

ЛИТЕРАТУРА

1. *Arvin A.M., Whitley R.J.* Herpes simplex virus infection. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Eds. Remington J.S., Klein J.O. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001: 425–446.
2. *Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F.* Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001; 108: 223–229.
3. *Frenkel L.M.* Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis. *Pediatrics*. 2005; 3: 795–797.
4. *Dhawan A., Kecskes Z., Jyoti R., Kent A.L.* Early diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in neonatal herpes encephalitis. *J. of Paediatric Child Health*. 2006; 42: 824–826.
5. *Kubota T., Ito M., Maruyama K., Kato Y. et al.* Serial diffusion-weighted imaging of neonatal herpes encephalitis: a case report. *Brain Development*. 2006; 15: 16979862.
6. *Benator R.M., Magill H.L., Gerald B. et al.* Herpes simplex encephalitis: CT findings in the neonate and young infants. *Am. J. of Neuroradiology*. 1985; 6: 539–543.
7. *Sugimoto T., Woo M., Okazaki H. et al.* Computed tomography in young children with herpes simplex virus encephalitis. *Pediatric Radiology*. 1985; 15: 372–376.
8. *Herman T.E., Cleveland R.H., Kushner D.C., Taveras J.M.* CT of neonatal herpes encephalitis. *Am. J. of Neuroradiology*. 1985; 6: 773–775.
9. *Noorbehesht B., Enzmann D.R., Sullender W. et al.* Neonatal herpes simplex encephalitis: correlation of clinical and CT findings. *Radiology*. 1987; 162: 813–817.
10. *Ressel J.A., Nelson M.* Central nervous system infections in pediatric population. *Neuroimaging Clinical of North America*. 2000; 2: 427–443.
11. *Ameri A., Bousser M.* Cerebral venous thrombosis. *Neurol. Clin*. 1992; 10: 87–111.
12. *Fishbein N.J., Dillon W.P., Barkovich A.J.* Teaching atlas of brain imaging. Thieme, New-York, Stuttgart, 2000; 329–332.
13. *Mc Elveen W.A.* Cerebral venous thrombosis. *Medicine Journal*. 2002; 3(5) 111–122.
14. *Vercellotti G.M.* Proinflammatory and procoagulant effects of herpes simplex infection on human endothelium. *Blood Cells*. 1990; 16: 209–215.
15. *Sutherland M.R., Raynor C.M., Leenknecht H. et al.* Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 13510–13514.
16. *Vercellotti G.M.* Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 1998; Suppl 2: 3–6.
17. *Nowak-Gottl U., Kosch A., Schlegel N.* Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86: 464–474.
18. *Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J. et al.* Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *Am. J. Neuroradiol*. 2000; 21(1): 74–78.
19. *Schmitt J.A., Dietzmann K., Muller U., Krause P.* Granulematous vasculitis – an uncommon manifestation of herpes simplex infection of the central nervous system. *Zentralbl Pathol*. 1992; 138(4): 298–302.
20. *Nunes M.L., Pinho A.P., Sfoggia A.* Cerebral aneurismal dilatation in an infant with perinatally acquired HIV infection and HSV encephalitis. *Archives of Neuropsychiatry*. 2001; 59 (1): 116.
21. *Cardine S., Chaze P.A., Bourcier F. et al.* Bilateral acute retinal necrosis syndrome associated with meningoencephalitis caused by herpes simplex virus 2. *J. of French Ophthalmology*. 2004; 27 (7): 795–800.
22. *Markomichelakis N.N., Barampouti F., Zafirakis P. et al.* Retinal vasculitis with a frosted branch angiitis-like response due to herpes simplex virus type 2. *Retina*. 1999; 19 (5): 455–457.

