

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Л. В. Кравченко, М. А. Левкович, С. Б. Бережанская, А. А. Афонин, И. И. Крукиер, О. З. Пузикова, И. В. Панова, Д. И. Созаева, В. А. Попова, Н. А. Друккер*

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

Цель. Изучить особенности нарушений активации Т- и В-лимфоцитов с целью прогноза хронического течения цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Материалы и методы. Обследовано 108 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Всем наблюдавшимся пациентам на 1-м и 3-м месяце жизни проводили иммунологическое обследование, включающее определение Т и В-лимфоцитов. Проведено типирование лимфоцитов к кластерам CD3, CD4, CD8, CD20, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺ с помощью моноклональных антител, фирмы IMMUNOTECH (Франция). Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «BeckmanCOULTER» EpicsXLII. В зависимости от длительности течения заболевания все новорожденные были разделены на две группы: 1-ю группу (острое течение) составили 78 (72,2%) детей, 2-ю группу (хроническое течение) — 30 (27,3%) детей.

Результаты. Из всей совокупности изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были обнаружены статистически значимые для прогноза хронического течения цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС: CD8, CD40, CD3⁺CD28⁺, CD20⁺CD40⁺. С помощью пакета PolyAnalyst 3.5 Pro ЦНС были получены системы неравенств и рассчитана формула прогноза хронического течения цитомегаловирусной инфекции у детей на первом году на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Заключение. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между прогнозом хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и уровнем CD20, CD4, костимулирующих молекул CD3⁺CD28⁻, CD20⁺CD40⁺. Предложенные диагностические правила можно считать скрининговыми маркерами прогноза хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных, что делает возможным своевременное начало специфической терапии.

Ключевые слова: новорожденные; цитомегаловирусная инфекция; Т-лимфоциты; В-лимфоциты

*Контакт: *Кравченко Лариса Вахтангова, larakra@list.ru*

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR PREDICTION OF THE CHRONIC COURSE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON THE BACKGROUND OF HYPOXIC-ISCHEMIC DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN IN THE FIRST YEAR OF LIFE

L. V. Kravchenko, M. A. Levkovich, S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin, I. I. Krukier, O. Z. Puzikova, I. V. Panova, D. I. Sozaeva, V. A. Popova, N. A. Drukker*

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

Objective. To develop prognostic criteria for the chronic course of cytomegalovirus infection by studying disorders of the regulation of the immune response in children of the first year of life against the background of hypoxic-ischemic CNS damage.

Materials and methods. 108 newborns with cytomegalovirus infection occurring against the background of perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system were examined. All observed patients at 1 and 3 months of life conducted an

immunological examination, including the determination of T and B-lymphocytes. Determination of the population and sub-population composition of peripheral blood lymphocytes, activation markers was carried out by the method of one- and two-parameter phenotyping using reagents from Immunotex (France), FITC (fluorescein isothiocyanate) — labeled with CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ and PE (phycoerythrin) — labeled CD28⁺, CD40⁺. The results were recorded on a BECKMAN COULTER EPICSXL-II flow cytometer (USA) using standard protocols. The observation groups consisted of 78 children (72.2%) with an acute course of the disease (Group 1) and 30 children (27.3%) with a chronic course (Group 2).

Results. Of the totality of the studied parameters of the cellular and humoral parts of the immune system, statistically significant for the prognosis of the chronic course of cytomegalovirus infection in children of the first year of life against the background of hypoxic-ischemic CNS damage were found: CD8, CD40, CD3⁺CD28⁺, CD20⁺CD40⁺. Using the PolyAnalyst 3.5 Pro CNS package, systems of inequalities were obtained and a formula for predicting the chronic course of cytomegalovirus infection in children in the first year against the background of perinatal hypoxic-ischemic CNS damage was calculated.

