УДК 616

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Бегайдарова Р.Х., Турлибекова С.С., Юхневич Е.А., Бейсенова Г.Р., Золотарева О.А., Истлеуова А.М.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Национальный научный центр материнства и детства, Астана, e-mail: r.h.begaidarova@mail.ru

Проведен анализ гематологических и иммунологических показателей крови в зависимости от клинического варианта течения ЦМВИ, всего обследовано 7 групп больных. Обследовано 49 детей в возрасте от одного месяца до года 30 практически здоровых детей. Установлено, что при ЦМВИ отмечается изменение всех звеньев иммунного статуса, что сопровождается депрессией клеточных и иммунных механизмов, особенно это выражено при генерализованном варианте течения и развитии пороков внутренних органов.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, иммунологические показатели крови, педиатрия

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES

Begaydarova R.K., Turlibekova S.S., Yukhnevich E.A., Beysenova G.R., Zolotareva O.A., Istleuova A.M.

Karaganda State Medical University, Karaganda; National scientific center of motherhood and childhood, Astana, e-mail: r.h.begaidarova@mail.ru

The analysis of hematology and immunology blood indicators was conducted according to clinical variant of CMV infection. There were 7 groups of patients. 49 children and 30 healthy children were investigated. The age of children was from the one month to the one year. The change in all parts of the immune status was founded in CMV infection, which is accompanied by depression cellular and immune mechanisms, particularly more pronounced in generalized version of the infection and development of defects of the internal organs.

Keywords: congenital cytomegalovirus infection, immunological parameters of blood, pediatrics

Частота инфицирования цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) колеблется от 50 до 95 % у населения различных стран. Внутриутробное заражение диагностируется у 0,2–2,2% новорожденных с развитием в последующие годы тяжелых психомоторных и соматических нарушений у 10–15 % из них. ЦМВИ относится к персистирующим инфекциям, особенностью которых является возможность облигатного внутриклеточного паразитирования и его способность длительное время находиться в организме человека с периодической реактивацией. Цитомегаловирус (ЦМВ) – один из представителей герпетических вирусов (Humanum Herpes virus – 5) – является возбудителем заболеваний, характеризующихся полиморфной клинической симптоматикой и вариабельностью течения.

Особую группу представляют беременные женщины; так, во время беременности возможна анте- и интранатальная передача инфекции, причем при первичном инфицировании у беременной женщины риск инфицирования плода CMV составляет 30–50 %. Реактивация латентной цитомегалии в период беременности приводит к внутриутробному инфицированию только в 0,2–2,0 % случаев [1, 2].

ЦМВИ представляет опасность в период новорожденности, так как в начале заболевания нет патогномоничных симптомов и очень часто родители не придают значения симптомам начальной стадии, списывая их на адаптационный период. Поэтому только настороженное отношение врачей-неонатологов в родильных домах и педиатров на амбулаторном этапе способствует ранней диагностике и, соответственно, эффективной терапии [3, 4, 6–11].

Цель исследования: изучить особенности клинических форм и иммунного статуса у детей с врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 49 детей в возрасте от одного месяца до года. Диагноз был верифицирован на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных.

Диагноз ЦМВИ подтверждали на основании обнаружения в мазках из осадков мочи, слюны цитомегаловирусных включений методом ПЦР и выявления в сыворотке крови детей и их матерей специфических антител методом ИФА.

Внутриутробную ЦМВ-инфекцию подтверждали обнаружением анти-CMV IgM сразу после рождения ребенка. При подозрении на внутриутробное инфицирование ЦМВИ проводилось одновременное обследование матери и ребенка.

Проведен анализ гематологических и иммунологических показателей крови в зависимости от клини-

ческого варианта течения ЦМВИ, всего обследовано 7 групп больных.

С целью определения иммунного статуса нами определены моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD19. Оценку проводили иммунофенотипированием лимфоцитов стрептавидин-биотиновым методом (К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, 2003) [5]. Также в работе представлены результаты исследования иммуноглобулинов класса IgA, IgM, Ig G. Группу контроля 30 детей составили здоровые дети.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) выделяются врожденная цитомегаловирусная инфекция и приобретенные формы. При постановке диагноза использовали классификацию цитомегаловирусной инфекции у детей (по В.А. Матвееву, 1995).

