

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Л.С.Овчаренко, И.И.Редько, Н.П.Григорьева, Т.Д.Волкова

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Запорожская клиническая детская больница №1

Резюме. Представлены результаты исследования применения специфических иммуноглобулинов отечественного производства у детей первого года жизни. На основании улучшения общего состояния, неврологического статуса, нормализации иммунологических показателей у больных сделан вывод, что отечественные специфические иммуноглобулины как эффективное средство иммунной терапии могут быть рекомендованы для включения в комплексную терапию врожденной цитомегаловирусной инфекции и врожденного токсоплазмоза.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, врожденный токсоплазмоз, отечественные специфические иммуноглобулины.

Вступление

В последние годы наблюдается явный рост частоты внутриутробных инфекций (ВУИ) человека, что, с одной стороны, связано с появлением новых, более информативных методов диагностики, расширением спектра изучаемых возбудителей и возрастанием прижизненной выявляемости ВУИ. С другой стороны, не исключено и истинное увеличение частоты данной патологии, что объясняется возрастанием инфицированности женщин фертильного возраста возбудителями перинатальных инфекций [2,3]. Среди ведущих возбудителей ВУИ отмечается рост инфекций TORCH-комплекса (токсоплазмоз, цитомегаловирус, краснуха, герпес и др.) [5].

Актуальными для нашего региона, в связи с увеличением частоты и серьезными последствиями для новорожденных и детей раннего возраста, являются врожденный токсоплазмоз и врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом и токсоплазмозом значительно влияет на показатели младенческой смертности и заболеваемости, играет существенную роль в патогенезе многих патологических состояний в разные периоды детства и даже в более позднем возрастном периоде жизни человека. При этом необходимо отметить тератогенное действие данных возбудителей, которое приводит к формированию врожденных пороков развития различных органов и систем, а также к отдаленным патологическим изменениям в виде дисплазии органов, дисфункции систем, формирования малых мальформаций мозга, потери слуха и зрения, к инвалидизации ребенка [5, 6].

Отличительная черта ЦМВ-инфекции и токсоплазмоза — это латентное или субклиническое течение этих инфекций у беременных и новорожденных, а также способность возбудителей к длительной персистенции во многих органах. Это типичные оппортунистические инфекции, т.е. когда клинические манифестные симптомы проявляются на фоне иммунодефицитного состояния организма. И в то же время известно, что постоянно персистирующие возбудители ЦМВ-инфекции и токсоплазмоза оказывают иммунодепрессивное действие и усугубляют уже имеющийся иммунодефицит [4]. Поэтому наиболее частым вариантом иммунной недостаточности при дан-

ных инфекциях является вторичный комбинированный иммунодефицитный синдром.

Нередко персистирующая ЦМВ-инфекция и токсоплазменная инфекция у детей раннего возраста на фоне иммунодефицита осложняется бактериальной суперинфекцией, а в ряде случаев и оппортунистическими инфекциями. В то же время применение некорректной антибиотикотерапии также усугубляет выраженность иммунодефицита. Поэтому применение только этиотропных препаратов (антибактериальных, противовирусных) при ЦМВ-инфекции и токсоплазмозе не всегда позволяет эффективно контролировать инфекционный процесс.

Задачи, которые ставятся при лечении больных с ЦМВ-инфекцией и токсоплазмозом, состоят в том, чтобы добиться прекращения продуктивной репликации и экскреции ЦМВ-вируса и размножения токсоплазм, перевести инфекцию в стадию латенции и способствовать установлению контроля иммунной системы организма по недопущению активизации инфекции. Именно поэтому в лечении данных инфекционных состояний имеет значение комплексная терапия с обязательным включением специфических иммунозаместительных препаратов — иммуноглобулинов — с целью активного введения специфических антител [1].

Данная характеристика препаратов побудила к изучению их эффективности у детей с врожденной ЦМВ-инфекцией и врожденным токсоплазмозом.

