

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ АКТИВАЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В СЛУЧАЯХ ПОЗДНЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ ДНК ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА

Л.В. Кравченко

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Цель исследования: изучить особенности нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в крови и в моче. *Материалы и методы.* Обследовано 147 новорожденных с неспецифической клинической симптоматикой. Проведено типирование лимфоцитов к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD20, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40 с помощью моноклональных антител фирмы Immunotech (Франция). Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman Coulter» EpicsXLII. У 123 новорожденных ЦМВИ была подтверждена положительным результатом ДНК-диагностики, проведенной методом полимеразной цепной реакции, у 24 получен отрицательный результат ДНК-диагностики. В возрасте от 1,5 до 3 месяцев у 24 детей, имевших на 1 месяце отрицательный результат ДНК-диагностики, была обнаружена ДНК ЦМВ в крови или моче и нарастание анти-ЦМВ IgG, позволившие установить диагноз ЦМВИ. *Результаты.* У детей с ЦМВИ при позднем обнаружении ДНК ЦМВ уровень CD3⁺CD28⁺ имеет прямо пропорциональную зависимость от уровня CD3⁺ и не зависит от уровня CD28. Максимальные значения CD3⁺CD28⁺ (70–80%) зарегистрированы при CD3 в диапазоне от 85 до 90%. У детей с ЦМВИ при раннем выявлении ДНК ЦМВ максимальный уровень CD3⁺CD28⁺ ассоциировался с пониженным уровнем CD3⁺ (45–55%) и высоким уровнем CD28 (выше 3%). Т-лимфоциты с макерами активации CD3⁺CD28⁺, через которые в клетку проводятся костимулирующие сигналы, необходимые для активации Т-хелперов, являются одним из статистически значимых для постановки диагноза фактором. Дефицит CD28 молекул, который приводит к отмене костимулирующего сигнала и анергии Т-лимфоцитов, носит негативный характер и способствует развитию иммунологической недостаточности при ЦМВИ у новорожденных. Полученные результаты исследования подтвердили важность контактного взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой и с другими клетками организма для осуществления противовирусного иммунного ответа организма на внедрение ЦМВ у детей первых месяцев жизни. Предложена формула зависимости прогноза ЦМВИ от содержания в сыворотке крови лимфоцитов с рецепторами CD3⁺, CD28⁺CD3 у новорожденных, имеющих неспецифическую клиническую симптоматику, при позднем обнаружении ДНК ЦМВ.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, лимфоциты, молекулы костимуляции.

Адрес для переписки:

Кравченко Лариса Вахтанговна
344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43
ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский
университет МЗ РФ.
Тел.: 8 (863) 232-56-64.
E-mail: larakra@list.ru

Contacts:

Larisa V. Kravchenko
344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43,
Rostov State Medical University.
Phone: +7 (863) 232-56-64.
E-mail: larakra@list.ru

Библиографическое описание:

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. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294

© Кравченко Л.В., 2019

Citation:

Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T cell activation upon late CMV detection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 288–294. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-288-294

