

УДК 616.523-053.31-07(075.8)

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-108-115>

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОСУПРЕССИИ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© Л. В. Кравченко

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования: изучить особенности нарушений в Т- и В-клеточных звеньях иммунитета и синтезе сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG с целью прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у новорожденных детей.

Методы исследования: обследовано 133 новорожденных с ЦМВИ. Проведено типирование лимфоцитов к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD20 с помощью моноклональных антител фирмы IMMUNOTECH (Франция). Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «BeckmanCOULTER» EpicsXLII. Все дети были разделены на две группы: 1-ю группу составили 60 человек (45,1%) с тяжелой формой ЦМВИ; 2-ю — 73 человека (54,9%) со среднетяжелой формой ЦМВИ.

Результаты. Обнаружены статистически значимые для прогноза тяжелой формы ЦМВИ параметры: CD3, CD8, CD20, IgG, IgA. С помощью метода «деревья классификации» были получены системы неравенств, четыре из которых классифицируют подгруппу новорожденных с тяжелым течением ЦМВИ.

Заключение: предложенные диагностические правила можно считать скрининговыми маркерами прогноза тяжелой формы ЦМВИ у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, Т-лимфоциты, иммуноглобулины

Контакт: Кравченко Лариса Вахтанговна, larakra@list.ru

THE IMPORTANCE OF IMMUNOSUPPRESSION IN THE DEVELOPMENT OF THE HEAVY FORM OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN NEWBORN CHILDREN

Larisa V. Kravchenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the features of disorders in T and B cell immunity and the synthesis of serum immunoglobulins of classes IgA, IgM, IgG with the aim of predicting severe cytomegalovirus infection (CMVI) in newborns.

Research methods: 133 newborns with cytomegalovirus infection were examined. Lymphocytes were typed to differentiation clusters CD3, CD4, CD8, CD20 using monoclonal antibodies, IMMUNOTECH (France). The expression of membrane markers of immunocompetent cells was determined using a Beckman COULTER EpicsXLII flow laser cytofluorimeter. Depending on the severity of the condition, all children were divided into two groups: 1 — CMVI, severe form — 60 people (45,1%); 2 — CMVI, moderate form — 73 people (54,9%).

Results. Using the «classification trees» method, we were able to develop a differentiated approach to the prognosis of a severe form of CMVI in newborn children. Systems of inequalities were obtained, four of which classify a subgroup of newborns with severe CMVI.

Conclusion: the proposed diagnostic rules can be considered screening markers for prognosis of a severe form of CMVI in newborns.

Key words: newborns, cytomegalovirus infection, T-lymphocytes, immunoglobulins

Contact: Kravchenko Larisa Vakhtangovna, larakra@list.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кравченко Л.В. Значение иммуносупрессии в развитии тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 4. С. 108–115, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-108-115>.

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: the author state that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kravchenko L.V. The importance of immunosuppression in the development of the heavy form of cytomegaloviral infection in newborn children // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 108–115, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-108-115>.

Введение. Одной из распространенных причин врожденных инфекций у новорожденных является цитомегаловирус. Многими авторами описаны последствия патологического влияния цитомегаловируса на организм беременной женщины и новорожденного ребенка. К ним относится патологическое течение беременности, выкидыши, преждевременные роды, врожденные аномалии развития или ранняя гибель детей из-за врожденных пороков вследствие цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). У детей, инфицированных цитомегаловирусом внутриутробно, даже при отсутствии симптомов в неонатальном периоде, могут развиваться отдаленные последствия, наиболее часто — тугоухость. Входными воротами для цитомегаловируса в ante- и интранатальном периодах является плацента. Другой возможный путь инфицирования плода — восходящий (трансцервикальный). Наличие вируса в цервикальном канале матки беременной может привести к его проникновению в околоплодные воды через плодные оболочки. Транзиторная иммуносупрессия периода беременности повышает восприимчивость женщин к ЦМВ и не может надежно предотвращать внутриутробную передачу инфекции. Кроме того, сам цитомегаловирус способен подавлять клеточный иммунитет вследствие его репликации в клетках иммунной системы. Диагноз цитомегаловирусной инфекции не может быть установлен только на основании клинических данных, так как симптомы заболевания характеризуются неспецифичностью. Это заболевание у новорожденных характеризуется склонностью к генерализации, высокой частотой поражения ЦНС, трудностью диагностики, прогнозирования течения, высокой частотой инвалидизации [1, 2].

