

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

---

*На правах рукописи*  
УДК 616.993.192.1:-053.31

**Исамухамедова Малика Талатовна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**  
**ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.00.09 - Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Ташкент – 2011**

Работа выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте  
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук

**Шарипова Мадина Каримовна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор

**Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич**

доктор медицинских наук, профессор

**Туйчиев Лазиз Нодирович**

**Ведущая организация:** Республиканский специализированный  
научно-практический медицинский центр  
педиатрии

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г. в «\_\_\_\_\_» ч. на  
заседании Специализированного совета Д.087.10.01 при Ташкентском  
педиатрическом медицинском институте (Ташкент, ул. Богишамол, 223).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского  
педиатрического медицинского института.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

**Ученый секретарь  
Специализированного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор**

**З.С. Умарова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность работы.** Ведущая роль внутриутробных инфекций (ВУИ) среди причин неблагоприятных перинатальных исходов, инфекционных заболеваний плода и новорожденного, недонашиваний, задержки внутриутробного развития, эмбрио- и фетопатий определяет актуальность всестороннего изучения этой проблемы (Айламазян Э.К., 1998; Цхай В.Б., 1997; Герасимова Н.М. с соавт., 2004; Макаров О.В. с соавт., 2006; Яцык Г.В., 2007). Внутриутробное инфицирование плода происходит трансплацентарно с вовлечением органов имеющих интенсивное кровообращение, что определяет особенности клинических проявлений заболевания. Показано достоверное увеличение уровней IgM на фоне нормальных значений IgG. В то же время повышение IgM не является показателем инфекционного процесса, отражая антигенную стимуляцию плодов в антенатальном периоде (Сидорова И.С. с соавт., 1999; Сахаров О.В. с соавт., 2006). Функционирование интерфероновой системы у новорожденного в условиях инфекционной патологии матери сопровождается сниженным синтезом интерферона (Кокорева С.П. с соавт., 2002). Наряду с острым течением инфекционного процесса может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса (Сенцова Т.Б. с соавт., 1996; Евсюкова И.И. с соавт., 1997, 2003).

У детей, перенесших внутриутробные инфекции, увеличивается риск развития рецидивирующей бронхолегочной патологии, неспецифических системных заболеваний и вторичных иммунодефицитных состояний (Барычева Л.Ю., 2004). При этом отдаленными последствиями заболевания являются различные психоневрологические, соматические, эндокринологические и другие нарушения, приводящие к значительному снижению качества их жизни в целом (Царегородцев А.Д. с соавт., 2001; Ожегов А.М. с соавт., 2001; Корнева М.Ю. с соавт., 2005).

**Степень изученности проблемы.** Возрастание значимости внутриутробных инфекций в перинатологии и неонатологии в последние годы связано с внедрением более информативных методов диагностики и расширением спектра изучаемых показателей (Беликова М.Э. с соавт., 2002; Воронцов Ю.И., 2004).

В то же время истинное увеличение частоты этой патологии обусловлено широким распространением инфицированности женщин фертильного возраста (Чекудаева Н.В., 1997; Noyola et al., 2001; Корнева М.Ю. с соавт., 2005).

Иммунный статус детей в периоде новорожденности и в первый год жизни в значительной степени связан с особенностями течения беременности у их матерей (Сидорова А.С. с соавт., 1999; Цхай В.Б., 1997; Солдатова И.Г., 2007; Королева Л.И. с соавт., 2003; Екимова Е.В. с соавт., 2006).

Клинические проявления внутриутробных инфекций в зависимости от вида возбудителей широко освещены в работах отечественных (Бабаджанова

Г.С. с соавт., 2000; Мусаева Ф.М., Алимов А.В. с соавт., 2006; Утепова Г.Б., 2009; Камалов З.С. с соавт., 2009; Шамсиев Ф.М. с соавт., 2009) и зарубежных исследователей (Евсюкова И.И. с соавт., 2003; Яцык Г.В. с соавт., 2007; Дегтярева М.В. с соавт., 2000; Davis K.L. et al., 2008). Проведенные исследования подтверждают широкую распространенность данной инфекции у новорожденных и детей раннего возраста, которые отличаются многообразием клинических форм заболевания, риском формирования отсроченной иммуноопосредованной патологии.

Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что внутриутробно начавшийся инфекционный процесс характеризуется иным, отличительным от постнатального иммунным ответом и, следовательно, своеобразием клинической и лабораторной картины заболевания, низкой чувствительностью к стандартным методам терапии (Varanasi et al., 1999). Дискутабельным остаются вопросы информативности лабораторных методов исследований в оценке специфического иммунного ответа.

В то же время разработка четких диагностических критериев внутриутробных инфекций в зависимости от показателей специфического иммунитета новорожденного и его матери может способствовать обоснованию прогноза заболевания и коррекции возможных иммунопатологических состояний, что недостаточно освещено в современной литературе.

**Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.** Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского педиатрического медицинского института, номер гос. регистрации 01.980006703.

**Цель исследования:** Оценить информативность специфического иммунного ответа у детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и обосновать использование иммунокорректирующих препаратов.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинических проявлений ВУИ у детей в неонатальном и раннем возрасте.
2. Определить уровни специфических иммуноглобулинов и цитокинов у больных.
3. Сопоставить результаты иммунологических исследований с клиническими проявлениями заболевания.
4. Установить целесообразность использования иммунокорректирующих препаратов в комплексной терапии больных с внутриутробными инфекциями.
5. Оценить состояние здоровья детей, перенесших внутриутробную инфекцию в течение последующих 2-х лет жизни.

**Объект и предмет исследования:** 142 детей в возрасте от 0 до 2 лет и их матерей, обследованные на базах отделения патологии раннего возраста РСНПМЦ педиатрии и 5-й городской детской больницы за период 2007-2010 гг.

**Методы исследования:** Клинический, функциональные, лабораторные исследования с использованием ИФА специфических иммуноглобулинов G, M, цитокиновый профиль и статистический метод.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Смешанный характер инфицирования определяет особенности клинических проявлений внутриутробных инфекций у детей неонатальном и раннем возрасте.

2. Перенесенная внутриутробная инфекция определяет состояние здоровья детей в последующие годы жизни.

3. Показатель соотношения специфических иммуноглобулинов матери и ребенка и дисбаланс уровней цитокинов подтверждают антенатальную инфекцию и определяют клинические проявления заболевания.

4. Комбинированная иммунокорректирующая терапия способствует стабилизации патологического процесса и устранению дисбаланса цитокиновой регуляции.

**Научная новизна.** В ходе исследования выявлено, что клинические проявления ВУИ у детей в неонатальном и раннем возрасте обусловлены в большей степени смешанным характером инфицирования.