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-288-294>

A ROLE OF IMPAIRED NEONATAL T CELL ACTIVATION UPON LATE CMV DETECTION

Kravchenko L.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Objective: examine signs of impaired neonatal T cell activation upon late cytomegalovirus (CMV) DNA detection in the blood and urine. *Materials and methods.* 147 neonates with non-specific clinical symptoms were enrolled to the study. Peripheral blood lymphocyte subsets were immunophenotyped by using anti-human antibody panel to stain for surface markers CD3, CD4, CD8, CD20, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40 (IMMUNOTECH, France) for further analysis on a laser flow cytometer Beckman Coulter Epics XL II. CMV infection in 123 neonates was verified by PCR, whereas it was negative in 24 cases. Further, 24 children aged 1.5–3 months negative for CMV DNA during the first month of life were later shown to contain it in the blood and urine samples as well as elevated anti-CMV IgG antibodies allowing to verify CMV infection. *Results.* It was found that upon late CMV DNA detection, amount of CD3⁺CD28⁺ T cells in peripheral blood was directly related to count of total CD3⁺ T cells regardless of CD28 expression. Moreover, the peak percentage of CD3⁺CD28⁺ (70–80%) T cells ranged within 85–90%. Whereas children upon early CMV detection the maximum percentage of CD3⁺CD28⁺ T cells was associated with lowered CD3⁺ T cell count (45–55%), it was also paralleled with high CD28 expression (higher than 3%). Importantly, T cells co-expressing CD28⁺ activation marker necessary for co-stimulation represent one of significant parameters used in diagnostics. Down-modulated CD28 expression abrogating costimulatory signaling and resulting in T cell anergy contributes to developing immunological failure in neonatal CMV infection. The data obtained confirmed importance of cell-cell immune and non-immune interactions for executing anti-CMV immune response within the first months of life. Finally, it is proposed to predict developing CMV infection depending on percentage of CD3⁺ and CD28⁺CD3⁺ T cell subsets in neonates manifested with non-specific clinical signs upon late CMV DNA detection.

Key words: neonates, cytomegalovirus infection, T-lymphocytes, impaired activation.

Цитомегаловирусная инфекция в настоящее время отнесена к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. В различных странах мира, по данным Всемирной организации здравоохранения, отмечается рост заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). Анте- и постнатальная диагностика ЦМВИ затруднена, что связано с особенностями иммунной системы новорожденных [5, 13].

Диагноз ЦМВИ 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, так как уже в течение первых месяцев жизни постепенно начинает формироваться задержка психомоторного развития и другие «поздние» проявления врожденной ЦМВИ [2, 6, 8, 10].

Одна из проблем, с которой сталкиваются клиницисты при лечении герпесвирусной инфекции, является выраженность иммунных нарушений у больных [1, 3, 5, 4, 7, 13]. Доказано, что экспрессия на клеточной поверхности Т-лимфоцита, помимо антигенраспознающего рецептора и корцепторов костимулирующих молекул, усиливает сигнал, поставляемый рецептором/корцептором. Костимуляция Т-клеток —

обязательный компонент презентации антигена и условие их эффективной активации. Презентация антигена без костимуляции приводит к развитию анергии Т-клеток.

Учитывая, что в настоящее время ЦМВИ рассматривается в качестве ведущего фактора формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте, становится очевидной необходимость изучения особенностей иммунологических нарушений и выявления преморбидных факторов риска у детей с ЦМВИ [8, 9, 10, 11, 12].

Цель: изучить особенности нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в крови и в моче.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 147 новорожденных с ЦМВИ, родившихся у матерей с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), одобрено локальным Этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Всем пациентам была проведена на первом месяце жизни ДНК-диагностика — полимеразная цепная реакция (ПЦР) мочи и крови. У 24 детей был получен отрицательный результат. В возрасте от 1,5 до 3 месяцев у 24 детей, имевших на 1 месяце отрицательный результат ДНК-диагностики, был обнаружен цитомегаловирус в крови или моче, и нарастание анти-ЦМВ- IgG, что позволило установить диагноз ЦМВИ. Они составили основную группу — дети с ЦМВИ при позднем обнаружении ДНК ЦМВ.

У 123 детей диагноз ЦМВИ был подтвержден положительным результатом ПЦР на первом месяце жизни. Они составили контрольную группу — дети с ЦМВИ при раннем выявлении ДНК ЦМВ.

Для выявления ДНК ЦМВ использовали метод ПЦР. В качестве материала для исследования у пациентов служили периферическая кровь и моча. Обнаружение возбудителя методом ПЦР проводилось с использованием наборов реагентов производства «АмплиСенс» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терцик» (ДНК-Технология, Москва) с компьютером и программным обеспечением. Определение специфических антител классов IgG и IgM в сыворотке крови к цитомегаловирусу проводилось иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Экспрессию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови CD3, CD4, CD8, CD20, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40 определяли на проточном лазерном цитофлуориметре «Beckman Coulter» EpicsXLII. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD20, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40 фирмы Immunotech (Франция).

