КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И СМЕШАННОЙ С НЕЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

С.В. Мальцев, А.М. Ожегов, Л.С. Мякишева, Э.М. Шакирова

Кафедра педиатрии (зав. — проф. Л.С. Мякишева) Ижевской государственной медицинской академии, Республиканский центр охраны семьи, материнства и детства МЗ РТ (директор — чл.-корр. АМНТ, проф. С.В. Мальцев), г. Казань

Внутриутробные инфекции занимают значительное место в педиатрической практике. Согласно обобщенным литературным данным, более 10% новорожденных внутриутробно инфицируются различными вирусами и микроорганизмами [2]. Среди возбудителей перинатальных инфекций наибольший удельный вес занимают вирусные — цитомегаловирусная (ЦМВИ) и герпетическая, а также хламидийная и микоплазменная инфекции [6, 12, 13, 18, 19]. В последние годы отмечается значительный рост частоты смешанных внутриутробных инфекций (ВУИ) [11,13]. По данным С.Н. Щербо [19], моноинфекция выявлена у 34% новорожденных с ВУИ, смешанная — у 66%, причем сочетание ЦМВИ и вируса простого герпеса — у 40%, ЦМВИ и хламидийной инфекции — у 22%, ЦМВИ и уреоплазмы — у 26% детей. Смешанное инфицирование может изменять клиническое течение болезни и состояние иммунного ответа у ребенка.

Целью нашего исследования являлась оценка диагностической значимости различных маркеров ЦМВИ и клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и смешанной с ней инфекции (хламидийная и микоплазменная) у детей грудного возраста.

Под наблюдением находились 107 детей первого года жизни с активной цитомегаловирусной и смешанной с ней (хламидийная и микоплазменная) инфекциями. Новорожденные составляли 44,9% (48), дети в возрасте от одного до 3 месяцев — 34,6% (37), старше 3 месяцев — 20,5% (22). Врожденная ЦМВИ была диагностирована у 76,7% (82) больных. Критериями внутриутробного инфицирования считали появление симптомов болезни не позднее чем через 2

недели после рождения ребенка (26). Острое течение инфекции наблюдалось у 46,7% пациентов, хроническое рецидивирующее течение — у 53,3%. Все больные дети были распределены по 3 группам. 1-ю группу составили 52 пациента с активной моноЦМВИ, 2-ю (31) — с ЦМВИ и хламидийной инфекцией, 3-ю (24) — ЦМВИ и микоплазменной инфекцией. В контрольную группу вошли практически здоровые дети (30) аналогичного возраста.

ЦМВИ диагностировали по следующим признакам: по антителам к ЦМВ класса IgM (анти-ЦМВ); выявленным в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (наборы “Abbot CMV Total Ab”, “Abbot CMV-M”, США; “УМЕЛИСА-ЦМВ”, Куба), по нарастанию титра анти-ЦМВ класса IgG — при обследовании в динамике матери и ребенка, по ДНК ЦМВ в моче — методом полимеразной цепной реакции (амплификатор “Labotek”, г. Рига) и по специфическим цитомегалическим клеткам, обнаруженным в осадке слюны и мочи. Хламидийную инфекцию диагностировали методом ИФА с использованием тест-систем, определяющих специфические антитела IgM и IgG в крови. *Mycoplasma hominis* обнаруживали высокоспецифичным методом генной диагностики — ДНК-ДНК-гибридизации. Специальные ДНК-зонды позволяли не только определить микоплазму с большой точностью (до одной микоплазменной частицы на клетку), но и оценить множественность ее данного вида, выражаемую в количестве образующих колонии единиц (КОЕ).

Исследование иммунного статуса включало определение содержания в крови IgA, M, G методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini, количества Т₀-лимфоцитов, Т_а-лимфоцитов, Тфр-Т-лимфоцитов (теофиллинрезис-

тентные Т-лимфоциты), Тфч-Т-лимфоцитов (теофиллинчувствительные Т-лимфоциты), В- и О-лимфоцитов методом розеткиобразования.

