

О. М. Гирия

## Особенности эндокринной функции загрудинной залозы в новорожденных из врожденной цитомегалией

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** новонароджені діти, вроджена цитомегалія, загрудинна залоза,  $\alpha$ -1-тимозин.

Проблема вродженої цитомегалії в останні роки набуває особливого науково-медичного та соціально-економічного значення у зв'язку з її імунодепресивним впливом на організм. З метою визначення ендокринної функції загрудинної залози у 23 новонароджених з антенатальною цитомегалією та 15 здорових новонароджених визначили вміст одного з її ключових гормонів –  $\alpha$ -1-тимозину. У новонароджених із вродженою цитомегалією встановили підвищення секреції  $\alpha$ -1-тимозину, що забезпечило часткову компенсацію імунодефіцитного стану. Виявили, що рівень  $\alpha$ -1-тимозину залежав від гестаційного віку дітей, які мали ознаки антенатальної цитомегаловірусної інфекції. Результати дослідження свідчать про антенатальне походження хвороби та обґрунтуванням для призначення імунокорегуючих препаратів.

### Особенности эндокринной функции вилочковой железы у новорожденных с врожденной цитомегалией

Е. М. Гирия

Проблема врожденной цитомегалии в последние годы приобретает особенное научно-медицинское и социально-экономическое значение в связи с ее иммунодепрессивным влиянием на организм. С целью определения эндокринной функции вилочковой железы у 23 новорожденных с антенатальной цитомегалией и 15 здоровых новорожденных определили содержание одного из ее ключевых гормонов –  $\alpha$ -1-тимозина. У новорожденных с врожденной цитомегалией установлено повышение секреции  $\alpha$ -1-тимозина, что обеспечило частичную компенсацию иммунодефицитного состояния. Отмечено, что уровень  $\alpha$ -1-тимозина зависел от гестационного возраста детей, у которых были признаки антенатальной цитомегаловирусной инфекции. Результаты исследования свидетельствуют об антенатальном происхождении болезни и являются обоснованием для назначения иммунокорректирующих препаратов.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, врожденная цитомегалия, вилочковая железа,  $\alpha$ -1-тимозин.*Патология.* – 2015. – №2 (34). – С. 44–47

### Features of thymic endocrine function in newborns with congenital cytomegaly

O. M. Hyrya

The problem of congenital cytomegalovirus in recent years acquires special scientific, medical and socio-economic values in the conditions of depression of birth rate, augmentation of number of pregnant women and newborns with high perinatal risk, immunodepressive effect on an organism, and also an increased incidence.

**Aim.** To determine the endocrine function of the thymus in 23 infants with antenatal cytomegalovirus, 15 healthy newborns and 19 newborns with noninfectious perinatal lesion of CNS content of  $\alpha$ -1-thymosin was defined.

**Results.** It was established that antenatal CMV promotes the child's complex immunodeficiency state. Preterm newborns with antenatal origin of cytomegalovirus transferred more severe form of the disease with deep lesions of the central body immunity.

**Conclusion.** These data point to the antenatal source of the disease and justify the appropriateness of the administered etiotropic therapy.

**Key words:** Newborns, Cytomegalovirus Infections, Thymus,  $\alpha$ -1-thymosin.*Pathologia.* 2015; №2 (34): 44–47

Факхівці відзначають суттєве збільшення народження дітей із внутрішньоутробними інфекціями (ВУІ) протягом останнього десятиріччя. Це зумовлено частим інфікуванням жінок фертильного віку інфекціями TORCH-групи, передусім цитомегаловірусом (ЦМВ). Другим чинником, що зумовлює збільшення кількості хворих на ВУІ, є пригнічення імунітету плода та новонародженого [1–4,9]. Проблема лікування цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ), зокрема форм, які схильні до персистенції, в дітей різного віку далека від остаточного вирішення. Потребують уточнення програми індивідуальної імунної терапії, що ґрунтуються на даних цитокінового статусу дитини [3–5,10].

#### Мета роботи

Встановлення особливостей ендокринної функції за-

грудинної залози у новонароджених з антенатальною цитомегалією.

#### Матеріали і методи дослідження

Усіх новонароджених ретельно обстежили. Поряд із динамічним об'єктивним обстеженням виконали загальний аналіз крові, сечі та дослідження калу. Біохімічний контроль передбачав дослідження у плазмі крові вмісту електролітів, загального білка і білкових фракцій, білірубину та його фракцій, рівня АсАТ, АлАТ, глюкози. За показаннями виконали бактеріологічне дослідження крові, змивів із носоглотки, кон'юнктиви.

