

УДК 612.017.11:616.902-053.2

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НА СРОКЕ ГЕСТАЦИИ 28-37 НЕДЕЛЬ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

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

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

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 тип взаимодействия микро- и макроорганизма. Дефицит иммуноглобулина А обусловлен не только незрелостью недоношенного ребенка, но и непосредственным действием вируса на поджелудочную железу.

Ключевые слова: недоношенные дети, иммунитет, цитомегаловирусная инфекция, поджелудочная железа

FEATURES OF IMMUNITY IN INFANTS BORN AT GESTATIONAL AGE OF 28-37 WEEKS, INFECTED CYTOMEGALOVIRUS

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

State Budgetary Educational Institution of Higher Vocational Training, Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chita, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

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. Set aggravation of physiological immunodeficiency influenced by CMV. The lower the gestational age, the brighter the display units to reduce the immune status. 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. IgA deficiency caused by viral affection of pancreas.

Keywords: the premature children, immunity, cytomegalovirus infection, pancreas

Одной из актуальнейших проблем во всем мире являются преждевременные роды, поскольку недоношенные в большей степени подвержены развитию патологических состояний. Одно из основных мест в структуре заболеваемости и смертности недоношенных детей занимает внутриутробная инфекция, в том числе и вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ) [7]. Распространенность цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) среди взрослых и детей из года в год растет (число серопозитивных пациентов в разных странах колеблется в среднем от 44 до 85%, больных – от 0,2 до 3%) [4, 9].

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 [6].

Целью работы стало изучение клеточного и гуморального иммунитета у недоношенных детей, инфицированных ЦМВ внутриутробно.

Материалы и методы исследования

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 поделена на 3 подгруппы: СГ 28–31 нед. – 21 преждевременно рожденный ребенок, СГ 32–34 нед. – 21 младенец, СГ 35–37 нед. – 23 ребенка. Деление произведено соответственно периодам развития иммунной системы. Группу сравнения составил 51 ребенок соответствующего СГ без инфекционной патологии.

Критерии включения:

1. Недоношенные дети, инфицированные цитомегаловирусом, рожденные на сроке гестации 26–37 недель.

2. Масса тела при рождении 1000–1900 г.

Критерии исключения:

1. Срок гестации менее 26 недель и более 37 недель.
2. Наличие других внутриутробных инфекций.
3. Внутричерепные кровоизлияния.

4. Врожденные аномалии развития центральной нервной системы.

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 avidности в динамике) наборами «Вектор – БЕСТ».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft) [2, 8]. 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 исследования и их обсуждение

Средний вес при рождении в первой подгруппе составлял 1290 ± 83 грамма, однако у 60% была диагностирована задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Во второй подгруппе средний вес при рождении был 1464 ± 206 грамма, ЗВУР выявлена у 68,7% младенцев. В третьей же подгруппе 2460 ± 305 грамм, но ЗВУР отмечалась у 77,8% детей.

У 100% 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, IgGк 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 с 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 (таб-

лица). 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+ достоверно было 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.

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.

Как известно, ЦМВ обладает тропностью к клеткам поджелудочной железы и нарушает ее функционирование. Это подтверждается при исследовании протеолитической активности кала: у 56 детей отмечалось снижение ферментной активности до 1: 2–3 разведения (из них у 46 больных группы исследования и 10 – группы сравнения). Отношение шансов составило 1: 6,15. Иначе говоря, риск развития снижения протеолитической активности поджелудочной железы у детей, инфицированных ЦМВ, в 6,15 раза выше, чем без ЦМВ. Выявлена прямая корреляционная связь ($r = +0,63$, $p < 0,05$) между уровнем IgA и протеолитической активностью. Снижение переваривающей способности способствует развитию избыточного бактериального роста, что нарушает деятельность иммунной системы желудочно-кишечного тракта.

Известно, что ЦМВ оказывает выраженное влияние на состояние иммунитета в целом. В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов антиген вируса связывается 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 [10]. 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 [3, 5]. В результате чего, опираясь на наши данные, возможно, предположить, что по-

добная 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.

