

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУНІТЕТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

ЖДАНОВИЧ Р.І.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,  
Київ, Україна

*Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом патологічних станів, обумовлених надмірною реакцією або недостатністю відповіді на агресію, які визначають як імунно-патологічні процеси. Зокрема, останнім часом обговорюється роль імунної системи у пошкодженні головного мозку. Мета дослідження – визначити особливості стану імунітету у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією залежно від виявлених порушень ЦНС. Матеріал і методи досліджень. 90 дітей від матерів з герпесвірусною інфекцією з ознаками внутрішньоутробного інфікування - основна група, яка розподілена на 2 підгрупи: 1-ша – 35 дітей з ознаками порушення мозкових структур, які виявлялись при НСГ-обстеженні, 2-га – 55 дітей, у яких не виявлено таких ознак. Досліджували клітинну ланку імунітету (субпопуляції Т- і В-лімфоцитів у крові) та цитокіновий профіль (рівні інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 у сироватці крові). Результати досліджень. Проведений аналіз імунного статусу у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням та порушеннями ЦНС дозволив виявити гіперімунну імунну відповідь (підвищення вмісту натуральних кілерів, співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, рівнів прозапальних цитокінів). Висновок. Пошкоджуючий вплив гіперімунних реакцій, токсична дія антигенів є однією з патогенетичних ланок розвитку перивентрикулолярної лейкомоляції (внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єру), що призводить до високої частоти порушень ЦНС.*

**Ключові слова:** новонароджений, герпесвірусна інфекція, порушення ЦНС, імунна відповідь.

Проблема внутрішньоутробного інфікування і внутрішньоутробної інфекції плода (ВУІ) є однією з провідних в акушерській практиці та перинатології у зв'язку з високим рівнем інфікування вагітних, небезпекою порушення розвитку плоду та народження хворої дитини. Наявність інфекції у матері є фактором ризику ВУІ плоду, але не завжди означає його захворювання [1].

Під внутрішньоутробним інфікуванням розуміють процес внутрішньоутробного проникнення мікроорганізмів до плода, у якому відсутні ознаки інфекційної хвороби плода. Як правило, інфекційний процес торкається плаценти, в якій розвиваються плацентит, хоріоамніоніт і т.д. [2].

Можливий спектр збудників внутрішньоутробної інфекції дуже різноманітний і широкий. Це бактерії (грампозитивні та грамнегативні, аеробні та анаеробні, внутрішньоклітинні мікроорганізми - мікоплазми, хламідії), гриби, найпростіші, віруси. Найчастіше спостерігається

поєднання збудників - бактеріально-вірусна змішана інфекція.

Два з найпоширеніших вірусів людини в усьому світі – це вірус простого герпесу типу 1 і типу 2 (ВПГ-1 і ВПГ-2, відповідно) з рівнями поширеності в усьому світі приблизно 67% і 13% відповідно. Для ВПГ1 і 2 типу характерні короткий цикл репродукції з цитопатичним ефектом у клітинах інфікованих культур та патогенність для більшості господарів. Зазвичай ці збудники персистують у центральній нервовій системі, підтримуючи латентну інфекцію, яка нерідко проявляється як періодично рецидивуюче захворювання [3, 4].

Останнім часом все більший інтерес у фахівців з різних галузей практичної охорони здоров'я та медичної науки викликає проблема безсимптомної активації латентних інфекцій, найбільш небезпечний стан у період вагітності. Відомо, що серед вагітних переважають атипіві

форми перебігу вірусної інфекції, котрим характерно виділення вірусу за відсутності клінічно виражених симптомів. Хронічні форми ГВІ рідко призводять до вад розвитку плода в порівнянні з гострими (первинними) формами перебігу інфекції, але частота патології вагітності (невиношування, плацентарна недостатність) корелює з такою при гострих формах ГВІ [16].

