

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ДЗЯДИК ТЕТЯНА ВЛАДИСЛАВІВНА

УДК 616.24-053.1-053.31-036-07-08:618.3:616.98

**ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНИХ
ПНЕВМОНІЙ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ
З TORCH-ІНФЕКЦІЯМИ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Знаменська Тетяна Костянтинівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН
України», завідувач відділенням неонатології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Кривопустов Сергій Петрович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри педіатрії № 2

доктор медичних наук, професор
Павлишин Галина Андріївна,
Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського,
завідувач кафедри педіатрії №2

Захист дисертації відбудеться « 27 » лютого 2018 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 24 » січня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Однією з найбільш вагомих проблем сучасної неонатології є інфекційна патологія плоду та новонародженого. Згідно статистики Міністерства охорони здоров'я України, смертність дітей, яка обумовлена генералізованими внутрішньоутробними інфекціями, складає 18–20 %, близько 70 із 350 випадків дітей за рік [С. О. Крамарев, 2007]. В структурі неонатальної смертності в акушерських стаціонарах України за 2016 рік інфекції, специфічні для перинатального періоду, займали третє місце – 11,38 % [Т. К. Знаменська, Л. І. Нікуліна, О. В. Воробйова, 2017].

Одне з найбільш поширених захворювань інфекційної етіології у новонароджених дітей – вроджені пневмонії, клінічна маніфестація яких починається з перших годин життя та супроводжується порушенням постнатальних адаптаційних механізмів, а в подальшому – ризиком формування хронічної патології та затримки нервово-психічного розвитку [І. В. Таран, 2016]. Смертність від цієї патології серед новонароджених у 2016 році становила 6,76 %, а захворюваність – 1750 новонароджених, з них 1137 – доношених та 613 – передчасно народжених дітей [Т. К. Знаменська, Л. І. Нікуліна, О. В. Воробйова, 2017].

Серед дітей з вродженими пневмоніями в анамнезі, за даними літератури, інвалідність спостерігається майже у 50 % випадків [А. В. Александрін, 2010; О. В. Макаров, 2004]. Катамнестичне спостереження протягом першого року життя за дітьми після перенесеної вродженої пневмонії показало достовірно меншу кількість здорових дітей у порівнянні з дітьми без даної патології в 2 місяці (14,7 %) і в 12 місяців (48,5 % дітей) [Т. К. Знаменська, Т. В. Куріліна, 2015]. У віці півтора року близько 20 % таких дітей відстають у фізичному та нервово-психічному розвитку [Т. К. Знаменська, 2012]. Високий відсоток захворюваності, інвалідності та смертності новонароджених від перинатальних інфекцій та вроджених пневмоній визначає важливість своєчасної діагностики й адекватного лікування цієї патології з перших днів життя.

Відомо, що ризик інфікування плода напряму залежить від стану матково-плацентарної системи [В. Д. Марковський, В. С. Купріянова, 2014]. Формування хронічної плацентарної недостатності в стадії декомпенсації у вагітних TORCH-інфекція сприяє внутрішньоутробному інфікуванню дитини [М. І. Антонюк, Х. В. Зарічанська, Н. О. Ємець 2014]. На сьогодні недостатньо вивчені гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни в фетоплацентарній системі та, в тому числі, в плаценті жінок з TORCH-інфекціями, в той час, як при TORCH-інфекціях відбуваються значні порушення механізмів функціонування саме матково-плацентарного бар'єра. Виявлення цих особливостей має бути додатковим критерієм ранньої діагностики вроджених пневмоній у новонароджених груп ризику.

Уточнення стану клітинного та гуморального ланок імунітету новонароджених групи ризику та з вродженими пневмоніями, а також удосконалення критеріїв ранньої діагностики вроджених пневмоній дозволять поліпшити стан здоров'я дітей та знизити ризик формування хронічної патології. Вищезазначене визначило вибір напрямку, мету та задачі дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» і є фрагментом комплексних НДР «Розробити нові технології виходжування новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями на основі визначення особливостей їх імунологічної адаптації та системи гемостазу» (№ держ. реєстрації 01.08.U001048) та «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів» (№ державної реєстрації 01.10.U002060).

Мета дослідження – підвищити ефективність медичної допомоги новонародженим з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями шляхом удосконалення ранньої діагностики захворювання, комплексів лікувально-профілактичних заходів на основі вивчення особливостей неонатальної адаптації, стану плацентарного бар'єру та імунологічної реактивності новонароджених з вродженими пневмоніями.

Завдання дослідження:

1. Доповнити перинатальні фактори ризику, що детермінують при вроджених пневмоніях у доношених новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями.
2. Вивчити макроскопічні, гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні особливості стану плацент матерів обстежених новонароджених.
3. Проаналізувати особливості неонатальної адаптації та зміни структур головного мозку за даними нейросонографічного дослідження у новонароджених з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями протягом раннього неонатального періоду.
4. Доповнити дані щодо функціонування імунної системи у новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями на підставі вивчення стану лімфоцитарних субпопуляцій, фагоцитарної функції, системи комплементу, синтезу імуноглобулінів та протизапальних імуноцитокінів.
5. Провести порівняльний аналіз імунологічних показників (лімфоцитарних субпопуляцій, системи комплементу, ФНПа) у новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями в динаміці захворювання.
6. Сформулювати додаткові критерії ранньої діагностики вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями на підставі отриманих даних дослідження.
7. Обґрунтувати доцільність та вивчити ефективність лікування вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями з включеннями в комплекс лікувальних заходів препарату противірусної дії альфа-2 інтерферон.

Об'єкт дослідження – вроджені пневмонії у доношених новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями.

Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу вродженої пневмонії у новонароджених, зміни структури головного мозку за даними нейросонографії,

показники імунологічного стану плацентарного бар'єру жінок з TORCH-інфекціями та стан неспецифічної резистентності організму новонароджених.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, імунологічні, гістологічні, цитологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна. За результатами проведеного дослідження було доповнено нові дані про імуногістохімічні особливості структур плаценти у матерів з TORCH-інфекціями.

Вперше доведено збільшення рівня експресії проліферативного маркера Ki-67 та показника проліферативного індексу в плацентах матерів новонароджених з вродженими пневмоніями.

Уточнені дані щодо стану клітинного та гуморального ланок імунітету новонароджених з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями в динаміці захворювання.

Доповнені дані перинатальних факторів ризику та особливостей перебігу ранньої неонатальної адаптації новонароджених з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями.

Уточнені дані щодо структурних змін головного мозку за результатами нейросонографічного дослідження у новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями протягом раннього неонатального періоду.

Удосконалена рання діагностика вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями. Для підтвердження діагнозу – вроджена пневмонія доцільно визначення імуногістохімічних маркерів – індексу апоптозу, проліферації та регенерації Ki-67 в плацентах матерів з TORCH-інфекціями, далі у новонароджених групи ризику – дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові, С4 компоненту системи комплементу, CD3HLA-DR і CD4CD45RA Т-лімфоцитів, Ig M та прозапальний імуоцитокін – ФНПа.

Вперше науково обґрунтована доцільність застосування в комплексному лікуванні у новонароджених з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями препарат противірусної дії альфа-2 інтерферон.

Практичне значення отриманих результатів. Науково доведено необхідність морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент матерів з TORCH-інфекціями з визначенням маркеру проліферації та регенерації Ki-67 і показників апоптозного індексу у закладах II – III рівня надання медичної допомоги новонародженим.