Активная ЦМВИ и смешанная с ней инфекция были обнаружены у 107 детей, причем у 78,5% из них — цитомегалические клетки преимущественно в слюне. Другими авторами [8] отмечено значительно меньше детей с выявленными специфическими клетками. ЦМВ-антитела класса IgM и IgG имели место у 83,2% больных соответственно, положительная полимеразная цепная реакция наблюдалась у 86,9% детей. У подавляющего большинства больных было сочетание двух маркеров ЦМВИ (антитела класса IgM+ЦМК или ДНК ЦМВ+специфические антитела или ЦМК). При этом результаты обследования детей методом ИФА на токсоплазмоз и HbSAg были отрицательными.

При анализе связей различных маркеров ЦМВИ с клинической картиной болезни наибольшее количество достоверных корреляций выявлено между сочетанием трех (ДНК ЦМВ + специфические ЦМВ-антитела + ЦМК) или двух маркеров (ЦМВ-антитела класса IgM или IgG в сочетании с ЦМК) с различными синдромами заболевания. В частности, обнаружены прямые корреляции между ДНК ЦМВ и уровнем ЦМВ-антител с увеличением размеров печени и селезенки ($r=0,46$ и $0,51$ соответственно; $P<0,05$), холестатической желтухой ($r=0,44$; $P<0,05$), гепатитом ($r=0,49$; $P<0,05$), кардитом ($r=0,41$; $P<0,05$), задержкой психомоторного развития ($r=0,41$; $P<0,05$) и обратные связи с количеством лейкоцитов ($r=-0,40$; $P<0,05$) и тромбоцитов ($r=-0,64$; $P<0,05$). Прослеживались прямые достоверные связи между уровнем ЦМВ-антител класса IgM + ЦМК с врожденными пороками развития и стигмами дизэмбриогенеза ($r=0,62$), кровоизлияниями в головной мозг ($r=0,42$), задержкой психомоторного развития ($r=0,46$), гепатитом ($r=0,39$), ретикулоцитозом ($r=0,65$). Степень тяжести состояния ребенка ($r=0,60$; $P<0,05$), желтуха ($r=0,50$; $P<0,05$), задержка психомоторного развития ($r=0,40$; $P<0,05$), врожденные пороки развития ($r=0,36$; $P<0,05$) находятся в прямой связи с уровнем ЦМВ-антител класса IgG + ЦМК. Отрицательная корреляция ($r=-0,50$) выявлена между указанными маркерами ЦМВИ и предполагаемыми сроками

инфицирования ребенка. Не обнаружено ни одной достоверной связи ЦМК с клиническими проявлениями болезни.

Таким образом, многоликость клинической картины ЦМВИ обусловлена уровнем специфических антител и экскреций вируса. Для диагностики цитомегалии необходимо выявление не менее двух маркеров болезни — ЦМВ-антител в крови в сочетании с антигеном ЦМВ в моче, что, с нашей точки зрения, наиболее достоверно. Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы [1, 17]. В клинической практике возможно применение и цитологического метода параллельно с одним из указанных выше методов диагностики ЦМВИ.

Дальнейшим этапом нашего исследования являлся сравнительный анализ течения беременности и родов у матерей, а также клинической картины болезни у детей в трех сравниваемых группах. Выяснилось, что гестоз I и II половины беременности достоверно чаще был у женщин, чьи дети вошли во 2-ю группу (42%). У детей I и 3-й групп матери страдали гестозом реже — 13,5% и 14,6% соответственно. Угроза прерывания беременности, обострение хронического пиелонефрита, анемия беременной и патология родовой деятельности чаще возникали у тех матерей, дети которых имели смешанную инфекцию (ЦМВ-хламидийную — 41,9%; 58,1%; 54,8% и 54,8% соответственно, ЦМВ-микоплазменную — 95,8%; 79,2%; 50,0% и 79,2% соответственно). Для сравнения: моноЦМВИ были выявлены у 28,8%; 32,7%; 34,6% и 26,9% соответственно. У детей с ЦМВ-хламидийной инфекцией и моноЦМВИ матери в периоде беременности чаще заболевали ОРВИ — 48,4% и 38,4% соответственно (в 3-й группе — 20,8%). Преждевременные роды при сроке гестации 28—36 нед наиболее часто возникали у тех матерей, дети которых были инфицированы ЦМВ-микоплазменным вирусом (50%). У матерей больных детей I и 2-й групп они были значительно реже (30,8% и 38,7%). В.А. Матвеев и др. [8] отмечают более высокую частоту преждевременных родов (70%) у женщин, родивших детей с врожденной ЦМВИ. При этом мы не обнаружили существенной разницы в группах детей по степени недоношенности. Пренатальная гипотрофия I—II степени также чаще имела место у больных 3-й группы, чем у детей I и 2-й