Вплив інфекцій і запальних процесів під час вагітності на мозок плода, що розвивається, залишається не повністю визначеним із важливими клінічними та дослідницькими прогалинами. Накопичені докази того, що пренатальний вплив різноманітних вірусних і бактеріальних інфекцій — або просто запалення — може непомітно змінити розвиток мозку плода, що призведе до нейропсихіатричних наслідків для дитини в подальшому житті. Як інфекції під час вагітності, так і запалення можуть призвести до прямого пошкодження нейронів і нервових клітин-попередників або до непрямого пошкодження через активацію мікроглії та астроцитів, що може спровокувати вироблення цитокінів і окислювальний стрес [5].

Імунна система, яка в нормі приймає участь у підтримці гомеостазу, може бути пусковим механізмом патологічних станів, обумовлених надмірною реакцією або недостатністю відповіді не агресією, які визначають як імунопатологічні процеси. Зокрема, останнім часом обговорюється роль імунної системи у пошкодженні головного мозку [6, 7].

Поява нових методів діагностики, розробка нових лікарських засобів не змінюють ситуації з внутрішньоутробними інфекціями, залишаючи її як і раніше актуальною проблемою в акушерстві

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** визначити особливості стану імунітету у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні герпесвірусною інфекцією залежно від виявлених порушень ЦНС.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У динаміці раннього неонатального періоду комплексно обстежено 120 новонароджених, з них 90 дітей від матерів з герпесвірусною інфекцією з ознаками внутрішньоутробного інфікування (основна група). Контрольну групу склали 30 здорових новонароджених.

В періоді адаптації на 1 та 5 добу життя у всіх новонароджених проведені ультразвукові дослідження (УЗД) головного мозку за допомогою ультразвукового апарату «Medison SA-9900». Під

час нейросонографії (НСГ) досліджували показники вентрикулометрії: ширина 3-го шлуночку, передніх і задніх рогів та тіла бокових шлуночків, шлуночковий індекс, висота основної цистерни, а також вивчали наявність асиметрії, інтравентрикулярних крововиливів, лейкомаляції, іншої патології.

Обстежені новонароджені були розподілені на дві групи: першу склали 35 дітей з ознаками порушення мозкових структур, які зберігались або виявлялись при 2-му НСГ-обстеженні, другу – 55 дітей, у яких при повторному обстеженні на 5-7 добу не виявлено ознак порушень мозкових структур.

Дослідження субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів у крові дітей проводили з використанням діагностикумів еритроцитарних для виявлення Т- і В-лімфоцитів людини виробництва ТОВ НВЛ «Гранум» (м.Харків, Україна) відповідно до інструкції, що додається до набору реагентів. Принцип методу заснований на визначенні субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою розеткоутворювання з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори), CD19 (В-лімфоцити), CD16 (натуральні кілери). Облік результатів проводять у світловому мікроскопі з імерційною системою.

Визначення рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у сироватці крові проводили з використанням тест-систем виробництва ТОВ «Вектор - Бест Україна» методом імуноферментного аналізу у відповідності до інструкції, що додається до набору реагентів.

Результати клінічних спостережень оброблено загальноприйнятими в медицині методами варіаційної статистики із застосуванням програми «STATISTICA 8.0».

## ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження основних показників стану імунітету дітей на 1-2 добу життя наведені в табл. 1. Як видно з таблиці на фоні зниження загальної кількості лімфоцитів у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням виявлено зниження їх основних субпопуляцій. Так, встановлено достовірне зниження Т-лімфоцитів ( $48,2 \pm 2,4$  та  $39,0 \pm 2,5$  % у дітей основних груп проти  $62,5 \pm 1,0$  % у здорових дітей,  $p < 0,05$ ).

Також спостерігалось зниження співвідношення між Т-хелперами і Т-супресорами ( $1,51 \pm 0,11$  та  $1,72 \pm 0,25$  проти  $2,20 \pm 0,18$  відпо-

відно,  $p < 0,05$ ), що вказує на порушення балансу між цими субпопуляціями в бік Т-хелперів, яке характерно для гострого інфекційного процесу і первинної імунної відповіді. Але враховуючи, що інфікування новонароджених відбулося внутрішньоутробно, а також те, що кількість Т-хелперів при цьому знижена, тобто порушення балансу відбулось за рахунок значного зниження відсо-

тку Т-супресорів, можна говорити про розбалансованість імунної відповіді. Суттєве зростання кількості натуральних кілерів відмічено лише у пацієнтів 1 групи, що може свідчити про надмірну стимуляцію імунітету, при цьому кількість В-лімфоцитів була суттєво зниженою тільки у дітей 2 групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Результати дослідження показників клітинного імунітету новонароджених на 1-2 добу життя.