Доповнені діагностичні критерії вроджених пневмоній новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями – імуногістохімічні маркери (індекс апоптозу, проліферації та регенерації Ki-67 в плацентах матерів з TORCH-інфекціями); у новонароджених групи ризику – фагоцитарна активність нейтрофілів крові, С4 компонент системи комплементу, CD3HLA-DR і CD4CD45RA Т-лімфоцити, IgM та ФНПа.

Обґрунтована необхідність додаткового обстеження показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи (Т-лімфоцити – CD4, CD45RA, ФНПа, ІЛ-1β, імуноглобуліни) у дітей з клінічними ознаками вродженої пневмонії у закладах II–III рівня надання медичної допомоги новонародженим.

При наявності дихальних розладів у новонароджених, макро- і мікроскопічних змінах плацент їх матерів з TORCH-інфекціями запропоновано в комплексному лікуванні дітей призначати препарат противірусної дії альфа-2 інтерферон до клініко – лабораторного підтвердження вродженої пневмонії.

Запропоновано проводити нейросонографічне дослідження новонародженим з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями для оцінки ступеня ураження ЦНС протягом раннього неонатального періоду у закладах II–III рівня надання медичної допомоги новонародженим.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати досліджень впроваджені в практику: Чернігівської обласної дитячої лікарні, Ужгородського міського перинатального центру, Кіровоградського пологового будинку, Кіровоградського перинатального центру, дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава, Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначено мету і завдання дисертаційної роботи, вивчено клінічні особливості перебігу вроджених пневмоній у новонароджених, проведено аналіз показників, що характеризують вроджену пневмонію з застосуванням сучасних статистичних методів. Проаналізовано медичну документацію всіх обстежених дітей. Дисертантом особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано всі положення та висновки роботи. Науково обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці, виступи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації висвітлені та обговорені на: VIII конгресі педіатрів України (Київ, 2012), X конгресі педіатрів України (Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Якість і безпека медичної допомоги новонародженим» (Полтава, 2013), 75 та 76 міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Донецьк 2013, 2014), XI конгресі педіатрів України (Київ, 2015), XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» (Чернівці, 2015).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 8 наукових працях, у тому числі: 6 статей у фахових журналах, 1 деклараційний патент, 4 тези доповідей – у матеріалах з'їздів, конференцій, конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 170 сторінках тексту (137 – основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 23 таблицями, 22 рисунками, які займають 25 сторінок. Список використаної літератури налічує 306 джерел і займає 33 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконувалась у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Протокол обстеження та

лікування новонароджених схвалено комісією з медичної етики зазначеного закладу (протокол № 3 від 03.06.2011 р.).

Дизайн дисертаційного дослідження включав наступні етапи:

I етап – для підтвердження вродженої інфекції у новонароджених проведено макроскопічне, гістологічне, морфологічне та імуногістохімічне дослідження 60 плацент жінок. Протягом виконання роботи сформовані наступні групи: I група – 20 плацент від жінок з TORCH-інфекціями і вродженою пневмонією, діагностованою в подальшому в новонароджених; II група – 20 плацент від жінок з бактеріальною інфекцією і вродженою пневмонією, діагностованою у дітей постнатально; III група контролю – 20 плацент від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та здорових новонароджених.

У дослідженні плацент були використані органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи. Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином за Ван-Гізон (О. В. Волкова, 1985). Імуногістохімічний – непрямий стрептавидін-пероксидазний метод виявлення рівня експресії маркера проліферації і регенерації Ki-67 (фірма ДАКО, Данія). Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3 % розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1 % BSA, промивка в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену Ki-67 на одну годину. Промивка в PBS – буфері і нанесення вторинних антитіл. Далі - промивка в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавидин – пероксидази та інкубація протягом 30 хв., промивка і нанесення АЕС – хромоген – розчину – інкубація від 5 до 20 хвилин, до появи забарвлення, яке потрібне; розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів. Гістохімічний метод – ДНК за Фельгеном з наступним визначенням індексу апоптозу, який характеризує відносну кількість клітин з ознаками апоптозу; Шик-реакція, рас-реакція – (period acid – Schiff (PAS) reaction) – тест, який дозволяє виявити наявність глікопротеїнів, деяких полісахаридів, глікопротеїдів та ряду жирних кислот.

Морфологічне дослідження плацент проводили на підставі створеного нами протоколу плаценти, який включає дані органометричних, макроскопічних та мікроскопічних методів.

II етап – з моменту народження та протягом неонатального періоду комплексно обстежено 110 доношених новонароджених: 80 дітей з вродженою пневмонією. З них I група – 38 новонароджених з вродженою пневмонією від жінок з TORCH-інфекціями, переважно інфікованих цитомегаловірусом та вірусами герпесу звичайного 1 та 2 типів та II група – 42 дитини з вродженими пневмоніями від жінок з бактеріальною інфекцією. Групу контролю склали 30 новонароджених від здорових жінок.

Критеріями включення в дослідження були доношені новонароджені з вродженими пневмоніями. Критерії виключення – діти з вродженими вадами розвитку та вродженим (раннім неонатальним) сепсисом з поліорганною недостатністю.

У обстежених новонароджених вивчали перебіг періоду ранньої неонатальної

адаптації, проводили ультразвукове обстеження структур головного мозку. Вроджену інфекцію підтверджували на підставі морфологічних та імуногістохімічних досліджень плацент їх матерів. Вроджену пневмонію діагностували за допомогою клінічних, лабораторних та імунологічних досліджень.

Імунологічне обстеження всіх новонароджених проведено на 1–3 добу та на 15–20 добу життя. У сировотці крові визначено відносний вміст та абсолютну кількість клітин субпопуляцій лімфоцитів, концентрацію імуноглобулінів G, A, M, активність комплементу C₅, компоненти комплементу C₃, C₄, показники фагоцитарної активності нейтрофілів. Усі дослідження сироватки крові були малоінвазивні.

Визначення лімфоцитарних субпопуляцій у сировотці крові проведено за методом двокольорової проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл. Зразки цільної крові у об'ємі 50 мкл розміщували у полістиролові пробірки (Falcon, США), до зразків крові додавали реагенти моноклональних антитіл у об'ємі 10 мкл. Для визначення поверхневого фенотипу клітин використовували моноклональні антитіла (Becton Dickinson, США), мічені флуоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC) та фікоерітрином (PE). Визначення концентрації імуноглобулінів G, A, M проводили методом радіальної імунодифузії за Манчіні (Д. В. Белокриницький, В. В. Меньшиков, 1997, 1998). Концентрацію компонентів комплементу C₃ та C₄ визначали імуноферментним методом з використанням комерційних наборів (МНІЕМ ім. Г. Н. Габричевського, Росія), планшетного промивача та фотометру Multiscan-Plus (Labsystems, Швеція).

III етап – удосконалення лікування вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями з включенням в комплекс лікувальних заходів препарату противірусної дії альфа-2 інтерферон. Препарат призначався дітям згідно інструкції виробника.

