions about using interferon agent in the complex treatment of viral disease.

■ **Key words:** full-term infants; interferon; *Herpes Simplex Virus*; *Cytomegalovirus*