Дітям здійснили рентгенографію органів грудної клітини у прямій проекції, визначили наявність тимомегалії та ступінь збільшення загрудинної залози згідно з класифікацією Ю.П. Ткаченка [7].

Методи оцінювання імунного статусу включали визначення у плазмі крові основних імуноглобулінів (А, М, G) методом радіальної імунодифузії в агарі. Функціональний стан нейтрофілів оцінили на основі визначення їхньої здатності відновлювати нітросиній тетразолій. Рівень лізоциму визначали методом преципітації в агарі з використанням реактивів фірми «Реаккомплекс» (Російська Федерація).

Діагностику цитомегаловірусної, краснушної, герпетичної, токсоплазменної та хламідійної інфекції здійснили з використанням імуноферментних тест-систем «ВектоЦМВ IgG», «ВектоЦМВ IgM», «ВектоТОХО IgM», «ВектоТОХО IgG», «ХламиБест-IgG», «ХламиБест-IgM», «Вектор-Бест», «Лабдиагностика» (Російська Федерація) та «ImmunoComb» (Ізраїль). Внутрішньосекреторну функцію загрудинної залози оцінювали за рівнем ключового гормона –  $\alpha$ -1-тимозину – з використанням комерційного набору «Immundiagnostik GmbH – Thymosin  $\alpha$ -1 EIA» (ФРН).

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері з використанням пакета програм Microsoft Excel.

### Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження в дітей із вродженою цитомегалією (основна група) виявили поширеність синдрому тимомегалії. У результаті оцінювання рентгенограм встановили наявність тимомегалії I–II ступенів у 78,6% дітей основної групи. Спостерігали активацію утворення IgM ( $p<0,05$ ), відсутність збільшення IgA ( $p>0,05$ ), вірогідне зниження в сироватці крові IgG на тлі зниження вмісту в сироватці крові лізоциму ( $p<0,05$ ). Найбільше при вродженій цитомегалії страждала функція клітин, котрі здатні до фагоцитозу [8]. Зміни в імунному статусі дітей із цитомегаловірусною інфекцією, на наш погляд, зумовлені патологічною дією цитомегаловірусу.

Наступний етап дослідження – визначення рівня ключового гормона загрудинної залози, а саме  $\alpha$ -1-тимозину в сироватці крові новонароджених із вродженою цитомегалією. Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

### Вміст $\alpha$ -1-тимозину в сироватці крові новонароджених із вродженою цитомегалією (мкг/мл)

	Основна група		Контрольна група	
	n	X $\pm$ Sx	n	X $\pm$ Sx
Недоношені новонароджені	9	2,8 $\pm$ 0,3		
Доношені новонароджені	14	6,2 $\pm$ 0,3*	15	3,9 $\pm$ 0,2
Загальна група	23	4,6 $\pm$ 0,2		

Примітка: \*  $p<0,01$  – вірогідність різниці між основною та контрольною групами.

Як видно з таблиці 1, найменший рівень  $\alpha$ -1-тимозину в сироватці крові виявили у здорових новонароджених. Вірусна інфекція, яка почала діяти ще у внутрішньоутробному періоді, негативно вплинула на секреторні можливості органа. Незважаючи на складні прояви імунодефіциту в новонароджених хворих на вроджену

цитомегалію (ВЦМ), які встановили раніше [8], рівень гормону в цій групі вірогідно перевищував показники, котрі одержали в дітей контрольної групи. Ці дані виглядають логічно, якщо взяти до уваги факт:  $\alpha$ -1-тимозин є ключовим гормоном, який регулює імунну відповідь.

Функціональна ендокринна активність загрудинної залози в дітей із вродженою цитомегалією різнилася залежно від гестаційного віку. Так, встановили, що у недоношених новонароджених вміст  $\alpha$ -1-тимозину в сироватці крові у 2,5 раза нижчий, ніж у доношених дітей, які хворі на цитомегалію ( $p<0,01$ ), і вірогідно нижчий за рівень, який визначили в дітей контрольної групи ( $p<0,05$ ).

Результати дають можливість припустити наявність негативної дії цитомегаловірусу на ендокринний апарат загрудинної залози. Це припущення виникло після інтерпретації даних фахової літератури про те, що в передчасно народжених дітей гормоноутворювальна активність тимуса збільшена [6,7].

Для визначення впливу різних факторів на внутрішньосекреторну функцію загрудинної залози обчислили коефіцієнти парної кореляції між рівнем  $\alpha$ -1-тимозину та деякими клінічними, лабораторними показниками в новонароджених, які хворі на вроджену цитомегалію (табл. 2).