З метою підтвердження ефективності запропонованого препарату було розділено групу дітей з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями на дві підгрупи: I підгрупа – 20 дітей, які отримували альфа-2 інтерферон у стандартному комплексі лікувально-профілактичних заходів, та II підгрупа – 18 новонароджених, які лікувались без препарату альфа-2 інтерферону.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням комп'ютерних програм Statistica 6 та Microsoft Excel 2010. Вірогідність різниці абсолютних величин при порівнянні досліджуваних груп оцінювалася із застосуванням критерію Стьюдента, а відносних – з використанням методу кутового перетворення Фішера. Усі обчислювальні критерії вважались статистично вірогідними при значенні рівнів значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження, їх аналіз та обговорення.

На I етапу дослідження встановлено, що у 50 % жінок з TORCH-інфекціями маса плацент мала чітку тенденцію до збільшення і складала в середньому $530,0 \pm 15,9$ г, в 25 % – спостерігалось зменшення маси плаценти, в середньому – $450,0 \pm 13,5$ г, в 25 % – не відрізнялась від аналогічного показника групи контролю.

При морфологічному дослідженні плацент жінок з TORCH-інфекціями 50 % спостережень відрізнялись вогнищевими змінами запального характеру, які проявлялися васкулітом пуповини, парієнтальним мембранітом, базальним

децидуїтом, васкулітом судин ворсин усіх калібрів, інтервілузітом та вілузітом, а також незрілістю ворсинчастого хоріона у вигляді дисоційованого розвитку котиледонів, порушенням кровообігу на фоні зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій, що в сукупності призвело до розвитку плацентарної недостатності. В 25 % досліджуваних плацент усіх жінок, інфікованих TORCH-інфекціями, макроскопічний, органометричний і гістологічний стани ворсинчастого хоріону, амніотичних оболонок і пуповини відповідали терміну гестації без ознак запалення, а у 25 % випадків відзначались додатково ознаки порушення кровообігу вогнищевого характеру.

При імуногістохімічному дослідженні структур плацентарного бар'єру в 50 % спостережень у жінок, інфікованих TORCH-інфекціями, виявлена нерівномірна інтенсивність реакції ДНК в ядрах синцитіотрофобласта, клітинах строми та децидуальної оболонки. Індекс апоптозу в цих структурах достовірно був збільшений. Нерівномірна інтенсивність реакції ДНК в структурах плацентарного бар'єра і достовірне збільшення апоптозного індексу вказують на ушкодження і порушення їх розвитку в жінок при інфікуванні TORCH-інфекціями.

Імуногістохімічне дослідження плацент жінок з TORCH-інфекціями з МКАТ до маркеру проліферації та регенерації Ki-67 виявило позитивну експресію в ядрах синцитія, клітин строми та децидуальної оболонки. В 25 % спостережень експресія була помірною 1–2 бали, в 35 % – більш 3 балів. В 60 % досліджених плацент відмічено достовірне збільшення індексу проліферації в синцитії, децидуальній оболонці та стромі ворсин у порівнянні з групою контролю. Дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Особливості імуногістохімічного маркеру проліферації і показників апоптозного індексу в децидуальній оболонці і ворсинах хоріона в жінок груп дослідження, %

Групи	Апоптозний індекс			Ki-67		
	ворсини	епітелій ворсин	децидуальна оболонка	строма ворсин	епітелій ворсин	децидуальна оболонка
I, n = 20	10–15*	10–15*	8–10*	10–20*	20–25*	8 – 15*
II, n = 20	4–8	4–10	5–10**	10–15**	10–15	-
Контроль, n = 20	2–3	4–8	6–7	5–8	5–10	4 – 5

Примітки: * – порівняння I групи та групи контролю, $p < 0,05$;

** – порівняння II групи та групи контролю, $p < 0,05$.

Виявлені зміни свідчать про те, що плацентарна недостатність при TORCH-інфекціях обумовлена продуктивними судинно-клітинними реакціями в стромі ворсин та децидуальній оболонці і є результатом дії вірусів та мікроорганізмів на всі структури плаценти.

На II етапі проводили оцінку перинатальних факторів ризику в обстежених новонароджених. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок показав, що вагітність у них перебігала зі значними ускладненнями. Частота пізніх гестозів в I групі зустрічалась в 2 рази частіше, ніж у групі контролю і складала 13,1 % проти

6,7 %. Загроза переривання вагітності діагностувалась в 47,3 % випадках у жінок I групи, а в групі контролю – 10,1 %, при $p < 0,05$. Крім того, спостерігалась висока частота хронічної фетоплацентарної недостатності в жінок, інфікованих TORCH-інфекціями – 23,6 % проти 6,7 % серед здорових ($p < 0,05$).

У матерів з TORCH-інфекціями пологи перебігали з ускладненнями: передчасний вилив навколоплодових вод складав 47,3 % проти 16,7 % у здорових жінок, при $p < 0,05$; слабкість пологової діяльності – у 18,4 %; швидкі та стрімкі пологи – 21,2 % проти 6,7 % у здорових матерів, $p < 0,05$. Серед оперативних втручань у жінок з TORCH-інфекціями в 18,4 % були перінео та епізіотомія, 21,2 % – кесарський розтин. Виявлена висока частота внутрішньоутробної гіпоксії плода та асфіксії при народженні у дітей від матерів з TORCH-інфекціями – 94 % проти 20 % групи контролю, $p < 0,05$, а здоровими народилися 5,2 % – I групи проти 80 % – групи контролю відповідно, при $p < 0,05$; в асфіксії середнього ступеня 50 %, в асфіксії тяжкого ступеня 44,7 % новонароджених I групи.

В ранньому неонатальному періоді в новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями діагностувались неонатальна жовтяниця (47,3 % проти 20 % у групі контролю, $p < 0,05$); гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (92,1 та 76,2 % I – II груп, проти 3,3 % – групи контролю, $p < 0,05$); гепатомегалія - у 50 % новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями та у 35,7 % дітей від матерів з бактеріальними інфекціями, $p < 0,05$; гастроінтестинальний синдром спостерігався у 50 % новонароджених I групи проти 47,6 % II групи ($p > 0,05$), набряковий – у 36,8 % проти 23,8 % у II групі відповідно ($p < 0,05$), геморагічний синдроми – у 7,9 % новонароджених від матерів, інфікованих TORCH-інфекціями, проти 9,5 % здорових дітей ($p > 0,05$). Синдром дихальних розладів діагностувався у 94 і 90 % дітей I та II груп відповідно. В групі контролю в поодиноких випадках (3,3 %) спостерігались дихальні порушення легкого ступеня.

Отримані дані свідчать про високу частоту ускладнень вагітності і пологів у матерів з TORCH-інфекціями, що негативно впливає на стан новонародженого та призводить до патологічного перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації.

Проведення на 1 та 5 добу життя нейросонографічного дослідження у новонароджених показало високу частоту структурних змін головного мозку в дітей з вродженими пневмоніями. Підвищення ехогенності в перивентрикулярних областях спостерігалось нами значно частіше у дітей I групи – 50 % проти 23 % II групи. Перинтравентрикулярний крововилив виявлено у 24 (63,1 %) та 13 (30,9 %) дітей в I і II групах відповідно. У 28,8 % новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями та у 9,5 % дітей від матерів з бактеріальною інфекцією діагностовані гіперехогенні включення в ділянці зорових горбів. Крім того, у 34,2 % дітей I групи та у 7,1 % – II групи виявлені множинні субependимальні кисти та кисти судинних сплетінь. Наявність гіперехогенних ділянок та ехо-включень в перивентрикулярних відділах обумовлено масивною кальцифікацією вказаних зон. Вентрикулодилатація та дилатація передніх рогів бокових шлуночків зустрічалась у 9 дітей I групи (23,7 %), у 2 (4,8 %) – в II групі. У новонароджених групи контролю дана патологія не визначалась. Таким чином, наявність гіперехогенних ділянок, ехопозитивних включень, субependимальних кист та кист судинних сплетінь поряд зі структурними змінами головного мозку доцільно вважати специфічними маркерами

внутрішньоутробного інфікування.

