УДК 616 - 056.716 : 612.017.1 : 616 - 053.32

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

ИММУННЫЙ СТАТУС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор - заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

Резюме: *Обсуждаются особенности иммунитета у недоношенных детей с цитомегаловирусной инфекцией, в зависимости от срока гестации. В исследовании участвовали младенцы, находившиеся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. В группу сравнения вошли дети, рожденные на сроке гестации 28-37 недель без инфекционной патологии. Методом магнитной сепарации определялся иммунный статус на фоне цитомегаловирусной инфекции до назначения иммунной терапии и после лечения. В результате исследования сделан вывод, что назначение иммунных препаратов в раннем неонатальном периоде при данной патологии, является патогенетически обоснованным действием.*

Ключевые слова: *недоношенные дети, иммунитет, цитомегаловирусная инфекция.*

Summary: *It is discussed the special feature of immunity in the premature infants, de-pending on the period of gestation with the cytomegalovirus infection. In a study were included of newborns, those are found on the treatment in the department of the pathology of the newborn and premature children. Into the inspection team entered the children, originated during at 28-37 weeks of gestation, without the infectious pathology. By the method of magnetic separation was determined immune status against the background of cytomegalovirus infection to the designation of immune therapy and after treatment. As a result study is made the conclusion that the designation of immune preparations in the early neonatal period with this pathology is patogenetical the substantiated action.*

Keywords: *the premature children, immunity, cytomegalovirus infection.*

Частота развития врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в разных странах варьирует от 0,3 до 3,0% от числа живорожденных и имеет самый высокий удельный вес среди врожденных инфекций [8]. 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 [5].

Ig M появляются у плода 8 - 10 недель гестации, Ig G - несколько позже, Ig A обнаруживается только после 30 недель внутриутробного развития [3]. Еще до начала синтеза молекул, секреторный компонент присутствует в свободном виде, а образование полноценной молекулы Ig A происходит позднее. Плод получает через плаценту только Ig G на те антигены, с которыми проконтактировала мать и концентрация их быстро снижается в первые 20 дней после рождения, т.е. не обеспечивает эффективный иммунный ответ [6].

Таким образом, несмотря на способность недоношенного ребёнка синтезировать макроглобулины и антитела, это не обеспечивает ему надлежащую защиту, особенно на фоне ЦМВИ.

Целью работы стало изучение особенностей иммунной системы у преждевременно рожденных детей с врожденной ЦМВ инфекцией.

Материалы и методы: группу исследования составили 46 человек - недоношенные дети, рожденные на сроке гестации (СГ) 28-37 недель, находящиеся в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (от 10 суток жизни) с подтвержденной цитомегаловирусной инфекцией. В свою очередь данная группа была поделена на 3 подгруппы: СГ 28-31 нед. - 12 детей, СГ 32-34 нед. - 15 младенцев, СГ 35-

37нед. - 19 пациентов, соответствующие периодам развития иммунной системы. Группу контроля составили 41 человек - недоношенные дети соответствующего СГ без инфекционной патологии.

Исследования проводились методом магнитной сепарации с определением абсолютного числа субпопуляций лимфоцитов в иммунограмме, а также наличие Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. Подтверждение ЦМВ инфекции методом - ИФА диагностики (специфические Ig M и Ig G с нарастанием титра в динамике и авидностью).

Статистическую обработку результатов провели с использованием U -критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Подтверждением внутриутробного инфицирования могут служить результаты анализа анамнестических данных о течении беременности: в 100% при обследовании женщин в период беременности определялся Ig G (нарастание титра не определялось в силу различных причин), у 35 женщин (76%) - течение ОРВИ с повышением температуры, преимущественно на ранних сроках.

У 15 (33%) детей был выявлен специфический Ig M, у 31 (67%) - низкоавидные Ig G. Причем в группе преждевременно рожденных детей с очень низкой массой тела, как правило, определялись Ig M, что, возможно, связано с первичным инфицированием женщины во время беременности, и явилось одной из причин преждевременных родов. Наличие низкоавидных Ig G в большинстве случаев, возможно, явилось результатом реактивации вируса на фоне сниженного иммунитета женщины в период беременности.