Показник	Група 1	Група 2	Контрольна група
Лімфоцити, %	(32,1±3,1)*	(26,5±2,5)*	39,0±2,5
Т-лімфоцити, %	(48,2±2,4)*^	(39,2±2,5)*	62,5±1,0
Т-хелпери, %	(35,4±2,1)*	(38,7±2,5)*	44,0±1,5
Т-супресори, %	(24,7±2,3)*^	16,0±0,9)*	21,5±0,9
Т-хелп./Т-супр.	(1,51±0,11)* ^	(1,72±0,25)*	2,20±0,18
В-лімфоцити, %	15,3±1,8	13,2±1,7	25,0±1,5
Натуральні кілери, %	(19,4±2,2)* ^	14,3±1,3	12,5±1,1

Примітка: \* - достовірна різниця відносно значення показника новонароджених контрольної групи ( $p < 0,05$ );

^ - достовірна різниця відносно значення показника новонароджених 2-ї групи групи ( $p < 0,05$ ).

На 5-7 добу на тлі підвищення загальної кількості лімфоцитів, в основному у дітей 1 групи, залишався низьким рівень Т- і В-субпопуляцій (табл. 2). При цьому у дітей 1 групи підви-

щилась кількість натуральних кілерів. Разом з тим необхідно відмітити, що у дітей 1-ої групи стан системи імунітету можна характеризувати як надмірну імунну реакцію.

Таблиця 2. Результати дослідження показників клітинного імунітету новонароджених на 5-7 добу життя

Показник	Група 1	Група 2	Контрольна група
Лімфоцити, %	54,5±2,9	(45,0±2,6)*	52,4±2,2
Т-лімфоцити, %	(43,4±3,0)*	(51,0±1,7)*	67,2±1,4
Т-хелпери, %	(24,4±2,4)*	(30,3±1,7)*	45,7±1,3
Т-супресори, %	(16,3±1,7)*	(18,8±1,7)*	22,4±1,1
Т-хелп./Т-супр.	(1,96±0,13)*	(1,73±0,22)*	2,78±0,20
В-лімфоцити, %	17,7±1,7	22,0±1,0	27,6±1,4
Натуральні кілери, %	(20,7±2,1)* ^	16,±1,2	15,4±1,0

Примітки: \* - достовірна різниця відносно значення показника новонароджених контрольної групи ( $p < 0,05$ );

^ - достовірна різниця відносно значення показника новонароджених 2-ї групи групи ( $p < 0,05$ ).

Запальні процеси регулюються інтерлейкінами. ІЛ-6 є одним з найважливіших медіаторів гострої фази запалення. ІЛ-8 володіє значними прозапальними властивостями, його основна функція забезпечити хемотаксис в зону запалення різних типів клітин: нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів та інших.

Для поглибленого вивчення стану імунітету у обстежених дітей досліджували цитокіновий профіль на підставі визначення рівнів прозапальних інтерлейкінів ІЛ- 6, ІЛ-8 (таблиця 3).

Таблиця 3. Концентрація прозапальних цитокінів у крові новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням в ранньому неонатальному періоді пкг/мл

Показник	Група 1	Група 2	Контрольна група
ІЛ-6	(21,3±2,1)*	18,2±4,3	15,1±2,7
ІЛ-8	14,2±1,7	15,3±3,5	12,8±1,5
ІЛ-6/ІЛ-8	(1,7±0,12)* ^	1,2±0,15	1,1±0,18

Примітки: \* - достовірна різниця відносно значення показника новонароджених контрольної групи ( $p < 0,05$ );

^ - достовірна різниця відносно значення показника новонароджених 2-ї групи групи ( $p < 0,05$ ).

Концентрація ІЛ-6 у новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням 1 групи була достовірно підвищеною порівняно з контролем, а підвищення співвідношення прозапального цитокіну ІЛ-6 до протизапального – ІЛ-8 може свідчити про надмірну запальну реакцію у переважній більшості дітей цієї групи.