При імунологічному обстеженні новонароджених з вродженою пневмонією виявлено, що розвиток пневмонії в дітей розпочинався на тлі нормального кількісного розподілу основних субпопуляцій лімфоцитів і не супроводжувався суттєвими змінами у кількості клітин таких субпопуляцій. Лімфоцитоз, а також підвищення відносної і абсолютної кількості активованих Т-лімфоцитів можливо розцінювати як нормальну (фізіологічну) реакцію організму новонародженого на антигени збудника пневмонії та ознаку розвитку захисних запальних процесів. За це ж свідчать і зміни у вмісті наївних хелперів: зниження вмісту цих клітин є ознакою переходу CD4 хелперних клітин з некомпітованої (CD45RA) до компітованої форми (CD45RO) та відображає процес відповіді на антигенну стимуляцію.

Дослідження імуноглобулінів крові класів G, A, M у новонароджених з вродженою пневмонією свідчило, що з перших днів життя концентрація Ig G у них була в 1,5 рази нижче, ніж в контролі. Рівень Ig A у дітей з вродженою пневмонією суттєво не відрізнявся від такого у здорових дітей, проте цей клас імуноглобуліну виявляли значно рідше, ніж у дітей групи контролю (10 та 12 % у I – II груп проти 27 % у контролі, $p < 0,05$). Концентрація Ig M з перших днів життя визначалася суттєво підвищеною у новонароджених з вродженою пневмонією, ніж в групі контролю ($0,42 \pm 0,07$ г/л та $0,23 \pm 0,06$ г/л відповідно, $p < 0,05$). Цей клас імуноглобуліну діагностувався в 2 рази частіше у дітей I групи порівняно з групою контролю та був значно більшим у II групі (72 %) порівняно зі здоровими новонародженими.

Такі дані засвідчують, що перебіг вродженої пневмонії у новонароджених відбувався на фоні дисгамаглобулінемії, яка виражалась нестачею Ig G та підвищенням продукції Ig M. Відсутність Ig A, виявлена у значній кількості дітей з вродженою пневмонією з перших днів життя, не є ознакою первинного або вторинного імунодефіциту, оскільки синтез цього класу імуноглобуліну може розпочинатися значно пізніше, а саме – у віці 6 – 10 місяців.

З перших днів життя на початку клінічних проявів вродженої пневмонії у новонароджених відбувалась фагоцитарна дисфункція. Активність фагоцитозу, тобто відсоток клітин, що поглинають частки-мішені, була в 2 рази нижче у новонароджених з вродженою пневмонією, ніж у здорових дітей, тоді як інтенсивність фагоцитозу (ІФ) в 2,5 рази вище відносно показників групи контролю. Для абсолютної кількості нейтрофілів, що фагоцитують, змін не знайдено. Дані представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Фагоцитарна активність у периферичній крові новонароджених обстежених груп з перших днів життя (на початку захворювання), $M \pm m$

Показники	Групи		
	I (n = 38)	II (n = 42)	Контроль (n = 30)
Активність фагоцитозу, %	$25,3 \pm 6,7^*$	$22,7 \pm 8,4^*$	$48,9 \pm 6,5$
Абсолютна кількість фагоцитуючих клітин, $\times 10^9$ /л	$4,8 \pm 0,5^*$	$6,3 \pm 0,9^*$	$5,7 \pm 0,8$
Інтенсивність фагоцитозу, г/л	$8,2 \pm 1,1^*$	$7,4 \pm 0,9^*$	$3,6 \pm 0,9$

Примітка. * – порівняння з групою контролю, $p < 0,05$.

Підвищення ІФ в цей період спрямовано на компенсацію недостатньої фагоцитарної функції, проте така компенсація не є результативною, оскільки підвищення ІФ та зниження його активності найчастіше засвідчує незавершеність процесу фагоцитозу, за якого фагоцити не знешкоджують патоген, а сприяють його розповсюдженню організмом.

У новонароджених з вродженою пневмонією проводили визначення двох білків системи комплементу: С3, який є ключовим компонентом класичного шляху активації комплементу, С4 – компонент альтернативного шляху та загальну активність комплементу за 50 % – вим лізисом – СН50. З перших днів життя у дітей І групи в сироватці крові концентрація С3 не відрізнялась від групи контролю ($0,62 \pm 0,14$ г/л та $0,67 \pm 0,12$ г/л відповідно, $p > 0,05$) при зниженому рівні С4 ($0,11 \pm 0,05$ г/л та $0,26 \pm 0,07$ г/л відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, розвиток вродженої пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями розпочинався на тлі комплементарної гіпофункції, яка виражалася у нестачі С4 компонента та зниженні функціональної активності комплементу за рахунок недостатності альтернативного шляху активації.

З перших днів життя рівень ФНПа у новонароджених з вродженою пневмонією в 1,5 рази перевищував показник у групі контролю. Концентрація прозапального інтерлейкіну ІЛ-1 β в сироватці крові у дітей І та ІІ груп практично не відрізнялася від здорових новонароджених. Дані представлені в таблиці 3.

Підвищення синтезу ФНПа у дітей з вродженими пневмоніями з перших днів життя відповідав антигенній стимуляції і характеризував розвиток захисних запальних реакцій, що є природнім для інфекційного захворювання. Відсутність підйому рівня ІЛ-1 β у цей період не може бути розцінено як недостатність вродженого імунітету, оскільки підвищення його продукції може відбуватися на тлі перебігу вродженої пневмонії у більш пізній період.

Таблиця 3

Показники ФНПа та ІЛ-1 β у периферичній крові обстежених новонароджених на 1–3 сутки життя, $M \pm m$

Показники	Групи		
	I (n = 38)	II (n = 42)	Контроль (n = 30)
ФНПа, пкг / мл	$281,9 \pm 40,1^*$	$295,9 \pm 36,9^*$	$186,5 \pm 37,2$
ІЛ-1 β , пкг / мл	$606,6 \pm 61,4$	$644,2 \pm 70,3$	$524,3 \pm 52,7$

Примітка. * – порівняння з групою контролю, $p < 0,05$.

Виявлено, що у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями розвиток вродженої пневмонії починався при відсутності суттєвих порушень у провідних ланках імунної системи, проте перебігав на тлі часткового імунного дисбалансу у дитини.

Таким чином, в якості додаткових критеріїв ранньої діагностики вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями вважаємо доцільним

використовувати морфологічні та імуногістохімічні зміни плаценти (маркер проліферації та регенерації Ki-67 і показники апоптозного індексу); у дітей в сироватці крові на 1–3 добу життя визначати показники клітинного імунітету ($CD3^+DR^+$, $CD4^+45RA^+$), активності та інтенсивності фагоцитозу, а також рівень ФНПа.

На III етапі дослідження проводилося обґрунтування та визначення ефективності використання в комплексі лікувальних заходів препарату противірусної дії – рекомбінантного людського альфа-2 інтерферону.