© Кравченко Л.В., 2007

Л.В. Кравченко

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи», г. Ростов-на-Дону, РФ

Проведено клиничко-лабораторное обследование 35 детей первых 3 месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией (ГВИ). У 19 детей (1-я группа) имела место генерализованная форма ГВИ, у 16 детей (2-я группа) заболевание протекало в латентной форме, контрольную группу составили 10 доношенных новорожденных без проявлений ГВИ. Изучены показатели интерферонового статуса (ИФН), интерлейкинов 2, 4 (ИЛ2, 4), фактора некроза опухолей α (ФНО α), содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и относительного количества В-клеток (CD20+) у детей первых 3 месяцев жизни с латентной и генерализованной формами ГВИ. Снижение относительной доли Т-лимфоцитов CD3+, CD4+ и нарастание В-клеток (CD20+) отмечались в начале заболевания в обеих группах. Латентная форма ГВИ характеризуется повышенным по сравнению с контрольной группой уровнем ИФН α , γ и нормальным содержанием ИЛ2, 4. Генерализованная форма ГВИ характеризуется низкими показателями продукции ИЛ4 и ИФН α , что имеет неблагоприятный прогностический характер.

Authors performed clinical and laboratory examination of 35 children aged 0-3 months with herpes- viral infection (HVI). 19 patients had generalized HVI (1st group); 16 patients had latent HVI (2nd group); and 16 mature neonates in control group had no signs of HVI. Studied parameters included interferon state (IFN), interleukines

2,4 (IL 2,4), tumor necrosis factor α (TNF α), number of T-cells (CD 3+, CD4+, CD8+) and rate of B-cells (CD20+) in children aged 0–3 months with generalized and latent HVI. Decreased rate of T-cells CD3+, CD4+ and increased rate of B-cells (CD20+) in the beginning of diseases occurred both in 1st and in 2nd groups. Latent HVI was characterized by increased IFN α and IFN γ levels in comparison with control and by normal IL2 and IL4 levels. Generalized HVI was characterized by low IL4 and IFN α production, and this depression had unfavorable prognostic meaning.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) относятся к наиболее распространенным вирусным болезням человека. В настоящее время отмечается большой рост внутриутробной ГВИ и увеличение числа инфицированных новорожденных. Среди ГВИ наибольшую распространенность имеет цитомегаловирусная инфекция и ГВИ, вызываемая вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов. ГВИ принадлежит ведущее место среди основных причин неонатальной заболеваемости и смертности. ГВИ у детей раннего возраста характеризуется полиэтиологичностью, отсутствием выраженных клинических особенностей, полиморфностью клинической симптоматики [1–4].

Выраженный клинический полиморфизм ГВИ у детей первых месяцев жизни связан с особенностями иммунного ответа и влиянием сопутствующей перинатальной патологии. Срыв адаптационно-компенсаторных механизмов организма приводит к снижению его защитной функции. Обнаружено, что иммунная депрессия у новорожденных при внутриутробной инфекции сохраняется в течение 6 месяцев и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии [5]. Функциональная незрелость лейкоцитов, неполноценность клеточной кооперации в формировании иммунного ответа, физиологическая иммуносупрессия предопределяют высокую предрасположенность новорожденного к инфекции. Формирующаяся недостаточность системы иммунитета в раннем постнатальном периоде является условием для дальнейшей репродукции вируса и фоном для развития рецидивирующих заболеваний различной локализации [6, 7]. Патогенез ГВИ сложен и многообразен. Предпосылкой развития патологического процесса является состояние иммунной системы. В основе патогенетических механизмов развития инфекции лежат изменения основных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В процессе распознавания и представления антигенов макрофагами отмечается повышение концентраций провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 8, 6, фактора некроза опухолей α), которые необходимы для активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Активаторами макрофагов являются интерфероны α и γ , запускающие каскад гуморальных и клеточных реакций, способных подавлять репликацию вирусов. Принимая во внимание вышесказанное, изучение изменений в системе цитокинов, касающихся несбалансированности системного воспалительного и системно-

го противовоспалительного ответов при ГВИ позволит раскрыть основные патогенетические механизмы данной патологии.