## ВИСНОВКИ

Проведений аналіз імунного статусу у дітей з внутрішньоутробним інфікуванням та порушеннями ЦНС дозволив виявити гіперімунну імунну відповідь (підвищення вмісту натуральних кілерів, співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, співвідношення прозапального і протизапального цитокінів). Гіперімунна реакція має пошкоджуючий вплив та тканини, особливо на структури ЦНС.

Пошкоджуючий вплив гіперімунних реакцій, токсична дія антигенів є однією з патогенетичних ланок розвитку перивентрикулолярної лейкомоляції (внаслідок порушення гематоенцефалічного бар'єру), що призводить до високої частоти порушень ЦНС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Leeper C, Lutzkanin A 3rd. Infections During Pregnancy. Prim Care. 2018 Sep;45(3):567-586. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.013. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30115342.
2. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. Pediatr Neonatol. 2018 Jun;59(3):231-237. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001. Epub 2017 Sep 19. PMID: 29066072.
3. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2020;98(5):315–329.
4. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. Virulence. 2021 Dec;12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373. PMID: 34676800; PMCID: PMC8923070.

34676800; PMCID: PMC8923070.

5. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31207234; PMCID: PMC6889013.
6. Herz J, Bendix I, Felderhoff-Myser U. Peripheral immune cells and perinatal brain injury: a double-edged sword? Pediatr Res. 2022 Jan;91(2):392-403. doi: 10.1038/s41390-021-01818-7. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750522; PMCID: PMC8816729.
7. Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. Am J Reprod Immunol. 2018 May;79(5):e12803. doi: 10.1111/aji.12803. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271527; PMCID: PMC5966827.

## REFERENCES

1. Leeper C, Lutzkanin A 3rd. Infections During Pregnancy. Prim Care. 2018 Sep;45(3):567-586. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.013. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30115342.
2. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. Pediatr Neonatol. 2018 Jun;59(3):231-237. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001. Epub 2017 Sep 19. PMID: 29066072.
3. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2020;98(5):315–329.
4. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. Virulence. 2021 Dec;12(1):2670-2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373. PMID: 34676800; PMCID: PMC8923070.
5. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019

- Jun 15. PMID: 31207234; PMCID: PMC6889013.
6. Herz J, Bendix I, Felderhoff-Müser U. Peripheral immune cells and perinatal brain injury: a double-edged sword? *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):392-403. doi: 10.1038/s41390-021-01818-7. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750522; PMCID: PMC8816729.
7. Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 2018 May;79(5):e12803. doi: 10.1111/aji.12803. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271527; PMCID: PMC5966827.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF THE IMMUNE SYSTEM IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE INFECTION WITH HERPESVIRUS INFECTION ZHDANOVYCH R.I.

Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine

The immune system, which normally participates in the maintenance of homeostasis, can be a trigger for pathological conditions caused by an overreaction or insufficient response to aggression, which are defined as immunopathological processes. In particular, the role of the immune system in brain damage has recently been discussed. **The purpose of the study** is to determine the peculiarities of

the immune system in newborns with intrauterine herpesvirus infection depending on the detected CNS disorders. **Material and Methods.** 90 children from mothers with herpesvirus infection with signs of intrauterine infection - the main group, which is divided into 2 subgroups: The first one - 35 children with signs of brain structure disorders detected by NSG examination, the second - 55 children who did not have such signs. **Results of the study.** The cellular component of immunity (subpopulations of T- and B-lymphocytes in the blood) and cytokine profile (levels of interleukin-6 and interleukin-8 in the blood serum) were studied. The analysis of the immune status in children with intrauterine infection and CNS disorders revealed a hyperimmune immune response (increased content of natural killer cells, T-helper/T-suppressor ratio, levels of proinflammatory cytokines). **Conclusions.** The damaging effect of hyperimmune reactions, the toxic effect of antigens is one of the pathogenetic links in the development of periventricular leukemia (due to blood-brain barrier disruption), which leads to a high incidence of CNS disorders.

**Key words:** newborn, herpesvirus infection, CNS disorders, immune response.