Установлены особенности клинических проявлений ВУИ в зависимости от характера инфицированности детей в неонатальном периоде. Реализация внутриутробного инфицирования в патологический процесс у ребенка возможна при недостаточном иммунном ответе у матери, что влияет на состояние специфического иммунитета ребенка.

У детей с внутриутробными инфекциями выявлен дисбаланс провоспалительных цитокинов, определяющих тяжесть клинических проявлений заболевания.

Установлено, что низкие уровни IgG и характер цитокинового профиля увеличивают риск развития сочетанного инфекционного процесса и являются иммунопатогенетическим обоснованием для проведения иммунокорректирующей терапии у детей.

Изучение состояния здоровья детей первых двух лет, перенесших ВУИ, выявили нарушения в психомоторном развитии, обусловленные изменениями отдельных функций центральной нервной системы.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** В результате исследований было установлено, что высокий риск в реализации патологического процесса наблюдался при хламидиозной, герпесной, цитомегаловирусной инфекциях в различных сочетаниях. Инфицированность краснухой и токсоплазмой не имели диагностической значимости.

Определение уровней иммуноглобулинов G у матери и ребенка от 0 до 6 мес. в парных сыворотках в динамике наблюдения позволили рекомендовать их соотношение, как прогностический критерий в реализации патологического процесса у ребенка. В ходе работы показано, что при изменениях цитокинового профиля необходимо проводить иммунокорректирующую терапию, сочетающую применение интерферонов с иммуномодулятором.

При отсроченной реализации внутриутробных инфекций после 6 мес. жизни оптимальным является использование тестов на уровни специфических иммуноглобулинов G в парных сыворотках ребенка.

С целью профилактики отсроченной реализации ВУИ и коррекции возможных нарушений в развитии ребенка доказана обоснованность их диспансерного наблюдения.

**Реализация результатов.** По материалам исследования изданы и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации: «Сочетанное применение иммунокорригирующих препаратов у детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями», «Методические и организационные вопросы профилактики врожденных и наследственных болезней плода».

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс в 5-й городской детской больницы г.Ташкента, клинике РСНПМЦ педиатрии, Республиканском скрининг центре.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены на научно-практических конференциях: «Дни молодых медицинских ученых» (Ташкент, 2008); «Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков» (Ташкент, 2008); «VI съезде педиатров Республике Узбекистан» (Ташкент, 2009); «Клиническая иммунология и иммуногенетика – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2010); заседании апробационного совета Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент, 2010), научном семинаре Специализированного совета при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Ташкент, 2010).

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ: из них 5 журнальных статей, 4 тезиса в сборниках научных трудов и 2 методические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 131 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы включает 219 источников, в том числе 52 автора дальнего зарубежья. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 10 рисунками, 2 выписками из истории болезни и развития ребенка.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и степень изученности проблемы; связь исследовательской работы с тематическими планами НИР; обоснованы цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту; научная новизна и практическая значимость результатов в практику здравоохранения; апробация работы; структура и объем диссертации.

**В первой главе**, обзоре литературы освещены проблема состояния иммунитета у новорожденных и детей раннего возраста с внутриутробными

инфекциями, современные подходы к иммунокоррекции внутриутробных инфекций.

**Во второй главе** изложены материал и методы исследования.

Основу исследования составил анализ обследования 142 детей и их матерей, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных 5-й городской детской больницы г. Ташкента и патологии раннего возраста РСНПМЦ педиатрии. Исследуемые группы были разделены на: основную 80 детей - от 0-6 мес. (49 детей) и от 7-12 мес. (31 детей). Группу сравнения составили 46 детей, поступивших с подозрением на внутриутробную инфекцию без видимых очагов инфекции. Контрольную группу составило 16 практически здоровых детей.

Катамнестическое наблюдение за детьми основной группы от 0-12 мес. осуществлялось в течение первых двух лет жизни.

Диагностика внутриутробных инфекций (TORCH) проводилась путем определения специфических IgG и IgM к хламидиям, герпесу, цитомегаловирусу, краснухе, токсоплазме у детей в парных сыворотках и их матерей, которые определялись на многофункциональном анализаторе «Делфия/Виктор» (Финляндия) с использованием диагностических тест систем фирмы «Human» (Германия) в лаборатории Республиканского скрининг центра. Диагностическим считался титр антител 4-хкратно превышающий от “cutt-off” в оптических единицах.

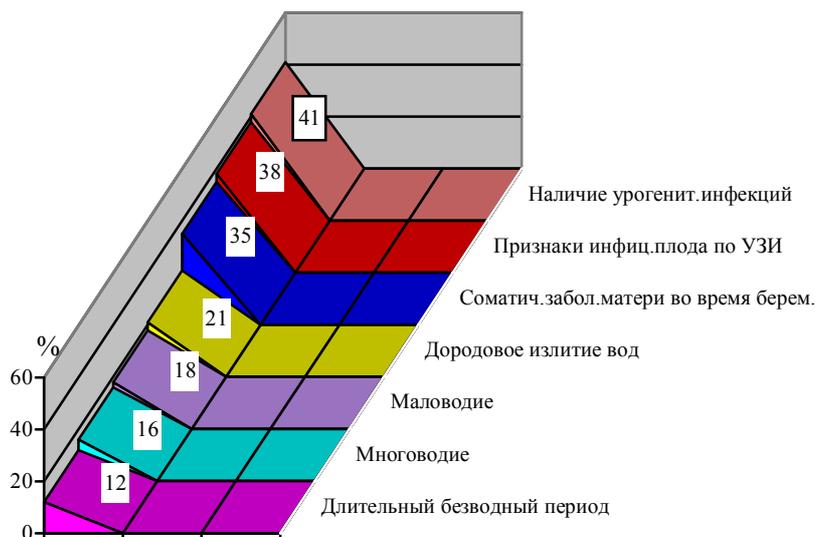
Концентрация цитокинов: интерлейкина 8 (IL-8), интерлейкина 10 (IL-10), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) определяли с использованием тест систем ООО «Цитокин» (СПб. НИИ особо «Чистых биопрепаратов») в лаборатории иммуноморфологии Института Иммунологии АН РУз.

