

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© 2019 г. М. А. Левкович\*, Л. В. Кравченко, А. Ю. Левкович, М. В. Пятикова

\*E-mail: xlma@mail.ru.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет  
Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Поступила: 01.03.2019. Принята: 19.03.2019

Приведены новые данные, подтверждающие роль нарушений иммунной системы в патогенезе генерализованной герпетической инфекции. Установлено, что у новорожденных детей развитие генерализованной герпесвирусной инфекции сопряжено с нарушением цитокинового баланса с тенденцией направленности по Th2-типу иммунного ответа, недостаточностью продукции IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ .

**Ключевые слова:** Врожденная герпетическая инфекция, иммунитет, цитокины, интерферон

DOI: 10.31857/S102872210006630-8

**Адрес:** 344012, Ростов-на-Дону, Мечникова д. 43, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, отдел медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии. Левкович Марина Аркадьевна. Тел./факс: +7(863) 321840, 8918 570 64 36 (моб.).  
**E-mail:** xlma@mail.ru.

### Авторы:

**Левкович М. А.**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

**Кравченко Л. В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

**Левкович А. Ю.**, к.м.н., зав. отделением новорожденных ГБУ Областная клиническая больница № 2, Ростов-на-Дону, Россия, Ростов-на-Дону, Россия;

**Пятикова М. В.**, врач-педиатр отделения детей младшего возраста ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Актуальность проблемы врожденных инфекций обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы заболевания, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к снижению качества жизни в целом [1, 2]. В настоящее время в структуре инфекционной патологии но-

ворожденных возросла роль инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типа. Это заболевание характеризуется склонностью к генерализации, высокой частотой поражения ЦНС, трудностью диагностики, прогнозирования течения, высокой частотой инвалидизации.

Учитывая, что в реализации инфекционного процесса ведущая роль отводится состоянию защитных сил организма, важным аспектом является изучение иммунного ответа новорожденных при генерализованной герпетической инфекции. Цитокиновая регуляция иммунного ответа при герпесвирусной инфекции является сложным многокомпонентным процессом, обеспечивающим поддержание баланса между стимуляторами и ингибиторами как врожденного, так и адаптивного иммунитета [3, 4, 5]. Особый интерес представляет изучение системы цитокинов, как регуляторов воспалительных реакций, медиаторов врожденного иммунитета и важных молекул «противовирусной» защиты.

В этой связи **целью исследования** явилось выявление роли про и противовоспалительных цитокинов в развитии врожденной генерализованной герпетической инфекции у новорожденных детей.

Изучены клинико-лабораторные данные 48 новорожденных в раннем неонатальном периоде.

У 26 детей (I группа) имела место генерализованная герпетическая инфекция. Контрольную группу составили 22 клинически здоровых новорожденных. Диагноз ставился на основании клинической картины заболевания, выявления ДНК ВПГ 1, 2 в крови и в моче, нарастания титров специфических IgG к ВПГ в динамике, обнаружения IgM в сыворотке крови у ребенка. Определение содержания цитокинов IL-4, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$  в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «Протеиновый контур» г. Санкт-Петербург. При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни.

Известно, что повышение выработки IFN $\alpha$  способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов МНС I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием IFN $\alpha$  активируются NK-клетки, в результате чего усиливается синтез IFN $\gamma$ , являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусной защиты.

Анализ результатов исследования уровня IFN $\alpha$  в сыворотке периферической крови показал, что в раннем неонатальном периоде у детей I группы его уровень составил в среднем  $10,3 \pm 5,2$  пг/мл, что было в 1,5 раз ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Изучение IFN $\gamma$  у детей с инфекцией, вызванной ВПГ 1, 2 типа, выявило, что его уровень был в среднем  $46,7 \pm 8,3$  пг/мл, что в 2,1 раза ниже ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Приведенные данные указывают на то, что состояние системы интерферона у новорожденного ребенка определяют его иммунологическую зрелость и степень противовирусной защиты, низкая выработка интерферона у новорожденных детей свидетельствует о неполноценности этого защитного механизма и служит причиной возникновения и тяжелого течения герпесвирусных инфекций.