Враховуючи наявність ознак хронізації запального процесу з внутрішньоутробного періоду, порушення клітинного та гуморального ланок імунної системи в новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями, вважаємо доцільним включення з перших днів життя в комплекс лікувальних заходів препарат противірусної дії – рекомбінантний людський альфа-2 інтерферон.

На тлі лікування альфа-2 інтерфероном у новонароджених з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями визначалась позитивна динаміка клінічного стану з більш швидкою регресією (в 1,5–2 рази) дихальних розладів, жовтяниці, гастроінтестинального синдрому відносно дітей, які не отримували препарат альфа-2 інтерферон.

При аналізі імунологічних даних після одужання на 15–20 добу життя в новонароджених, які отримали традиційне лікування (II підгрупа), було виявлено, що стан лімфоцитарних субпопуляцій частково нормалізувався, відновлювалася до значень групи контролю абсолютна кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів. Проте відносний вміст цих клітин залишався зниженим так само, як і в розпал вродженої пневмонії. Також у цій підгрупі зберігалось підвищення вмісту HLA-DR – позитивних активованих Т-лімфоцитів і підвищувалася відносна і абсолютна кількість природних кілерів. У I підгрупі з запропонованим нами лікуванням у періоді одужання знаходили майже повну нормалізацію стану лімфоцитарних субпопуляцій. Дані представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Відносний вміст та абсолютна кількість клітин лімфоцитарних субпопуляцій у периферичній крові новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями на 15–20 добу життя залежно від типу лікування, $M \pm m$

Показники	Підгрупи					
	I (n = 20)		II (n = 18)		Контроль (n = 30)	
	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$
$CD3^+$	$66,1 \pm 2,9$	$3,8 \pm 1,1$	$60,3 \pm 3,6^*$	$3,3 \pm 0,8$	$72,9 \pm 5,2$	$4,6 \pm 0,8$
$CD3^+DR^+$	$7,0 \pm 1,0^*$	$0,2 \pm 0,05$	$6,8 \pm 1,0^*$	$0,2 \pm 0,03$	$4,4 \pm 0,9$	$0,3 \pm 0,1$
$CD3^+4^+$	$47,5 \pm 3,7$	$2,9 \pm 0,6$	$40,7 \pm 3,7^*$	$2,4 \pm 0,6$	$52,3 \pm 4,5$	$3,5 \pm 0,7$
$CD4^+45RA^+$	$58,8 \pm 5,5$	$2,0 \pm 0,4$	$57,4 \pm 6,4$	$1,9 \pm 0,7$	$68,7 \pm 6,1$	$2,3 \pm 0,5$
$CD3^+8^+$	$19,6 \pm 4,3$	$1,2 \pm 0,6$	$21,8 \pm 4,0$	$1,0 \pm 0,7$	$16,7 \pm 3,8$	$1,1 \pm 0,6$
$CD19^+$	$19,4 \pm 2,6$	$1,0 \pm 0,6$	$18,2 \pm 2,8$	$0,9 \pm 0,4$	$16,0 \pm 3,2$	$1,1 \pm 0,4$

CD3 ⁻ 16/56 ⁺	15,1 ± 2,1	0,8 ± 0,4	21,3 ± 1,7*	1,3 ± 0,4*	10,2 ± 1,2	0,5 ± 0,3
-------------------------------------	------------	-----------	-------------	------------	------------	-----------

Примітка. * – порівняння з групою контролю, $p < 0,05$.

Таким чином, застосування традиційного лікування після одужання в новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями спостерігалися значні зрушення в стані лімфоцитарних субпопуляцій. А саме, дисбаланс основних лімфоцитарних субпопуляцій, який полягає у нестачі Т-лімфоцитів та Т-хелперів і зростанні кількості природніх кілерів. Такі дані свідчать, що у період одужання в новонароджених формується частковий, клінічно незначно виражений клітинний імунодефіцит, що підвищує ризик хронізації захворювання або його рецидиву. Включення в схему лікування препарату противірусної дії рекомбінантного людського альфа-2 інтерферону сприяє практично повній нормалізації кількісних показників клітинного імунітету, включаючи відновлення до норми вмісту Т-лімфоцитів і Т-хелперів, що є вкрай важливим для дітей у періоді одужання.

Визначення імуноглобулінів в динаміці показало, що значення IgG, A, M у періоді одужання в обох підгрупах не відрізнялися від контролю. За обох схем лікування в новонароджених з вродженими пневмоніями діагностувався знижений рівень Ig A ($0,11 \pm 0,08$ г/л та $0,12 \pm 0,08$ г/л відповідно, $p > 0,05$). Рівні IgG у дітей I та II підгруп відрізнялися – $4,65 \pm 0,85$ г/л та $6,46 \pm 0,67$ г/л відповідно, $p < 0,05$.

Таким чином, у періоді одужання в новонароджених, які отримали традиційне лікування, мала місце гіпоIgG A та G ($0,11 \pm 0,08$ г/л та $4,65 \pm 0,85$ г/л відповідно, $p < 0,05$), що у сукупності з даними про зниження Т-лімфоцитів і Т-хелперів підтверджує наявність гіпоімунного стану, який формується внаслідок вродженої пневмонії. Призначення в схемі лікування рекомбінантного людського альфа-2 інтерферону значною мірою сприяє найбільш повному відновленню імунітету до норми: серед вищезначених порушень у дітей, що отримали запропоноване лікування, знаходили лише гіпоIg A.

Період одужання характеризувався нормалізацією ІФ. Цей показник знижувався в динаміці захворювання і вірогідно не відрізнявся в обох підгрупах ($4,0 \pm 1,2$ г/л та $4,6 \pm 1,0$ г/л відповідно, $p > 0,05$). Проте активність фагоцитозу залишалася значно низькою ($32,3 \pm 5,2$ г/л та $30,7 \pm 4,4$ г/л відповідно, $p < 0,05$). Однак у підгрупі, яка отримала традиційне лікування, зниження активності фагоцитозу супроводжувалася нестачею абсолютної кількості фагоцитуючих клітин крові, в той час як при застосуванні альфа-2 інтерферону вміст фагоцитів у крові відновлювався до норми ($3,6 \pm 0,8$ г/л та $4,8 \pm 1,0$ г/л відповідно, $p < 0,05$).

Концентрація С4 нормалізувалась як при традиційному, так і при запропонованому лікуванні ($0,18 \pm 0,08$ г/л та $0,22 \pm 0,09$ г/л відповідно, $p > 0,05$). В динаміці дослідження в активності комплементу СН50 спостерігалися зміни протилежного характеру, відзначалося незначне його підвищення в обох підгрупах ($51,12 \pm 6,17$ г/л при традиційному лікуванні та $47,29 \pm 5,26$ г/л – при запропонованому, $p > 0,05$). В періоді одужання у новонароджених формувалась комплементарна дисфункція, яка полягає у значному зростанні активності комплементу. Характер лікування не впливав на порушення в системі комплементу.

При традиційному та запропонованому лікуванні рівні ФНПа ($149,9 \pm 33,2$ г/л та $166,9 \pm 24,8$ г/л відповідно, $p > 0,05$) та ІЛ-1 β ($436,8 \pm 47,5$ та $537,1 \pm 43,3$ г/л відповідно, $p > 0,05$) не залежали від лікування в обох підгрупах. Такі зміни є природними і відповідають зниженню активності запального процесу у періоді одужання.