Conclusion. A statistically significant relationship was found between the prognosis of the chronic course of cytomegalovirus infection against the background of perinatal hypoxic-ischemic CNS damage and the level of CD20, CD4, costimulatory molecules CD3⁺CD28⁺, CD20⁺CD40⁺. The proposed diagnostic rules can be considered screening markers for the prognosis of the chronic course of cytomegalovirus infection against the background of perinatal hypoxic-ischemic CNS damage in newborns, which makes it possible to start specific therapy in a timely manner.

Keywords: newborns; cytomegalovirus infection; T-lymphocytes, B-lymphocytes

*Contact: Larisa V. Kravchenko, larakra@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кравченко Л.В., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Афонин А.А., Крукер И.И., Пузикова О.З., Панова И.В., Созаева Д.И., Попова В.А., Друккер Н.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 3. С. 35–42, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-35-42>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Krukier I.I., Puzikova O.Z., Panova I.V., Sozaeva D.I., Popova V.A., Drukker N.A. Clinical and immunological criteria for prediction of the chronic course of cytomegalovirus infection on the background of hypoxic-ischemic damage of the central nervous system in children in the first year of life // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 3. P. 35–42, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-35-42>.

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является наиболее распространенной врожденной вирусной инфекцией в развитых странах. Приблизительно 10% врожденно инфицированных новорожденных имеют признаки и симптомы заболевания при рождении. Эти новорожденные составляют группу высокого риска проявления последующих неврологических последствий, включая нейросенсорную тугоухость, умственную отсталость, микроцефалию, задержку развития, судорожные расстройства и церебральный паралич.

Особенностью диагностики ЦМВИ, помимо клинической симптоматики, которая у новорожденных и детей первого года жизни в основном неспецифична, является необходимость обязательного использования специфических методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ, для

выявления специфических антител к цитомегаловирусу. Чем позже устанавливается диагноз ЦМВИ, тем более высок риск того, что данная инфекция будет протекать в генерализованной форме и, принимая хроническое течение, осложняться в последующие месяцы жизни ребенка задержкой психоневрологического развития вплоть до инвалидизации, склонностью к частым острым респираторно-вирусным инфекциям [1, 2].

Исход ЦМВИ у новорожденных определяется степенью выраженности нарушений в механизмах активации лимфоцитов. Несмотря на то, что инфекция изучается в течение нескольких десятилетий, иммунные детерминанты, важные для контроля вируса, и механизмы долговременных последствий, вызванных инфекцией, до сих пор недостаточно охарактеризованы. В настоящее время нет

надежных биомаркеров для прогноза развития заболевания у этих детей [3–6].

Костимулирующие рецепторы играют ключевую роль в функционировании Т-клеток, поскольку они определяют функциональный результат передачи сигналов Т-клеточного рецептора (TCR). Определение костимуляции Т-клеток продолжает развиваться за счет идентификации новых костимулирующих рецепторов, биохимической характеристики их сигнальных событий и определения их иммунологических функций. Исследования последних лет демонстрируют исключительную роль молекул костимуляции $CD3^+CD28^+$ и $CD20^+CD40^+$ в развитии иммунного ответа.

Результатом взаимодействия В и Т-клеток, происходящего с участием костимулирующих молекул, может быть либо активация, либо инактивация (анергия). Необходимыми условиями для реализации эффекторных функций Т- и В-лимфоцитам является не только презентация антигена Т-лимфоцитам, но и активация Т-клеток молекулами $CD28$ N-клеточной поверхности, которые связываются с молекулами В7 антигенпредставляющих клеток. Костимулирующие рецепторы могут играть важную роль в передаче сигналов вместе с лигированием TCR. Взаимодействие $CD28$ с лигандами инициирует индукцию передачи сигналов специфическими белками, которые связываются с фосфорилированными или нефосфорилированными мотивами в цитоплазматической сети. Взаимодействие $CD80$ и $CD86$ с антигеном $CD28$ на поверхности Th обеспечивает синтез ими IL-2, одной из функций которого является стимуляция пролиферации и предотвращение апоптоза лимфоцитов.