Одной из проблем, с которой сталкиваются клиницисты при лечении цитомегаловирусной инфекции, является выраженность иммунных нарушений у больных [3, 4].

Для реализации своих эффекторных функций Т и В-лимфоцитам необходимы следующие условия: презентация антигена Т-лимфоцитам и наличие межклеточного взаимодействия между Т и В-лимфоцитами для образования иммунологического синапса. Взаимодействие Т-клеточного рецептора

и корцепторов (CD4, CD8) с главным комплексом гистосовместимости важно для успешной активации наивных Т-клеток, однако его самого по себе недостаточно для дифференциации в эффекторные клетки. Во многих работах приводятся данные о нарушениях иммунного статуса, при цитомегаловирусной инфекции [5–11].

Цель исследования: изучить особенности нарушений в Т- и В-клеточных звеньях иммунитета и синтезе сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG с целью прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей.

Материалы и методы. Проведено поперечное ретроспективное когортное исследование клинико-лабораторных данных 133 новорожденных детей с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) на первом месяце жизни.

Исследование проведено в соответствии со Стандартом МЗ РФ от 29 декабря 1998 г. «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ». Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. При включении в исследование матери всех новорожденных детей подписывали информированное согласие.

Все обследуемые дети поступили в отделение патологии новорожденных в возрасте от 0 до 28 суток. Клиническое наблюдение всех обследуемых новорожденных детей было проведено на первом месяце жизни. Обследуемых девочек было 59, что составило 44,4%, а мальчиков — 74 (55,6%).

В зависимости от тяжести состояния на первом месяце жизни все дети были разделены на две группы: 1-ю группу составили 60 человек (45,1%) с тяжелой формой ЦМВИ; 2-ю — 73 человека (54,9%) со среднетяжелой формой ЦМВИ согласно классификации по клиническим проявлениям, представленной в Клинических рекомендациях оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией (2015 г.). Согласно приведенной классификации при среднетяжелой

форме отмечаются поражения внутренних органов, сопровождаемые функциональными нарушениями. При тяжелой форме резко выражена интоксикация, генерализованный характер поражения внутренних органов с тяжелыми функциональными нарушениями [12].

Всем наблюдавшимся пациентам на первом месяце жизни сразу после постановки диагноза ЦМВИ проводили также иммунологическое обследование, включающее определение Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, а также пула IgM, IgA, IgG.

Для выявления вируса цитомегалии, использовали метод полимеразной цепной реакции. В качестве материала для исследования у пациентов служили периферическая кровь и моча. Обнаружение вышеперечисленных возбудителей методом ПЦР проводилось с использованием наборов реагентов производства «Ампли Сенс» (ЦНИИ Эпидемиологии г. Москва) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терций» (производство ДНК-Технология г. Москва) с компьютером и программным обеспечением.

Диагноз ЦМВИ устанавливался новорожденному при наличии клинических проявлений заболевания и этиологической верификации одним или несколькими следующими способами: положительным результатом ПЦР крови, мочи, что сочеталось с обнаружением анти-ЦМВ-IgM, наличием «низкоавидных» анти-ЦМВ-IgG.

Экспрессию мембранных маркеров иммуокomпетентных клеток периферической крови CD3, CD4, CD8, CD20, определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman COULTER» Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD20. фирмы IMMUNOTECH (Франция). О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию сывороточных IgG, IgA, IgM иммуноглобулинов, определяемых методом радиальной иммунодиффузии по J. Mancini и соавт. (1965).