На основании проведенных комплексных клинико-лабораторных исследований нами диагностирован органный вариант течения врожденной ЦМВИ. Врожденная цитомегалия генерализованная форма была у 8 детей. С врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта было 8 детей, центральной нервной системы – 8, сердечно-сосудистой – 6, с поражением легких – 7, почек – 7, печени – 5. Распределение больных представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных ЦМВИ по клиническим вариантам

№	Клинические варианты	Количество	%
1	Врожденная цитомегалия (генерализованная форма)	8	16,3
2	Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта	8	16,3
3	Врожденные пороки центральной нервной системы	6	12,2
4	Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы	7	14,3
5	С поражением легких	7	14,3
6	С поражением почек	5	10,3
7	С поражением печени	8	16,3
8	Итого	49	100

Первыми признаками генерализованной формы врожденной ЦМВИ были интоксикация, лихорадка, низкая оценка по шкале Апгар, низкая масса тела, судороги, геморрагический синдром, гепато- и спленомегалия, частые судороги. При рождении диагностированы геморрагический синдром, который был представлен петехиями на коже, у 3 детей были экхимозы, на 3-й день появилась желтуха. Температура тела в течение от 2–4 недель держалась на субфебрильных цифрах. У всех детей были комбинированные пороки развития со стороны ЦНС (микрогирия, микроцефалия), со стороны ЖКТ (пороки развития пищевода), со стороны ССС (фиброэластоз, незаращение межпредсердной и межжелудочковой перегородок). Из врожденных пороков желудочно-кишечного тракта (16,3%) – атрезия пищевода (заращивание верхнего отрезка пищевода) диагностирована у 6; поликистоз (наличие множества кист) поджелудочной железы у 2. Основными клиническими проявлениями были частые срыгивания, снижение аппетита, неустойчивый стул.

Врожденные пороки центральной нервной системы (12,2%) в виде микроцефалии (уменьшение массы) мозга установлены у 2, микро- и макрогирия (видоизменение извилин большого мозга) у 4 детей. Характерными проявлениями болезни были сонливость, судороги, мышечная гипотония, гипорефлексия.

Пороки сердечно-сосудистой системы – дефекты межпредсердной выявлены у 2, межжелудочковой перегородок у 3; сужение лёгочного ствола у 1 и аорты у 1. Клиническими признаками данного порока были цианоз, тахикардия, умеренное расширение границ сердца, выслушивались патологические шумы в области сердца.

Поражение легких у 7 характеризовалось развитием интерстициальной пневмонии. В клинической картине доминировали симптомы поражения органов дыхания: одышка, цианоз, упорный коклюшеподобный кашель, в легких выслушивались сухие и влажные хрипы. Возникшая интерстициальная пневмония характеризовалась затяжным течением с развитием бронхообструктивного синдрома.

У 5 детей с поражением почек были проявления нефрита, нарушение функции печени – у 8 детей – сопровождалось желтухой различного происхождения (вследствие врождённых заболеваний печени), повышением уровня конъюгированного билирубина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Клинические проявления зависели от сроков инфицирования. Так, инфицирование на ранних сроках гестации (I и II триместр) – с первой недели до 6 месяцев, характеризовалось формированием системной патологии и пороков развития. Необходимо указать на частоту врожденных пороков развития головного мозга, печени, почек у этих детей, что явилось доказательством генерализованной внутриутробной ЦМВ инфекции. На основании клинико-анамнестических данных нами ранние фетопатии были диагностированы у 29 (59,2 %) детей.

Для поздних фетопатий (инфицирование беременной в последнем триместре) характерно было развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем – гепатита, пневмонии, нефрита у 20 (40,8 %).

По выраженности местных изменений и синдрому интоксикации преобладала среднетяжелая форма у 41 (83,7 %) ребенка и у 8 (16,3 %) тяжелое течение. У всех обследованных пациентов заболевание носило затяжное течение. В последующем у 18 (36,7 %) больных сформировалась тяжелая неврологическая патология (гидроцефальный синдром, грубая задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, микроцефалия).

Нами проведен анализ гематологических и иммунологических показателей крови в зависимости от клинического варианта течения ЦМВИ, всего обследовано 7 групп больных, которые представлены в табл. 2. Группу контроля составили 30 здоровых детей.