Статистическая обработка данных. Анализ корреляций 3 признаков осуществлен графическим методом — карты линий уровня. Были также применены нелинейные методы, метод классификаций, дискриминантный анализ с оценкой точности, чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата.

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

Характеристика клинических симптомов ЦМВИ у новорожденных. В ходе проведенного исследования нами было показано, что при ЦМВИ в ряде случаев (16,3%) обнаружение вируса и постановка диагноза имели место в возрасте старше 1 месяца. В то же время уже на первом месяце жизни у детей отмечалась клиническая симптоматика, которая носила неспецифический характер (табл.).

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей о том, что отрицательный результат обследования ПЦР, полученный в первые дни жизни, не исключает возможности отсроченной реализации внутриутробной ЦМВИ [3, 4].

Графический метод анализа уровня Т-лимфоцитов и молекул костимуляции CD28 (карты линий уровня) в исследуемых группах. Так как в настоящее время считается, что для активации лимфоидных клеток необходим целый ряд взаимодействий с костимулирующими молекулами, нами изучены молекулы костимуляции CD28. При Т-зависимом иммунном ответе происходит постепенное изменение класса преобладающих специфических антител в сторону доминирования IgG.

При анализе трехмерных графиков поверхностей (рис. 1А, Б, III обложка), отражающих зависимости между уровнем Т-лимфоцитов CD3, CD28 и молекулами костимуляции CD3⁺CD28⁺ в контрольной и основной группах детей выявлены определенные тенденции. В основной группе, (при позднем обнаружении ДНК ЦМВ) уровень CD3⁺CD28⁺ имеет прямо пропорциональную зависимость от уровня CD3⁺ и не зависит от уровня CD28. Максимальные значения CD3⁺CD28⁺ (70–80%) зарегистрированы при CD3 в диапазоне от 85 до 90%. В то же время при ЦМВИ в случае раннего выявления ДНК ЦМВ (контрольная группа) максимальный уровень CD3⁺CD28⁺ ассоциировался с пониженным уровнем CD3⁺ (45–55%) и высоким уровнем CD28 (выше 3%).

В основной группе (при позднем обнаружении ДНК ЦМВ) максимальный уровень CD3⁺CD28⁺ отмечен при максимальных значениях CD3 и CD28. У детей с ЦМВИ при раннем выявлении ДНК ЦМВ (контрольная группа) максимальный уровень CD3⁺CD28⁺ отмечен при минимальных показателях CD3 и средних значениях CD28. Таким образом, обнаружены противоположные зависимости между уровнями CD3 и CD3⁺CD28⁺: в контрольной группе детей между уровнями CD3 и CD3⁺CD28⁺ наблюдалась отрицательная зависимость, в основной группе между данными параметрами выявлен положительный характер зависимости.

Для исследования взаимосвязи уровня Т-лимфоцитов с рецепторами CD3⁻CD28 от уровня Т-лимфоцитов с рецепторами CD3, CD28 был также использован графический метод анализа данных — карты линий уровня (рис. 2А, Б, III обложка). Выявлено, что максимальные значения CD3⁻CD28 зарегистрированы при максимальных значениях CD28, при этом диапазон величин CD3 определялся в пределах 65–75% в основной группе.

У детей контрольной группы максимальные значения CD3⁻CD28 ассоциированы с максимальным уровнем CD3 (75%), при этом не выявлено влияния уровня CD28 на содержание CD3⁻CD28.