Психомоторное развитие определялось с использованием Денвер теста, адаптированный В.В.Юрьевым, 2007 г.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «Statgrafic», включающего традиционные методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Результаты представлены средними величинами. Степень достоверности различий между группами оценивали по критерию t-Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

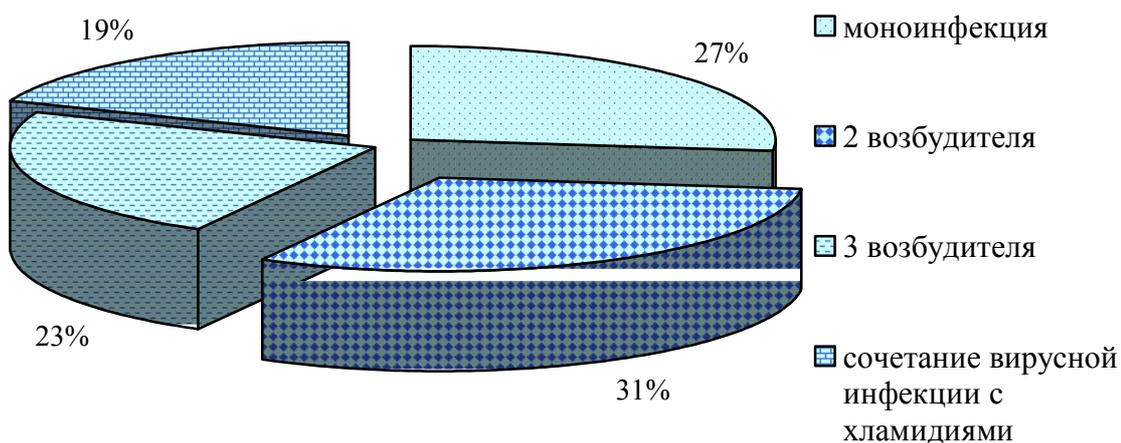
**В третьей главе** представлены результаты собственных исследований. Анализ факторов риска, обусловивших реализацию внутриутробного инфицирования плода в патологический процесс показал, что наиболее значимыми в акушерско-гинекологическом анамнезе у матерей было обострение хронических соматических и урогенитальных инфекций (81,4%; 95,3%), признаки инфицирования плода по данным ультразвукового обследования (88,4%), а также дородовое излитие околоплодных вод (48,8%), что отличалось ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$ ) статистической достоверностью в сопоставлении с группой сравнения и контрольной. Особое значение приобретало инфицирование или реинфицирование ВУИ в III триместре беременности, которое определялось у 93% матерей основной группы, что

имело высокую степень трансформации в инфекционный процесс у плода и новорожденного (рис. 1).



**Рис. 1. Структура патологии у матерей**

Обследование детей с внутриутробными инфекциями позволило установить, что в 27% случаев выявлялась моноинфекция, в 31% случаев имела место инфекция вызванная двумя возбудителями, в 23% у больных определялось три инфекционных агента, сочетание вирусной инфекции с хламидиями обнаруживалась у 19% детей (рис. 2).



**Рис. 2. Этиологическая структура внутриутробных инфекций**

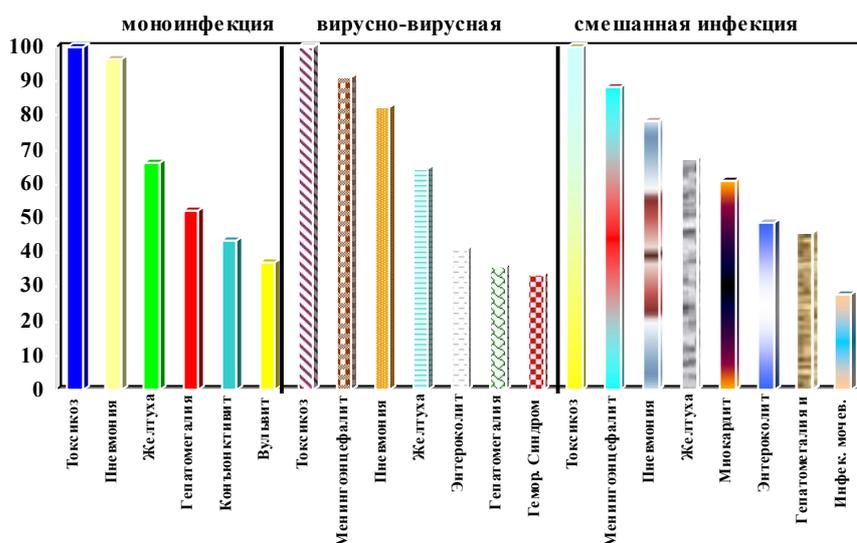
Полученные нами данные согласуются с мнением ряда исследователей о том, что риск внутриутробного инфицирования, обусловленного

смешанным характером выявляемых инфекций, возрастает с 22-23 недели гестации до родов (Лаврова Д.Б. с соавт., 1997; Стрижаков А.В. 2004).

Результаты исследований показали, что состояние детей основной группы было расценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, нарушений церебрального статуса. В первые часы жизни отмечалось развитие симптомов инфекционного токсикоза, манифестация одного или нескольких очагов инфекции (пневмонии, менингоэнцефалита, энтероколита). Клиническая картина заболевания в зависимости от генеза инфекционного процесса имела свои особенности.

У детей основной группы в сопоставлении с группой сравнения чаще наблюдались признаки морфофункциональной незрелости, задержки внутриутробного развития.

Новорожденные с хламидиозной инфекцией имели тяжелое состояние при рождении: дыхательные расстройства, одышку, конъюнктивит, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, церебральные нарушения, пневмония (рис. 3).



**Рис. 3. Основные клинические проявления у больных с ВУИ**

Вирусно-вирусные инфекции сопровождались ранней желтухой. Поражение центральной нервной системы проявлялись клиникой менингоэнцефалита. Геморрагический синдром, проявляющийся петехиальной сыпью и повышенной кровоточивостью.

Смешанные инфекции в различных сочетаниях (вирусно-вирусная, вирусная инфекция с хламидиозом) проявлялись полиорганной недостаточностью на фоне перинатальной патологии.

Наши исследования подтвердили мнение ряда исследователей о том, что особенностью этиологической структуры внутриутробных инфекций, как заболевания, являются различные ассоциации – вирусно-вирусные и

смешанные инфекции. Тяжесть клинических проявлений обусловлена сочетанным вовлечением органов и систем в патологический процесс.

**В четвертой главе** анализируется состояние специфического иммунного ответа на инфицирование TORCH комплексом.

Принимая во внимание, что реализация инфицирования в заболевание происходит на фоне физиологической иммуносупрессии в период беременности нами проанализированы данные, характеризующие состояние специфического иммунитета у матерей и обследованных детей.

Исследования показали, что данные концентрации IgG в сыворотке крови матерей варьировали в широких пределах, что отличалось статистической достоверностью ( $P < 0,05$ ) между средними значениями данных показателей матерей, входивших в группу сравнения (табл. 1).