Цель исследования – провести сравнительную оценку относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), В-клеток (CD20+), уровня интерлейкинов 2 (ИЛ2) и 4 (ИЛ4), интерферона α (ИФН α) и γ (ИФН γ) и фактора некроза опухолей α (ФНО α) в сыворотке крови у детей первых 3 месяцев жизни с латентной и генерализованной формами ГВИ.

Материалы и методы исследования

Проведено клинко-иммунологическое обследование 35 детей первых 3 месяцев жизни с ГВИ, контрольную группу составили 10 доношенных детей первых 3 месяцев жизни без проявлений ГВИ. В зависимости от клинической формы заболевания все обследованные проспективно были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 19 детей с генерализованной формой ГВИ, во 2-ю вошли 16 детей с латентной формой заболевания.

Диагностику ГВИ осуществляли путем параллельного исследования крови и мочи методом ПЦР и определения специфических антител классов Ig M и G методом иммуноферментного анализа (ИФА). Клинический осмотр детей осуществляли в течение 1-го года жизни в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Уровень ИФН α , ИФН γ , ИЛ2, ИЛ4, ФНО α определяли с помощью тест-системы ИФА (фирма «Pro Con», Россия). Типирование лимфоцитов с рецепторами CD3+, CD4+, CD8+ CD20+ проводили с помощью моноклональных антител фирмы IMMUNOTECH методом проточной цитофлуориметрии (проточный цитофлуориметр аппарат COULTEN EPICS XL).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA-6. В связи с тем, что распределение данных не подчинялось нормальному закону, для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

Для представления результатов использованы медиана и интерквартильный размах. Различия сравниваемых величин признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Пересечение интерквартильных интервалов не говорит об отсутствии достоверных различий сравниваемых групп [8, 9].

Результаты и их обсуждение

Анализ спектра возбудителей, определяемых методом ПЦР, у детей обеих групп показал, что у всех детей 1-й группы в лейкоцитах крови определялась ДНК герпесвирусов, что сочеталось с обна-

ружением у 12 (63%) ДНК герпесвирусов в моче. У всех детей 2-й группы ДНК герпесвирусов определялась только в моче. Специфические антитела класса IgM при проведении ИФА не определялись у детей обеих групп. Существенное увеличение титра антител IgG имело место у 15 детей (78%) 1-й группы и у 12 (75%) – 2-й группы. В остальных случаях уровень противогерпетических IgG был ниже, чем у их матерей. Одновременное выявление противогерпетических IgG и положительная ПЦР служили веским диагностическим аргументом, что согласуется с данными других авторов. Анализ проведенных исследований показал, что все дети обеих групп родились от женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от беременностей высокого риска (угроза прерывания, гестоз, анемия, эпизоды острых инфекций и обострений хронических заболеваний, хронический аднексит, эндометрит, сальпингоофрит). Состояние всех детей 1-й группы при рождении было тяжелым, 15 новорожденных родились на сроке гестации 39–40 недель, 4 ребенка родились на сроке гестации от 28 до 36 недель. Масса тела у доношенных новорожденных составила 3000–3500 г. Масса тела у 2 недоношенных детей составила 2000–2500 г. Все дети получали лечение в отделении патологии новорожденных и по выздоровлении были выписаны домой.

Все дети 2-й группы родились в срок. Масса тела при рождении у новорожденных с латентной формой ГВИ составила 3000–3500 г. Состояние у всех детей при рождении было удовлетворительным и новорожденные из роддома были выписаны домой. Манифестация инфекции у них произошла позднее, в возрасте от 1 до 3 месяцев, в связи с чем они были госпитализированы в отделение патологии новорожденных.