Анализ трехмерных диаграмм (рис. 3А, Б, III обложка) влияния уровня CD3 на уровень Т-лимфоцитов, не экспрессирующих молекулу CD28 (CD3⁺CD28⁻), в зависимости от уровня молекул CD28 выявил тенденцию приближе-

Таблица. Характеристика и частота клинических симптомов у детей с цитомегаловирусной инфекцией на первом месяце жизни

Table. Characteristics and frequency of clinical symptoms in children with cytomegalovirus infection in the first month of life

Клинические симптомы Clinical symptoms	Группы				
	ЦМВИ, тяжелая форма CMVI, severe form (1.1) n = 67		ЦМВИ, среднетяжелая форма CMVI, medium-weight form (1.2) n = 80		
	n	% от группы % of group	n	% от группы % of group	p*
Одышка Dyspnea	45	67,2	9	11,3	0,0001
Тахикардия Tachycardia	44	65,7	14	17,5	0,0001
Сосудистая дезадаптация Cardiovascular deconditioning	58	86,6	38	47,5	0,0001
Лихорадка Fever	20	29,9	21	26,3	0,7
Менингоэнцефалит Meningoencephalitis	9	13,4	0	0	0,0001
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	16	23,9	4	5,0	0,001
Конъюгационная желтуха Conjugated jaundice	23	34,3	32	40,0	0,5
Увеличение печени Hepatomegalia	38	56,7	15	18,8	0,0001
Гипербилирубинемия Hyperbilirubinemia	22	32,8	26	32,5	1,0
Гепатит Hepatitis	10	14,9	6	7,5	0,1
Лимфаденит Lymphadenitis	5	7,5	5	6,3	1,0
Пневмония Pneumonia	36	53,7	5	6,3	0,0001
Ринофарингит Nasopharyngitis	30	44,8	30	37,5	0,03
Везикулярная сыпь Vesicular exanthem	5	7,5	9	11,3	0,5
Аллергодерматит Allergodermia	16	23,8	16	20,0	0,7
Конъюнктивит Conjunctivitis	9	13,4	0	0	0,0006
Гипотрофия Hypotrophy	33	49,2	22	27,5	0,01

Примечание: *p — статистически значимые различия с показателями больных группы 1.1.

Note: *p — a statistically significant difference with the rates of patients with of group 1.1.

ния к максимальному значению CD3⁺CD28⁻ в группе детей с поздним обнаружением ДНК ЦМВ (основная) при средних значениях CD3 (65–70%) и максимальных значениях CD28, не связанных с Т-лимфоцитами (CD3). Это свидетельствует об отсутствии взаимодействия CD28 с CD80/86 и активации Т-клеток, в то время как в контрольной группе количество Т-лимфоцитов, не связанных с CD28, соответствует более высокому уровню (75%) Т-лимфоцитов (CD3) и стремлению к минимуму относительного уровня молекул CD28.

С целью расчета точного прогноза наличия ЦМВИ у новорожденных с неспецифическими клиническими симптомами, рожденных у матерей с хроническими гинекологическими заболеваниями, при отрицательном результате ДНК диагностики методом ПЦР мочи и крови на первом месяце жизни применялся анализ многомерных нелинейных зависимостей с помощью пакета «PolyAnalyst 3.5. Pro». В результате были получены прогностические формулы и классификационная таблица 2 x 2 (четырёхпольная), на основе которой были рассчитаны параметры специфичности, чувствительности и точности диагностического прогноза, а также прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value), характеризующая вероятность наличия заболевания при положительном результате теста.

На старте исследования учитывались следующие 10 показателей: CD3, CD4, CD8, CD20, CD3⁺CD28⁻, CD3⁺CD28⁺, CD3⁻CD28⁺, CD20⁺CD40⁺, CD28, CD40. Процедура отсеивания позволила обнаружить статистически значимые для прогноза наличия ЦМВИ факторы: CD3, CD3⁺CD28⁺, CD40.

В общем виде формула зависимости диагноза ЦМВИ от показателей CD3, CD3⁺CD28⁺, CD40 выглядела следующим образом.