групп (см. табл.). Асфиксия и респираторный дистресс-синдром с большей частотой встречались у детей со смешанной инфекцией (2-я группа — у 58,1% и 35,5%; 3-я — у 70,8% и 50%), чем с моноЦМВИ (у 40,4% и 25%) Клинические признаки незрелости выявлены у детей всех трех групп (у 51,9%, у 61,3% и 75% соответственно).

Таким образом, у матерей больных детей со смешанной инфекцией (ЦМВ-микоплазменная, ЦМВ-хламидийная) чаще регистрируются хронический пиелонефрит в периоде обострения, анемия, гестоз I и II половины, угроза прерывания беременности, патология родовой деятельности и преждевременные роды. Дети с микст-инфекцией, особенно ЦМВ-микоплазменным инфицированием, чаще рождаются недоношенными, в состоянии асфиксии различной тяжести, с пренатальной гипотрофией, признаками незрелости. У них с большей частотой развивается респираторный дистресс-синдром и имеет место поражение многих органов и систем (см. табл.).

У подавляющего большинства детей отмечалось перинатальное поражение ЦНС преимущественно в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома (особенно у детей 2-й группы), мышечной дистонии, пирамидной недостаточности, судорожной готовности, синдрома угнетения. У детей с ЦМВ-хламидийной инфекцией при нейросонографическом исследовании с большей частотой обнаруживалась венрикуломегалия ($r=0,34$; $P<0,05$). У детей с ЦМВ-хламидийной инфекцией чаще поражалась ЦНС, что согласуется с данными других авторов [16].

Желтуха одинаково часто встречалась у больных всех групп, причем пролонгированный характер конъюгационной гипербилирубинемии был более типичным для смешанного ЦМВ-микоплазменного инфицирования. Холестатическая желтуха была выявлена только у детей 1 и 2-й групп (15,4% и 9,7% соответственно), а гемолитическая — с одинаковой частотой во всех группах (7,7%; 6,5% и 8,3% соответственно).

У детей с моноЦМВИ и ЦМВ-хламидийной инфекцией чаще определялись умеренная гепато- и спленомегалия, гепатит I—II степени активности, стигмы дизэмбриогенеза и пороки развития сердца, органов слуха и зрения, гемангиомы, гидроцефалия и другие врожденные уродства. Кроме того, у них

Основные клинические синдромы у больных активной ЦМВИ и смешанной с ней инфекцией (%)

Клинические синдромы	Группы детей		
	1-я	2-я	3-я
Лихорадка	25,0	32,3	45,8*
Пренатальная гипотрофия	25,0	25,8	41,7*
Постнатальная гипотрофия	25,0	38,7	29,2
Желтуха	46,2	32,2	45,8
Геморрагический синдром	13,5	16,1*	8,3
Пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза	53,8*	67,7*	16,7
Патология сердечно-сосудистой системы	28,8*	71,0*	8,3
Кардит	11,5*	19,4*	0,0
Пневмония и бронхиты	46,2*	41,9*	8,3
Гепатомегалия	65,4*	80,6*	25,0
Спленомегалия	42,3*	41,9*	8,3
Гепатит	36,5*	45,2*	4,2
Патология мочевыводящей системы	25,0	25,8	54,2*
Дисбактериоз	48,1	67,7	41,7
Энтероколит	17,3	19,4	16,7
Перинатальное поражение ЦНС	78,8	96,8	70,8
Анемия	63,4	77,4	62,5
Тромбоцитопения	9,6	12,9	8,3

* Достоверность различий в сравниваемых группах.