**Таблица 1**

**Уровень специфических IgG у матерей обследованных детей,  $M \pm m$**

Показатель	Группы			
	Основная		Сравнения, n=46	Контрольная, n=16
	I подгруппа, n=37	II подгруппа, n=43		
<b>Цитомегаловирус</b>	1,39±0,09 <sup>*,a</sup>	1,43±0,05 <sup>*,a</sup>	1,62±0,07	0,27±0,01
<b>Вирус простого герпеса</b>	1,72±0,08 <sup>*,a</sup>	1,25±0,12 <sup>*,a</sup>	1,48±0,05	0,28±0,01
<b>Хламидий</b>	37,8±0,19 <sup>*,a</sup>	38,88±0,12 <sup>*,a</sup>	39,3±0,18	8,22±0,01
<b>Краснуха</b>	10,65±0,3	10,79±1,8	11,25±0,09	11,45±0,1
<b>Токсоплазма</b>	2,12±0,17	2,35±0,2	2,74±0,27	2,31±0,11

Примечание: \* - достоверность данных с контрольной группой; <sup>a</sup> – достоверность данных с группой сравнения.

Уровни специфических IgG у детей основной группы характеризовались более низкими концентрациями (без тенденции к нарастанию), относительно диагностически значимых, что указывало на угнетение иммунитета и определяло клинические проявления основного заболевания (табл. 2).

Согласно представленным данным антитела класса М не отличались статистической достоверностью по токсоплазме и краснухе, т.е. матери не имели остро текущего процесса в III триместре беременности.

У детей группы сравнения (на 14-й день) выявлялись высокие титры специфических IgG, что свидетельствовало о протективном уровне специфического гуморального иммунитета на фоне отсутствия локальных клинических проявлений инфекционного процесса.

Исследование уровней иммуноглобулинов М определялись в 66,2% случаев у больных с пневмонией и в 86,2% у детей с сочетанным поражением органов и систем.

Концентрация специфических IgM, свидетельствуя о протекании врожденной инфекции, позволяет установить этиологию заболевания, однако

они имеют ограниченную диагностическую ценность из-за возможности как гипер, так и гиподиагностики.

**Таблица 2**

**Уровень специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с внутриутробными инфекциями**

Показатель		Группы			
		Основная		Сравнения, n=46	Контрольная, n=16
		I подгруппа, n=37	II подгруппа, n=43		
ЦМВ	M	0,17±0,03 <sup>*,a</sup>	0,22±0,01 <sup>*,a</sup>	0,29±0,03	0,26±0,02
	G	1,05±0,18 <sup>*,a</sup>	1,19±0,15 <sup>*,a</sup>	1,78±0,24	0,29±0,01
ВПГ	M	0,31±0,03 <sup>*,a</sup>	0,36±0,01 <sup>*,a</sup>	0,39±0,01	0,41±0,1
	G	1,57±0,06 <sup>*,a</sup>	1,23±0,06 <sup>*,a</sup>	1,85±0,05	0,31±0,02
Хламидии	M	13,6±0,2 <sup>*,a</sup>	12,3±0,01 <sup>*,a</sup>	8,0±0,01	9,0±0,01
	G	33,5±0,15 <sup>*,a</sup>	36,2±0,04 <sup>*,a</sup>	44,25±0,06	9,0±0,01
Краснуха	M	0,25±0,02	0,27±0,19	0,29±0,01	0,30±0,03
	G	11,34±0,5	11,65±0,35	12,35±0,18	12,75±0,1
Токсоплазма	M	0,23±0,01	0,25±0,01	0,27±0,02	0,29±0,11
	G	1,97±0,32	1,94±0,4	2,68±0,35	2,48±0,32

Примечание: \* - достоверность данных с контрольной группой; <sup>a</sup> – достоверность данных с группой сравнения.

Полученные данные обосновали целесообразность использования в качестве диагностического критерия соотношения концентраций IgG в сыворотке крови матери и ребенка. Известно, что циркулирующие в организме новорожденного специфические иммуноглобулины имеют материнское происхождение, составляя примерно 110% от материнского уровня (Екимова Е.В., 2006; Стрижаков А.В., 2004) (табл. 3).

**Таблица 3**

**Критерии диагностики ВУИ у детей**

Группы	Факторы риска со стороны матери					
	Наличие УГИ	УЗИ маркеры инфицирования плода		Угроза прерывания беременности	Преждевременное излитие вод	
Основная	+	+		+	+	
Сравнения	+	-		-	-	
	Клинические проявления					
	пневмония	менинго-энцефалит	гепатосплено-мегалия	конъюнктивит	желтуха	Энтероколит
Основная	+	+	+	+	+	+
Сравнения	-	-	+	±	±	-
	Специфические маркеры					
	IgG ≤0,4 опт.ед	IgM ≤0,4 опт.ед		Соотношение IgG матери/IgG ребенка, опт.ед		
Основная	+<	+>		≤0,44		
Сравнения	+>	+<		≥0,44		

Концентрации IgG ≤ 0,44 опт. ед. у детей по сравнению с их матерями (P < 0,05) наблюдались в основной группе в сопоставлении с группой сравнения, что согласуется с данными литературы (Цхай В.Б., 2000, Сахаров О.В. с соавт., 2006) о нарушении трансплацентарной передачи IgG от матери к плоду. Это позволило прогнозировать риск развития клинических проявлений внутриутробных инфекций у новорожденных (табл. 3).

Следующим этапом исследования явилось изучение уровней IgG у детей 7-12 мес., т.к. многими исследователями показано (Яцык Г.В., 2000; Макаров О.В., 2006), что полученные трансплацентарно специфические иммуноглобулины G исчезают после 6 месяцев. Выявлено достоверное различие по ВПГ, ЦМВ и хламидиям среди детей основной и группы сравнения (P < 0,05), полученные показатели инфицированности по токсоплазме и краснухе не достигли статистически достоверных различий (P > 0,05) (табл. 4).

**Таблица 4**

**Уровень специфических иммуноглобулинов G у детей 7-12 мес. с ВУИ**

Показатели	Основная группа, n=19	Группа сравнения, n=21
ЦМВ	1,12±0,17*	1,88±0,14
ВПГ	1,41±0,07*	1,75±0,12
Хламидии	34,8±0,21*	35,6±0,11
Краснуха	10,72±0,31	11,15±0,14
Токсоплазма	1,95±0,26	2,53±0,35

Примечание: \*- значения достоверны по отношению к группе сравнения (p < 0,05).

Таким образом, исследования показали, что для достижения максимальной информативности диагностики ВУИ необходим выбор адекватных методов и их оптимальное соотношение. При этом определяющими критериями являлись не только чувствительность и специфичность метода, но и их диагностическая, а также прогностическая значимость.