В 1-й группе в 52,6% случаев отмечалась цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) (моноинфекция), в 21% случаев – герпетическая инфекция (моноинфекция) и сочетанная ЦМВИ + герпетическая инфекция (26,4%). Во 2-й группе заболевание было вызвано только цитомегаловирусом. При оценке клинических данных у всех детей с генерализованной формой ГВИ выявлена группа признаков, определявшихся наиболее часто (поражение ЦНС, гипотрофия, желтуха, гепатомегалия). В неврологическом статусе наиболее часто отмечался синдром двигательных расстройств, проявляющийся преимущественно снижением мышечного тонуса (у 42,1%), в то время как при латентной форме ГВИ в 75% случаев имели место двигательные расстройства в виде гипертонуса мышц. При генерализованной форме ГВИ в отличие от латентной в 31,6% случаях отмечались судороги, при УЗИ головного мозга выявлена наружная (54,5%) и внутренняя (34,2%) гидроцефалия. При сопоставлении данных соматического статуса детей в обеих группах установлено, что для генерализован-

ной формы ГВИ, в отличие от латентной формы, были характерны гипотрофия (42,1%), гепатомегалия (16%), конъюнктивит (15,8%). При сопоставлении частоты встречаемости желтухи в данных группах достоверных различий не выявлено.

Среди наблюдавшихся детей обращала на себя внимание высокая заболеваемость ОРВИ на 1-м году жизни (более 5 случаев в год) в обеих группах (52,6% в 1-й группе и 44% – во 2-й группе). Динамическое наблюдение за обследуемыми детьми выявило, что на 1-м году жизни у 47,4% детей 1-й группы и у 50% детей 2-й группы определялись нарушения микробиоциноза кишечника, несколько реже (21% и 18,8% соответственно) – алергодерматит. К возрасту 1-го года в группе с латентным течением ГВИ отмечалось исчезновение неврологической симптоматики, в то время как в 1-й группе больных сохранялись нарушения мышечного тонуса в виде мышечной гипотонии (21%), гидроцефалия (15,8%). У детей 1-й группы к 6 месяцам регистрировалось достоверное улучшение трофического статуса – частота гипотрофии с 42,1% случаев на 1-м месяце снизилась до 5,3%. В настоящее время рассмотрение патогенеза ГВИ невозможно без комплексной оценки гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, изменений в системе цитокинов, играющей связующую и регулирующую роль на всех этапах иммунного ответа [10, 11]. В ходе наших исследований мы попытались определить изменения в цитокиновом статусе при генерализованных и латентных формах ГВИ (табл. 1).

Выявлено повышение по сравнению с контрольной группой сывороточных концентраций ИЛ2 в 2,9 раза, ФНО α – в 9,6 раз и ИФН γ – в 4,1 раза у детей с генерализованными формами ГВИ. Данные результаты согласуются с исследованиями Н.Н. Володина и соавт. [12], выявившими, что при внутриутробной инфекции у доношенных новорожденных в 1-е сутки жизни происходит увеличение провоспалительных цитокинов. Этими же авторами доказано, что при внутриутробной инфекции у доношенных новорожденных в 1-е сутки жизни наряду с увеличением провоспалительных цитокинов происходит увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ4, ТФР β , препятствующих развитию системной воспалительной реакции и появлению клинических признаков системного воспаления. В связи с этим нам представлялось целесообразным проанализировать содержание в сыворотке крови одного из противовоспалительных цитокинов – ИЛ4, играющего решающую роль в синтезе основных классов специфических антител [13]. При исследовании уровня ИЛ4 в сыворотке крови выявлено его снижение в 1-й группе детей, что имело статистические различия со 2-й группой ($p < 0,05$) и показателями контроля ($p < 0,05$). При сравнении уровней ИЛ4 в обеих группах выявлено, что показате-

ли у детей у 2-й группы превышают аналогичные значения 1-й группы в 2,1 раза. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов на фоне высокой антигенной нагрузки, и «истощении» процессов иммунорегуляции, приводящих к срыву адаптации и запускающих развитие патологических реакций, проявляющихся клиническими признаками системного воспаления.

Факт увеличения уровней ФНО α и ИФН γ характеризует ранний индуцибельный ответ организма на проникновение возбудителя [12, 13] до развития специфического иммунитета. Известно, что ФНО α является одним из первых в каскаде провоспалительных цитокинов, определяющим дальнейшее развитие воспалительного процесса. Кроме того, ФНО α является одним из индукторов апоптоза. Доказано, что ФНО α обладает способностью индуцировать синергически синтез НК-клетками ИФН γ , чем объясняется достоверно повышенная продукция последнего у детей с генерализованной ГВИ по сравнению с контрольной группой.