Таким чином, після одужання у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями формується частковий імунодефіцит, який полягає у кількісній нестачі Т-лімфоцитів і Т-хелперів, зниженні рівні Ig G і Ig A та функціональній недостатності фагоцитів у сироватці крові. Зберігається протизапальний характер імунологічних порушень, які засвідчують підвищення вмісту активованих Т-лімфоцитів та активності комплементу. Означені порушення сприяють розвитку хронізації захворювання.

Застосування в комплексній терапії препарату рекомбінантного людського альфа-2 інтерферону сприяє нормалізації клінічного стану новонароджених, позитивній динаміці показників клітинного та гуморального ланок імунітету протягом першого місяця життя за рахунок нейтралізації збудника, імуномодуючого ефекту та підвищення резистентності організму. Після такого лікування у дітей були відсутні порушення в стані субпопуляцій лімфоцитів, не відбувалося зниження концентрації Ig G і абсолютної кількості клітин крові, що фагоцитують.

Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати розроблений комплекс діагностичних критеріїв та лікувально-профілактичних заходів для новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями для впровадження в практику роботи акушерських, неонатологічних та дитячих відділень II–III рівня надання медичної допомоги новонародженим.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації розв'язано актуальне завдання неонатології – підвищення ефективності медичної допомоги новонародженим з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями шляхом удосконалення ранньої діагностики захворювання, комплексів лікувально – профілактичних заходів на основі вивчення особливостей неонатальної адаптації, стану плацентарного бар'єру та імунологічної реактивності новонароджених з вродженими пневмоніями.

2. Серед факторів ризику, що детермінують при вроджених пневмоніях у доношених новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями, пріоритетними були частота пізніх гестозів (13,1 проти 6,7 % у групі контролю, при $p < 0,05$), загроза переривання вагітності (практично в 4 частіше в жінок I групи в порівнянні з групою контролю), частота хронічної фетоплацентарної недостатності (23,6 проти 6,7 % серед здорових жінок, при $p < 0,05$). Ускладнення в пологах у матерів, інфікованих TORCH-інфекціями: передчасний вилив навколоплодових вод – 47,3 проти 16,7 % у здорових жінок, при $p < 0,05$; слабкість пологової діяльності – у 18,4 %; швидкі та стрімкі пологи – 21,2 проти 6,7 % у здорових матерів, $p < 0,05$.

3. У новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з

TORCH-інфекціями в порівнянні зі здоровими новонародженими діагностовані наступні порушення стану при народженні: 94,8 % дітей народжувалися в стані асфіксії, з них 50 % – помірного, 44,8 % – тяжкого ступенів; у 34,2 % – мала вага до строку гестації; постнатально – у 94 % відзначались дихальні, у 92 % – неврологічні порушення, у 50 % – гастроінтестинальний, у 7,9 % – геморагічний синдроми, 42,1 % – жовтяниця новонароджених.

4. При мікро- та макроскопічному дослідженні плацент від матерів з TORCH-інфекціями виявлені значні зміни: збільшення маси плаценти (50 %), потовщення пуповини (75 %), помірний набряк вартонових драглів (75 %), васкуліти (30 %), набряк амніотичних оболонок (30 %), запальна інфільтрація в децидуальній оболонці (25 %), хоріонічній пластинці (35 %), міжворсинчатому просторі (30 %), стромі ворсин (25 %), судинах (30 %); порушення кровообігу та дистрофічні зміни в децидуальній оболонці (50 %); розповсюдження кальцифікатів (30 %) в крайовій і парацентральній зонах плаценти.

5. При гістохімічному дослідженні структур плацентарного бар'єру в жінок, інфікованих TORCH-інфекціями, в 50 % спостережень виявлена нерівномірна інтенсивність реакції ДНК в ядрах синцитіотрофобласта, клітинах стромі та децидуальної оболонки, індекс апоптозу в цих структурах достовірно збільшений. В плацентах матерів з TORCH-інфекціями імуногістохімічно доведено підвищення рівня експресії проліферативного маркера Ki-67, достовірне збільшення показника проліферативного індексу в 4 та 5 разів відповідно. В 60 % плацент відмічено достовірне збільшення індексу проліферації в синцитії, децидуальній оболонці і стромі ворсин, у порівнянні з групою контролю – в 2 рази.

6. З перших днів життя розвиток пневмонії у новонароджених дітей від матерів з TORCH-інфекціями відбувався на несприятливому імунологічному фоні, який можна охарактеризувати як гіпоімунний стан, та перебігав на тлі зниження Ig G в 1,5 рази, підвищення вмісту CD3HLA-DR активованих Т-лімфоцитів на 63 %, зниження кількості CD4CD45RA наївних Т-хелперів на 34 %, підвищення синтезу Ig M і ФНПа на 82 % та 51 % відповідно. Крім того, відзначено пригнічення поглинальної активності нейтрофілів крові (активність фагоцитозу знижено до $25,3 \pm 6,7$, ІФ підвищено до $8,2 \pm 1,1$), функціональної недостатності активності комплементу з частковим дефіцитом С4 компоненту (до $0,11 \pm 0,05$ г/л).

7. У період одужання вродженої пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями на 15–20 добу життя формувався частковий імунодефіцит незалежно від типу обраного лікування відзначались нормалізація ІФ (до $4,0 \pm 1,2$ г/л та $4,6 \pm 1,0$ г/л відповідно, $p > 0,05$), С4 ($0,18 \pm 0,08$ г/л та $0,22 \pm 0,09$ г/л відповідно, $p > 0,05$), залишалася значно низькою активність фагоцитозу ($32,3 \pm 5,2$ г/л та $30,7 \pm 4,4$ г/л відповідно, $p < 0,05$), відзначалося незначне підвищення активності комплементу СН50 (до $51,12 \pm 6,17$ г/л та $47,29 \pm 5,26$ г/л, $p > 0,05$) в обох підгрупах. Рівні ФНПа ($149,9 \pm 33,2$ г/л та $166,9 \pm 24,8$ г/л відповідно, $p > 0,05$) та ІЛ-1 β ($436,8 \pm 47,5$ та $537,1 \pm 43,3$ г/л відповідно, $p > 0,05$) не залежали від лікування в обох підгрупах.

8. При нейросонографічному дослідженні головного мозку в новонароджених з вродженою пневмонією від матерів з TORCH-інфекціями в

порівнянні з дітьми від матерів з бактеріальною інфекцією відзначалися підвищення ехогенності в перивентрикулярних областях (50 проти 23 %%), перинтравентрикулярний крововилив (63,1 проти 30,9 %%), гіперехогенні вклучення в ділянці зорових горбів (28,8 проти 9,5 %%), множинні субепендимальні кисти та кисти судинних сплетінь (34,2 проти 7,1 %%), вентрикулодилатація та дилатація передніх рогів бокових шлуночків (23,7 проти 4,8 %%) при $p < 0,05$.

9. Додатковими критеріями ранньої діагностики вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями доцільно вважати в плаценті – підвищення маркерів проліферації та регенерації Ki-67 (експресія від 3-х балів) і апоптозного індексу (до 10–15 %), у дітей – в сироватці крові на 1–3 добу життя підвищення показників клітинного імунітету $CD3^+DR^+$ до $7,2 \pm 1,0$ % та $0,4 \pm 0,2 \times 10^9$ /л, $CD4^+45RA^+$ до $45,3 \pm 4,9$ % та $2,4 \pm 0,8 \times 10^9$ /л, зниження активності та підвищення ІФ до $25,3 \pm 6,7$ та $8,2 \pm 1,1$ відповідно, зниження рівнів С4 до $0,11 \pm 0,05$ г/л, підвищення рівню ФНПа до $281,9 \pm 40,1$ пкг / мл, підвищення специфічних Іg М до $0,42 \pm 0,07$ г/л у сироватці крові.