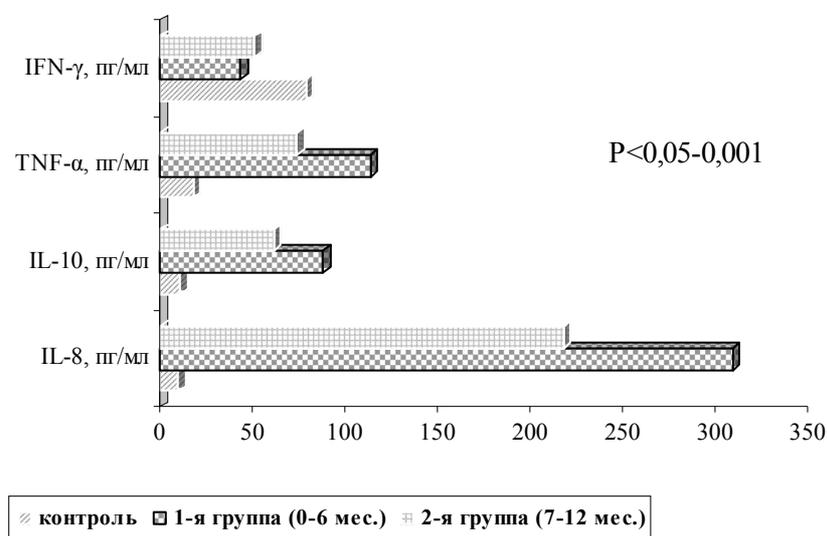
Выявление более 4-х кратного прироста специфических IgG у детей группы сравнения являлась адекватной ответной реакцией на наличие внутриутробной инфекции, и определяло отсутствие клинических проявлений патологического процесса.

Следовательно, составление представления о специфическом иммунитете детей с внутриутробными инфекциями возможно только на основании результатов крови матери и ребенка, так как иммуноглобулины G за счет трансплацентарной передачи защищают плод от инфицирования.

Использование показателя соотношения специфических IgG у матери и ребенка в сочетании с данными о пониженной концентрации сывороточных IgG позволило выявить нарушение в динамике наблюдения у больных с клиническими проявлениями заболевания. Данный показатель имел прогностическое значение для возможного развития сочетанного вовлечения органов и систем в патологический процесс.

Изучение цитокинового профиля у обследованных детей позволило установить значительное повышение уровней IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$  на фоне недостаточности INF- $\gamma$  у детей основной группы, что подтверждал активный воспалительный процесс в органах-мишенях ( $P < 0,01$ ). При этом возбудители инфекционного процесса оказывали различное влияние на их содержание. Так уровень IL-10 был выше при сочетанной инфекции, чем при моноинфекции. У больных с полиорганной недостаточностью увеличение IL-8 было наиболее высоким.

Согласно данным ряда исследователей полученные показатели обусловлены компенсаторным снижением экспрессии и аффинности рецепторов к INF- $\gamma$  на клеточной мембране лимфоцитов и регуляторным механизмом обратной связи, предотвращающий избыточный запуск иммунологических реакций. Это подтверждалось повышенным содержанием TNF- $\alpha$  в I и II группах (в сравнении с контрольной группой) (рис. 4).



**Рис. 4. Показатели цитокинового статуса у детей с ВУИ**

Особый интерес представляли показатели цитокинового профиля у детей 7-12 месяцев. Согласно полученным данным иммунологические показатели не имели самостоятельную положительную динамику на фоне базисной терапии ( $P < 0,05-0,001$ ). Результаты иммунологических исследований коррелировали с тяжестью клинических проявлений основного заболевания и присоединением дополнительных очагов инфекции в 1 и 2 подгруппах соответственно ( $r = +0,37$  и  $r = +0,58$ ).

Анализ содержания INF- $\gamma$  выявил увеличение его уровня на фоне достоверного снижения IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$ .

Значительное повышение уровней цитокинов с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов способствует активации Th-1 лимфоцитов. Указанные сдвиги свидетельствовали о

развитии иммунодефицитного состояния клеточного типа у данной категории больных. Снижение способности к продукции  $\gamma$ -интерферона, является признаком антенатальной инфекции и ответной реакцией на наличии инфекционного процесса в период беременности, определяющим трансформацию в патологический процесс в постнатальном периоде.

**В пятой главе** отражено влияние иммунотерапии на состояние здоровья больных с внутриутробными инфекциями.

Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний вирусной, бактериальной и смешанной этиологии включают применение различных препаратов направленного действия на иммунную систему – иммуномодулирующих препаратов.

В зависимости от этиологического фактора заболевания базисная терапия (дезинтоксикационная, противовоспалительная, посиндромная, коррекция водно-электролитного состояния) при подтверждении хламидийной пневмонии проводилась сумамедом при 3-х дневном курсе по 10 мг/кг за 1 час до кормления однократно. При сочетании пневмонии с клиническими проявлениями менингоэнцефалита курс лечения продлевался до 5 дней (1 день – 10 мг/кг, 4 дня по 5 мг/кг) или на 1-7-14 дни лечения с учетом тяжести состояния ребенка.

При подтверждении герпес и/или цитомегаловирусной инфекции применялся ацикловир из расчета 5-10 мг/кг в/в в течении 7-8 дней.

Одновременно с лечением, направленным на элиминацию возбудителя осуществлялась коррекция иммунного статуса у детей от 0-6 мес вифероном (150000 МЕ) по 1 свече 2 кратно ректально в течение 7 дней. Полиоксидоний в сочетании с вифероном применялся детям от 7-12 мес по 0,3 мг 1 кратно ректально в течении 10 дней.

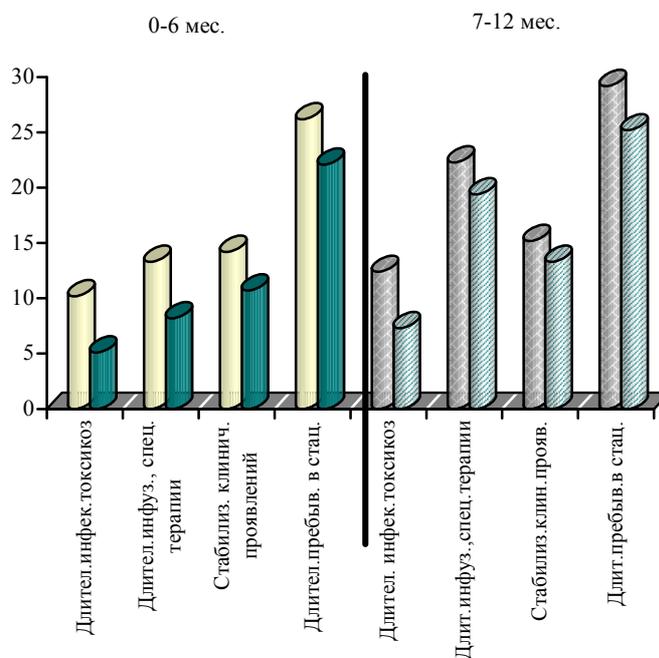
Сочетанное применение макролидов с иммуномодулирующими препаратами обеспечивает наиболее эффективный результат (Запруднов А.М. с соавт., 2002).