Материал и методы исследования

Работа проведена на базе инфекционно-боксированного и поликлинического отделений 1-й детской клинической больницы г.Запорожья.

Под наблюдением находилось 26 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. Из них 20 детей (I группа) с врожденной персистирующей цитомегаловирусной инфекцией и 6 детей (II группа) — с врожденным токсоплазмозом.

Состояние здоровья детей оценивали на основании результатов осмотра, общего развернутого анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, рентгенографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования внутренних органов и головного мозга, доплерографии сердца. Все дети осматривались окулистом (глазное дно), неврологом.

Для лабораторного подтверждения врожденных ЦМВ-инфекции и токсоплазмоза использовали серологический метод диагностики — иммуноферментный метод с использованием тест-систем для обнаружения специфических антител класса IgG и М к вирусу ЦМВ, и к токсоплазмозу, а также метод ПЦР-диагностики. Материалом для исследования у детей служили кровь, слюна, моча. Оценивали также уровень специфических АТ в сыворотке крови матери. Обследование детей проводили также повторно с интервалом в 3 недели для выявления специфических антител к антигенам ЦМВ и токсоплазмоза в динамике.

У всех детей определяли концентрацию иммуноглобулинов 3-х основных классов (А, М, G) в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Манчини, фенотипическую характеристику лимфоцитов венозной крови с помощью моноклональных антител и проточной цитофлюориметрии.

В зависимости от метода лечения, иммунологического статуса дети I группы с врожденной ЦМВ-инфекцией были разделены на 3 подгруппы: 1—12 детей с ЦМВИ, которые получали специфический антицитомегало-вирусный иммуноглобулин человека (производства ЗАО «Биофарма») (по схеме 1,5 мл внутримышечно через 2 дня на 3-й — на курс 5 инъекций); 2 — группа сравнения — 8 детей с ЦМВИ, которым вместо специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина назначали иммуноглобулин человека нормальный 10% (по аналогичной схеме); 3 — 10 соматически здоровых детей без ЦМВИ.

Дети II группы с врожденным токсоплазмозом в зависимости от метода лечения, иммунологического статуса также были разделены на 3 подгруппы: I — 3 детей с врожденным токсоплазмозом, которые получали специфическую антибактериальную терапию (фансидар, ровамицин) и специфический иммуноглобулин человека против *Toxoplasma gondii* (по схеме 1,5 мл внутримышечно через 2 дня на 3-й — на курс 5 инъекций, 2 курса); 2 — группа сравнения — 3 детей с врожденным токсоплазмозом, которые получали специфическую антибактериальную терапию без специфического иммуноглобулина; 3 — соматически здоровые дети без врожденного токсоплазмоза.

В каждом клиническом случае обязательно оценивали безопасность и переносимость препарата. Проводилась регистрация негативных побочных эффектов при использовании препаратов. Родители были предупреждены заранее о возможности побочных явлений, поэтому все дали письменное разрешение о применении иммуноглобулинов у детей.

Результаты исследований и их обсуждение

По данным анамнеза, у матерей всех детей 1-й группы (с врожденной ЦМВ-инфекцией) выявлены перинатальные факторы риска внутриутробного ЦМВ-инфицирования: наличие у матери латентно-персистирующей ЦМВ-инфекции — у 16 (80%), отягощенный акушерский анамнез — 8 (40%) — самопроизвольные выкидыши, невынашивание; отягощенный гинекологический анамнез — у 11 (55%) — сальпингоофориты, кольпиты, эндометриоз; осложненное течение беременности (100%) — угроза прерывания, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), гестоз, ОРВИ.

Роды у 17 (85%) женщин были самопроизвольными, у 3 (15%) — оперативными. Большинство новорожденных родились доношенными — 15 (75%) и 5 (25%) недоношенными; из них 10 (50%) — с внутриутробной гипотрофией, 5 (25%) — с задержкой внутриутробного развития.