Таблица 2

Гематологические и иммунологические показатели при врожденной ЦМВИ (M ± m)

Показатели	Контрольная группа, n = 30	Врожденная цитомегалия, генерализованная форма	Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта	Врожденные пороки центральной нервной системы	Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы	С поражением легких	С поражением почек	С поражением печени
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоциты, 10^9/л	10,1 ± 0,28	4,3 ± 0,71*	6,7 ± 0,37**	6,8 ± 0,6**	6,5 ± 0,61*	7,8 ± 0,6**	7,5 ± 0,55*	7,1 ± 0,55*
Нейтрофилы, %:								
сегментоядерные	36,1 ± 1,9	26,7 ± 3,1**	30,33 ± 3,7*	31,6 ± 2,1**	33,6 ± 4,3**	32,6 ± 2,1**	30,2 ± 4,1	31,2 ± 4,1
палочкоядерные	3,3 ± 0,2	1,1 ± 0,21**	2,8 ± 1,2**	2,1 ± 0,18	2,5 ± 0,71*	2,1 ± 0,18	2,67 ± 0,19*	2,6 ± 0,19*
Нейтрофилы, абс.:								
сегментоядерные	4,63 ± 0,08	2,22 ± 0,06*	2,7 ± 0,08**	2,51 ± 0,058**	2,81 ± 0,063*	2,34 ± 0,06**	2,85 ± 0,061*	2,8 ± 0,061*
палочкоядерные	0,28 ± 0,02	0,1 ± 0,01	0,12 ± 0,02*	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02*	0,14 ± 0,01	0,2 ± 0,02*	0,18 ± 0,02*
Эозинофилы, %	1,8 ± 0,3	2,2 ± 0,32	1,1 ± 0,2*	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,29	2,1 ± 0,29
Эозинофилы, абс.	0,39 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,36 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,36 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,46 ± 0,02
Моноциты, %	5,7 ± 0,7	6,7 ± 0,81	2,6 ± 0,1	5,2 ± 0,4	3,8 ± 0,21	6,1 ± 0,7	4,8 ± 0,3	4,8 ± 0,3
Моноциты, абс.	0,03 ± 0,008	0,021 ± 0,001	0,21 ± 0,04**	0,03 ± 0,002	0,19 ± 0,04*	,019 ± 0,006	0,12 ± 0,04*	0,12 ± 0,04*
Лимфоциты, %	53,2 ± 1,4	74,3 ± 0,92*	70,3 ± 1,2*	69,1 ± 1,2*	66,1 ± 0,9*	67,6 ± 1,1*	68,3 ± 0,81*	68,3 ± 0,81*
Лимфоциты, абс.	2,8 ± 0,05	6,9 ± 0,007*	5,8 ± 0,002**	5,1 ± 0,06*	5,3 ± 0,06*	4,52 ± 0,04*	4,1 ± 0,09*	4,4 ± 0,09*
СОЭ, мм/ч	5,7 ± 1,4	20,6 ± 2,81*	18,4 ± 2,4*	15,6 ± 1,3*	18,5 ± 2,1*	18,8 ± 1,2*	16,3 ± 2,1*	17,3 ± 2,1*
CD19, %	15,18 ± 1,16	10,8 ± 0,81**	11,9 ± 0,88**	11,0 ± 1,11**	12,3 ± 0,87**	12,2 ± 0,79**	12,01 ± 0,98**	11,01 ± 0,98**
CD19, абс.	1,2 ± 0,19	0,03 ± 0,17*	0, 054 ± 0,07*	0,62 ± 0,16*	0,61 ± 0,09*	1,56 ± 0,08	1,64 ± 0,09	1,4 ± 0,09
CD3, %	58,5 ± 1,33	26,31 ± 1,95*	29,3 ± 0,36*	29,6 ± 0,92*	31,1 ± 0,83*	47,43 ± 2,01*	33,57 ± 1,95*	34, 7 ± 1,95*
CD3, абс.	1,69 ± 0,24	0,63 ± 0,11**	0,93 ± 0,11*	0,64 ± 0,11**	1,66 ± 0,10	1,57 ± 0,21	1,83 ± 0,07	1,3 ± 0,07
CD4, %	42,3 ± 1,7	25,54 ± 1,18	27,56 ± 0,86**	28,7 ± 0,85	28,0 ± 5 0,26*	30,66 ± 1,2	31,45 ± 2,31*	31,45 ± 2,31*
CD4, абс.	1,1 ± 0,2	0,42 ± 0,11*	0,47 ± 0,013*	0,53 ± 0,11*	0,99 ± 0,016	0,96 ± 0,1	0,62 ± 0,015	0,62 ± 0,015
CD8, %	10,13 ± 1,12	6,06 ± 0,66**	6,27 ± 1,01**	6,5 ± 0,66**	8,34 ± 1,23*	8,3 3 ± 0,89*	7,89 ± 1,44*	8,89 ± 1,44*
CD8, абс.	0,5 ± 0,018	0,26 ± 0,016*	0,21 ± 0,02*	0,24 ± 0,016*	0,5 ± 0,02*	0,45 ± 0,016	0,47 ± 0,02*	0,57 ± 0,02*
Ig A, г/л	0,53 ± 0,007	2,71 ± 0,033**	3,33 ± 0,061**	3,41 ± 0,05**	3,66 ± 0,051**	3,71 ± 0,05	3,11 ± 0,045**	3,51 ± 0,045**
Ig M, г/л	0,62 ± 0,06	9,46 ± 0,07**	8,33 ± 1,84**	8,78 ± 0,007**	8,78 ± 0,61**	6,68 ± 0,003**	6,32 ± 0,5**	6,35 ± 0,5**
Ig G, г/л	7,62 ± 0,55	14,54 ± 0,43	12,36 ± 0,88**	12,66 ± 0,48	10,42 ± 0,64**	7,58 ± 0,53	8,11 ± 0,57	8,11 ± 0,57