– если выполняется неравенство $CD3 < 69,97$, применяется прогностическая формула $[0,008 \times CD40 \times (CD3^+/28^+) - 0,079 \times (CD3^+/28^+) + 0,726]/(CD40 - 7,332)$; прогноз ЦМВИ у новорожденных при первичном отрицательном результате ДНК-диагностики достоверен при значении предсказывающего выражения $> 0,467$;

– если выполняется неравенство $CD3 \geq 69,97$, применяется прогностическая формула $(0,807 \times CD40 - 0,081)/(CD40 - 7,332)$; прогноз ЦМВИ при отрицательном результате ДНК-диагностики достоверен при значении предсказывающего выражения $> 0,467$ ($p < 0,00001$).

Точность прогноза 89%, чувствительность метода — 64,5%, специфичность — 96,7%. Прогностическая ценность положительного результата — 87%.

Обсуждение

На основании полученных данных можно сделать следующее заключение о некоторой условности понятия «нормы» исследуемых иммунологических параметров: изолированная интерпретация любого параметра приводит к ошибочным выводам; компетентность иммунной системы может быть адекватно оценена путем синтетического анализа иммунологических маркеров.

При ЦМВИ у новорожденных при позднем обнаружении ДНК ЦМВ происходит активация Т-лимфоцитов и связывание их с костимулирующей молекулой CD3⁺CD28⁺, в связи с чем количество Т-лимфоцитов (CD3) снижается в сравнении с контрольной группой. Наличие активированных клеток CD3⁺CD28⁺, через которые осуществляется взаимодействие с молекулой CD80/CD86, необходимо для установления связи с липидной киназой, передающей активационные сигналы. Без них оказываются недостаточно действенными каскады реакций, завершающиеся активацией цитокиновых генов, в первую очередь — IL-2 (Ярилин А.А., 1999.; Ройт А., 2000).

В контрольной группе (дети с ранним обнаружением ДНК ЦМВ) количество Т-лимфоцитов, не связанных с CD28, (CD3⁺CD28⁻), соответствует более высокому, чем в группе детей с поздним обнаружением ДНК ЦМВ, уровню (75%) Т-лимфоцитов (CD3) и стремлению к минимуму относительного уровня молекул CD28. Это свидетельствует об отсутствии взаимодействия CD28 с CD80/86 и активации Т-клеток.

Данный факт объясняется увеличением доли активированных клеток CD3⁺CD28⁺ (рис. 1Б, III обложка) при ЦМВИ и является хорошим прогностическим признаком. Отсутствие взаимодействия CD28 с CD80/CD86 вследствие недостаточной выработки IL-2 ослабляет активацию Т-клеток и обуславливает анергию.

Примененная визуализация зависимости параметров в пространстве трех переменных позволяет предположить наличие ЦМВИ у пациента в случаях позднего обнаружения ДНК ЦМВ в крови и в моче.

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что Т-лимфоциты с маркерами активации CD3⁺CD28⁺, через которые в клетку проводятся костимулирующие сигналы, необходимые для активации Т-хелперов, являются одним из статистически значимым для постановки диагноза фактором. Дефицит CD28 молекул, который приводит к отмене костимулирующего сигнала и анергии Т-лимфоцитов, носит негативный

характер и способствует развитию иммунологической недостаточности при ЦМВИ у новорожденных. Полученные результаты исследования подтвердили важность контактного взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой и с другими клетками организма для осуществления противовирусного иммунного ответа организма на внедрение цитомегаловируса у детей первых месяцев жизни.

Несмотря на то, что эти изменения носят неспецифический характер, они являются значимыми для врача-педиатра и позволяют выделять детей группы риска, которым необходимо в обязательном порядке провести повторное обследование мочи на ПЦР для обнаружения ДНК ЦМВ в течение первых трех месяцев жизни, независимо от результатов первичного анализа и назначить превентивную терапию антицитомегаловирусным иммуноглобулином «Неоцитотект».

