



УДК 612.017.11:616.902-053.2

В.А. Щербак, Н.Г. Попова, Н.Н. Степанова

ИММУННАЯ СИСТЕМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

*Читинская государственная медицинская академия,
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, e-mail: pochta@chitgma.ru, г. Чита*

Резюме

Цель работы – изучение особенностей клеточного и гуморального иммунитета у недоношенных детей, инфицированных цитомегаловирусом (ЦМВ) в антенатальном периоде. Обследовано 116 недоношенных со сроком гестации (СГ) 28-37 недель. Больные были разделены на 2 группы. Группу исследования составили 65 детей, инфицированных ЦМВ. В группу сравнения вошел 51 ребенок соответствующего СГ без инфекционной патологии. Данные группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от СГ. Установлено усугубление физиологического иммунодефицита под влиянием ЦМВ. Чем меньше срок гестации, тем ярче проявления снижения звеньев иммунного статуса. В группе детей, рожденных на СГ менее 30 недель, все показатели клеточного иммунитета были достоверно снижены по отношению к группе сравнения, а соотношение CD4+/CD8+ – увеличено на 36 %. Для недоношенных детей, инфицированных ЦМВ характерен 2-й тип взаимодействия микро- и макроорганизма по И.В. Давыдовскому.

Ключевые слова: недоношенные дети, иммунитет, цитомегаловирусная инфекция.

V.A. Shcherbak, N.G. Popova, N.N. Stepanova

IMMUNITY IN THE PREMATURE INFANTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

The aim was to study the features of cellular and humoral immunity in premature infants infected with cytomegalovirus (CMV) in the antenatal period. 116 preterm infants of gestation age (GA) 28-37 weeks were examined. Patients were divided into 2 groups: main group of 65 children infected with CMV. In the comparison group, 51 children entered the relevant GA without the infectious disease. The groups were divided into 3 subgroups according to the GA. Physiological immunodeficiency influenced by CMV was observed. The lower the gestational age, the more marked are the signs of the immune status weakening. In the group of children born at less than 30 weeks GA, all indicators of cell-mediated immunity was significantly reduced relative to the comparison group, and the ratio of CD4+/CD8+ – increased by 36 %. For premature infants infected with CMV is typical the 2 type of interaction between micro-and microorganism according to I.V. Davydovsky.

Key words: the premature children, immunity, cytomegalovirus infection.

Проблема преждевременного рождения до сих пор остается одной из актуальнейших во всем мире, поскольку недоношенные дети в большей степени подвержены развитию патологических состояний. При этом внутриутробная инфекция занимает одно из основных мест в структуре заболеваемости и смертности недоношенных, в том числе и вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ) [8]. Из года в год распространенность цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) среди взрослых и детей возрастает (число серопозитивных пациентов в разных странах колеблется в среднем от 44 до 85 %, больных – от 0,2 до 3 %) [5, 10].

При ЦМВИ развивается иммунная перестройка макроорганизма, особенно опасная для недоношенных детей, являющихся иммунодефицитными: показатели неспецифических факторов защиты низкие, большое количество «ранних» интерферонов, то есть, снижены антивирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие свойства, а также собственные антитела ребенка являются полиреактивными [7].

Целью работы стало изучение особенностей клеточного и гуморального иммунитета у недоношенных детей, инфицированных ЦМВ в антенатальном периоде.

Материалы и методы

Всего обследовано 116 детей. Группу исследования составили 65 детей, рожденных на сроке гестации (СГ) 28-37 недель с подтвержденным внутриутробным инфицированием ЦМВ. В свою очередь, данная группа была разделена на 3 подгруппы: СГ 28-31 неделя – 21 преждевременно рожденный ребенок, СГ 32-34 недели – 21 младенец, СГ 35-37 недель – 23 ребенка. Деление произведено соответственно периодам развития иммунной системы. Группу сравнения составил 51 ребенок соответствующего СГ без инфекционной патологии.

Исследования проводились методом магнитной сепарации с определением абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов и содержания сывороточных IgA, IgM, IgG в крови с использованием реактивов фирмы DYNAL (Норвегия). Подтверждение ЦМВ инфекции проводилось методом ИФА (специфические IgM и IgG с определением титра и авидности в динамике) наборами «Вектор – БЕСТ».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft) [3, 9]. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Определялись медиана (Me) и межквартильный интервал (от 25 до 75 процентиля). Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех детей в группе исследования определялись в значимом титре низкоавидные IgG к ЦМВ, что в большинстве случаев явилось результатом реактивации вируса на фоне сниженного иммунитета женщины в период беременности. У детей, вошедших в группу сравнения, IgG к ЦМВ не было.

В общем анализе крови у 24 (57,1 %) детей, рожденных на СГ менее 35 недель, имел место лимфоцитоз при умеренной лейкопении, сохраняющийся до конца неонатального периода ($p < 0,01$). Этот факт, нельзя связать только с особенностями иммунитета у данной возрастной группы, но и, прямым действием цитомегаловируса на организм в целом. У 10 (43,4 %) новорожденных со СГ более 35 недель, отмечалось достоверное повышение ($p < 0,05$) общего числа лейкоцитов до конца неонатального периода ($p < 0,05$). Это объясняется более «зрелой» системой иммунитета в данной возрастной группе, и, следовательно, более адекватным иммунным ответом на ЦМВ.