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверность различий показателей с группой контроля.

Анализ гематологических данных показал со стороны белой крови лейкопению и лимфоцитоз и красной крови – ускоренное СОЭ, при этом наиболее выраженные изменения диагностированы при генерализованной форме ЦМВИ. Особенностью течения генерализованной формы ЦМВИ является не только токсинемией, но и поражение нескольких органов и развитие пороков. Вследствие этого гемо- и иммунограмма детей имели отличительные особенности.

Установленные выраженные сдвиги в лейкограмме объясняются не только острой воспалительной реакцией, но и усилением продукции иммунокомпетентных клеток в организме больного ребенка. Анализ состояния иммунной системы при различных вариантах течения ЦМВИ, наряду с клинической симптоматикой, показал, что реагируют все показатели иммунного статуса.

При ЦМВИ отмечалось снижение относительных показателей CD3, CD4, CD8 лимфоцитов соответственно в 1,4 ($p<0,001$), в 1,6 ($p<0,05$), в 1,5 раза ($p<0,001$) по сравнению с контролем, а абсолютные только в 3, 4, 5, 6 группах исследования (табл. 3).

Проведенный иммуномониторинг за состоянием Т- и В-системы иммунитета выявил снижение CD19, CD3, CD4, CD8 субпопуляций лимфоцитов. Повышение уровня нейтрофилов происходило на фоне снижения их резервных возможностей. В крови компенсаторно отмечалось увеличение лимфоцитов как относительных, так и абсолютных показателей, свидетельствующих о включении защитных реакций организма при вирусной инфекции.

Анализ иммунного статуса показал, что в иммунограммах обнаруживаются существенные различия не только в показателях между больными и здоровыми детьми, но и среди клинических вариантов. При генерализованной форме ЦМВИ, при развитии пороков развития со стороны ЦНС, ССС и ЖКТ количественные изменения иммунной системы выше, что подтверждает косвенно выраженную токсичность возбудителя и органные поражения. У обследованных больных отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов, популяций с фенотипом CD3, CD4 и CD8, что является адекватной реакцией организма на внедрение вируса и воздействие токсина. Снижение CD19 компенсировалось одновременным повышением сывороточных иммуноглобулинов – Ig M, Ig A, Ig G.

Выявленная триада симптомов – лейкопению и лимфоцитоз, ускоренное СОЭ, снижение абсолютных показателей CD19, CD3, CD4, CD8 – нами была расценена как неблагоприятный признак, указывающий на крайне тяжелое течение ЦМВИ. Результаты исследования позволяют использовать их как маркер тяжести, определять исход течения болезни.

