

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА И ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ВНУТРИУТРОБНО ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

Ш.А. АГЗАМОВА, Ф.С. ШАКИРОВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Резюме. Представлены результаты кардиоритмографических и иммунологических исследований у 35 детей, инфицированных внутриутробно цитомегаловирусом и 25 детей – неинфицированных раннего возраста, родившихся от матерей с хроническими TORCH – инфекциями. Установлены достоверные спектральные признаки внутриутробного инфицирования цитомегаловирусом. Выявлены зависимости между параметрами variability сердечного ритма и цитокинового спектра у детей, внутриутробно инфицированных цитомегаловирусом.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, цитокиновый спектр, дети раннего возраста, внутриутробное инфицирование, цитомегаловирус.

PARTICULAR CYTOKINE SPECTRUM AND PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH CYTOMEGALOVIRUS IN UTERO

SH.A. AGZAMOVA, F.S. SHAKIROV

Tashkent pediatric medical institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Resume. It is shown the results of cardiorhythmographic and immunological research of 35 children, infected intrauterine cytomegalovirus and 25 children do not infected in the early ages, they were born from chronically TORCH infected mothers. The spectral features of intrauterine infection of cytomegalovirus are found. The dependences of between parameters of the heart rhythm and cytokine receptor on children infected intrauterine by cytomegalovirus is found.

Key words: variability of heart rhythm, cytokine receptor, early aged children, cytomegalovirus.

Актуальность. В настоящее время определение variability сердечного ритма (BCP) признано наиболее информативным не инвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции (BP) сердечного ритма и организма в целом [1, 2, 5]. Различные ante- и перинатальные неблагоприятные факторы, приводя к дисбалансу между отделами ВНС, способствуют задержке созревания иммунной системы в постнатальном периоде [3, 6, 8]. Применительно к обсуждаемой нами теме, не изученными остаются системные и многокомпонентные процессы влияния внутриутробного инфицирования цитомегаловируса (ЦМВ) на формирование вегетативно-иммунных механизмов адаптации детей раннего возраста.

Цель исследования: выявить статистически значимые особенности взаимосвязей между параметрами variability сердечного ритма (BCP) и цитокинового спектра у внутриутробно инфицированных детей ЦМВ.

Материалы и методы. В работе использованы отдельные результаты

комплексного обследования 60 детей, родившихся от матерей с хроническими латентно-текущими TORCH – инфекциями. В Р-1 группу вошли (n=35) внутриутробно инфицированные дети ЦМВ, с персистирующей формой инфекции и контрольную группу составили 25 детей (Р-0) неинфицированных ЦМВ. Для выявления инфицированности у новорожденных в 1-2-е сутки жизни и персистирования вирусов в возрасте 6, 12 и 18 мес. были исследованы образцы крови, мочи и носоглоточного соскоба на геном вируса методом ПЦР [4] в лаборатории Института Генетики АН РУз. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические IgM, G при помощи тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для дифференцировки внутриутробного инфицирования и активности процесса определяли индекс avidности IgG-антител (ИФА - АНТИ-G-Авидность», Нижний Новгород). У всех обследованных детей результат ИФА показал отсутствие IgM – антител к ЦМВ. Отсутствие IgM не является основанием для снятия клинического диагноза,