При латентной форме ГВИ (2-я группа) достоверного повышения уровней ИЛ2, ИЛ4 по сравнению с контрольной группой нами выявлено не было (табл. 1). Тем не менее при исследовании уровня ИФН α в сыворотке крови в этой группе больных нами выявлено его значительное повышение, что имело статистические различия с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$), а также показателями контроля ($p < 0,001$). Так, концентрация ИФН α у детей с латентной формой ГВИ была в 3,6 раз выше контрольных значений и в 9,5 раз выше, чем у детей с генерализованной формой ГВИ. Уровень ИЛ4 достоверно не отличался от нормальных по-

казателей. Таким образом, значительное повышение уровня ИФН у больных с латентной формой ГВИ свидетельствует о развитии раннего индуцибельного ответа на внедрение герпесвирусов и своевременном включении системы ИФН в процесс противовирусной защиты, вызвавшей активацию системы макрофагов с последующей продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, участвующих в координированной активации гуморальных и клеточных реакций, связанных с развитием инфекционного заболевания. Снижение способности к продукции ИФН α у больных с генерализованной формой ГВИ свидетельствует о дефектности системы ИФН, что приводит к тяжелому течению заболевания. При анализе иммунного статуса у детей, инфицированных вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, в первые 3 месяца жизни наблюдались сдвиги показателей иммунного ответа, как при генерализованных, так и при латентных формах ГВИ. Так, в начале заболевания отмечалось достоверное снижение относительной доли Т-лимфоцитов CD3 как при генерализованных, так и при латентных формах ГВИ по сравнению с контрольной группой. Также наблюдалось снижение относительной доли субпопуляции Т-лимфоцитов CD4+ при генерализованных и латентных формах ГВИ по сравнению с контрольной группой, в то время как уровень субпопуляции Т-лимфоцитов CD8+ не отличался от контрольных значений в обеих группах. При этом относительное число В-лимфоцитов CD20+ было повышено в обеих группах по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Оценку клинической и лабораторной эффективности комплексной терапии осуществляли че-

Таблица 1

Сывороточные уровни цитокинов у детей первых 3 месяцев жизни с различными формами ГВИ

Показатели	1-я группа (генерализованная форма) n=19		2-я группа (латентная форма) n=16		Контрольная группа	
	Медиана	Интерквартильный размах	Медиана	Интерквартильный размах	Медиана	Интерквартильный размах
Интерлейкин 2, пг/мл	352,0	213,4–610,8 ^{1),2)}	103	80,0–134,2 ²⁾	121,5	106–141
Интерлейкин 4, пг/мл	77,2	42,6–160,2 ¹⁾	162,8	103,7–249,7	122,5	121–132
Интерферон α , пг/мл	2,1	1,2–12,5 ²⁾	20,0	10,0–27,8 ³⁾	5,5	5,5–8
Интерферон γ , пг/мл	72,0	51,1–92,3	61,2	38,0–70,5 ³⁾	34	30,75–39,5
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	86,8	46,9–157,4 ^{1),2)}	31,6	19,2–44,0 ³⁾	9,6	8,1–10,8

Здесь и в табл. 2: достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей у больных 1-й и 2-й групп, ²⁾ при сравнении показателей у больных 1-й группы и контрольной группы, ³⁾ при сравнении показателей у больных 2-й группы и контрольной группы.

рез 2 месяца от начала лечения. Схему лечения выбирали в зависимости от формы заболевания. При генерализованной форме ГВИ применяли внутривенно иммуноглобулин человека нормальный в дозе 3–4 мл на кг массы в сутки через день трижды, внутривенно ацикловир в дозе 10 мг на кг массы 3 раза в день в течение 10–14 дней, виферон 1 по одной свече 2 раза в день (10 дней), а затем через день 2 недели и 2 раза в неделю в последующие 2 недели. При латентных формах ГВИ применяли свечи виферон 1 по 1 свече 2 раза в день 10 дней, затем по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю 2 недели и в последующие 2 недели 2 раза в неделю.