По мере развития ответа это связывание подавляется за счет антигена CTLA-4, который гомологичен Т-лимфоцитарному костимулирующему белку $CD28$, вызывая тем самым снижение уровня иммунного ответа. Таким образом, отсутствие костимулирующего сигнала приводит к нарушению полноценной презентации антигена Т-лимфоцитам.

На поверхности клеточной мембраны В-клеток постоянно экспрессируется молекула $CD40$. В процессе межклеточного взаимодействия на Т-хелперах образуется лиганд $CD40L$ и межклеточное взаимодействие происходит путем корецепторного взаимодействия между $CD86$ на антигенпредставляющей В-клетке и системой $CD40$ и $CD40L$ [7–11].

Цель. Разработать прогностические критерии хронического течения цитомегаловирусной инфекции путем изучения нарушений регуляции иммун-

ного ответа у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы.

Материалы и методы. Поставленные задачи и их реализация. Проведен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных 108 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Критерии включения: доношенные новорожденные с цитомегаловирусной инфекцией. Критерии невключения: новорожденные без цитомегаловирусной инфекции, новорожденные с врожденными пороками развития. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Группы наблюдения составили 78 детей (72,2%) с острым течением заболевания (1-я группа) и 30 детей (27,3%) с хроническим течением (2-я группа). В случаях детекции цитомегаловируса в моче, крови только в первые три месяца жизни клиническая симптоматика исчезала к концу третьего месяца жизни, и течение инфекции расценивалось как острое. Детей, у которых детекция ДНК цитомегаловируса продолжалась в течение первого года жизни и сопровождалась выявлением клинических симптомов ЦМВИ, относили в группу хронического течения заболевания.

Определение наличия у обследованного контингента детей цитомегаловируса проведено путем обнаружения ДНК вышеуказанного возбудителя методом ПЦР в крови или моче.

Применялись наборы 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. Всем наблюдавшимся пациентам сразу после постановки диагноза цитомегаловирусной инфекции проводили иммунологическое обследование, включающее определение Т- и В-лимфоцитов и рецепторов костимуляции на их поверхности на 1-м и 3-м месяце жизни.

Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови,

маркеров активации проводили методом одно- и двухпараметрического фенотипирования с использованием реагентов фирмы Immunotex (Франция), FITC (изотиоцианатфлуоресцеина) — меченые $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$ и PE (фикоэритрин) — меченые $CD28^+$, $CD40^+$. Результаты учитывали на проточном цитофлюориметре BECKMAN COULTER EPICSXL-II (США), используя стандартные протоколы. Для представления полученных нами данных мы использовали медиану и межквартильный размах (25%, 75%). Это связано с тем, что полученные данные, как и многие биологические характеристики, не подчинялись закону нормального распределения. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, который позволяет от одновременного рассмотрения многих переменных перейти к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

Результаты и их обсуждение. Представляя полученные результаты исследования, следует отметить мультиоргannую симптоматику поражения. У детей с хроническим течением ЦМВИ, в отличие от острого, с высокой статистической значимостью более часто встречались следующие симптомы: увеличение печени (14 случаев — 45,6% и 18 — 23,08% соответственно; $p=0,0034$), сосудистая дезадаптация (27 случаев — 91,3% и 39 — 50,0% соответственно; $p=0,0001$), ангиопатия сетчатки (22 случая — 73,8% и 23 — 29,5% соответственно; $p=0,0017$), судороги (18 случаев — 60,0% и 18 — 23,8% соответственно; $p=0,0001$).