Из анамнеза — 16 (80%) детей после роддома были переведены в ОПН или ОРПТ по поводу тяжелых перинатальных гипоксических поражений мозга, внутриутробных пневмоний, недоношенности. Выписаны были домой — 4 (20%). У 18 (90%) детей с 3-х суток жизни наблюдался желтушный синдром. В периоде новорожденности дети не обследовались на инфекции группы TORCH.

Дальнейшее наблюдение на участке показало, что все дети поступали на лечение в ИБО 1-й детской больницы в течение первого года жизни с различными жалобами. При клиническом обследовании у детей с врожденной ЦМВ-инфекцией, исходя из ведущего клинического синдрома, выделены следующие формы:

1) церебральная форма — в виде перинатального поражения ЦНС с вегето-висцеральными и гемодинамическими нарушениями — у 8 (40%) детей; гидроцефальный синдром в сочетании с задержкой психомоторного развития — у 2 (10%) детей;

2) респираторная форма в виде рецидивирующего течения ринофарингита — у 3 (15%) детей, затяжное атипичное течение пневмонии — у 1 (5%) ребенка;

3) гепатобилиарная форма в виде затяжной конъюнкционной желтухи — у 5 (25%) детей, внутриутробного гепатита — у 1 (5%) ребенка.

У всех детей высевалась сопутствующая условно-патогенная бактериальная флора: из кишечника *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter* в разведении 10⁷–10⁸; из зева и носа *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis* в разведении 10⁶–10⁷.

При серологическом обследовании у детей обнаруживали специфические противцитомегаловирусные антитела класса IgG в титрах (8–10 МЕ/мл). При этом специфический IgM не обнаружен ни в одном случае. У 73% обследованных детей (в возрасте до 6 месяцев) специфический IgG в сыворотке крови был ниже, чем у их матерей на фоне снижения общих Ig (G,AM) в сыворотке крови. Данный факт объясняет недостаточную передачу материнских специфических IgG в связи с нарушенной проницаемостью плаценты на фоне воспалительных заболеваний генитального тракта в сочетании с ХФПН у детей. Проводилось динамическое исследование специфических IgG в парных сыворотках через 2 недели, что подтверждало наличие инфекции при нарастании титра антител от исходного более чем в 3 раза. При ПЦР-диагностике у всех детей обнаружен ЦМВ в моче и слюне. При иммунологическом обследовании у всех детей выявлено снижение IgG (3,5±1,5 мг/мл), а у детей с тяжелым проявлением инфекции в виде гепатита, кардита, гидроцефалии выявлены изменения в иммунной системе в виде дефицита Т-хелперов (CD4+) — (33±4,9%). Среди гематологических изменений выявлены: тромбоцитопения — у 20%, лимфоцитоз — у всех детей, моноцитоз — у 10%.

Применение специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина привело к значительному уменьшению клинических проявлений: купирование желтушного синдрома, клиники затяжного ринофарингита, положительная динамика неврологического статуса, положительный рентгеноконтроль органов грудной клетки при пневмонии, купирование клинико-лабораторных симптомов врожденного кардита. На фоне использования специфического иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного обнаружены изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которые выявлены при сопоставлении данных детей 1-й и 2-й групп сравнения до и после лечения, а также с таковыми в контроле (табл.1–2).

Таблица 1

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей 1 подгруппы с ЦМВ-инфекцией на фоне терапии специфическим иммуноглобулином

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	ЦМВИ до лечения	ЦМВИ после лечения
CD3+, %	58 ± 4,3	53,7 ± 4,4	60,7±6
CD4+, %	45 ± 3,3	33 ± 4,9	42 ± 3,2
CD8+, %	20 ± 1,8	28 ± 1,8	25 ± 1,0
IgG, мг/мл	7,5 ± 1,8	3,5 ± 1,5	5,5 ± 1,8

Таблица 2

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей 2 подгруппы с ЦМВ-инфекцией на фоне терапии нормальным иммуноглобулином человека

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	ЦМВИ до лечения	ЦМВИ после лечения
CD3+, %	58±4,3	53,7±1, 21	54±1,37
CD4+, %	45±3,3	34±1,4	34,7±1,35
CD8+, %	20±1,8	26±1,5	26,7±1,5
IgG, мг/мл	7,5±1,8	4,0±1,8	4,4±1,8

После проведенного лечения антицитомегаловирусным иммуноглобулином отмечено достоверное повышение Т-хелперов (CD4+), увеличение относительного содержания CD3+- лимфоцитов.