До начала лечения у пациентов с латентной формой ГВИ (табл. 3) значимые изменения показателей клеточного и гуморального звена иммунитета выявлены по уменьшению уровней субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD4+ и увеличению уровней субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD20+. В группе пациентов с генерализованной формой ГВИ (табл. 4) выявлены статистически значимые изменения, которые характеризовались уменьшением уровней субпопуляций лимфоцитов, несущих фенотип CD4+. Через 2 месяца после лечения относительное число CD3+ Т-клеток, CD4+ Т-хелперов оставалось низким и достоверно отличалось от контрольных значений как при латентных, так и при генерализованных формах ГВИ. В то же время отмечалось достоверное нарастание относительного количества В-клеток CD20+ при латентной форме ГВИ после лечения по сравнению с началом заболевания. При генерализованной форме ГВИ уровень субпопуляций CD20+ В-лимфоцитов в процессе лечения достоверно не изменялся.

Таким образом, вовлечение иммунной системы в создание противоинфекционной защиты у детей с ГВИ выражается в депрессии Т-клеточного звена иммунитета, проявляющейся снижением относительного числа CD3+ лимфоцитов и субпо-

пуляций Т-клеток-хелперов (CD4+), обладающих цитотоксической активностью против клеток, инфицированных вирусами. Кроме того, выявлено нормальное содержание субпопуляций лимфоцитов, играющих ведущую роль в формировании противоинфекционного иммунитета, – CD8+, и нарастание относительного количества В-клеток CD20+, отражающее активное участие В-системы иммунитета в реализации противовирусных механизмов в ответ на внедрение инфекционного агента. Вышеуказанные изменения обусловили необходимость проведения иммунокорригирующей терапии. При латентной форме заболевания проводили терапию вифероном. Для лечения детей с генерализованными формами ГВИ использовали, наряду с вифероном, ацикловир и иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения – иммуновенин (ФГУП «НПО», Россия) в дозе 3–4 мл на 1 кг массы тела через день трижды.

Выводы

1. Клинические проявления ГВИ представлены генерализованной и латентной формами заболевания, различающимися по степени тяжести и отдаленному прогнозу.

2. Клиническое течение генерализованной ГВИ с наибольшей частотой характеризуется желтухой (42,1%), гипотрофией (42,1%), перинатальным поражением ЦНС, проявляющимся гипертензионно-гидроцефальным синдромом (36,8%), синдромом двигательных расстройств в виде снижения мышечного тонуса (42,1%), судорогами (31,6%), пороками развития головного мозга (15,8%). При латентной форме ГВИ гипотрофия не определялась, перинатальное поражение ЦНС характеризуется более легким течением и не сопровождается судорогами и гидроцефальным синдромом.

3. Латентная форма ГВИ характеризуется повышенным по сравнению с контрольной группой уровнем ИФН α и ИФН γ и нормальным содержанием ИЛ4, ИЛ2.

Таблица 2

Фенотипический состав лимфоцитов у детей в возрасте 1 месяца при генерализованной и латентной формах ГВИ до лечения

Показатели	Форма ГВИ		Контроль n=20
	генерализованная n=19	латентная n=16	
CD3, %	$\frac{69,5^*}{62,9-80,8}$	$\frac{69,4^{2,3})}{60,9-85}$	$\frac{80,5}{70,2-87,9}$
CD4, %	$\frac{54,2}{37,5-61,3}$	$\frac{49,7^{2,3})}{44,7-59,6}$	$\frac{59,9}{54,2-68,0}$
CD8, %	$\frac{16,9}{13,4-20,4}$	$\frac{16,9}{13,4-20,59}$	$\frac{16}{23,3-23,5}$
CD20, %	$\frac{18,5}{9,2-28,2}$	$\frac{15,5^{2,3})}{5-20,9}$	$\frac{6}{3,4-11,6}$

Здесь и в табл. 3 и 4: * в числителе – медиана, в знаменателе – 25–75-й квартиль.