Показатели иммунитета у детей, инфицированных ЦМВ

Показатель	Гестационный возраст детей					
	СГ 28-31 нед.		СГ 32-34 нед.		СГ 35-37 нед.	
Число обследованных	<i>n</i> = 17 контроль	<i>n</i> = 21 инфицированных ЦМВ	<i>n</i> = 16 контроль	<i>n</i> = 21 инфицированных ЦМВ	<i>n</i> = 21 контроль	<i>n</i> = 21 инфицированных ЦМВ
Лейкоциты 10 ⁹ /л	7,20 (6,75; 8,55)	6,10 (5,35; 6,35) <i>p</i> < 0,001	7,60 (6,90; 8,40)	7,40 (6,05; 9,43) <i>p</i> ₁ = 0,018	8,20 (6,80; 9,10)	10,15 (9,33; 11,95) <i>p</i> = 0,003 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,028
Лимфоциты, %	58,00 (54,00; 62,50)	70,00 (61,00; 73,50) <i>p</i> = 0,009	61,50 (56,50; 64,50)	69,50 (67,25; 71,25) <i>p</i> = 0,004	62,00 (57,00; 66,00)	58,00 (48,50; 69,00) <i>p</i> ₁ = 0,031
Лимфоциты, абс.	4176 (3789; 4896)	4270 (3986; 4971)	4674 (4358; 5012)	5143 (4853; 5542) <i>p</i> = 0,004 <i>p</i> ₁ < 0,001	5084 (4589; 5320) <i>p</i> ₁ < 0,001	5887 (5636; 6175) <i>p</i> = 0,0037 <i>p</i> ₁ < 0,001
CD3+, 10 ⁹ /л	2264,00 (2026,75; 2451,00)	1960,00 (1819,50; 2171,5) <i>p</i> = 0,039	2394,00 (2282,50; 2444,0)	2353,00 (2089,75; 2446,75) <i>p</i> ₁ = 0,041	2361,00 (2340,0; 2389,00)	2368,00 (2255,25; 2447,50) <i>p</i> 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) <i>p</i> = 0,005	246,00 (236,5; 250,5)	245,00 (202,5; 270,0) <i>p</i> ₁ = 0,017	249,00 (204,00; 277,00)	243,50 (223,50; 284,50) <i>p</i> ₁ < 0,001
CD25+, 10 ⁹ /л	1399,00 (1367,50; 1429,00)	1074,00 (1031,50; 1311,50) <i>p</i> < 0,001	1310,00 (1288,0; 1360,0)	1207,00 (1133,0; 1301,50)	1349,00 (1299,00; 1383,00)	1346,50 (1271,00; 1369,75)
CD4+/CD8+	1,80 (1,70; 2,08)	2,45 (1,88; 2,60) <i>p</i> = 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) <i>p</i> = 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) <i>p</i> 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) <i>p</i> ₁ < 0,001
CD19+, 10 ⁹ /л	89,50 (87,00; 94,50)	80,00 (78,50; 84,50) <i>p</i> < 0,001	96,02 (91,00; 101,50)	95,23 (92,00; 99,25) <i>p</i> ₁ < 0,001	95,01 (94,00; 101,00)	94,20 (93,25; 99,75) <i>p</i> 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 нед.

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

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

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

3 тип – возникает инфекционная болезнь, которая фигурирует в диагнозе: внутриутробный омфалит, внутриутробная пневмония, внутриутробный сепсис и другие.

Для недоношенных детей, инфицированных ЦМВ, характерен 2 тип взаимодействия микро- и макроорганизма. Следовательно, эта группа детей нуждается

в пристальном внимании и проведении исследования на маркеры ЦМВ и показатели иммунитета.

Выводы

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

2. Цитомегаловирус усиливает состояние иммунодефицита. Для цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей типичен 2 тип взаимодействия микро- и макроорганизма.

3. Дефицит иммуноглобулина А обусловлен не только незрелостью недоношенного ребенка, но и непосредственным действием вируса на поджелудочную железу.

Список литературы

1. Ахметова Е.С. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 15–17.

2. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.

3. 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.

4. Махова М.А. Результаты многолетних исследований распространенности вирусов группы герпеса среди детского населения Нижнего Новгорода // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 48–49.

5. 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.

6. 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.

7. Тартаковская Р.А. Врожденная и приобретенная цитомегаловирусная инфекция у детей // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2012. – № 2. – С. 79–84.

8. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: Изд-во ВМедА, 2002. – 266 с.

9. Kosugi I. Cytomegalovirus(CMV) // Uirusu. – 2010. – Vol. 60. № 2, – pp. 209–220.

10. 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. Drug Targets. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 424–425.

References

1. Akhmetova E.S. Diagnosticheskoe znachenie tsitokinov i rol khronicheskogo endoetritya pri proleferativnykh zabolevaniyakh. Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik, 2010, no. 2, pp. 15–17.

2. Borovikov V. STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na kompyutere. Dlya professionalov. SPb., Piter, 2001. 656 p.

3. Malinovskaya V.V., Guseva T.V., Parshina O.V. Interferonoviy status nedonoshennikh novorozhdennikh detey s klinicheskimi priznakami vnutiutrobnoy infektsii i ego korrektsiya preparatom rekombinantnogo interferona (viferon). Ros. Allergologicheskii zhurnal, 2008, no. 6, pp. 74–81.

4. Makhova M.A. Rezultaty mnogoletnikh issledovaniy rasprostranennosti virusov gruppy herpesa sredi detskogo naseleiya Nizhnego Novgoroda. Medtsinskiy almanakh, 2011, no. 4, pp. 48–49.

5. Pavlova M.V., Fedorova N.E., Gadzhieva Z.S. Algoritm laboratornoy diagnostiki vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy u nedonoshennykh detey i vliyanie terapii viferonom na techenie vnutiutrobnykh infektsiy. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo, 2009. Vol. 88, no. 2, pp. 55–62.

6. Senkevich O.A., Smetanina E.A., Ezerskiy R.F. Otsenka kletochnogo immuniteta novorozhdennikh s ochen nizkoy massoy tela pri rozhdenii pri vybore lecheniya anemii nedonoshennykh. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal, 2012, no. 4, pp. 34–36.

7. Tartakovskaya R.A. Vrozhdannaya i priobretnaya stitomegalovirusnaya infektsiya u detey. Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki, 2012, no. 2, pp. 79–84.

8. Uynkerov V.I., Grigorev S.G. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy. SPb, Izd-vo VMedA, 2002. 266 p.

9. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV). Uirusu, 2010. Vol. 60, no. 2. pp. 209–220.

10. 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. Drug Targets, 2011. Vol. 11, no. 5, pp. 424–425.

Рецензенты:

Богомолова И.К., д.м.н., зав. кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита;

Гаймоленко И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 05.09.2013.