Как видно из таблицы, у детей 2 подгруппы (лечение нормальным иммуноглобулином) содержание CD3+ и CD4+ - лимфоцитов не изменилось после лечения и оставалось сниженным по сравнению с показателями в контроле (P 0,05), концентрация сывороточного IgG практически не изменилась после лечения.

При клиническом обследовании 6 детей с врожденной токсоплазменной инфекцией у 2 (33%) детей диагностирован глазной токсоплазмоз (хориоретинит) и у 4 (67%) — врожденный токсоплазмоз с преимущественным поражением ЦНС в виде судорожного синдрома (2 ребенка), гидроцефалии (1 ребенок) и задержки психомоторного развития (1 ребенок). Диагноз подтверждался обнаружением специфических антитоксоплазменных антител класса IgG в титрах >40МЕ/мл с нарастанием в динамике через 3 недели в 4 раза. При этом IgM не обнаруживали.

В зависимости от метода лечения врожденного токсоплазмоза выявлены изменения клеточного звена иммунитета при сопоставлении данных детей 1 и 2 подгруппы сравнения, а также в контроле.

Дети 1 подгруппы получали этиотропные антибактериальные препараты вместе с внутримышечным введением специфического иммуноглобулина против *Toxoplasma gondii* (производства ЗАО «Биофарма»).

После введения иммуноглобулина у детей с глазным токсоплазмозом в течение первой недели после введения первой инъекции иммуноглобулина купировались воспалительные очаги на глазном дне, в дальнейшем в динамике лечения значительно уменьшились глазодвигательные симптомы — купировались симптомы «плавающих глазных яблок», уменьшились горизонтальный нистагм и рас-

ходящееся косоглазие; по общему состоянию — улучшился аппетит, параклинически — нормализовались показатели в анализе крови: купированы лейкоцитоз, моноцитоз, анемия. Учитывая особенности течения глазного токсоплазмоза у данного ребенка, данные иммуноферментного анализа (сероконверсия в 1 год), ребенку назначен второй курс иммуноглобулина №5.

У одного ребенка с врожденным токсоплазменным инфицированием в периоде новорожденности показанием к назначению специфического иммуноглобулина явились клинические данные в виде перинатального поражения ЦНС, судорожного синдрома и параклинически: методом ИФА выявлена сероконверсия в 3 месяца (появление в динамике обследования специфических антител после отрицательных результатов). На фоне лечения отмечена положительная динамика со стороны неврологического статуса. На данный момент психомоторное развитие соответствует возрасту. По данным иммуноферментного анализа наблюдается уменьшение титров антител с 1:75 до 1:10 (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей клеточного иммунитета у детей 1 подгруппы с врожденным токсоплазмозом на фоне терапии специфическим иммуноглобулином человека

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	Врожденный токсоплазмоз до лечения	Врожденный токсоплазмоз после лечения
CD3+, %	58±4,3	52,8±1,3	58,2±1,4
CD4+, %	45±3,3	35±1,4	41,8±1,5
CD8+, %	20±1,8	27±1,5	24±1,4

У 3 детей в возрасте 3 мес. показанием к назначению специфической антибактериальной терапии явились клинические данные в виде общетоксического синдрома, нарастания гипотрофии, неврологической симптоматики в виде гемодинамических, вегето-висцеральных наруше-

Таблица 4

Динамика показателей клеточного иммунитета у детей 2 подгруппы с врожденным токсоплазмозом на фоне антибактериальной терапии без специфического иммуноглобулина человека