Таблица 3

**Изменения фенотипического состава лимфоцитов у детей
с латентной формой ГВИ под действием проводимой терапии**

Показатели	До лечения n=19	После лечения n=16	Контроль n=20
CD3, %	$\frac{69,4^{2)}}{60,85-85}$	$\frac{64,1^{3)}}{61,2-67,85}$	$\frac{80,5}{70,2-87,9}$
CD4, %	$\frac{49,7^{2)}}{44,7-59,6}$	$\frac{46^{3)}}{38,8-53}$	$\frac{59,9}{54,2-68,0}$
CD8, %	$\frac{16,9}{13,4-20,5}$	$\frac{17,2}{16,3-20,8}$	$\frac{16}{23,3-23,5}$
CD20, %	$\frac{15,5^{1)}}{5-20,9}$	$\frac{22,9^{1,3)}}{8,8-29,2}$	$\frac{6}{3,4-11,6}$

Здесь и в табл. 4: достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей у больных до и после лечения; ²⁾ при сравнении показателей у больных до лечения и контролем; ³⁾ при сравнении показателей после лечения и контролем.

Таблица 4

**Изменения фенотипического состава лимфоцитов у детей
с генерализованной формой ГВИ
под действием проводимой терапии**

Показатели	До лечения n=19	После лечения n=16	Контроль n=20
CD3, %	$\frac{69,5^{2)}}{62,9-80,8}$	$\frac{68,7^{3)}}{62,9-72,9}$	$\frac{80,5}{70,2-87,9}$
CD4, %	$\frac{54,2}{37,5-61,3}$	$\frac{43,1^{1,3)}}{36,5-47,7}$	$\frac{59,9}{54,2-68,0}$
CD8, %	$\frac{16,9}{13,4-20,4}$	$\frac{19,9^{1)}}{20-22,1}$	$\frac{16}{23,3-23,5}$
CD20, %	$\frac{18,5^{2)}}{9,2-28,2}$	$\frac{20,2}{17,2-22,2}$	$\frac{6}{3,4-11,6}$

4. Реакция иммунной системы при ГВИ у детей первых 3 месяцев жизни сопровождается изменениями клеточного и гуморального звена. Снижение относительной доли Т-лимфоцитов CD3+, CD4+ и нарастание В-клеток CD20+ отмечалось в начале заболевания при латентной и генерализованной формах ГВИ.

5. При латентной форме ГВИ в отличие от генерализованной отмечалось нарастание относительного количества В-клеток CD20+ после проведенного лечения.

6. Генерализованная форма ГВИ характеризуется низким показателями продукции ИЛ4 и ИФН α по сравнению с латентной формой ГВИ, что

указывает на развитие нарушений в системе иммунной регуляции у детей с ГВИ и носит неблагоприятный прогностический характер, являясь основанием для назначения иммунокоррекции препаратами ИФН в комплексе с иммуноглобулинами для внутривенного введения и этиотропными препаратами.

7. Сохраняющиеся изменения клеточного звена иммунитета через 2 месяца после начала этиопатогенетической терапии как при генерализованной, так и латентной формах ГВИ являются основанием для проведения длительного курса иммуномодулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. и др. Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции. Рос. вестн. акуш. и гин. 2006; 1: 11–15.
2. Озерова О.Е., Кудашов Н.И., Орловская И.В., Пенькова Ж.П. Ультразвуковые особенности структурных изменений головного мозга новорожденных с внутриутробной герпес-цитомегаловирусной инфекцией. SonoAce-International. 2006; 1: 11–14.
3. Барычева Р.И. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2004; 3: 48–54.
4. Кудашов Н.И. Особенности терапии герпетического поражения головного мозга у новорожденных. Рус. мед. журнал. 2005; 13, 17: 1158–1163.
5. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Аширова А.А. и др. Лабораторная диагностика врожденных вирусных инфекций. Детские инфекции. 2006; 2: 12–17.
6. Nielsen S.L. Kinetics of specific immunoglobulin M, E, and G in congenital primary and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 1998; 26: 464–465.