Виявили, що у здорових новонароджених синтез  $\alpha$ -1-

Таблиця 2

### Коефіцієнти парної кореляції між вмістом $\alpha$ -1-тимозину в новонароджених дітей із ВЦМ і деякими клінічними, параклінічними симптомами

Симптом	Значення коефіцієнта кореляції у дітей із вродженою цитомегалією
Патологія вагітності	-0,47 ( $p<0,05$ )
Патологія пологів	-0,32 ( $p<0,05$ )
Гестаційний вік	0,61 ( $p<0,01$ )
Маса після народження	0,33 ( $p<0,05$ )
Затримка внутрішньоутробного розвитку	-0,42 ( $p<0,05$ )
Тимомегалія	-0,32 ( $p<0,05$ )
Ступінь тимомегалії	0,22 ( $p>0,05$ )
Лейкоцити	0,1 ( $p>0,05$ )
Лімфоцити	-0,43 ( $p<0,05$ )
Еритроцити	-0,34 ( $p<0,05$ )
Гемоглобін	-0,36 ( $p<0,05$ )
Тромбоцити	0,22 ( $p>0,05$ )
Нейтрофіли	0,28 ( $p<0,05$ )
Загальний білок	0,25 ( $p<0,05$ )
Рівень білірубину	0,70 ( $p<0,01$ )
Лізоцим	0,27 ( $p<0,05$ )
IgA	-0,36 ( $p<0,05$ )
IgM	-0,09
IgG	-0,16

тимозину зворотно залежав від маси при народженні. Ця залежність була слабкої сили ( $r=-0,3$ ,  $p<0,05$ ), але відповідала закономірностям, які встановили раніше [6]. На функцію загрудинної залози негативно впливав рівень

білірубину, і це логічно, враховуючи загальну токсичність цієї речовини. Підвищена ендокринна активність тимуса забезпечила збільшення неспецифічної імунної відповіді лімфоцитів. Вищим рівням  $\alpha$ -1-тимозину відповідала більша кількість лізоциму ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ). Слід відзначити, що цю залежність спостерігали на тлі значного зниження вмісту муромідази.

Ушкоджувана дія інфекції на імунну систему новонародженого підтверджується тим, що в дітей із вродженою цитомегалією підвищення гормональної активності тимуса збігалось зі зниженням синтезу IgA. Отже, активація внутрішньосекреторної функції за грудинної залози у здорових і хворих новонароджених гальмувала антитілоутворення. У хворих із вродженою цитомегалією, які мали високі початкові рівні IgM, виникла недостатність Ig A ( $r=-0,35$ ,  $p<0,05$ ).

У хворих на внутрішньоутробну цитомегалію загальне підвищення секреції ключового гормону за грудинної залози –  $\alpha$ -1-тимозину – забезпечило часткову компенсацію імунодефіцитного стану. Під впливом компенсаторного збільшення гормонопродукції спостерігали певне підвищення рівня лізоциму, але ефективного імуноглобулін-утворення не відбулось, і навіть гальмувався процес утворення імуноглобулінів, передусім IgA. Визначили, що гормоноутворювальна функція за грудинної залози

залежала від складності антенатального інфекційного процесу. Вірусне захворювання плода доволі серйозно позначилося на ендокринній функції за грудинної залози. Так, у недоношених дітей не виявили вищий рівень  $\alpha$ -1-тимозину. Недоношені діти з цитомегалією антенатально переносили складнішу форму захворювання з глибоким ураженням центрального органа імунітету. Навіть доношені новонароджені з проявами синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку мали значно нижчі показники  $\alpha$ -1-тимозину ( $r=-0,4$ ). Ці дані свідчили, що у випадку інфекційного походження затримки внутрішньоутробного розвитку значно страждала система імунітету.

#### Висновки

1. У новонароджених, які хворі на внутрішньоутробну цитомегалію, відбувалося підвищення секреції ключового гормону за грудинної залози –  $\alpha$ -1-тимозину, забезпечуючи часткову компенсацію імунодефіцитного стану.

2. Рівень  $\alpha$ -1-тимозину залежав передусім від гестаційного віку дітей, які мали ознаки антенатальної цитомегаловірусної інфекції.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні імунного та нейроендокринного статусів новонароджених дітей із вродженими інфекціями для планування комплексної терапії, обґрунтування доцільності та напрямів імуноотропної терапії.

