

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

*А.М. Ожегов, Н.И. Пенкина, Л.С. Мякишева, С.В. Мальцев*

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

Среди внутриутробных инфекций одно из ведущих мест занимает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Цитомегалия относится к “оппортунистическим” инфекциям, клинические проявления которой становятся возможными лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. Исследования, посвященные изучению иммунного статуса у детей с ЦМВИ, малочисленны и неоднозначны [2, 3]. Противоречивость этих данных связана, возможно, с различной активностью ЦМВИ, сроками инфицирования, а также с состоянием эндокринной системы ребенка. Известно, что эволюционное развитие иммунной и эндокринной систем проходит синхронно и взаимосвязано. По мнению ряда авторов [1], эти межсистемные отношения имеют важное значение в поддержании гомеостаза. В литературе мы не встретили сведений, касающихся изучения функционального состояния эндокринной и иммунной систем у детей первых 3 месяцев жизни с активной ЦМВИ.

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния и взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей первых 3 месяцев жизни с активной ЦМВИ.

Под наблюдением находились 130 детей первых месяцев жизни с врожденной ЦМВИ в активном периоде болезни. Контрольную группу составляли 42 здоровых ребенка аналогичного возраста. ЦМВИ диагностировали по результатам клинических и лабораторных данных: обнаружение специфических цитомегалических клеток в осадке слюны и мочи, выявление методом иммуноферментного анализа (наборы “Abbot CMV

Total Ab”, “Abbot CMV-M”, США; “УМЕЛИСА-ЦМВ”, Куба) антиЦМВ IgM и нарастание титра антиЦМВ IgG при обследовании в динамике матери и ребенка, обнаружение антигена ЦМВ в моче методом полимеразной цепной реакции.

Исследование иммунного статуса включало определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини и содержания Т<sub>0</sub>-лимфоцитов, Т<sub>а</sub>-лимфоцитов, теофиллин-резистентных и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов (Т<sub>фр</sub>-Т-лимфоциты и Т<sub>фч</sub>-Т-лимфоциты), В- и О-лимфоцитов в крови (метод розеткообразования в модификации А.Н. Чередыева).

Для оценки функционального состояния надпочечников и щитовидной железы определяли концентрацию кортизола, общего тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) методом радиоиммунного анализа с использованием наборов стерон К J-M, РИО-Т<sub>4</sub>-ПГ, РИО-Т<sub>3</sub>-ПГ (СП “Белорис”, г. Минск), а также тиреотропного гормона (ТТГ) в крови методом иммуноферментного анализа (набор “УМЕЛИСА-ТТГ”, Куба).

При анализе иммунологических показателей (табл. 1) у детей с активной ЦМВИ абсолютное и относительное содержание Т<sub>0</sub>- и В-лимфоцитов не отличалось от показателей здоровых детей. Количество О-лимфоцитов у больных было снижено, но достоверной разницы по сравнению с контролем не получено.

Количество Т<sub>фр</sub>-Т-лимфоцитов у больных детей было достоверно снижено, а содержание активной популяции (Т<sub>а</sub>) повышено по сравнению с данны-

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с цитомегаловирусной инфекцией в активном периоде болезни

Показатели	Здоровые дети (n = 42)	Больные дети (n = 106)	P
То-лимфоциты, %	64,4±5,1	68,90±1,9	> 0,05
· 10 <sup>9</sup> /л	2795±68	3118±152	> 0,05
Та-лимфоциты, %	38,3±1,8	59,9±3,2	< 0,001
· 10 <sup>9</sup> /л	1654±59	2529±184	< 0,01
Тфр-Т-лимфоциты, %	49,6±2,6	40,8±2,2	< 0,05
· 10 <sup>9</sup> /л	2154±87	1848±94	< 0,05
Тфч-Т-лимфоциты, %	18,50±1,8	25,1±2,7	< 0,05
· 10 <sup>9</sup> /л	803±96	1136±105	< 0,05
ИРИ (Тфр/Тфч)	2,68±0,34	1,63±0,88	> 0,05
В-лимфоциты, %	16,0±1,4	17,3±2,6	> 0,05
· 10 <sup>9</sup> /л	694±58	784±139	> 0,05
О-лимфоциты, %	19,6±1,8	13,8±3,0	> 0,05
· 10 <sup>9</sup> /л	852±64	623±144	> 0,05
IgA, г/л	0,26±0,01	0,24±0,5	> 0,05
IgM, г/л	0,69±0,08	1,71±0,05	< 0,05
IgG, г/л	4,324±0,3	4,81±1,03	> 0,05

Примечание. P — достоверность различий по сравнению с контролем.