Нами был применен критерий U Манна–Уитни для независимых выборок, который служит для выявления статистической значимости путем расчета р-значения по вышеуказанным исследуемым параметрам. В случае $p \leq 0,05$ предполагалось, что исследуемые выборки по этим параметрам не случайны, т.е. между ними, возможно, существуют связи и взаимодействия, которые были изучены в данном исследовании.

Применялись процедуры описательной статистики, с помощью которой оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Пересечение интерквартильных интервалов не говорит об отсутствии достоверных различий сравниваемых групп

Для выбора статистически значимых параметров для прогноза тяжелой формы ЦМВИ при помощи пакета SPSS 26.00 были применены метод (алгоритм) «случайный лес», где из входного потока параметров выбиралась некая иерархия важности параметров (т.е. подпоток параметров), и метод (алгоритм) «деревья решений», с помощью которого строились (выявлялись) аналитические зависимости.

«Деревья классификации» — это метод автоматического анализа данных, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений к тому или иному классу категориальной переменной в зависимости от предикторных переменных. Одним из наиболее важных свойств дерева классификаций является возможность последовательного (иерархического) изучения влияния отдельных переменных в отличие от дискриминантного анализа. Нами использовано ветвление по методу CART (Classification and Regression Trees), которое при построении дерева осуществляет полный перебор всех возможных вариантов одномерного ветвления. Это алгоритм построения бинарного дерева решений — дихотомической классификационной модели. Каждый узел «дерева» при разбитии имеет только двух потомков. В связи с тем, что при этом производится полный перебор вариантов, есть гарантия, что будет найден вариант ветвления, дающий наилучшую классификацию.

Для визуальной оценки мощности полученной системы диагностических правил применялся метод построения характеристической ROC — кривой (Receiver-operating characteristic curve).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что тяжелая форма ЦМВИ развивалась у детей на первом месяце жизни, родившихся у матерей с высокой частотой регистрации угрозы прерывания беременности (62,7%), ОРВИ (34,3%), заболеваний мочевыделительной системы (31,3%), кольпита (20,9%), вегетососудистой дистонии (19,4%), фетоплацентарной недостаточности (17,9%), эндоцервицита (11,9%), преждевременных родов (34,1%), имевших большой процент

выявления (35,8%) низкой оценки по шкале Апгар (4–6 баллов) по сравнению с пациентами со среднетяжелой формой заболевания (35,8%; 7,5% соответственно; $p < 0,001$).

К особенностям преморбидного фона больных со среднетяжелой формой ЦМВИ относились: высокая частота регистрации у матерей угрозы прерывания беременности (52,5%), гипоксии плода (40,0%), фетоплацентарной недостаточности (32,5%), воспалительных заболеваний мочевыделительной системы (32,3%), анемии (26,3%). Установлено, что осложнения во время беременности отмечались с одинаковой частотой в обеих группах за исключением фетоплацентарной недостаточности и преждевременных родов, которые достоверно чаще регистрировались в группе детей с тяжелой формой ЦМВИ ($p < 0,05$; $p < 0,003$ соответственно).

К особенностям клиники у новорожденных с тяжелой формой ЦМВИ следует отнести гепатомегалию (56,7%), гипотрофию (49,2%) конъюгационную желтуху (34,3%), гипербилирубинемия (32,8%), лихорадку (29,9%), сосудистую дезадаптацию (86,6%), геморрагический синдром (23,9%). Патология органов дыхания проявлялась синдромом дыхательных расстройств (61,2%), пневмонией (53,7%). Поражение нервной системы гипоксически-ишемического (97%) или гипоксически-геморрагического генеза (39,8%) регистрировалось у всех детей этой группы и проявлялось синдромом вегетовисцеральных дисфункций (59,7%), синдромом угнетения (58,2%), судорожным синдромом (35,8%), мышечной гипотонией (58,2%), атрофией дисков зрительного нерва (28,3%), пороками развития головного мозга (19,4%), микроцефалией (13,4%), менингоэнцефалитом (13,4%).