Из 80 детей основной группы: 28 детей получили базисную терапию в сочетании с Вифероном, 21 ребенок только базисную терапию и этиотропную. В возрасте от 7-12 мес. 19 детей получили виферон в сочетании с Полиоксидонием, 12 детей получили базисную и этиотропную терапию. Дети обеих подгрупп были полностью сопоставимы по гестационному возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу матерей, состоянию при рождении, клиническим проявлениям основного заболевания.

Исследования показали, что применение в комплексной терапии у детей от 0-6 мес. препарата виферон приводило к стабилизации клинических проявлений заболевания, а затем постепенному улучшению состояния по таким показателям как длительность инфекционного токсикоза, которая составила  $5,1 \pm 0,34$  дня по сравнению с детьми не получавших виферон  $10,2 \pm 0,41$  дня ( $P < 0,001$ ), длительность инфузионной и этиотропной терапии составила  $8,2 \pm 0,25$  против  $13,3 \pm 0,49$  дня ( $P < 0,001$ ) соответственно, что

способствовало сокращению пребывания в стационаре до  $22,1 \pm 0,37$  против  $26,2 \pm 0,56$  дня соответственно (рис. 5).

При персистирующей ВУИ, на фоне постоянного антигенного воздействия заболевание реализовалось в условиях сниженной иммунной защиты организма. Локализация, степень выраженности воспалительного процесса, а также их последствия определяли клиническую симптоматику.



**Рис. 5. Клиническая эффективность применения иммунокорректирующих препаратов у детей с ВУИ**

В группе детей от 7-12 мес. необходимость использования виферона с полиоксидонием была обусловлена затяжным течением клинических проявлений основного заболевания. Изменения со стороны ЦНС проявлялись как минимальной, так и тяжелой неврологической симптоматикой мало отличавшейся от поражения ЦНС гипоксически-травматического генеза. Клиническая картина менингоэнцефалита проявлялись синдромом повышенной возбудимости, гипертензионно-гидроцефалическим, судорожным синдромами и различными сочетаниями.

Использование иммуномодулирующих препаратов приводило к стабилизации, а затем постепенному улучшению состояния и снижению вероятности присоединения к основному очагу (пневмонии) других инфекционных очагов с развитием: менингоэнцефалита, энтероколита, бактериального поражения кожи.

Клинический эффект определялся по уменьшению симптомов токсикоза, улучшению физикальных изменений в легких, стабилизации функции центральной нервной системы, стабилизации массы тела ребенка по сравнению ( $P < 0,05$ ) с детьми, находившихся на базисной (этиотропной и

посиндромной) терапии, а также уменьшению длительности основного заболевания в 1,2 раза.

Использование иммунорегулирующих препаратов привело к снижению уровня IL-8 и IL-10 ( $P < 0,05$ ) в то время, как в группе детей получавших этиотропную и базисную терапию, данные показатели существенно не изменялись по сравнению с контрольной группой.

Изменения уровней TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  характеризовалось увеличением их под воздействием комплексной терапии.

Полученные данные согласуются с мнением ряда исследователей о способности интерферона -  $\alpha$ , содержащегося в препарате Виферон, опосредовано влиять на повышение продукции  $\gamma$ -интерферона (Ершов Ф.И., 2006).

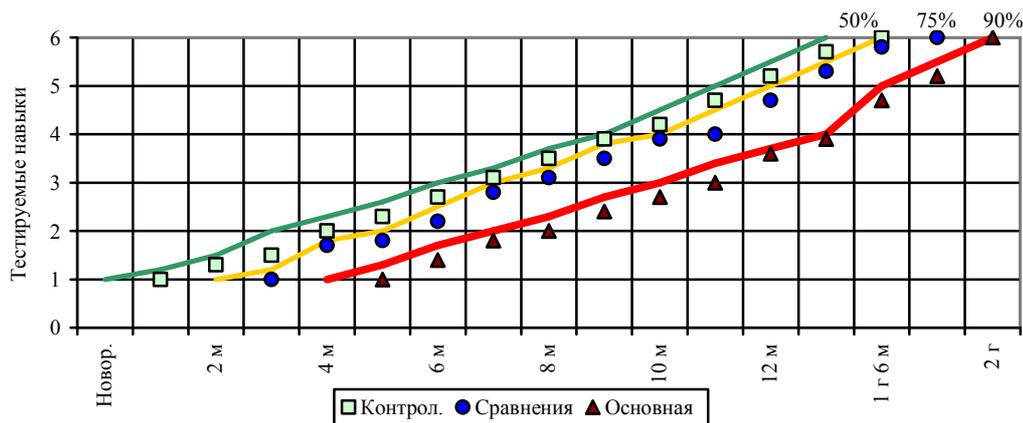
Более того, согласно мнения, ряда авторов, INF- $\gamma$  обладает свойствами элиминировать *Ch. trachomatis*. В условиях достаточного количества этого фактора происходит полное ингибирование роста хламидий. При дефиците INF- $\gamma$  развивается персистирующая инфекция (Евсюкова И.И. с соавт., 2003; Королева Л.И. соавт., 2005; Szenborn L., 2010).

Максимальная нормализация отмечалась в секрети INF- $\gamma$ , так в подгруппе детей получавших сочетанную иммунокоррекцию этот показатель составил 81,7 пг/мл против 56,8 пг/мл ( $P < 0,01$ ) у детей, находившихся на базисной терапии.

Состояние здоровья детей, перенесших внутриутробные инфекции, остается малоизученной проблемой. Проспективные исследования детей первых трех лет жизни носят фрагментированный характер (Запруднов А.М., 2001; Корнева М.Ю., 2005).

В связи с изложенным, нами проведено исследование по изучению состояния здоровья детей, перенесших внутриутробную инфекцию в течение первых двух лет жизни. Анализ полученных данных показал, что состояние детей, не получавших в комплексной терапии иммуномодулирующие препараты, отличалось высокой частотой заболеваемости респираторного тракта, инфекцией мочевыводящих путей, с повышенным аллергическим фоном в сравнении ( $P < 0,05$ ) с детьми получавших эти препараты.

Последующее психомоторное развитие у детей основной группы проявлялось отставанием в развитии по отдельным субтестам: общей моторике, тонкой моторике, речевого развития, социальной адаптации. По сумме выполняемых навыков у 98% детей основной группы психомоторное развитие было за пределами 90% центильной зоны, в то время у детей группы сравнения они распределялись между 50-75% центильной зоны (рис. 6).