#### Список літератури

1. Буданов П.В. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробных инфекций / П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – №3. – С. 61.
2. Вельтищев Е.Ю. Иммунитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям. Обзор литературы / Е.Ю. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1993. – Т. 38. – №5. – С. 9–10.
3. Кравченко Л.В. Особенности интерферонового статуса при цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / Л.В. Кравченко // Российский педиатрический журнал. – 2007. – №4. – С. 10–13.
4. Новые возможности иммуотропной терапии врожденных инфекций у детей / А.М. Ожегов, И.Н. Петрова, Т.Ю. Тарасова и др. // Практическая медицина. – 2012. – №5(60). – С. 160–165.
5. Сидорова И.С. Внутриутробные инфекции / И.С. Сидорова, И.О. Макарова, Н.А. Матвиенко. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
6. Ткаченко Ю.П. Нейроендокринний та імунний статус дітей раннього віку з тимомегалією (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. / Ю.П. Ткаченко. – К., 1994. – 45 с.
7. Ткаченко Ю.П. Тимомегалія у дітей раннього віку / Ю.П. Ткаченко. – Запоріжжя, 1997. – 116 с.
8. Ткаченко Ю.П. Особливості імунітету у дітей першого року життя з цитомегаловірусною інфекцією / Ю.П. Ткаченко, О.М. Ги́ря // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №5. – С. 16–21.
9. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 351 с.
10. Шунько Є.Є. Прогнозування, клініко-імунологічні та

мікробіологічні критерії діагностики, вдосконалення комплексного лікування і профілактики інфекцій у новонароджених : дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. / Є.Є. Шунько. – К., 1995. – 297 с.

#### References

1. Budanov, P. V., & Strizhakov, A. N. (2010). Etiologiya, patogeneza, diagnostika i lechenie vnutritrobnikh infekcij [Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of intrauterine infection]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 9(3), 61. [in Russian].
2. Veltishev, E. Yu. (1993) Immunitet novorozhdionnogo i povyshenaya chuvstvitel'nost' k nekotorym virusnym infekciyam [Newborn immunity and increased susceptibility to infection with certain viruses. Literature review]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*, 38(5), 9–10. [in Russian].
3. Kravchenko, L. V. (2007). Osobennosti interferonovogo statusa pri citomegalovirusnoj infekcii u novorozhdennykh [The interferon status in neonatal cytomegalovirus infection]. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*, 4(189), 10–13. [in Russian].
4. Ozhegov, A. M., Petrova, I. N., Tarasova, T. J., Scheplyagina, L. A., Kruglova, I. V., Puhalsky, A. L. & Matviyevskaya, N. S. (2012) Novyie vozmozhnosti immunotropnoj terapii vrozhdennykh infekcij u detej [New features immunotropic treatment of congenital infections in children]. *Prakticheskaya medicina*, 5(60), 160–165. [in Russian].
5. Sidorova, I. S., Makarova, I. O., & Matvienko, N. A. (2006) *Vnutritrobnnye infekcii [Intrauterine infection]*. Moscow: MIA. [in Russian].
6. Tkachenko, Yu. P. (1994) *Neiroendokrynny ta immunnyi status ditei rannoho viku z tymomegaliiieu (kliniko-eksperymentalne doslidzhennia)* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Neuroendocrine and immune status of infants with thymomegalia (clinical and experimental study) Dr. med. sci. diss.] Kyiv. [in Ukrainian].
7. Tkachenko, Yu. P. (1997) *Timomegaliya u detej rannego vozrasta [Thymomegalia in infants]*, Zaporozhe. [in Ukrainian].

8. Tkachenko, Yu. P., & Hiria, O. M. (2001) Osoblyvosti imunitetu u ditei pershoho roku zhyttia z tsytomehalovirusnoiu infektsiieiu [Features immunity in infants with cytomegalovirus infection]. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya*, 5, 16–21. [in Ukrainian].
  9. Cinzerling, V. A., & Mel'nikova, V. F. (2002) Perinatal'nye infekcii [Perinatal infections]. Saint Petersburg: Elbi SPb. [in Russian].
  10. Shunko, Ye. Ye. (1995) *Prohnozuvannia, kliniko-immunolohichni ta mikrobiolohichni kryterii diahnozyky, vdoskonalennia kompleksnoho likuvannia i profilaktyky infektsii u novonarodzhenykh* (Dis... dokt. med. nauk). [Forecasting, clinical and immunological and microbiological criteria for diagnosis, developing a comprehensive treatment and prevention of infections in newborns. Dr. med. sci. diss.] Kyiv. [in Ukrainian].
- 

**Відомості про автора:**

Гиря О.М., к. мед. н., доцент каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: gem2807@mail.ru.

**Сведения об авторе:**

Гиря Е.М., к. мед. н., доцент каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: gem2807@mail.ru.

**Information about author:**

Huria O.M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: gem2807@mail.ru.

---

Надійшла в редакцію 03.03.2015 р.