Хочется отметить, что у 31 (67%) новорожденных, вошедших в группу исследования, была диагностирована задержка внутриутробного развития, из них 13 (42%) по гипотрофическому типу, у 11 (35,5%) - по гипопластическому типу и у 7 детей (22,5%) по смешанному пути. В 32,6% случаев у 15 обследованных преждевременно рожденных детей регистрировались врожденные пороки развития с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, что по данным литературы [1,3] является результатом первичного инфицирования или активации ЦМВИ в периоде эмбриогенеза в 78%.

Из клинических проявлений ЦМВ инфекции отмечалась затяжная желтуха - у 41 (89,1%) ребенка, гепатоспленомегалия - у 36 (78,2%). В общем анализе крови у 14 (56,5%) детей, рожденных на сроке гестации менее 35 недель, имел место лимфоцитоз при умеренной лейкопении, однако, при сравнении с группой контроля, относительный лимфоцитоз сохранялся до конца неонатального периода. Этот факт нельзя связать только с особенностями иммунитета у данной возрастной группы, но и, прямым действием цитомегаловируса на организм в целом. У 7 (44%) новорожденных со сроком гестации более 35 недель отмечалось достоверное повышение ($p< 0,05$) общего числа лейкоцитов по сравнению с группой контроля, с содержанием лимфоцитов на верхней границе нормы до конца неонатального периода. Это объясняется более "зрелой" системой иммунитета в данной возрастной группе, и, следовательно, более адекватным иммунным ответом на ЦМВ.

Как известно, ЦМВ обладает тропностью к клеткам поджелудочной железы и нарушает ее функционирование, что подтверждается при исследовании протеолитической активности кала - у 40 (86,9%) детей отмечалось снижение ферментной активности до 1:2-3 разведениям. Нарушается созревание энтероцитов, что способствует разрастанию патогенной флоры. Данный факт способствует замедлению и без того "скудной" выработки Ig A, который играет роль в защите организма от кишечных и других инфекций, в том числе и госпитальной флоры, а также в создании местного иммунитета. Подтверждением этого является достоверное снижение ($p<0,01$) уровня Ig A, коррелируемое со снижением протеолитической активности кала и ростом инфекционной патологии: у 20 (43,4%) детей отмечено затяжное течение пневмонии на фоне незрелости легочной ткани ($p<0,05$).

Наиболее быстрое купирование инфекционного синдрома при торпидном течении врожденной пневмонии наблюдалось в случае подключения к лечению иммунотерапии, а в частности КИПа (p<0,05). Это не исключает внутриутробного поражения легочной ткани цитомегаловирусом при формирующейся иммунной системе и провоцирующее состояние иммунодефицита.

Цитотоксический потенциал клеток иммунной системы новорожденных детей снижен, а особенно у недоношенных детей, по сравнению с взрослыми или детьми старшего возраста [2]. Это лежит в основе сниженной резистентности новорожденных детей к вирусам, недостаточной способности к ограничению их репликации и к элиминации данных антигенов [5]. При анализе показателей иммунограммы в 22,2% отмечалось достоверное снижение активности В-лимфоцитов (p<0,05) и Т-лимфоцитов (p<0, 01), что характерно для младенцев на СГ 28-30 недель, кореллируемое с уровнем иммуноглобулинов. У детей СГ 28-30 в 33,4% содержание Ig M было достоверно повышено (p<0,05), Ig A и Ig G снижены по сравнению с группой контроля (p< 0,01), данный момент, возможно, лежит в основе склонности к генерализации инфекционного процесса.

У детей с СГ более 30 недель в 66,6% наблюдалось снижение CD4+ (p<0,05), повышение активности CD19+ (p<0,01) и содержания Ig G Ig M оставался в пределах нормы, Ig A снижался в 22,2% (p<0,01). При сравнении с детьми данной возрастной группы, с относительно благоприятным инфекционным анамнезом, возрастание Ig G достоверно происходит в среднем до 3 раз (p<0,01).