При хроническом течении ЦМВИ в сравнении с острым течением в более высоком проценте случаев обнаруживалась гипотрофия (14 случаев — 47,7% и 24 — 30,77% соответственно), лимфаденит (3 случая — 10,8% и 6 — 7,5% соответственно), постгипоксическая кардиопатия (7 случаев — 21,8% и 9 — 11,5% соответственно), однако статистическая значимость различий между группами не была доказана. Частые острые респираторно-вирусные инфекции на первом году жизни были выявлены только в группе детей с хроническим течением цитомегаловирусной инфекции.

Следует отметить, что поражение нервной системы гипоксически-ишемического генеза

выявлялось с частотой 100% на первом месяце жизни в обеих группах.

При сравнении исходов ЦМВИ отмечено, что только в группе детей с хроническим течением заболевания у 100% новорожденных, страдавших манифестной формой ЦМВИ, имели место отдаленные последствия в виде сохраняющихся неврологических нарушений в течение первого года жизни. К концу первого года жизни у 20,0% детей сохранялась кардиопатия постгипоксического генеза, у 26,7% регистрировалась низкая масса тела, у 30% — ангиопатия сетчатки.

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 1 месяца представлена в табл. 1.

При сопоставлении результатов иммунологического тестирования пациентов при хроническом течении цитомегаловирусной инфекции в возрасте 1 месяца с данными, полученными у детей с острым течением заболевания в этом же возрасте, документируется статистически значимое перераспределение в периферическом кровотоке популяционного состава лимфоидного ростка иммунопоэза. Этот факт проявился изменением относительного числа показателей, экспрессирующих корецепторы $CD28$, $CD40$. Сравнительный анализ маркеров межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в возрасте 1 месяца выявил снижение готовности Т-лимфоцитов к межклеточной кооперации, что документируется снижением на них экспрессии $CD28$ ($CD3^+CD28^+$) в группе детей, у которых в дальнейшем отмечалось хроническое течение заболевания (2-я группа) с высокой статистической значимостью ($p=0,029$). При этом в этой группе пациентов статистически значимо ($p=0,016$) корецептор $CD40$ увеличивал в 2 раза экспрессию на В-лимфоцитах ($CD20^+CD40^+$), компенсаторно усиливая костимулирующий сигнал, в отличие от детей 1-й группы, у которых заболевание протекало в острой форме.

Обращает на себя внимание, что в возрасте 1 месяца изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета, касающиеся как $CD3^+$ и $CD4^+$ -лимфоцитов, так и клеток с цитотоксическим эффектом ($CD8^+$), статистической значимости различий между группами детей с острым и хроническим течением ЦМВИ не выявили, хотя и отмечалась тенденция к снижению вышеуказанных параметров во 2-й группе пациентов (табл. 1).

Сопоставительный анализ показателей клеточного, гуморального звеньев иммунной системы

Таблица 1

Показатели иммунного статуса, Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы костимуляции, у детей при различных вариантах течения ЦМВИ в возрасте 1 месяца

Table 1

Indicators of the immune status, the content of T- and B-lymphocytes expressing costimulation receptors in children with various variants of the course of CMV at the age of 1 month

Параметр	Группы		p
	острое течение (1-я группа)	хроническое течение (2-я группа)	
CD3 (%)	72,90 (64,1–83,25)	66,80 (59,59–74,75)	0,095
CD4 (%)	52,25 (43,28–55,85)	42,72 (33,78–56,35)	0,093
CD8 (%)	19,72 (12,36–20,54)	18,15 (13,22–21,28)	0,384
CD20 (%)	9,38 (2,80–16,00)	19,74 (14,38–27,17)	0,092
CD40 (%)	0,50 (0,20–0,83)	1,10 (0,17–1,56)	0,244
CD3 ⁺ CD28 ⁺ (%)	61,17 (50,38–70,25)	49,36 (37,59–54,21)	0,025
CD3 ⁺ CD28 ⁺ (%)	0,79 (0,23–2,21)	2,69 (0,69–9,68)	0,346
CD3 ⁺ CD28 ⁺ (%)	4,31 (2,07–9,11)	7,59 (3,24–13,22)	0,444
CD20 ⁺ CD40 ⁺ (%)	11,20 (4,75–17,65)	22,75 (15,30–29,08)	0,016

Примечание: результаты представлены в виде медианы, в скобках даны значения 1–3 квартиля; уровень значимости равен 0,05; p — значимость различий между группами.