имели место пневмония и бронхиты, осложненные бронхообструктивным синдромом (21,2% и 22,6% соответственно) и дыхательной недостаточностью (48,4% и 38,7% соответственно), кардит и геморрагический синдром в виде “сухой” и “влажной” пурпуры. Аналогичную клиническую картину врожденной ЦМВИ описывают и другие авторы [8, 15, 25]. У больных с ЦМВ-хламидийной инфекцией с высокой частотой выявлялась патология сердечно-сосудистой системы, отмечалось затяжное и рецидивирующее течение бронхолегочной патологии (в сравнении с 1 и 3-й группами больных), высокая частота экссудативно-катарального диатеза (41,9%) и конъюнктивита (25,8%). Имеются сведения [3] о частом вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы у детей с внутриутробной хламидийной инфекцией. Отиты и этмоидиты чаще встречались у детей с моноЦМВИ.

У больных с ЦМВ-микоплазменной инфекцией, наряду с перинатальным

поражением ЦНС, наблюдались повышенная частота лихорадки субфебрильного типа и патологии мочевыводящей системы, в частности пиелонефрит (16,7%), который характеризовался длительным и торпидным течением. Мочевой синдром был отмечен у 95,8% детей с ЦМВ-микоплазменной инфекцией, тогда как во 2-й группе — у 32,3%, в 1-й — у 26,1%. На высокую частоту поражения почек при микоплазменной и смешанной с ней инфекции указывают и другие авторы [7].

Дисфункция кишечника в виде дизбактериоза и энтероколита характерна как для моноЦМВИ, так и для смешанной с ней инфекции. Задержка психомоторного развития и постнатальная гипотрофия чаще выявлялись у детей со смешанной инфекцией.

Анемия нормохромного характера I—II степени тяжести с одинаковой частотой обнаруживалась у большинства детей сравниваемых групп. При ЦМВ-хламидийной инфекции чаще диагностировали железодефицитную анемию ($r=0,46$; $P<0,05$). Гораздо реже во всех группах больных определялась тромбоцитопения. Аналогичная частота гематологического синдрома у детей с внутриутробными инфекциями отмечена и другими авторами [14, 25]. Генез анемии и тромбоцитопении, по-видимому, связан с угнетением костномозговой продукции соответствующих клеток цитомегаловирусом [14, 24]. Изучение лейкограммы показало у значительной части детей воспалительную реакцию крови, эозинофилию, наличие атипичных монолимфоцитов, лимфопению и моноцитоз. У больных с моноЦМВИ чаще имел место нейтрофильный лейкоцитоз в сочетании с моноцитозом, у детей со смешанной инфекцией — лейкомоидная реакция эозинофильно-моноцитарного типа. Моноцитарная реакция у больных с ЦМВИ, по-видимому, обусловлена персистенцией ЦМВ в моноцитах [21].

Исследование иммунного статуса у больных с моноЦМВИ и ЦМВ-хламидийной инфекцией в активном периоде болезни показало, что абсолютное и относительное содержание Т_о-, В- и О-лимфоцитов практически не отличалось от показателей здоровых детей. Количество Т_о-лимфоцитов у больных со смешанной инфекцией было достоверно ниже, чем у детей с моноЦМВИ. Количество Т_{фр}-лимфоцитов у больных детей