Содержание противовоспалительного цитокина IL-4 в I группе в раннем неонатальном периоде составило  $281,1 \pm 41,3$  пг/мл, что было в 3,5 раз выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной

группой. Данная ситуация отражает доминирование противовоспалительных цитокинов и ведет к снижению противовирусной защиты.

Таким образом, развитие врожденной генерализованной герпесвирусной инфекции новорожденных детей сопряжено с нарушением цитокинового баланса с тенденцией направленности по Th2-типу иммунного ответа, недостаточностью IFN-реакции лейкоцитов периферической крови, как в отношении IFN $\alpha$ , так и в отношении IFN $\gamma$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Purewal R., Costello L., Garlapat S., Mitra S., Mitchell M., Moffett K.S. Congenital Herpes Simplex Virus in the Newborn: A Diagnostic Dilemma. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016, 5(3), e21–e23
2. Gantt S. and Muller W.J. The Immunologic Basis for Severe Neonatal Herpes Disease and Potential Strategies for Therapeutic Intervention. *Clin Dev Immunol*. 2013, 1–16.
3. Кравченко Л. В., Левкович М. А. Механизмы иммуносупрессии при частых острых респираторно-вирусных инфекциях у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017, 9(3), 34–38. [Kravchenko L. V., Levkovich M. A. Mechanisms of immunosuppression with frequent acute respiratory viral infections in children who have had a cytomegalovirus infection in the neonatal period. *HIV infection and immunosuppression*. 2017, 9 (3), 34–38].
4. Левкович М. А., Афонин А. А., Кравченко Л. В., Левкович А. Ю., Демидова М. В., Заурова Л. М. Показатели иммунного статуса и функциональной активности лимфоцитов у новорожденных детей с герпесвирусной инфекцией. *Российский аллергологический журнал*. 2013, 2–2, 174–175. [Levkovich M. A., Afonin A. A., Kravchenko L. V., Levkovich A. Yu., Demidova M. V., Zaurava L. M. Indicators of the immune status and functional activity of lymphocytes in newborns with herpes virus infection. *Russian allergological journal*. 2013, 2–2, 174–175].
5. Кравченко Л. В., Левкович М. А., Пятикова М. В. Роль полиморфизма гена интерферона  $\gamma$  и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у детей раннего возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018, 63(6), 357–361. [Kravchenko L. V., Levkovich M. A., Pyatikova M. V. The role of interferon- $\gamma$  gene polymorphism and interferon production in the pathogenesis of the infection caused by the herpes simplex virus type 6 in young children. *Clinical laboratory diagnosis*. 2018, 63 (6), 357–361].

## CYTOKINE PROFILE OF NEWBORN CHILDREN WITH GENERALIZED HERPETIC INFECTION

© 2019 М. А. Levkovich\*, L. V. Kravchenko, A. Yu. Levkovich,  
M. V. Pyatikova

\*E-mail: xlma@mail.ru.

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

**Received:** 01.03.2019. **Accepted:** 19.03.2019

New data confirming the role of immune system disorders in the pathogenesis of generalized herpes infection are presented. It has been established that in newborns the development of generalized herpes virus infection is associated with impaired cytokine balance, with a tendency to T2 directional type of immune response, insufficiency of IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$  production.

*Key words:* Intrauterine herpes infection, immunity, cytokines, interferon

### Authors:

**Levkovich M. A.**, ✉ Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.  
**E-mail:** xlma@mail.ru;

**Kravchenko L. V.**, doctor of medical sciences, associate professor, leading researcher of the pediatric department of Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

**Levkovich A. Y.**, Candidate of Medical Sciences, head. Department of Newborns Regional Clinical Hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia;

**Pyatikova M. V.**, pediatrician of the department of young children Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.