Note: the results are presented as a median, the values of 1–3 quartiles are given in brackets; the significance level is 0.05; p — significance of differences between groups.

и маркеров взаимодействия Т- и В-клеток в возрасте 3 месяцев у детей с ЦМВИ исследуемых групп представлен в табл. 2.

Вектор изменений в клеточном компоненте иммунного ответа был однонаправленным в сравне-

нием с переменими, сформировавшимися в возрасте 1 месяца. В 3 месяца жизни изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета, касающиеся как CD3⁺ и CD4⁺-лимфоцитов, так и клеток с цитоток-

сическим эффектом (CD8⁺), статистической значимости различий между группами детей с острым и хроническим течением ЦМВИ не выявили. В то же время следует подчеркнуть, что при сопоставлении данных иммунологического тестирования паци-

Таблица 2

Показатели иммунного статуса, Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы костимуляции, у детей при различных вариантах течения ЦМВИ в возрасте 3 месяцев

Table 2

Indicators of the immune status, the content of T- and B-lymphocytes expressing costimulation receptors in children with various variants of the course of CMV at the age of 3 month

Параметр	Группы		p
	острое течение (1-я группа)	хроническое течение (2-я группа)	
CD3 (%)	70,20 (67,28–74,20)	62,70 (60,33–68,30)	0,058
CD4 (%)	50,50 (43,80–59,85)	43,55 (35,80–49,58)	0,107
CD8 (%)	17,20 (12,25–20,40)	18,05 (14,93–20,18)	0,182
CD20 (%)	13,50 (5,75–24,20)	22,35 (13,90–28,60)	0,011
CD40 (%)	0,33 (0,11–0,84)	0,92 (0,38–2,32)	0,001
CD3 ⁺ CD28 ⁺ (%)	62,10 (56,15–68,25)	50,20 (36,73–57,05)	0,026
CD3 ⁺ CD28 ⁺ (%)	1,00 (0,28–1,48)	2,86 (0,73–8,43)	0,002
CD3 ⁺ CD28 ⁺ (%)	3,70 (1,74–9,09)	7,50 (3,35–11,60)	0,092
CD20 ⁺ CD40 ⁺ (%)	14,65 (9,88–24,05)	19,45 (10,10–28,50)	0,038

Примечание: результаты представлены в виде медианы, в скобках даны значения 1–3 квартиля; уровень значимости равен 0,05; p — значимость различий между группами.

Note: the results are presented as a median, the values of 1–3 quartiles are given in brackets; the significance level is 0.05; p — significance of differences between groups.

нии с переменими, сформировавшимися в возрасте 1 месяца. В 3 месяца жизни изменения в клеточном звене адаптивного иммунитета, касающиеся как CD3⁺ и CD4⁺-лимфоцитов, так и клеток с цитоток-

ентов, проведенного в возрасте 3 месяцев, сохранялось статистически значимое перераспределение в периферической крови популяционного состава лимфоидного роста иммунопоэза. В группе детей

с хроническим течением ЦМВИ этот факт подтверждался снижением готовности Т-лимфоцитов к межклеточной кооперации, что характеризуется снижением экспрессии маркеров костимуляции CD28 (CD3⁺CD28⁺), повышенным уровнем относительного числа В-лимфоцитов (CD20) и В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующий рецептор CD40 (CD20⁺CD40⁺). Статистическая значимость составила 0,026; 0,011 и 0,038 соответственно.