ми здоровых пациентов ( $P < 0,05$ ). Снижение числа Тфр-Т-лимфоцитов при ЦМВИ отмечают и другие авторы [4]. Депрессия Тфр-Т-лимфоцитов может быть следствием прямого избирательного воздействия цитомегаловируса на эти клетки. Некоторые исследователи [3] рассматривают факт увеличения числа Та-лимфоцитов как проявление адекватной реакции иммунной системы на инфекционный процесс. Мы можем подтвердить данное предположение, так как корреляционный анализ показал, что количество Та-лимфоцитов у больных находится в обратной зависимости от уровня сывороточного IgM ( $r = -0,46$ ;  $P < 0,05$ ) и антиЦМВ IgM ( $r = -0,41$ ;  $P < 0,05$ ).

Абсолютное и относительное количество Тфч-Т-лимфоцитов у больных ЦМВИ повышено ( $P < 0,05$ ), соответственно нарушено и соотношение между Тфр- и Тфч-Т-лимфоцитами (ИРИ), хотя достоверной разницы при этом не получено. Повышение числа Тфч-Т-лимфоцитов и снижение ИРИ у детей раннего возраста с острой ЦМВИ отмечают и другие авторы [2].

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем субпопуляций лимфоцитов, ИРИ и тяжестью состояния ребенка: обратная корреляция для Тфр-Т-лимфоцитов и ИРИ (соответственно  $r = -0,29$ ;  $P < 0,05$  и  $r = -0,30$ ;  $P < 0,05$ ) и прямая связь для Тфч-Т-лимфоцитов ( $r = 0,47$ ;  $P < 0,05$ ). Содержание Тфч-Т-лимфоцитов находится в прямой корреляции с уровнем антиЦМВ IgG (0,83;  $P < 0,05$ ), что свидетельствует, по-видимому, о хронизации процесса у больных детей. Кроме того, выявлена обратная связь ( $r = -0,34$ ;  $P < 0,05$ ) между количеством Тфч-Т-лимфоцитов и сроками инфицирования ребенка. Данный факт свидетельствует в пользу внутриутробного характера ЦМВИ у наблюдаемых пациентов.

Исследование показало достоверное повышение содержания IgM в сыворотке крови у больных. Концентрация IgA и IgG не отличалась от показателей здоровых детей. Высокий уровень IgM является показателем активности инфекционного процесса.

Таким образом, у детей с активной врожденной ЦМВИ выявлены значи-

Базальная концентрация тиреоидных гормонов и ТТГ в крови у больных в активном периоде цитомегаловирусной инфекции

Показатели	Контрольная группа	Больные с активной ЦМВИ (n = 76)	
		с низким содержанием Т <sub>3</sub> (n= 24)	с нормальным содержанием Т <sub>3</sub> (n = 52)
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	3,38±0,16	1,41±0,08	3,07±0,08
Р		< 0,001	> 0,05
Р <sub>1</sub>		< 0,001	
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	173,43±8,75	213,98±14,65	207,95±7,47
Р		< 0,05	< 0,02
Р <sub>1</sub>		> 0,05	
ТТГ, МЕ/л	1,63±0,21	1,51±0,15	1,81±0,19

Примечание. Р — достоверность различий по сравнению с контролем, Р<sub>1</sub> — между показателями в двух подгруппах больных.

тельные нарушения иммунитета в виде дисбаланса клеточных реакций (снижение числа Тфр-Т-лимфоцитов и повышение числа Та-лимфоцитов и Тфч-Т-лимфоцитов) и активации гуморально-го звена. Установлена связь субпопуляций лимфоцитов с тяжестью болезни и сроками инфицирования ребенка.

Анализ показателей тиреоидного профиля (табл. 2) выявил снижение уровня Т<sub>3</sub> у 32,8% пациентов. Наблюдаемые дети были разделены на две группы в зависимости от содержания Т<sub>3</sub>: с низким содержанием (24) и нормальным (52). В группе больных с низким уровнем Т<sub>3</sub> отмечено достоверное снижение концентрации Т<sub>3</sub> на фоне нормального содержания в крови Т<sub>4</sub> и ТТГ. Низкий уровень Т<sub>3</sub>, по нашим сведениям, является критерием тяжести ЦМВИ у детей первых 3 месяцев жизни ( $r=0,67$ ;  $P<0,001$ ). В этой группе больных достоверно чаще встречаются гипотрофия, морфофункциональная незрелость, пороки развития органов слуха и зрения, стигмы дизэмбриогенеза, патология бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, гепатит, дисфункция кишечника, анемия. Заболевания имеет выраженную клиническую картину.