Обращает внимание в группе детей со СГ 35-37 недель достоверное снижение CD4+ в 11,2% при нормальном содержании CD19+. В 44,4% выявлено достоверное увеличение содержания Ig M, Ig G, Ig A (p<0,01).

Хочется отметить, что у всех недоношенных детей, вошедших в группу исследования, независимо от срока гестации была диагностирована тимомегалия.

Причем в 40% отмечался вариант "инфекционного" генеза, так как при ВУИ .Имеет место пролиферация лимфатической ткани, как компенсаторная реакция при иммунологической недостаточности [4].

Нарушения гуморального звена иммунитета проявляются не только уменьшением суммарного количества В-лимфоцитов, но и отдельных фракций. Наиболее значительно снижается концентрация Ig G у детей со СГ менее 30 недель, который, как известно, обеспечивает дифференцированный и эффективный иммунный ответ. Слабость местных механизмов защиты проявляется снижением уровня секреторного Ig A. В последнее время, особенно у детей, рожденных ранее 30 недели гестации, обращают внимание на так называемую белковую перегрузку в неонатальном периоде на фоне низкого введения жиров. При этом отмечается разрастание лимфоидных органов при повышенной алиментарной антигенной нагрузке вследствие повышенного содержания белка в пище [9]. В нашем исследовании эти дети, рождение которых произошло ранее 35 недели внутриутробного развития, составили 12 человек (44%) тимомегалии "алиментарного" характера.

У 16% детей со СГ 35 - 37 недель тимомегалия имела предположительно "травматический" вариант, при этом, по данным М.Ю. Федоровой и В.В. Чемоданова [8], скорее всего, имело место разрастание лимфоидной ткани на фоне гиперсекреции соматотропного гормона. Масса вилочковой железы увеличивается, но это не сопровождается "качественным" повышением иммунитета, подобная картина наблюдалась и в нашем исследовании.

Заключение:

Таким образом, состояние иммунной системы у преждевременнорожденных детей напрямую зависит от гестационного возраста. Чем меньше срок гестации, тем "незащищеннее" ребенок при воздействии инфекции. Ситуация усугубляется, если воздействие начинается внутриутробно, а особенно если агент - ЦМВ инфекция, которая сама по себе обладает иммуносупресивным действием. Назначение иммунотерапии при

внутриутробной инфекции ЦМВ этиологии является патогенетическим и очень важным этапом в лечении. Применение у глубоконедоношенных детей со СГ менее 30 недель КИПа просто необходимо, вследствие острого дефицита Ig A. Более длительный синтез антител, по сравнению с доношенными детьми, снижение Т-клеточной активности во всех группах исследования и тимомегалия различной этиологии, сама по себе являющаяся подтверждением иммунодефицита, делают назначение интерферонов терапии необходимым уже в раннем неонатальном периоде.

Литература

1. В.А. Цинзерлинг В.А. Цитомегаловирусная инфекция.- С.268-263 в кн. Перинатальные инфекции/ СПб.: Элби СПб., 2002. - 357 с.
2. Перинатальные инфекции: Практическое пособие / под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. - М.: МИА, 2005. - 318 с.
3. Петренко М.В. Состояние вилочковой железы у детей раннего возраста с внутриутробной инфекцией // Вестник РГМУ. - 2005. - № 3 (42). - С.133 - 134.
4. Прокопцева Н.А. и др. Патологии недоношенных детей. - Ростов - на - Дону, Феникс, 2007 - 124с.
5. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных - М.: Медпрактика-М. - 2002. - 252 с.
6. Кузьменко Л.Г. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. - 2002. - № 6. - С. 22 - 26.
7. Туки Пат А. Цитомегаловирус.-С.59-73 в кн. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ./Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд.- М.: Медицина, 2000.- 288 с.
8. Федорова М.Ю. Клинико-патогенетические варианты лимфатизма и изолированный синдром увеличения вилочковой железы у детей раннего возраста // Актуальные проблемы здоровья семьи: Сб. науч. трудов. - Иваново, 2000. - С. 307 - 313.
9. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей // Иммунология. - 2005. - № 1. - С. 36 - 38.