10. Комплекс лікувальних заходів вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями із застосуванням препарату рекомбінантного людського альфа-2 інтерферону сприяє в 1,5–2 рази більш швидкої регресії клінічних синдромів, нормалізації імунологічних показників протягом першого місяця життя (відновлення до норми вмісту фагоцитів у крові (до $3,6 \pm 0,8$ г/л та $4,8 \pm 1,0$ г/л відповідно, $p < 0,05$), Т-лімфоцитів і Т-хелперів), що надає можливість рекомендувати їх для впровадження у практичну діяльність лікарів неонатологів та педіатрів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При наявності TORCH-інфекцій у жінок рекомендується проводити морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти з визначенням маркера проліферації та регенерації Ki-67 і показників апоптозного індексу. При підвищенні рівня експресії проліферативного маркера Ki-67, достовірному збільшенню показника проліферативного індексу в 4 та 5 разів відповідно, слід віднести дитину до групи ризику розвитку вродженої пневмонії.

2. Для ранньої діагностики вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями доцільно досліджувати в сироватці крові на 1–3 добу життя $CD3^+DR^+$ (підвищення до $7,2 \pm 1,0$ % та $0,4 \pm 0,2 \times 10^9$ /л), $CD4^+45RA^+$ (підвищення до $45,3 \pm 4,9$ % та $2,4 \pm 0,8 \times 10^9$ /л), активність фагоцитозу (зниження до $25,3 \pm 6,7$), інтенсивність фагоцитозу (підвищення до $8,2 \pm 1,1$), рівні С4 (зниження до $0,11 \pm 0,05$ г/л), ФНПа (підвищення до $281,9 \pm 40,1$ пкг/мл), специфічні Іg М (підвищення до $0,42 \pm 0,07$ г/л).

3. Усім новонародженим від матерів з TORCH-інфекціями проводити нейросонографічне обстеження за схемою: 1 день життя, далі через кожні 7 днів, перед випискою, після виписки через 1 місяць та 3 місяці.

4. При лікуванні вродженої пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями до традиційної терапії, означеною протоколами, застосовувати неспецифічний противірусний препарат альфа-2 інтерферон по 150 000 2 рази на

добу 5 днів. Після виписки з стаціонару продовжити застосування альфа-2 інтерферону по 150 000 1 раз на добу протягом 5 днів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Клінічна характеристика та особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації при вродженій пневмонії у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями / Т. К. Знаменська, О. О. Лошак, Т. В. Дзядик, Т. М. Килимник, Ю. С. Пятчанін // Современная педиатрия. – 2015 – № 8 (72). – С. 74–77. *Клінічне обстеження новонароджених та статистична обробка даних.*

2. Особенности структурных изменений головного мозга и мозгового кровотока у новорожденных с внутриутробной инфекцией / Т. К. Знаменская, О. О. Лошак, А. А. Писарев, Т. В. Дзядык, А. В. Калиновский // Вестник хирургии Армении. – 2014. – № 1 (83). – С. 115–123. *Клінічне обстеження новонароджених.*

3. Новые возможности ранней диагностики внутриутробной инфекции у новорожденных с врожденной пневмонией от матерей с TORCH-инфекциями / Т. К. Знаменская, О. О. Лошак, Т. В. Дзядык, И. И. Новик // Репродуктивное здоровье. – 2016. – № 1, т. 6. – С. 102–107. *Збір матеріалу, узагальнення і аналіз результатів.*

4. Реактивність імунної системи новонароджених, хворих на вроджену пневмонію, як клінічний критерій в динаміці захворювання. / Т. К. Знаменська, Т. М. Килимник, А. О. Писарев, О. А. Пояркова, Т. В. Дзядик // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 1 (53). – С. 58–67. *Узагальнення і аналіз результатів.*

5. Сучасний погляд на вроджені пневмонії в новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, Т. В. Дзядик, Т. М. Килимник, О. В. Калиновський // Перинатология і педиатрія. – 2013. – № 3 (55). – С. 39–42. *Проведено збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка до друку.*

6. Сучасний погляд на проблему профілактики анемії у недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусною мікст-інфекцією / О. О. Лошак, І. І. Новик, О. В. Каліновський, Т. В. Дзядик // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. IV, № 3 (13). – С. 150–152. *Клінічне обстеження дітей.*

7. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів / Т. К. Знаменська, Р. І. Жданович, Т. М. Килимник, А. О. Журавель, Т. М. Луценко, Т. В. Дзядик // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 2. – С. 118–120. *Узагальнення і аналіз результатів.*

8. Патент на корисну модель № 91978. Спосіб лікування вроджених пневмоній у доношених новонароджених дітей / Т. К. Знаменська, Л. І. Шевченко, Т. М. Килимник, О. П. Чабан, Т. В. Дзядик, О. В. Калиновський, А. О. Писарев. – № u 2014 01492 ; заявл. 17.02.14 ; опубл. 25.07.14, Бюл. № 14. *Обґрунтування методології дослідження.*

АНОТАЦІЯ

Дзядик Т. В. Перебіг, діагностика та лікування вроджених пневмоній у

новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – ДУ «Інститут ПАГ НАМН України», Київ, 2018.

В роботі доповнені перинатальні фактори ризику, уточнені особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації, стан клітинного та гуморального ланок імунітету дітей з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями при народженні та в динаміці захворювання.

При мікро- і макроскопічному дослідженні плацент жінок з TORCH-інфекціями виявлені зміни, які проявляються збільшенням маси плаценти (50 %), потовщенням пуповини (75 %), помірним набряком вартонових драглів (75 %), васкулітом (30 %), набряком амніотичних оболонок (30 %), запальною інфільтрацією в децидуальній оболонці (25 %), хоріонічній платівці (35 %), міжворсинчатому просторі (30 %), стромі ворсин (25 %), судинах (30 %); порушенням кровообігу і дистрофічними змінами в децидуальній оболонці (50 %); поширенням кальцифікатів (30 %) в крайовій і в парацентральної зонах плаценти.

Імуногістохімічно доведено збільшення рівня експресії проліферативного маркера Ki-67, показника проліферативного індексу в новонароджених від матерів з TORCH і бактеріальними інфекціями в 4 і 5 разів відповідно. У 60 % плацент відзначено підвищення індексу проліферації в синцитії, децидуальній оболонці та стромі ворсин в порівнянні з групою контролю в 2 рази.

Дисертантом виявлена наявність гіперехогенних ділянок, субependимальних кіст, ехопозитивних включень і кіст судинних сплетінь при нейросонографії структур головного мозку в дітей від матерів з TORCH-інфекціями, що доцільно вважати специфічними маркерами внутрішньоутробного інфікування.

Удосконалена рання діагностика вроджених пневмоній у новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями: необхідно визначення імуногістохімічних маркерів – індекса апоптозу, проліферації та регенерації Ki-67 в плацентах жінок з TORCH-інфекціями, далі – в новонароджених групи ризику дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів крові, С4 компоненту системи компліменту, CD3HLA-DR і CD4CD45RA Т-лімфоцитів, Ig M та прозапальний імуноцитокін ФНПа.