К особенностям клинической симптоматики при среднетяжелой форме ЦМВИ следует отнести высокий процент встречаемости, как и в группе детей с тяжелой формой заболевания, конъюгационной желтухи (40,0%), гипербилирубинемии (32,5%), лихорадки (26,3%). Неврологическая симптоматика характеризовалась высокой частотой гипоксически-ишемического поражения ЦНС (93,8%), проявляющегося гипертензионно-гидроцефальным синдромом (90,0%) и синдромом повышенной возбудимости (55,0%). При этом статистически значимых различий по сравнению с 1-й группой пациентов выявлено не было.

Следует отметить, что при среднетяжелой форме ЦМВИ достоверно реже по сравнению с тяжелой

формой ЦМВИ встречались такие симптомы, как сосудистая дезадаптация (47,5%; $p < 0,0001$), увеличение печени (18,8%; $p < 0,0001$) гипотрофия (27,5%; $p < 0,01$); геморрагический синдром (5%; $p < 0,001$). Также реже регистрировались в этой группе пациентов пневмония (6,3%; $p < 0,0001$), синдром дыхательных расстройств (11,3%; $p < 0,0002$), микроцефалия (3,8%; $p < 0,04$). Такие грозные осложнения как менингоэнцефалит, атрофия дисков зрительного нерва, пороки развития головного мозга не отмечались у новорожденных со среднетяжелой формой ЦМВИ.

В отличие от детей с тяжелой формой ЦМВИ, в группе детей со среднетяжелой формой ЦМВИ достоверно реже отмечались перинатальное гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (5%; $p < 0,0001$) судороги (6,3%; $p < 0,0001$), синдром угнетения (23,7%; $p < 0,0001$), мышечная гипотония (28,8%; $p < 0,0004$).

Полученные результаты иммунологического обследования представлены в табл. 1 в виде медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%).

Статистическая значимость различий между группами определялась с использованием критерия U Манна–Уитни для независимых выборок.

Данные табл. 1 свидетельствуют, что различия между группами исследуемых параметров CD4, CD20, IgA по критерию U Манна–Уитни для независимых выборок не случайны и статистически значимы. Так как в клиническом тесте всегда сохраняется возможность ложноположительного и ложноотрицательного результата, была построена четырехпольная таблица (табл. 2), в которой приведены показатели, необходимые для определения чувствительности и специфичности [13].

1. Истинно положительный результат: пациенты с тяжелой формой ЦМВИ (1-я группа) и положительным результатом обследования.

2. Ложноотрицательный результат: пациенты с тяжелой формой ЦМВИ (1-я группа) и отрицательным результатом обследования.

3. Ложноположительный результат: пациенты без тяжелой формы ЦМВИ, т.е. 2-я группа, но с положительным результатом обследования.

4. Истинно отрицательный результат: пациенты без тяжелой формы ЦМВИ, т.е. 2-я группа и с отрицательным результатом обследования.

С помощью метода «дерева классификации», нам удалось разработать дифференцированный подход к прогнозу тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. В табл. 3

Таблица 1

Характеристика Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией при различных формах заболевания

Table 1

Characteristics of T and B lymphocytes and immunoglobulins in newborns with cytomegalovirus infection in various forms of the disease

Иммунологический показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=73)	Значимость различий между группами
CD3, %	68,60 (60,87–78,88)	66,00 (56,70–77,00)	0,416
CD4, %	41,25 (33,60–51,31)	47,00 (41,13–55,83)	0,003
CD8, %	17,02 (13,20–20,97)	17,20 (14,50–24,46)	0,414
CD20, %	20,14 (11,78–29,90)	16,02 (9,20–29,90)	0,001
IgG, г/л	6,21 (4,26–8,62)	6,97 (5,35–8,50)	0,126
IgM, г/л	1,00 (0,53–1,95)	0,88 (0,64–1,48)	0,718
IgA, г/л	0,28 (0,10–0,45)	0,13 (0,06–0,21)	0,0001

Примечание: результаты представлены в виде медианы, в скобках даны значения 1–3 квартиля.

Note: The results are presented as a median, with values of 1–3 quartiles in parentheses.