В результате проведенного анализа при хроническом течении ЦМВИ выявлено статистически значимое снижение относительного числа лимфоцитов с рецептором для костимулирующих сигналов CD3⁺CD28⁺ в возрасте как 1 месяца, так и 3 месяцев. Уровень лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD28⁺ в возрасте 3 месяцев во 2-й группе пациентов был статистически значимо выше, чем в 1-й ($p=0,002$). В то же время хроническое течение заболевания характеризуется статистически значимым двукратным повышением количества относительного содержания клеток с рецепторами для костимуляторных сигналов для В-лимфоцитов CD20⁺CD40⁺ на любой стадии заболевания.

Полученные данные подтверждают высокую значимость наличия снижения Т-лимфоцитов с рецепторами для костимулирующих сигналов CD3⁺CD28⁺ и повышения уровня В-лимфоцитов, с костимулирующими рецепторами CD20⁺CD40⁺, необходимыми для пролиферации, дифференцировки и переключения изотипов иммуноглобулинов в В-клетках, в развитии хронического течения ЦМВИ у детей первых месяцев жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Остальные показатели традиционной иммунограммы статистической значимости в прогнозе развития хронического течения ЦМВИ не имели ($p>0,05$).

Для оценки влияния исследуемых параметров на вероятность формирования хронического течения ЦМВИ у указанного контингента детей был применен пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, позволивший установить высокую статистическую значимость влияния на риск развития хронического течения ЦМВИ только маркеров костимуляции и маркера субпопуляции Т-лимфоцитов CD8, исследование которых проведено в возрасте 1 месяца жизни, исключив остальные параметры как статистически незначимые.

Нами была рассчитана формула, с помощью которой осуществляется прогноз хронического течения цитомегаловирусной инфекции у детей

первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

В случае выполнения следующего условия:

$$(CD20+CD40+) \times (-0,25) \leq CD40 < (CD20+CD40+) \times (-0,25) + (CD3+CD28+) \times 0,17$$

заболевание будет протекать в острой форме.

Если неравенство не выполняется, то расчет ведется по формуле: $CD8 \times 0,05$.

Если полученный результат больше 0,33, то с точностью прогноза 82% будет иметь место хроническое течение заболевания. Если полученное значение меньше 0,33, то с точностью прогноза 98,7% заболевание будет протекать в острой форме. Статистическая значимость $p<0,000001$. Чувствительность — 81,4%, специфичность — 98,7%.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что у детей с хроническим течением ЦМВИ чаще отмечалась такая клиническая симптоматика, как увеличение печени, ангиопатия сетчатки, судороги, острые инфекции верхних дыхательных путей, вызванные вирусами.

В выработке и накоплении противовирусных антител ведущую роль играют лимфоциты с иммунофенотипом CD20 и молекулы костимуляции CD20⁺CD40⁺, и с учетом этого вполне закономерно, что при расчете прогноза течения цитомегаловирусной инфекции у новорожденных именно данные о количестве этих клеток учитываются как статистически значимые. Именно они обеспечивают активацию покоящейся В-клетки хелперной Т-клеткой в результате костимулирующего сигнала, возникающего при контакте CD40-CD40L и переключении В-клеток с синтеза IgM на продукцию IgG.

На ранней стадии иммунного ответа молекулы B7 антигенпрезентирующих клеток связываются с молекулами CD8 Т-клеточной поверхности, что объясняется высокой важностью роли костимулирующего сигнала с участием молекулы CD28, с помощью которого происходит активация Т-клеток хелперной субпопуляции, способствующая дифференцировке этих клеток в Th2-хелперы. [11]. Выявленное в нашем исследовании уменьшение уровня Т-лимфоцитов с корецептором 28 вызывает снижение костимулирующего сигнала и, тем самым, — уровня иммунного ответа.