Выводы

Полученная статистическая модель позволяет прогнозировать наличие ЦМВИ у новорожденных с неспецифической клинической симптоматикой, родившихся у матерей с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями, в случаях позднего обнаружения ДНК ЦМВ в крови и в моче и имевших на 1 месяце отрицательный результат ДНК-диагностики, с точностью 89%.

Прогноз ЦМВИ, не подтвержденной еще на первом месяце жизни ДНК-диагностикой, делает возможным своевременное начало специфической терапии, следуя предписанным терапевтическим протоколам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/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. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2017, no. 1, pp. 10–18. (In Russ.)]
2. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // Детские инфекции. 2013. № 3. С. 44–47. [Kisteneva L.B. The role of cytomegalovirus infection in the formation of perinatal pathology. *Detskie infektsii = Children's Infections*, 2013, no. 3, pp. 44–47. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-3-40-43 (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016. 464 с. [Clinical recommendations (protocols) for neonatology. Ed. D.O. Ivanov. *St. Petersburg: Inform-Navigator*, 2016. 464 p. (In Russ.)]
4. Кравченко Л.В. Уровень цитокинов при Эпштейн–Барр вирусной инфекции у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. С. 79. [Kravchenko L.V. Level of cytokines at children in first mouths of life with the infection caused by the Epstein–Barr virus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Contemporary Problems of Science and Education*, 2017, no. 2, p. 79. (In Russ.)]
5. Кравченко Л.В., Афонин А.А., Демидова М.В. Нарушение иммунной системы при герпесвирусной инфекции // Детские инфекции. 2012. Т. 11, № 1. С. 33–37. [Kravchenko L.V., Afonin A.A., Demidova M.V. Infringements of immune system at herpes virus infection. *Detskie infektsii = Children's Infections*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 33–37. (In Russ.)]
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. Т. 9, № 3. С. 34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. VICH infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, vol. 9, iss. 3, pp. 34–38. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-34-38 (In Russ.)]
7. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферона γ 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 γ and interferonoproduction in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2018, vol. 63, no. 6, pp. 357–361. (In Russ.)]
8. Краснов В.В., Обрядина А.П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей // Практическая медицина. 2012. Т. 62, № 7. С. 137–139. [Krasnov V.V., Obyradina A.P. Clinical laboratory characteristics of cytomegalovirus infection in children. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2012, vol. 62, no. 7, pp. 137–139. (In Russ.)]
9. Любошенко Т.М., Долгих Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика больных с герпесвирусной инфекцией различной тяжести // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 359–364. [Lyuboshenko T.M., Dolgikh T.I. Clinical and immunological characteristics of patients with herpes infections of varying severity. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 359–364. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-359-364 (In Russ.)]
10. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Практическая медицина. 2014. Т. 83, № 7. С. 11–14. [Mangusheva Ya.R., Khaertynova I.M., Maltseva L.A. Cytomegalovirus infection in children. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2014, vol. 83, no. 7, pp. 11–14. (In Russ.)]

11. Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г. Апоптоз и инфекционные болезни // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 303–318. [Somova L.M., Besednova N.N., Plekhova N.G. Apoptosis and infectious diseases. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 303–318. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318 (In Russ.)]
12. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 740 с. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 740 p. (In Russ.)]
13. Visentin S., Manara R., Milanese L., Da Roit A., Forner G., Salviato E., Citton V., Magno F.M., Orzan E., Morando C., Cusinato R., Mengoli C., Palu G., Ermani M., Rinaldi R., Cosmi E., Gussetti N. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 497–503. doi: 10.1093/cid/cis423

Автор:

Кравченко Л.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Поступила в редакцию 22.09.2018
Отправлена на доработку 11.03.2019
Принята к печати 18.03.2019

Author:

Kravchenko L.V., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Pediatric, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Received 22.09.2018
Revision received 11.03.2019
Accepted 18.03.2019