Таблица 2

Показатели, необходимы для определения чувствительности и специфичности

Table 2

Indicators needed to determine sensitivity and specificity

Группы	Предсказанный положительный прогноз тяжелой формы ЦМВИ (1-я группа)	Предсказанный отрицательный прогноз тяжелой формы ЦМВИ (2-я группа)
Наличие тяжелой формы ЦМВИ (1-я группа) — 60 человек	Истинно положительный результат — 45 человек	Ложноположительный результат — 15 человек
Отсутствие тяжелой формы ЦМВИ (2-я группа) — 73 человека	Ложноотрицательный результат — 4 человека	Истинно отрицательный результат — 69 человек

Таблица 3

Важность независимых переменных

Table 3

Importance of independent variables

Независимая переменная	Нормализованная важность
IgA, %	100,0
CD20, %	49,1
IgG, %	19,1
CD3, %	10,2
CD8, %	10,1

представлен уровень значимости исследуемых показателей для прогноза формы ЦМВИ у новорожденных детей. Как видно из табл. 3 и, учитывая предсказывающие выражения, полученные методом «деревья решений», в результате процедуры отсеивания из всей совокупности изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы доказано, что статистически влияющими факторами на прогноз тяжелой формы ЦМВИ являются: CD3, CD8, CD20, IgG, IgA, причем наибольшую роль играют CD20, IgA.

С помощью метода «деревья классификации» были получены системы неравенств, четыре

из которых классифицируют 1-ю группу больных. Последовательное применение полученных неравенств позволяет выделить из входного потока больных пациентов с прогнозом развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции.

Применение метода «деревья классификации» позволило сформулировать следующее диагностическое правило:

1) если $CD20 \leq 29,225\%$ и $IgG > 4,025$ г/л и $IgA \leq 0,015$ г/л и $CD3 > 60,415\%$ и $CD8 \leq 20,95\%$;

или

2) если $IgA > 0,345$ г/л;

или

3) если $IgA \leq 0,345$ г/л и $CD20 > 29,225\%$;

или

4) если $IgA \leq 0,345$ г/л и $IgG \leq 4,025$ г/л и $CD20 \leq 11,93\%$, то прогнозируем тяжелую форму цитомегаловирусной инфекции.

Информационная значимость диагностического теста прогноза развития тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции свидетельствует о высокой чувствительности (91,8%), специфичности (82,1%) и диагностической точности метода (70,8%).

Для визуальной оценки полученной системы диагностических правил построена ROC-кривая (рисунок).

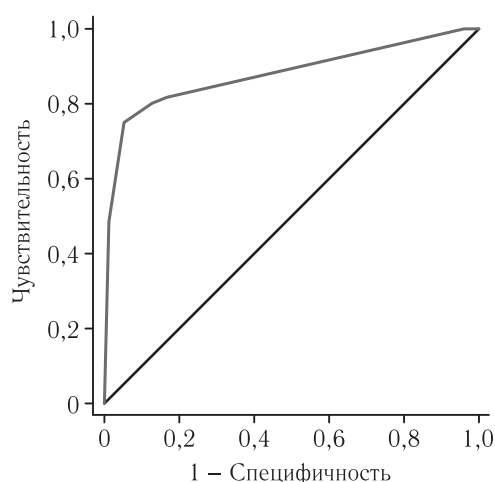


Рисунок. Прогноз вероятности тяжелой формы ЦМВИ (1-я группа), ROC-кривая

Figure. Prediction of the probability of severe cmvi (group 1), ROC curve

Площадь под кривой, равна 0,810, что свидетельствует об очень хорошем качестве прогностической качества модели.

Сопоставительный анализ показателей Т- и В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов в возрасте 3-месяцев представлен в табл. 4.

ного реагирования: активирован процесс созревания В-лимфоцитов и синтез сывороточных иммуноглобулинов А, при этом статистически значимо снижен уровень Т-хелперов по сравнению со среднетяжелой формой заболевания. В то же время уровень IgG и IgM не зависит от тяжести заболевания.