Вперше науково обґрунтована доцільність застосування препарату противірусної дії альфа-2 інтерферон в комплексному лікуванні новонароджених з вродженими пневмоніями від матерів з TORCH-інфекціями.

Ключові слова: плацента, новонароджений, вроджена пневмонія, діагностика, лікування.

АННОТАЦІЯ

Дзядык Т. В. Течение, диагностика и лечение врожденных пневмоний у новорожденных от матерей с TORCH-инфекциями. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2018.

В работе дополнены перинатальные факторы риска, уточнены особенности

течения ранней неонатальной адаптации, состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с врожденными пневмониями от матерей с TORCH-инфекциями при рождении и в динамике заболевания.

При микро- и макроскопическом исследовании плацент женщин с TORCH-инфекциями выявлены значительные изменения, проявляющиеся увеличением массы плаценты (50 %), утолщением пуповины (75 %), умеренным отеком вартонова студня (75 %), васкулитом (30 %), отеком амниотических оболочек (30 %), воспалительной инфильтрацией в децидуальной оболочке (25 %), хорионической пластинке (35 %), межворсинчатом пространстве (30 %), стромах ворсин (25 %), сосудах (30 %); нарушением кровообращения и дистрофическими изменениями в децидуальной оболочке (50 %); распространением кальцификатов (30 %) в краевой и в парацентральных зонах плацент. Иммуногистохимически доказано увеличение уровней экспрессии пролиферативного маркера Ki-67, показателя пролиферативного индекса у новорожденных от матерей с TORCH и бактериальными инфекциями в 4 и в 5 раз соответственно. В 60 % исследованных плацент отмечено достоверное повышение индекса пролиферации в синцитии, децидуальной оболочке и стромах ворсин по сравнению с группой контроля в 2 раза.

Диссертантом выявлено наличие гиперэхогенных участков, субependимальных кист, эхопозитивных включений и кист сосудистых сплетений при нейросонографии структур головного мозга детей от матерей с TORCH-инфекциями, которые целесообразно считать специфическими маркерами внутриутробного инфицирования.

Усовершенствована ранняя диагностика врожденных пневмоний у новорожденных от матерей с TORCH-инфекциями: целесообразно определение иммуногистохимических маркеров – индекса апоптоза, пролиферации и регенерации Ki-67 в плацентах женщин с TORCH-инфекциями, а у детей – исследование фагоцитарной активности нейтрофилов крови, C4 компонента системы комплемента, CD3HLA-DR и CD4CD45RA Т-лимфоцитов, Ig M и ФНО α .

Уточнены данные состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у новорожденных с врожденными пневмониями от матерей с TORCH-инфекциями. Доказано, что развитие врожденной пневмонии у них происходит на фоне гипоиммунного состояния, что выражается недостаточностью Ig G, угнетением поглощающей активности нейтрофилов, функциональной незрелостью активности комплемента, дефицитом C4 компонента в сыворотке крови. В этот период развиваются воспалительные иммунные реакции, которые проявляются повышением уровня CD3HLA-DR активированных Т-лимфоцитов (на 63 %), снижением количества CD4CD45RA наивных Т-хелперов (на 34 %), усилением синтеза Ig M и ФНО α на 82 % и 51 % соответственно.

В периоде выздоровления у новорожденных формируется частичный иммунодефицит с количественным недостатком Т-лимфоцитов и Т-хелперов, снижением уровня Ig G, А и функциональной недостаточностью фагоцитов в сыворотке крови, что повышает риск хронизации заболевания и реинфекции.

Впервые в работе научно обоснована целесообразность использования препарата противовирусного действия альфа-2 интерферона в комплексном лечении

новорожденных с врожденными пневмониями от матерей с TORCH-инфекциями.

Ключевые слова: плацента, новорожденный, врожденная пневмония, диагностика, лечение.

SUMMARY

Dziadyk T. V. The course, diagnosis and treatment of congenital pneumonia in newborns from mothers with TORCH-infections. – The manuscript rights.

Dissertation for the scientific degree candidates of Medical Sciences in specialty 14.01.10 – pediatrics. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The work is supplemented with the data of perinatal risk factors, features of the course of early neonatal adaptation, the status of the cellular and humoral components of the immunity at birth and in the course of the disease in the newborns with congenital pneumonia from mothers with TORCH-infections.

In micro- and macroscopic studies of women placenta with TORCH infections, significant changes were observed, manifested by an increase in the placenta mass (50 %), thickening of the umbilical cord (75 %), moderate edema of varton jelly (75 %), vasculitis (30 %), edema of amniotic shells (30 %) inflammatory infiltration in the decidua (25 %), chorionic plate (35 %), intervorsed space (30 %), stroma of villi (25 %), vessels (30 %); impaired blood circulation and dystrophic changes in the decidua (50 %); the spread of calcifications (30 %) in the marginal and in the paracentral zones of the placenta.

Immunohistochemistry showed an increase in the expression level of the proliferative marker Ki-67, a significant increase in the index of the proliferative index in newborns from mothers with TORCH infections and bacterial infections in 4 and 5 times, respectively. In 60 % of the placenta, a significant increase in the proliferation index in syncytium, the decidual membrane and the stroma of the villi was observed, compared with the control group by a factor of 2.

According to the neurosonography examination there were found features of the brain structures in newborns from mothers with TORCH-infections. There were revealed specific markers of intrauterine infections such as the presence of subependymal cysts and vascular plexus cysts in the brain.

To improve early diagnostics of congenital pneumonia in newborns from mothers with TORCH infections, it is expedient to determine the immunohistochemical markers – the index of apoptosis, proliferation and regeneration of Ki-67 in the placenta of mothers with TORCH infections, then in the newborns of the risk group – the study of phagocytic activity of blood neutrophils, C4 component of the system of compliment, CD3HLA-DR and CD4CD45RA T-lymphocytes, Ig M and proinflammatory immunocytokines – FNP α .

For the first time it is scientifically substantiated the expediency of usage of the antiviral drug interferon alpha 2 in the complex treatment of the newborns with congenital pneumonia from mothers with TORCH-infections.

Keywords: placenta, newborn, congenital pneumonia, diagnosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

TORCH	- токсоплазмоз (Т – toxoplasmosis), краснуха (R – rubella), цитомегаловірусна (С – cytomegalia), герпетична (H – herpes simplex) інфекції. Літера «О» (від. англ. <i>others</i> – інші)
ДНК	- дезоксинуклеїнова кислота
МКАТ	- моноклональні антитіла
Ki-67	- маркер проліферації та регенерації
Ig A, M, G	- імуноглобулін А, М, G
CD3 ⁺	- Т-лімфоцити
CD19 ⁺	- В-лімфоцити
CD3 ⁺ 4 ⁺	- Т-хелпери
CD4 ⁺ 45RA ⁺	- некомітовані (наївні) Т-хелпери
CD3 ⁺ 8 ⁺	- Т-цитотоксичні лімфоцити
CD3 ⁻ 16/56 ⁺	- природні кілери (ПК)
CD3 ⁺ DR ⁺	- активовані Т-лімфоцити
C3	- класичний шлях активації комплекменту
C4	- альтернативний шлях активації комплекменту
CH50	- активність комплекменту за 50 %-вим лізисом
IФ	- інтенсивність фагоцитозу
ІЛ-1β	- інтерлейкін 1β
ФНПа	- фактор некрозу пухлин