Развитие иммунопатологического процесса при хроническом течении ЦМВИ сопровождается нарушением костимуляции Т-лимфоцитов, что

видно по выявленному снижению костимулирующей молекулы $CD3^+CD28^+$. Повышение экспрессии костимулирующей молекулы CD 40 на В-лимфоцитах ($CD20^+CD40^+$) указывает на высокую степень активности гуморального звена иммунной системы, однако реализация В-клетками их эффекторных функций невозможна без адекватных процессов межклеточной кооперации Т- и В-лимфоцитов.

Заключение. Анализ результатов клинико-иммунологического обследования у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, позволил выявить следующие особенности.

Для хронического течения ЦМВИ у детей первого года жизни характерно сохранение таких кли-

нических симптомов, как увеличение печени, ангиопатия сетчатки, судороги, острые инфекции верхних дыхательных путей, вызванные вирусами.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между прогнозом хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС и уровнем CD20, CD8, костимулирующих молекул $CD3^+CD28^+$, $CD20^+CD40^+$, в сыворотке крови у детей первого года жизни.

Предложенные диагностические правила можно считать скрининговыми маркерами прогноза хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей первого года жизни, что делает возможным своевременное начало специфической терапии.

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.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, and prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2017. Vol. 62, No. 1, pp. 10–18 (In Russ.).]
2. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018. Т. 63, № 6. С. 357–361. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova 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. 61, pp. 357–361 (In Russ.).]
3. 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'karnaev A.B., Fedulkina V.A., Krstic M. Major intercellular interactions at the t cell activation in renaltransplant rejection. *Almanac of Clinical Medicine*, 2014, No. 31, pp. 76–82 (In Russ.).]
4. 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. Т. 3, № 9. С. 34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 34–38 (In Russ.).]
5. Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующие в индукции толерантности // *Медицинская 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.).]
6. Ярилин А.А. *Иммунология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. *Immunology*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2010, 752 p. (In Russ.).]
7. 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.).]
8. 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.).]
9. 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.

10. 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.
11. Ройт А., Брософф Дж., Мейл Д. *Иммунология*. М.: Мир, 2000. 593 с. [Royt A., Brossoff J., Mail D. *Immunology*. Moscow: Publishing house Mir, 2000, 593 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 16.06.2022 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Л. В. Кравченко, И. И. Крукиер, С. Б. Бережанская. Вклад в сбор данных — О. В. Авилова, Л. В. Кравченко, М. А. Левкович. Вклад в анализ данных и выводы — Л. В. Кравченко, М. А. Левкович, Н. А. Дуккер, А. А. Афонин, И. В. Панова. Вклад в подготовку рукописи — Л. В. Кравченко, В. А. Попова, Д. И. Созаева, О. З. Пузикова.

Сведения об авторах:

Кравченко Лариса Вахтангова — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ 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;

Крукиер Ирина Ивановна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ 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: biochem@miiar.ru; ORCID 0000–0003–4570–6405;

Бережанская Софья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ 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: mazyar36@mail.ru; ORCID 0000–0002–5810–3200;

Авилова Оксана Владимировна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, НИИ 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: avilova.ok@gmail.com; ORCID 0000–0002–5810–3200;

Левкович Марина Аркадьевна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, НИИ 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: xlma@mail.ru; ORCID 0000–0001–8047–7148;

Афонин Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ 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: doctorafonin@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1078–8391;

Пузикова Олеся Зиновьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник педиатрического отдела доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ 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: olepuzikova@yandex.ru; ORCID 0000–0002–2868–0664;

Панова Ирина Витальевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии 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: pan_tol@list.ru; ORCID 0000–0001–5068–7136;

Созаева Диана Измаиловна — доктор медицинских наук, научный сотрудник педиатрического отдела НИИ 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: D.Sozueva@rambler.ru; ORCID 0000–0002–3941–5540;

Попова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ 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: vait49@mail.ru; ORCID 0000–0001–5329–7336;

Друккер Нина Александровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник педиатрического отдела НИИ 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: n.drukker@yandex.ru; ORCID 0000–0002–1605–6354.