Как видно из табл. 3 из семи исходных параметров статистически значимыми для прогноза тяжелой формы ЦМВИ являются только пять: CD20, Т-лимфоциты с рецепторами CD3, CD8 и IgA, IgG. При этом наибольшая значимость в прогнозе тяжелой формы ЦМВИ принадлежит В-лимфоцитам (CD20) и IgA.

Значимость клеток, несущих иммунофенотип CD20, определяется их участием в выработке и накоплении противовирусных антител. Функциональная активность В-лимфоцитов характеризуется синтезом сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG. Активация процессов созревания покоящейся В-клетки хелперной Т-клеткой приводит к переключению В-клеток с синтеза IgM на продукцию IgA и к статистически значимой гиперпродукции иммуноглобулинов класса А.

Таким образом, тяжесть заболевания напрямую зависит от патогенетических изменений адаптивного иммунного ответа как в клеточном, так и в гуморальном звене, преобладавая в последнем. При ана-

Таблица 4

Характеристика Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией при различных формах заболевания в возрасте 3 месяцев

Table 4

Characteristics of T and B lymphocytes and immunoglobulins in newborns with cytomegalovirus infection in various forms of the disease at the age of 3 months

Иммунологический показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=73)	Значимость различий между группами
CD3, %	69,10 (61,55–73,70)	67,60 (61,45–70,75)	0,160
CD4, %	43,70 (35,85–51,45)	49,15 (43,13–54,69)	0,440
CD8, %	18,20 (13,65–20,55)	15,40 (11,40–18,18)	0,01
CD20, %	16,90 (2,58–27,50)	14,60 (6,95–27,53)	0,23
IgG, г/л	5,36 (3,94–8,03)	5,00 (3,75–7,50)	0,049
IgM, г/л	0,84 (0,45–0,90)	0,81 (0,50–1,33)	0,032
IgA, г/л	0,11 (0,01–0,25)	0,18 (0,01–0,25)	0,04

Выявленный в 1-й группе пациентов иммунологический дисбаланс на первом месяце жизни (табл. 1) способствует длительной персистенции вируса, свидетельствует об истощении адаптивных механизмов, что приводит к развитию тяжелой формы ЦМВИ.

Как видно из табл. 1, при тяжелой форме цитомегаловирусной инфекции выявлены нарушения иммун-

лизе суммарной продукции эффекторных молекул гуморального звена в большей степени изменения касаются иммуноглобулинов класса А.

Полученные результаты указывают на важную роль В-лимфоцитов в участии клинических проявлений и степени тяжести ЦМВИ у новорожденных. Из представленных данных можно сделать вывод, что, несмотря на доказанные изменения

в клеточном звене иммунитета у детей с цитомегаловирусной инфекцией, более значимыми в прогнозе тяжелой формы ЦМВИ у новорожденных является иммунный дисбаланс в гуморальном, а не клеточном звене иммунитета, с последующим включением в В-лимфоцитах процессов пролиферации, и переключением классов иммуноглобулинов.

При сравнении результатов исследования Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов в динамике у детей в возрасте 3 месяцев, перенесших ЦМВИ (табл. 4), было выявлено, что уровень лимфоцитов с маркерами CD20, CD4 и уровень сывороточных иммуноглобулинов класса А были сопоставимы между группами в отличие от первого месяца жизни, что подтверждает их ведущую роль в противоинфекционной защите на первом месяце жизни в связи с участием в реализации системных проявлений воспаления. Выявленные статистически значимые различия со стороны Т-лимфоцитов цитотоксической популяции (CD8) и уровня сывороточных иммуноглобулинов класса М и G между группами больных в возрасте 3 месяцев в виде повышения этих показателей у детей, перенесших тяжелую форму заболевания, свидетельствовали о сохраняющихся нарушениях в системе иммунитета.

Заключение.

1. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных характеризуется полиморфностью поражения органов и систем. При тяжелой форме заболевания достоверно чаще по сравнению с детьми со среднетяжелой формой инфекции выявляется гипотрофия, геморрагический синдром, пневмония, синдром дыхательных расстройств, микроцефалия. Менингоэнцефалит, атрофия дисков зрительного нерва, пороки развития головного мозга диагностируются только у новорожденных с тяжелой формой ЦМВИ.