**Рис. 6. Психомоторное развитие детей в возрасте 0-24 мес.**

Выздоровление детей с ВУИ констатировалось при отсутствии клинической симптоматики основного заболевания и положительных результатах на специфические IgG.

Динамическое наблюдение и контрольные обследования через 6, 12 мес. после выписки из стационара у детей основной группы получивших иммунокорректирующую терапию не выявило активности инфекционного процесса.

Проведенный мониторинг за детьми в течение двух лет показал, что перенесенные внутриутробные инфекции отражаются как на состояние соматического, так и психомоторного развития детей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют о сохраняющейся значимости внутриутробных инфекций в структуре заболеваний неонатального и раннего возраста. Диагностика внутриутробных инфекций достигается путем использования адекватных методов и их оптимальных соотношений. Применение наряду с этиотропной терапией препаратов с направленным воздействием на иммунную систему оптимизируют прогноз заболевания и последующее развитие ребенка.

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы:**

1. Клинические проявления внутриутробных инфекций у детей в неонатальном и раннем возрасте в 73% случаев обусловлены смешанным инфицированием: цитомегаловирус+вирус простого герпеса (31%), цитомегаловирус+вирус простого герпеса+токсоплазмоз (23%), сочетание вирусной инфекции с хламидиями (19%).

2. Уровни концентрации специфического IgG и показатель их соотношения в сыворотке крови матери и ребенка (от 0-6 мес.) ниже  $\leq 0,44$  опт.ед. являются информативным показателем внутриутробной инфекции.

3. Высокие уровни IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$  на фоне сниженного содержания IFN- $\gamma$  у детей основной группы имеют прогностическое значение по возможному развитию полиорганных нарушений и обуславливают целесообразность применения иммунокорригирующей терапии.

4. Использование в комплексной терапии виферона и виферона с полиоксидонием стабилизирует состояние ребенка и предупреждает присоединение дополнительных очагов инфекции.

5. Проспективное наблюдение за детьми до 2-летнего возраста, перенесшими ВУИ, выявило высокую частоту инфекционной патологии и отставание в психомоторном развитии.

#### **Практические рекомендации:**

1. Для диагностики внутриутробных инфекций следует оценивать уровни специфических иммуноглобулинов в парных сыворотках до 6 месячного возраста у матери и ребенка, с 7–12 мес. у больного ребенка.

2. При установлении диагноза необходимо исследовать цитокиновый профиль ребенка для обоснования показаний к применению иммунокорригирующих препаратов: виферон в свечах по 150.000 2-кратно в течение 7-10 дней, с 7–12 мес. в сочетании с полиоксидонием по 0,3 мг 1-кратно в течение 10 дней.

3. Рекомендуются обследовать ребенка на специфические IgG через 3, 6 мес. после лечения, что предупреждает возможность реактивации инфекционного процесса.

4. С целью выделения детей, нуждающихся в индивидуальной коррекции выявленных нарушений в развитии, целесообразно проводить оценку соматического и психомоторного статуса.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Исамухамедова М.Т. Особенности клинических проявлений ВУИ у детей раннего возраста. //Научно-практическая конференция: Дни молодых ученых: Сб.тез. – Ташкент, 2008 (22 окт., 2008). – С.57-58.

2. Исамухамедова М.Т., Шарипова М.К., Мусаходжаева Д.А. Уровень интерферонов в сыворотке крови у новорожденных, внутриутробно инфицированных TORCH-инфекциями. //Научные труды II съезда физиологов СНГ. – Кишинев, Молдова, 2008 (29-31 окт., 2008). – С.168.

3. Исамухамедова М.Т. Клинические проявления внутриутробных инфекций в зависимости от активности интерферонового статуса. //Республиканская научно-практическая конференция: Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков: Сб.тез. – Ташкент, 2008 (16-17 нояб., 2008). – С.139.

4. Шарипова М.К., Исамухамедова М.Т. Прогностическое значение специфических иммуноглобулинов при внутриутробной инфекции у детей раннего возраста. //VI съезд педиатров Республики Узбекистан: – Ташкент, 2009 (5-6 нояб., 2009). – С.520.

5. Шарипова М.К., Исамухамедова М.Т. Диагностическая информативность уровней специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови при внутриутробных инфекциях у детей раннего возраста. //Педиатрия. - Ташкент, 2009. - №3-4. – С.23-28.
6. Исамухамедова М.Т., Шарипова М.К. Клиническая эффективность иммунокорректирующих препаратов в лечении детей с внутриутробными инфекциями. //Педиатрия. - Ташкент, 2009. - №3-4. – С.42-45.
7. Исамухамедова М.Т., Шарипова М.К. Некоторые показатели иммунологической реактивности при внутриутробных инфекциях у детей раннего возраста. //Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. - Москва, 2009.- Том 13. – №12.– С. 7-12.
8. Исамухамедова М.Т., Шарипова М.К. Сочетанное применение виферона и полиоксидония у детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями. //Цитокины и воспаления. – Санкт-Петербург, 2010. – №1 (9). – С.39-44.
9. Исамухамедова М.Т. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей в отсроченной реализации внутриутробной инфекции у детей раннего возраста. //Врач-аспирант. – Воронеж, 2010. – №2.1 (39). – С.171-179.
10. Шарипова М.К., Камалитдинова Ш.М., Босимов М.Ш., Исамухамедова М.Т. Методические и организационные вопросы профилактики врожденных и наследственных болезней плода. – Методические рекомендации. – Ташкент, 2007. – 19 с.
11. Исамухамедова М.Т. Сочетанное применение иммунокорректирующих препаратов у детей раннего возраста с ВУИ. – Методические рекомендации. – Ташкент, 2010. – 25 с.

**Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор  
М.Т.Исамухемедованинг 14.00.09 – Педиатрия ихтисослиги бўйича «Илк  
ёшдаги болаларда ҳомила ичи инфекцияларининг клиник-иммунологик  
характеристикаси» мавзусидаги диссертациясининг**

**РЕЗЮМЕСИ**

**Таянч (энг муҳим) сўзлар:** илк ёшдаги болалар, специфик иммунитет, цитокин профили, иммунокоррекцияловчи препаратлар, саломатлик ҳолати

**Тадқиқот объектлари:** 0 ёшдан 2 ёшгача бўлган 142 нафар “она-бола” жуфтлиги кузатув динамикасида

**Ишнинг мақсади:** келгусида кузатиш ва даволаш тактикасини оптималлаштириш учун ҳомила ичи инфекциялари билан туғилган болаларда иммунологик кўрсаткичларни баҳолашнинг дифференцияланган ёндошувини ишлаб чиқиш

**Тадқиқот усуллари:** клиник, функционал, лаборатор, серологик, статистик.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** тадқиқот натижалари болаларда патологик жараённинг клиник хусусиятларини юзага келтирувчи аралаш инфекцияларнинг устунлигини аниқлаб берди. Касалликнинг намоён бўлиши она ва боладаги специфик иммуноглобулинларнинг нисбатига боғлиқлиги аниқланди. Болада касалликнинг оғирлик даражаси цитоклинларнинг ишлаб чиқарилишига боғлиқ. 7-12 ойлик болаларда иммунитет мустақил характерга эга. 2 ёшгача бўлган саломатлик баҳоланди. Соматик ва рухиймотор ривожланиш хусусиятлари аниқланди.