обеих групп было достоверно снижено, а содержание активной популяции (Т_а) повышено по сравнению с данными здоровых пациентов ($P<0,05$). Снижение числа Т-хелперов при ЦМВИ отмечено и другими авторами [4, 5, 9, 10, 20]. Депрессия Т-хелперов может являться следствием прямого избирательного воздействия ЦМВ на эти клетки [22, 23]. Увеличение Т_а-лимфоцитов некоторые исследователи [10] рассматривают в качестве адекватной реакции иммунной системы на инфекционный процесс. Мы можем подтвердить данное предположение, так как в ходе корреляционного анализа нами было обнаружено, что, с одной стороны, количество Т_а-лимфоцитов у больных находится в обратной связи со смешанным инфицированием ($r=-0,43$; $P<0,05$), а с другой — выявлена отрицательная корреляция содержания Т_а-лимфоцитов с уровнем сывороточных IgM ($r=-0,46$; $P<0,05$) и ЦМВ-антител класса IgM ($r=-0,41$; $P<0,05$). Повышение числа Т_а-лимфоцитов, по-видимому, является защитной компенсаторной реакцией иммунной системы на патологический процесс.

Абсолютное и относительное количество Т_{фч}-Т-лимфоцитов у больных с моноЦМВИ и ЦМВИ-хламидийной инфекцией было повышено ($P<0,05$), соответственно нарушалось и соотношение между Т_{фр}- и Т_{фч}-Т-лимфоцитами (ИРИ), хотя достоверной разницы при этом не получено. Повышение количества Т-супрессоров и снижение ИРИ у детей раннего возраста с острой ЦМВИ обнаружены и другими авторами [9]. В то же время имеются данные о снижении числа Т-супрессоров у больных цитомегалией [4, 10].

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем субпопуляций лимфоцитов, ИРИ и тяжестью состояния ребенка: обратная корреляция для Т_{фр}-Т-лимфоцитов и ИРИ ($r=-0,29$; $r=-0,30$; $P<0,05$ соответственно), прямая связь для Т_{фч}-Т-лимфоцитов ($r=0,47$; $P<0,05$). Содержание Т_{фч}-Т-лимфоцитов находилось в прямой корреляции с уровнем ЦМВ-антител класса IgG ($r=0,83$; $P<0,05$), что, по-видимому, свидетельствует о хронизации процесса у больных детей. Кроме того, выявлена обратная связь ($r=-0,34$; $P<0,05$) между количеством Т_{фч}-Т-лимфоцитов и сроками инфицирования ребенка. Данный факт свидетельствует в пользу внут-

риутробного характера ЦВМИ у наблюдаемых пациентов.

Исследование содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови показало достоверное повышение уровня IgM у больных обеих групп. Концентрация сывороточного IgM у детей с смешанной инфекцией была несколько выше, чем у больных с моноЦВМИ (разница недостоверна). Содержание IgA и IgG в обеих группах больных не отличалось от показателей здоровых детей. Высокий уровень IgM является показателем активности процесса.

Таким образом, у детей с активной моноЦВМИ и смешанной с ней хламидийной инфекцией выявлены значительные нарушения иммунитета, более выраженные при последней, в виде дисбаланса клеточных реакций (снижение числа Тфр-Т-лимфоцитов и повышение числа Та- и Тфч-Т-лимфоцитов) и активации гуморального звена. Установлена определенная взаимосвязь субпопуляций лимфоцитов с тяжестью болезни и сроками инфицирования ребенка. Для диагностики активной ЦВМИ необходимо одновременное использование полимеразной цепной реакции для выявления ДНК ЦМВ и иммуноферментного анализа для обнаружения ЦМВ-антител класса IgM и IgG. Клиническая картина ЦВМИ у детей первого года жизни достаточно многолика и характеризуется полисистемностью поражения. Смешанная инфекция у детей неблагоприятно влияет на течение неонатального периода и определяет своеобразие, степень выраженности и длительность основных клинических синдромов болезни. У детей с активной ЦВМИ и смешанной с ней хламидийной инфекцией наблюдаются глубокие изменения в клеточном звене иммунитета, характеризующие тяжесть заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищева Е.Ю., Нисан Л.Г., Видута О.Д. Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. — М., 1995.
2. Дегтярев Д.Н., Десярева М.В., Ковтун И.Ю. и др. //Перинатология сегодня. — 1997. — № 3. — С. 18—24.
3. Евсюкова И.И., Медвенская В.В., Патрушева Е.Н. и др. // Педиатрия. — 1994. — № 4. — С. 30—34.
4. Котлукоев В.К., Мазурина Н.А., Тюрин Н.А. и др. Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. — М., 1995.
5. Кусельман А.И., Черданцев А.П., Соловьева И.Л. и др. // Педиатрия. — 1996. — № 5. — С. 28—31.
6. Лукушкина Е.Ф., Лазарева Т.С., Шкалова Л.В. и др. Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998.