7. Ожегов А.М., Мякишева Л.С., Мальцева С.В. и др. Влияние цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной и микоплазменной инфекции на состояние детей раннего и дошкольного возраста. Рос. вест. перинатол. и педиат. 2001; 5: 61–64.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.

9. Лакин. Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990.

10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология. 2000; 1: 61–64.

11. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа. Иммунология. 1999; 1: 17–24.

12. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. Journal on Immunorehabilitation. 1999; 2 (1): 175–184.

13. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И. Изменение свойств эндотелиальных клеток линии EA. hu 926 под влиянием фактора некроза опухоли α , интерферона γ и интерлейкина 4. Иммунология. 2005; 26(2): 83–84.

РЕФЕРАТЫ

ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ПОДОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА

Глюкокортикоиды широко используются в лечении гломерулярных болезней человека, но механизм их действия известен еще плохо, особенно при гормоночувствительном нефротическом синдроме, который встречается чаще всего у детей и характеризуется отсутствием воспалительных изменений в почке. Подоцит является ключевой клеткой клубочка и в норме, и при заболеваниях; но до последнего времени подоциты человека было очень трудно исследовать *in vitro*. Мы создали относительно бессмертную клеточную линию подоцитов, трансфектированных трансгеном чувствительного к температуре обезьяньего вируса – 40; когда трансген инактивируется *in vitro*, эти клетки обретают фенотип дифференцированных подоцитов. Мы использовали эти клетки, чтобы оценить, используя иммуногистохимические методы, обратную полимеразную цепную реакцию и вестерн-блоттинг, прямое воздействие глюкокортикоидного препарата дексаметазона в концентрациях, имити-

рующих терапевтические концентрации глюкокортикоидов *in vivo*. Дексаметазон повышал экспрессию нефрина и тубулина α и понижал экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста. Воздействие на клеточный цикл было комплексным со снижением активности ингибитора циклинкиназы 21 и улучшением выживаемости подоцитов, без какого-либо воздействия на апоптоз. Мы сообщали о том, что подоциты человека продуцируют цитокины, особенно интерлейкин 6 (ИЛ6) и ИЛ8. Дексаметазон подавлял экспрессию ИЛ6. Это потенциальное прямое воздействие на подоциты является иллюстрацией нового способа терапевтического воздействия глюкокортикоидов и позволяет предположить, что возникнут новые стратегии лечения гломерулярных болезней.

Xing C.Y., Saleem M.A., Coward R.J., Ni L., Witherden I.R., Mathieson P.W. *Kidney Int.* 2006; 70(6):1038–1045.

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МИКРОГЛОБУЛИН В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Было обследовано 60 детей с идиопатическим нефротическим синдромом (ИНС) и 20 детей контрольной группы с аналогичным распределением по полу и возрасту. Дети с ИНС были разделены на 3 группы по 20 человек – дебют заболевания, ремиссия и обострение. Исследовали уровень интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6; фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке и проводилось количественное определение β_2 -микроглобулина (β_2 -м) в моче. Уровень ИЛ1 β и ФНО был достоверно выше у детей с ИНС, наивысший подъем отмечался при дебюте заболевания и при обострении. Конце-

нтрация ФНО в сыворотке и экскреция с мочой β_2 -м в группах с дебютом и обострением заболевания были достоверно выше. Уровни ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО в сыворотке были способны служить положительным критерием отбора (100%) в группах с дебютом и обострением заболевания, они же плюс экскреция β_2 -м с мочой служили негативным критерием (100%) в контрольной группе.

Rizk M.K., El-Nawawy A., Abdel-Kareem E., Amer E.S., El-Gezairy D., El-Shafei A.Z. *East Mediterr Health. J.* 2005; 11(5–6): 993–1002.