2. Предложенные диагностические правила можно считать скрининговыми маркерами прогноза тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных.

3. Выявлено, что повышение уровня сывороточного IgA более 0,345 г/л ассоциировано со статистически значимым прогнозом тяжелой формы заболевания у новорожденных детей с цитомегаловирусной инфекцией. Мониторирование уровня сывороточного IgA может быть рекомендовано в качестве прогностического критерия степени клинической тяжести цитомегаловирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 1. С. 10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Y. Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatric*, 2017, Vol. 62, No. 1, pp. 10–18 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18.
2. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция и беременность: патогенез, диагностика, трактовка результатов обследования, лечение и профилактика // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017. № 3. С. 70–76. [Kisteneva L.B., Cheshik S.G. Cytomegalovirus infection and pregnancy: pathogenesis, diagnosis, interpretation of test results, treatment and prevention. *Infectious diseases: news, views, education*, 2017, No. 3, pp. 70–76 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18.
3. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. *Immunology*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2010, 752 p. (In Russ.)].
4. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Федулкина В.А., Крстич М. Основные межклеточные взаимодействия при активации т-клеток в отторжении почечного трансплантата // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 31. С. 76–82. [Vatazin A.V., Zul'karmaev A.B., Fedulkina V.A., Krstic M. Major intercellular interactions at the t cell activation in renal transplant rejection. *Almanac of Clinical Medicine*, 2014, No. 31, pp. 76–82 (In Russ.)].
5. Кравченко Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 2. С. 288–294. [Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T-cell activation upon late CMV detection. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, No. 2, pp. 288–294 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294.
6. Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых острых респираторно-вирусных инфекциях у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. № 3 (9). С. 34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immuno-suppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *HIV Infection and immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, Suppl. 3, pp. 34–38 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-34-38.
7. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферона и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у детей раннего возраста // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018. Т. 63, № 6. С. 357–361.

- [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyaticova M.V. The role of polymorphism of the interferon gene and interferonoproduction in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. *Russian clinical laboratory diagnostics*, 2018, Vol. 63, No. 6, pp. 357–361 (In Russ.)].
8. Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующие в индукции толерантности // *Мед. иммунология*. 2017; Т. 19, № 4. С. 359–374. [Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Y., Khantakova Y.N. Molecular and cellular mechanisms mediated by dendritic cells involved in the induction of tolerance. *Medical Immunology*, 2017, Vol. 19, No. 4, pp. 359–374 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-359-374.
9. Сизякина Л.П., Харитонов М.В. Характеристика В2-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом суставной формы // *Иммунология*. 2017. Т. 38, № 4. С. 226–228. [Sizyakina L.P., Kharitonova M.V. Characteristics of B2 lymphocytes in patients with seropositive rheumatoid arthritis articular form. *Immunologiya*, 2017, Vol. 38, No. 4, pp. 226–228 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228.
10. Berthelot J.M., Jamin C., Amrouche K. Regulatory B cells play a key role in immune system balance // *Joint Bone Spine*. 2013. Vol. 80, No. 1. P. 18–22.
11. Candando K.M., Lykken J.M., Tedder T.F. B10 cell regulation of health and disease // *Immunol. Rev.* 2014. Vol. 259, No. 1. P. 259–272.
12. *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным цитомегаловирусной инфекцией* / ред. Ю.В.Лобзина. СПб., 2015. 31 с. [*Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with cytomegalovirus infection* / ed. Yu.V.Lobzin. St. Petersburg, 2015, 31 p. (In Russ.)].
13. Бояркина А.В., Потапов А.Л. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015. Т. 12, № 5. С. 71–75. [Boyarcina A.V., Potapov A.I. Evaluatin technique for informative value of diagnostic tests in anesthesiology and intensive care. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2015, Vol. 12, No. 5, pp. 71–75 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 11.03.2020 г.

Сведения об авторе:

Кравченко Лариса Вахтанговна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43; e-mail: larakra@list.ru; ORCID 0000–0002–0036–4926.