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	Врожденный токсоплазмоз до лечения	Врожденный токсоплазмоз после лечения
CD3+, %	58±4,3	53,2±1,3	55,8±1,4
CD4+, %	45±3,3	36±1,3	38,6±1,8
CD8+, %	20 ± 1,8	28±1,8	27,5±1,5

ний, гидроцефального синдрома с периода новорожденности, нарастание титра специфических антител в 4 раза через месяц после окончания превентивного лечения ровамидином на фоне гипогаммаглобулинемии. В динамике наблюдения на фоне антибактериальной терапии уменьшились общетоксические симптомы, отмечена видимая прибавка в массе, уменьшение гемодинамических нарушений, улучшение гематологических показателей: уменьшение лейкоцитов, лимфоцитоза, увеличение гемоглобина (табл. 4).

При сравнении иммунологических показателей у детей 1 и 2 подгруппы выявлено более достоверное повышение содержания CD 3+, CD 4+ после применения специфического иммуноглобулина *Toxoplasma gondii*.

При анализе возможных реакций на введение иммуноглобулинов ни в одном случае не отмечались аллергические реакции, как в момент введения препарата, так и в последующие дни.

Выводы

1. Применение специфических иммуноглобулинов у детей с врожденной ЦМВ-инфекцией и врожденным токсоплазмозом обеспечивает положительную динамику:

благоприятное клиническое течение и нормализация иммунологических показателей.

2. Переносимость специфических иммуноглобулинов (иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного и иммуноглобулина против *Toxoplasma gondii* производства ЗАО «Биофарма») была удовлетворительной.

3. Побочных действий при применении препаратов не отмечалось.

4. Считаю целесообразным включение специфических иммуноглобулинов в комплексное лечение детей с врожденной ЦМВ инфекцией и врожденным токсоплазмозом (подтвержденных лабораторными методами ИФА и ПЦР).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева С.А., Курищук К.В. Применение иммуноглобулина для внутривенного введения в клинической практике. – К.: Логос, 2004. – 47с.
2. Гутнев О.Л. Хвороби, що передаються статевим шляхом: захворюваність в Україні // Дерматологія та венерологія. – 2002. – №1. – С.55–57.
3. Катоніна С.П., Шунько Е.Е. Сучасні клінічні, вірусологічні, імунологічні аспекти перинатальної патології // ПАГ. – 1995. – №1. – С.15–17.
4. Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. –2003. – №5. – С.52–56.
5. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. –С.11–30, 41–51.
6. Mladina N., Mehikic G., Pasic A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity // Med Arh. – 2000. – Vol.54. – №5–6. –P.273–276.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ВРОДЖЕНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІТЧИЗНЯНИХ СПЕЦИФІЧНИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

Л.С.Овчаренко, И.И.Редько, Н.П.Григор'єва, Т.Д.Волкова

Резюме. Наведені результати дослідження застосування специфічних імуноглобулінів вітчизняного виробництва у дітей першого року життя. На підставі поліпшення загального стану, неврологічного статусу, нормалізації імунологічних показників зроблено висновок, що вітчизняні специфічні імуноглобуліни як ефективний засіб імунної терапії можуть бути рекомендовані для включення до комплексної терапії вродженої цитомегаловірусної інфекції та вродженого токсоплазмозу.

The analysis of clinical flow of pregnancy, childbirth and state of neonates at 20 children at the age of 1-12 months old with proved diagnosis of cytomegalovirus infection and 6 with innate toxoplasmosis was carried out. They were subjected to the courses of a serotherapy by conforming, home immunoglobulins under the recommended schemes. The obtained data testify the positive effect of children's treatment by specific immunoglobulins on the base of enriching of their state of health, neurologic status, normalization of immunological parameters. That's why home specific immunoglobulins as effective method of immunological therapeutics may be recommended for their including into complex therapeutics of innate cytomegalovirus infection and toxoplasmosis.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція, вроджений токсоплазмоз, специфічні імуноглобуліни.

Key words: the innate cytomegalovirus infection, the innate toxoplasmosis, home specific immunoglobulins.