**Амалий аҳамияти:** 0 ойликдан 6 ойликкача бўлган чақалоқлар ва илк ёшдаги болаларда ҳомила ичи инфекцияларини ташҳислаш учун она ва болада специфик G иммуноглобулинли текшириш тавсия этилади. Цитокин профили ҳомила ичи инфекциялари билан туғилган беморларда клиник кўринишларнинг оғирлик даражасини акс эттиради. Базис ва этиотроп терапия билан уйғунликда комбинацияланган иммунотерапиянинг қўлланилиши касаллик прогнозига таъсир этади.

Саломатлик ҳолатини рухиймотор ривожланиш даражаси билан уйғунликда баҳолаш дастлабки 2 йил мобайнида диспансер назоратида бўлиш зарурлигини тақозо этади.

**Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги.** Диссертация ишининг мазмуни 5-шаҳар болалар касалхонаси ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази клиникаси, Республика скрининг маркази амалиётига тадбиқ этилган. Иммуномодуляторлардан фойдаланиш асосий патологик жараённи 1,2 маротаба барқарорлаштиришга ёрдам беради, бу эса полиорган етишмовчилигининг ривожланиш эҳтимоллигини камайтиради.

**Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси:** педиатрия.

## РЕЗЮМЕ

диссертации **М.Т. Исамухамедовой** на тему: «**Клинико-иммунологическая характеристика внутриутробных инфекций у детей раннего возраста**», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.00.09 – Педиатрия**

**Ключевые слова:** внутриутробные инфекции, дети раннего возраста, специфический иммунитет, цитокиновый профиль, иммунокорректирующие препараты, состояние здоровья.

**Объекты исследования:** 142 пары «мать-ребенок» в возрасте от 0 до 2 лет в динамике наблюдения.

**Цель работы:** Разработать дифференцированный подход к оценке иммунологических показателей у детей с внутриутробными инфекциями с последующей оптимизацией тактики наблюдения и лечения.

**Методы исследования:** клинический, функциональные, лабораторные, серологические, статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** Результаты исследования выявили превалирование смешанного инфицирования, обуславливающим клинические особенности патологического процесса у детей. Выявлено, что реализация заболевания зависит от соотношения специфических иммуноглобулинов матери и ребенка. Тяжесть заболевания у ребенка коррелирует с выработкой цитокинов. Иммунитет у детей 7-12 мес. имеет самостоятельный характер. Оценено состояние здоровья в катамнезе до 2 лет. Определены особенности соматического и психомоторного развития.

**Практическая значимость:** Для диагностики внутриутробной инфекции у новорожденных и детей раннего возраста от 0-6 мес. рекомендуется исследование специфических иммуноглобулинов G у матери и ребенка. Цитокиновый профиль у больных с внутриутробными инфекциями отражает тяжесть клинических проявлений. Применение комбинированной иммунотерапии в сочетании с базисной и этиотропной терапией влияет на прогноз заболевания. Оценка состояния здоровья в сочетании с уровнем психомоторного развития диктует необходимость диспансерного наблюдения в течение первых двух лет жизни.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** Положения диссертационной работы внедрены в практику 5-й городской детской больницы и клинике РСНПМЦ педиатрии, Республиканском скрининг центре. Использование иммуномодуляторов способствует стабилизации основного патологического процесса в 1,2 раза, что снижает вероятность развития полиорганной недостаточности.

**Область применения:** педиатрия.

## RESUME

**Thesis of M.T Isamukhamedova on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.09 – Pediatrics subject: “Clinical and immunological characteristics of intrauterine infections in young children”**

**Key words:** intrauterine infections, young children, specific immunity, cytokine profile, immunocorrective drugs health.

**Subjects of the research:** 142 pairs of “mother-child” aged 0 to 2 years in the dynamics of observation.

**Purpose of work:** To develop a differentiated approach to the evaluation of immunological parameters in children with intrauterine infections with subsequent optimization tactics of surveillance and treatment.

**Methods of research:** Clinical, functional, laboratory, serologic, statistical.

**The results achieved and their novelty.** The study revealed the prevalence of mixed infections, which cause the clinical features of pathological process in children. Revealed that the implementation of the disease depends on the ratio of specific immunoglobulin mother and child. The severity of the disease in children correlates with cytokine production. Immunity in children 7-12 months has its own character. Rated health in catamnesis to 2 years. The features of the somatic and psychomotor development.

**Practical value:** For the diagnosis of intrauterine infection in newborns and infants from 0-6 months is recommended the study of specific immunoglobulin G in the mother and child. Cytokine profile in patients with intrauterine infections reflects the severity of clinical manifestations. The use of combination immunotherapy in combination with basic and causal therapy influences the prognosis of the disease. Health assessment in conjunction with the level of psychomotor development requires regular medical check-up during the first two years of life.

**Degree of embed and economic effectivity.** The provisions of the thesis put into practice 5 urban children's hospital and clinic RSNPMTS Pediatrics, Respublic screening centres. The use of immunomodulators helps stabilize the basic pathological process in 1,2 times, thus reducing the likelihood of multiple organ failure.

**Field of application:** Pediatrics.

Соискатель:

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВПГ	– Вирус простого герпеса
ВУИ	– Внутриутробная инфекция
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ	– Искусственная вентиляция легких
ИФА	– Иммуноферментный анализ
ИФН	– Интерферон
СДР	– Синдром дыхательных расстройств
УГИ	– Урогенитальные инфекции
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ЦМВ	– Цитомегаловирус
ЦНС	– Центральная нервная система
IgA	– Иммуноглобулин А
IgG	– Иммуноглобулин G
IgM	– Иммуноглобулин М
IL	– Интерлейкины
TNF	– Фактор некроза опухоли

*Выражаю искреннюю признательность за оказанную консультативную помощь руководителю группы иммуноморфологии Института иммунологии АН РУз кандидату биологических наук Д.А.Мусаходжаевой*