Сравнительный мониторинг основных показателей иммунного статуса у больных ЦМВИ выявил достоверные изменения иммунологических показателей, связанных с истощением резервов функциональной системы иммунитета. Данные изменения связаны с анатомо-физиологическими особенностями детского организма (несформированность иммунной системы), поэтому в условиях выраженной вирусной интоксикации был диагностирован дисбаланс клеточного звена иммунитета, с одной стороны, вследствие повреждения органов и систем, а с другой – вирусемией и токсинемией. Поэтому отмечалось снижение защитно-приспособительных механизмов детского организма в элиминации вирусов. Вместе с тем компоненты иммунной системы вовлекаются в защитную реакцию организма в большей или меньшей степени. Наряду с дисбалансом клеточного звена иммунитета в ходе инфекционного процесса в крови больных накапливаются специфические антитела с преобладанием в раннем периоде болезни иммуноглобулинов класса M, а затем – A и G, при этом специфические сохраняются пожизненно, в зависимости от активности процесса возможно их нарастание. Существенные различия обнаруживаются не только в показателях между больными и здоровыми детьми, но и среди клинических вариантов, так, значительно страдает иммунный ответ при генерализованной форме заболевания и развитии пороков внутренних органов.

Таким образом, на основании проведенных клинико-иммунологических исследований установлено, что при ЦМВИ отмечается изменение всех звеньев иммунного статуса, что сопровождается депрессией клеточных и иммунных механизмов, что более выражено при генерализованном варианте течения и развитии пороков внутренних органов. Наши исследования создают предпосылку для дальнейших исследований препаратов иммуномодулирующего действия в комплексной терапии врожденной ЦМВИ.

Список литературы

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна: пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.

2. Гранитов В.М. Герпесвирусные инфекции – НГМА, 2001. – С. 80.

3. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.И. Врожденные и перинатальные инфекции. В кн. Неонатология: национальное руководство. / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – С. 656–672.

4. Казанцев А.П., Попова Н.И. Внутриутробные инфекционные заболевания у детей и их профилактика. – Л.: Медицина, 1980. – С. 250.

5. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 2. – С. 48–52.

6. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (Выявление и лечение). – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 3003. – С.137–13.

7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: Медицина ГЭОТАР, 2002. – С. 252–257.

8. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н.Н. Володина, МЗ РФ, 2002. – 104 с.

9. Фарбер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция в клинической медицине // Тер. Архив. – 1989. – N1. – С. 6–11.

10. Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson C.T. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection // J. Pediatr. – 2001. – Vol. 38. – № 3. – P. 325–331.

11. Numazaki K., Fujikawa T., Asanuma H. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection // Congenit Anom (Kyoto). 2002 Sep. – Vol. 42 (3). – P. 181–186.

References

1. Vrozhdennye, perinatalnye i neonatalnye infektsii / Pod red. A. Grinou, Dzh. Osborna: per. s angl. M.: Meditsina, 2000. 288 p.

2. Granitov V.M. Gerpesvirusnye infektsii – NGMA, 2001. p. 80.

3. Degtyarev D.N., Zaplatnikov A.L., Ryumina I.I. Vrozhdennye i perinatalnye infektsii. V kn. Neonatologiya: natsionalnoe rukovodstvo / Pod red. N.N. Volodina. M.: GEOTAR–Media, 2007. pp. 656–672.

4. Kazantsev A. P., Popova N. I. Vnutriutrobnye infektsionnye zabolevaniya u detey i ikh profilaktika. L.: Meditsina, 1980. pp. 250.

5. Korneva M.Y., Korovina N.A., Zaplatnikov A.L. i dr. Sostoyanie zdorovya vnutriutrobno infitsirovannykh detey // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2005. no. 2. pp. 48–52.

6. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunnaya nedostatochnost (Vyyavlenie i lechenie). – M.: Meditsinskaya knina, N.Novgorod.NGMA, 3003. pp. 137–13.

7. Uchaykin V.F. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam u detey. – M.: Meditsina GEOTAR, 2002. pp. 252–257.

8. Protokoly diagnostiki, lecheniya i profilaktiki vnutriutrobnykh infektsiy u novorozhdennykh detey / Pod red. N.N. Volodina. MZ RF, 2002. 104 p.

9. Farber N.A. Tsitomegalovirusnaya infektsiya v klinicheskoy meditsine // Ter. Arkhiv. 1989. no. 1. pp. 6–11.

10. Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson C.T. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection // J. Pediatr. 2001. Vol. 38. no. 3. pp. 325–331.

11. Numazaki K., Fujikawa T., Asanuma H. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection // Congenit Anom (Kyoto). 2002 Sep. Vol. 42 (3). pp. 181–186.