При анализе показателей гуморального иммунитета установлено, что IgM не определялся у детей, инфицированных ЦМВ, во всех подгруппах, что, вероятно, объясняется влиянием вируса на и без того скудную выработку антител незрелым ребенком (таблица). IgA в группах со СГ менее 30 недель не зафиксирован ни у инфицированных, ни у здоровых детей, что обусловлено поздним началом его синтеза после 30 недель гестации. На СГ 32-34 недели IgA появляется у

здоровых, а на СГ 35-37 недель он в группе сравнения выше, чем у инфицированных. Содержание CD 19+ было достоверно снижено у детей, инфицированных ЦМВ, однако максимально низкое содержание отмечалось у младенцев на СГ менее 30 недель. В группе со СГ 35-37 недель уровень В-лимфоцитов значительно не отличался от группы сравнения.

Показатели иммунитета у детей, инфицированных ЦМВ

Показатель	Гестационный возраст детей					
	СГ 28-31 нед.		СГ 32-34 нед.		СГ 35-37 нед.	
Число обследованных	n=17 контроль	n=21 инфицированных ЦМВ	n=16 контроль	n=21 инфицированных ЦМВ	n=21 контроль	n=21 инфицированных ЦМВ
Лейкоциты 10 ⁹ /л	7,20 (6,75; 8,55)	6,10 (5,35; 6,35) $p < 0,001$	7,60 (6,90; 8,40)	7,40 (6,05; 9,43) $p_1 = 0,018$	8,20 (6,80; 9,10)	10,15 (9,33; 11,95) $p = 0,003$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,028$
Лимфоциты, %	58,00 (54,00; 62,50)	70,00 (61,00; 73,50) $p = 0,009$	61,50 (56,50; 64,50)	69,50 (67,25; 71,25) $p = 0,004$	62,00 (57,00; 66,00)	58,00 (48,50; 69,00) $p_1 = 0,031$
Лимфоциты, абс.	4 176 (3 789; 4 896)	4 270 (3 986; 4 971)	4674 (4358; 5012)	5 143 (4 853; 5 542) $p = 0,004$ $p_1 < 0,001$	5 084 (4 589; 5 320)	5 887 (5 636; 6 175) $p = 0,0037$ $p_1 < 0,001$
CD3+ 10 ⁹ /л	2 264,00 (2 026,75; 2 451,00)	1 960,00 (1 819,50; 2 171,5) $p = 0,039$	2 394,00 (2 282,50; 2 444,0)	2 353,00 (2 089,75; 2 446,75) $p_1 = 0,041$	2 361,00 (2 340,0; 2 389,00)	2 368,00 (2 255,25; 2 447,50) $p_1 < 0,001$
CD4+ 10 ⁹ /л	485,50 (460,5; 497,25)	435,00 (361,00; 486,50)	482,00 (458,50; 498,0)	457,00 (432,25; 496,0)	471,00 (435,00; 487,00)	463,00 (450,75; 470,75)
CD8+ 10 ⁹ /л	259,50 (206,50; 277,5)	196,00 (154,50; 206,50) $p = 0,005$	246,00 (236,5; 250,5)	245,00 (202,5; 270,0) $p_1 = 0,017$	249,00 (204,00; 277,00)	243,50 (223,50; 284,50) $p_1 < 0,001$
CD25+ 10 ⁹ /л	1 399,00 (1 367,50; 1 429,00)	1 074,00 (1 031,50; 1 311,50) $p < 0,001$	1 310,00 (1 288,0; 1 360,0)	1 207,00 (1 133,0; 1 301,50)	1 349,00 (1 299,00; 1 383,00)	1 346,50 (1 271,00; 1 369,75)
CD4+/CD8+	1,80 (1,70; 2,08)	2,45 (1,88; 2,60) $p = 0,036$	1,90 (1,80; 2,00)	1,90 (1,60; 2,03)	1,80 (1,60; 1,98)	1,90 (1,80; 2,00)
Ig M г/л	0	0	0	0	0	0
Ig G г/л	4,44 (4,00; 4,66)	3,01 (3,45; 4,02) $p = 0,019$	4,37 (3,88; 4,85)	4,28 (3,44; 4,87)	4,44 (4,31; 4,56)	4,49 (4,18; 4,645) $p_1 < 0,001$
Ig A г/л	0	0	0,57 (0,43; 0,76)	0	0,93 (0,78; 1,12)	0,42 (0,28; 0,59) $p_1 < 0,001$
CD19+ 10 ⁹ /л	89,50 (87,00; 94,50)	80,00 (78,50; 84,50) $p < 0,001$	96,02 (91,00; 101,50)	95,23 (92,00; 99,25) $p_1 < 0,001$	95,01 (94,00; 101,00)	94,20 (93,25; 99,75) $p_1 < 0,001$

Примечание. n – число обследованных; p – уровень значимости различий по сравнению с контролем; p_1 – уровень значимости различий по сравнению с группой 28-31 недели.