При определении уровня кортизола все больные также были разделены на две группы. 1-ю группу составили 19 (25%) детей, у которых в активном периоде болезни базальная концентрация кортизола в крови была значительно снижена (менее 164,24 нмоль/л) и со-

ставляла в среднем  $152,66\pm42,34$  нмоль/л по сравнению с данными контрольной группы ( $552,04\pm42,34$  нмоль/л). У больных 2-й группы (57 чел.) уровень кортизола не отличался от такового у здоровых (более 164,24 нмоль/л), в среднем  $485,98\pm22,02$  нмоль/л. При сравнительном анализе клинико-лабораторных симптомов, свидетельствующих о надпочечниковой недостаточности, было обнаружено, что у детей 1-й группы достоверно чаще отмечались тяжелое состояние, полисистемность поражения, изменение окраски кожи, астенический и диспептический синдромы, гиперкалиемия. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь низкого базального уровня кортизола с тяжелым состоянием ребенка ( $r=0,069$ ;  $P<0,001$ ), полиорганной недостаточностью ( $r=0,63$ ;  $P<0,001$ ), клинико-лабораторными симптомами гипокортицизма, что подтвердило наличие надпочечниковой недостаточности у детей 1-й группы.

Таким образом, у 1/3 детей с активной ЦМВИ выявлен низкий уровень Т<sub>3</sub>, который является критерием тяжести заболевания. У 25% больных прослеживались снижение базального уровня кортизола и клинико-лабораторные признаки надпочечниковой недостаточности. Данная группа детей, по-видимому, нуждается в гормональной корригирующей терапии.

При анализе связей гормональных и иммунологических показателей установ-

лено достоверное влияние уровня гормонов надпочечников и щитовидной железы на состояние иммунного ответа у больных с активной ЦМВИ. Определены прямые межсистемные корреляции: кортизол — Тфр-Т-лимфоциты ( $r=0,49$ ;  $P<0,05$ ), кортизол — ИРИ ( $r=0,32$ ;  $P<0,05$ ), а также обратные связи: кортизол — Тфч-Т-лимфоциты ( $r=-0,72$ ;  $P<0,05$ ), кортизол — IgM ( $r=-0,40$ ;  $P<0,05$ ), Т3 — Тфч-Т-лимфоциты ( $r=-0,40$ ;  $P<0,05$ ), Т3 — Т<sub>0</sub>-лимфоциты ( $r=-0,37$ ;  $P<0,05$ ). Выявленные гормонально-иммунологические сдвиги являются критерием тяжести ЦМВИ у детей первых 3 месяцев жизни.

Итак, у детей первых 3 месяцев жизни с активной врожденной ЦМВИ наблюдаются глубокие изменения иммунной системы, которые проявляются дисбалансом клеточных реакций (снижение числа Тфр-Т-лимфоцитов, повышение числа Т<sub>а</sub>-лимфоцитов и Тфч-Т-лимфоцитов) и активацией гуморального иммунитета. Установлена взаимосвязь субпопуляций лимфоцитов с тяжестью болезни и сроками инфицирования ребенка. Гормональные нарушения выражаются в виде надпочечниковой недостаточности у 25% больных и низкого уровня Т3 у 30% пациентов. Показано влияние уровня кортизола и трийодтиронина на состояние иммунного ответа у больных ЦМВИ. Гормонально-иммунологические

сдвиги являются критерием тяжести цитомегаловирусной инфекции у детей первых 3 месяцев жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Келина Т.И. Роль факторов предрасположения, иммунных и нейроэндокринных реакций в обосновании дифференцированной тактики оздоровления часто и длительно болеющих детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1993.
2. Моргунов К.В., Вартамян Р.В., Кетиладзе Е.С. и др. // Вопр. охр. мат. — 1990. — № 6. — С. 32—34.
3. Непокульчицкая Н.В., Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А. и др. // Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 23—26.
4. Kftikaneni P., Flavia M. et al. // Diagn. Immunol. — 1985. — Vol. 3. — P. 38—42.

Поступила 02.09.98.

#### FUNCTIONAL STATE OF IMMUNE AND ENDOCRINIC SYSTEMS IN CHILDREN OF FIRST THREE MONTHS OF LIFE WITH ACTIVE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

A.M. Ozhegov, N.I. Penkina, L.S. Myakisheva, S.V. Maltsev

#### S u m m a r y

The state of immune and endocrinic systems and their relation in children of first three months of life with active cytomegalovirus infection is studied. Significant immunity disorders as cellular reaction dysbalance and humoral link activation are revealed in children with active congenital cytomegalovirus infection. The association of lymphocyte subpopulations with the disease gravity and terms of infecting a child is established. The low level of thyroidin hormone T<sub>3</sub> that is the disease gravity criterion is revealed in 1/3 of children.