7. Мальцева Е.С. Клиническое значение микоплазменной инфекции при хроническом пиелонефрите у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1996.

8. Матвеев В.А., Казинец Н.М., Сонькина А.А. и др. // Педиатрия. — 1992. — № 1. — С. 44—47.

9. Моргунов К.В., Вартанян Р.В., Кетилладзе Е.С. и др. // Вопр. охр. мат. — 1990. — № 6. — С. 32—34.

10. Непокучицкая Н.В., Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А. и др. // Педиатрия. — 1994. — № 5. — С. 23—26.

11. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Королькова Е.Л. и др. // Акуш. и гин. — 1998. — № 3. — С. 16—20.

12. Ожегов А.М., Мьякишева Л.С., Столович М.Н. и др. // Тезисы докладов научно-исследовательской конференции по результатам хоздоговорных научно-исследовательских работ, посвященных 60-летию ИГМИ. — Ижевск, 1993.

13. Самсыгина Г.А. // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 34—35.

14. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Непокучицкая Н.В. и др. // Педиатрия. — 1996. — № 1. — С. 22—25.

15. Учайкин В.Ф., Гусева Л.Н., Савенкова М.С. и др. Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. — М., 1995.

16. Фазлеева Л.К., Сапаркина И.Г., Бадреева Л.И. и др. Перинатальная неврология: Материалы II съезда РАСПМ. — М., 1997.

17. Федоров Н.А. Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. — М., 1995.

18. Чешик С.Г., Мальшев Н.А., Досев С.Д. и др. // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 33—36.

19. Шербо С.Н. // Перинатология сегодня. — 1997. — № 3. — С. 9—12.

20. Bellanti J., Boner A. // J. Neonatology. — Philadelphia: Toronto, 1981. — P. 701—747.

21. Fish K. et al. // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. — 1995. — P. 34—40.

22. Reynolds D.M., Dean P.H., Pass R.F. et al. // J. Pediatr. — 1979. — Vol. 140. — P. 493—499.

23. Salmeron E.F., Ruiz E.A., Nunez C.I. et al. // Ann. Esp. Pediatr. — 1984. — Vol. 21. — P. 113—118.

24. Thilaganathan B., Carrol S.G., Hlochoura N. et al. // Br. J. Obst. et Gynecol. — 1994. — Vol. 101. — P. 418—421.

25. Yow M.D., White N.H. // J. Pediatr. — 1987. — Vol. 110. — P. 37—42.

Поступила 02.09.98.

CLINICOIMMUNOLOGIC PECULIARITIES OF THE ACTIVE CYTOMEGALOVIRAL AND MIXED INFECTION IN BREAST-FEEDING CHILDREN

S.V. Maltsev, A.M. Ozhegov, L.S. Myakisheva, E.M. Shakirova

S u m m a r y

As many as 107 breast-feeding children with active cytomegaloviral and mixed (chlamidia and mycoplasma) infections are examined. The comparative analysis of the diagnostic significance of different markers of cytomegaloviral infection showed the necessity of combined determination of DNA of cytomegalovirus and cytomegaloviral antibodies of Ig M and Ig G classes in patients. The clinical picture of cytomegaloviral infection in breast-feeding patients is varied and characterized by lesion polysystematics. Combined infection (cytomegaloviral — chlamidia and cytomegaloviral — mycoplasma) in children has an unfavourable effect on the neonatal period course and determines the peculiarity, degree of manifestation and duration of the basic clinical syndrome of the disease. In children with cytomegaloviral infection and mixed chlamidia infection serious changes in the cellular immunity characterizing the gravity of the disease are observed.