В группе детей, рожденных на СГ менее 30 недель, все показатели клеточного иммунитета были достоверно снижены по отношению к группе сравнения, а соотношение CD4+/CD8+ – увеличено на 36 %. В остальных группах показатели не отличались от группы сравнения.

Известно, что ЦМВ оказывает выраженное влияние на состояние иммунитета в целом. В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов антиген вируса связыва-

ется со специфическими рецепторами клеток, нарушая процессы распознавания вирусных частиц и вызывая клональную элиминацию лимфоцитов, требуемых для развития иммунного ответа на данный вирус. Такая своеобразная маскировка антигенов вируса препятствует «атаке» цитомегалических клеток Т-киллерами [11]. Противовирусный иммунитет недостаточно эффективен вследствие дефицита противовирусных антител, системы интерферона, снижения функции макрофагов, Т-лимфоцитов [1]. То есть наблюдается физиологическая иммунологическая недостаточность, связанная с созреванием органов иммуногенеза. Изменения в системе иммунитета в литературе описываются, как правило, у доношенных новорожденных. Сведений о подобных изменениях у преждевременно рожденных детей очень мало [4, 6]. В результате чего, опираясь на наши данные, возможно, предположить, что подобная картина развивается и у детей, родившихся раньше срока, однако ситуация усугубляется еще и незаконченным формированием иммунитета. То есть, чем меньше СГ, тем больше проявлений снижения звеньев иммунитета.

Согласно И.В. Давыдовскому, имеется 3 типа реагирования возбудителя с организмом.

1-й тип – инфицирование: возбудитель есть, а заболевания нет.

2-й тип – начинается взаимодействие возбудителя с организмом. Все элементы гомеостаза направлены на борьбу с возбудителем, заболевания нет, но реакция организма есть.

3-й тип – возникает инфекционная болезнь, которая фигурирует в диагнозе: внутриутробный омфалит, внутриутробная пневмония, внутриутробный сепсис и др. [2].

Для недоношенных детей, инфицированных ЦМВ, характерен 2-й тип взаимодействия микро- и макроорганизма по И.В. Давыдовскому. Следовательно, эта группа детей нуждается в пристальном внимании и проведении исследования на маркеры ЦМВ и показатели иммунитета.

Выводы

Состояние иммунной системы у преждевременно рожденных детей напрямую зависит от срока гестации. Чем меньше срок гестации, тем ярче проявления снижения звеньев иммунного статуса.

Цитомегаловирус усиливает состояние иммунодефицита. Для цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей типичен 2-й тип взаимодействия микро- и макроорганизма по И.В. Давыдовскому.

Литература

1. Ахметова Е.С. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия // Забайкальский медицинский вестник – 2010. – № 2. – С. 15–17.
2. Ахмина Н.И. Антенальное формирование здоровья детей. – М: МЕДпресс, 2005. – 256 с.
3. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
4. Малиновская В.В., Гусева Т.В., Паршина О.В. Интерфероновый статус недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками внутриутробной инфекции и его коррекция препаратом рекомбинантного интерферона (вифероном) // Рос. аллергологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 74–81.
5. Махова М.А. Результаты многолетних исследований распространенности вирусов группы герпеса среди детского населения Нижнего Новгорода // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 48–49.
6. Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88. – № 2. – С. 55–62.
7. Сенькевич О.А., Сметанина Е.А., Езерский Р.Ф. Оценка клеточного иммунитета новорожденных с очень низкой массой тела при рождении при выборе лечения анемии недоношенных // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 34–36.
8. Тартаковская Р.А. Врожденная и приобретенная цитомегаловирусная инфекция у детей // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2012. – № 2. – С. 79–84.
9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: Изд-во ВМедА, 2002. – 266 с.
10. Kosugi I. Cytomegalovirus(CMV) // Uirusu. – 2010. – Vol. 60, № 2. – P. 209–220.
11. Tolan R.W. Editorial: cytomegalovirus infection in the fetus, infant, child, and adolescent: an overview of virus genetics and pathogenesis, disease burden, prevention, diagnosis, treatment, antiviral resistance, and drug targets // Infect. Disord. DrugTargets. – 2011. – Vol. 11. – № 5. – P. 424–425.

Координаты для связи с авторами: Щербак Владимир Александрович – д-р мед. наук, зав. кафедрой педиатрии ЧГМА, тел. 8-(3022)-22-68-68, e-mail: shcherbak2001@mail.ru; Попова Надежда Григорьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ЧГМА, тел. 8-(3022)-28-38-98, e-mail: popovane@mail.ru; Степанова Наталья Николаевна – аспирант кафедры педиатрии ЧГМА, тел. 8-(3022)-28-38-98, e-mail: stepanovan.natalia@yandex.ru.