поскольку присутствие IgM может быть замаскировано высокой концентрацией IgG, что имело место у 24 –х детей (71,4%) 1-й группы [7]. Все дети при рождении не имели клинических признаков внутриутробного инфицирования, что позволило новорожденных планово вакцинировать и выписать из родильного дома. При этом на 20-25 сутки жизни была отмечена клиническая манифестация внутриутробной инфекции у 9 детей (25,7%, проявившаяся гепатомегалией, желтушным синдромом и пневмонией сочетанная с синдромом двигательных нарушений) из P-1 группы, в связи, с чем они были госпитализированы в отделение патологии новорожденных. Уместно отметить, что у данных детей были выявлены низкоавидные IgG. Таким образом, при оценке клинических данных инфицированных детей было выявлено в 25,7% случаях резидуальная форма инфекции, а в 74,3% случаях – субклиническая [3]. Данные иммунологические и кардиоритмографические (КРГ) исследования проводились приотсутствии сопутствующей инфекционной либо тяжелой соматической патологии у детей в возрасте в среднем $M \pm SD$ - $1,83 \pm 0,09$ лет. Содержание цитокинов (IL-1 β , IL-8 IL-2, IL-10, IFN- α) определяли методом ИФА (пг/мл) с помощью наборов производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ). Забор крови производили в утренние часы через 10 минут после проведения кардиоритмографии (КРГ). КРГ проводили при помощи программно-аппаратного комплекса «Ритм» (Республика Узбекистан). Разработка полученных данных и их графическое представление проводились на ПЭВМ типа «Пентиум-4» с использованием программ «MS Excel» и «Statistica». При этом рассматривались следующие временные показатели: АМо – амплитуда модального значения массива RR интервалов; ИВР- индекс вегетативного равновесия; ВПР – вегетативный показатель ритма; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции; ИН- индекс напряжения. Абсолютные значения спектральной плотности были получены при помощи метода Фурье (полное преобразование одиночных серий по варианту «Hamming») [1, 2, 5]. Спектр разбит на зоны: High Frequency (HF) – - высокочастотные колебания, сопряженные с дыханием и отражающие влияние парасимпатической системы на сердечную мышцу с частотой 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 сек);; Low Frequency (LF) – мощность низкочастотной составляющей спектра (медленные волны 1-го порядка или вазомоторные волны) – 0,15–0,04 Гц (6,5–25

сек), характеризующая состояние симпатического отдела ВНС, в частности, системы регуляции сосудистого тонуса.; Very Low Frequency (VHF) – «очень» низкочастотные колебания (медленные волны 2-го порядка) – 0,04 –0,003 Гц (25 – 333 сек), отражает церебральные эрготропные влияния на нижележащие уровни и позволяет судить о функциональном состоянии мозга; Ultra Low Frequency(ULF) – область сверхнизких частот выше 0,003 Гц, характеризующая энергетический баланс и корковые механизмы регуляции, координирующий функциональную деятельность всех систем организма [1, 5]. При этом были приняты следующие границы частотных диапазонов: HF = >0.150 Гц; поддиапазоны HF-1-30 = 0.150 - 0.300 Гц; LF (21 поддиапазонов) = 0.150-0.040 Гц; VLF (5 поддиапазонов) = 0.040- 0.015 Гц; ULF (3 поддиапазонов) = <0.015Гц.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования показали, что из возможных 133 парных корреляций для контрольной группы (P-0) достоверными оказались лишь 57 (42,9%). Для P-1 группы – 88 (66,2%). У детей, инфицированных CMV была отмечена прямая корреляционная связь между показателями HF и IL-1, IFN- α , IL-10; между АМо, ИВР, ВПР, ПАПР, ИН и IL-2, что указывает на неоднородность эрготропного и трофотропного влияния на продукцию цитокинов. В регуляции продукции IL-2, IL-8 и IL-10 у детей P-1 группы выявляется максимальная тенденция к снижению влияния симпатического звена вегетативной регуляции (ВР). Для IL-1 –влияние только автономного контура. У детей контрольной группы имели диаметрально противоположную динамику - преобладание мощности влияния вазомоторного центра (LF) и над сегментарного уровня регуляции.

В продукции IL-1 у детей P-1 группы выявлено наличие средней степени прямой корреляционной связи с HF - влияние парасимпатического звена ВР ($r=0.417$, $p<0,05$), тогда как у детей P-0 группы эта мощность распределяется только на LF– мощность спектра низкочастотных волн ($r=0,483$, $p<0,05$). Данное распределение мощностей подтверждается и концентрацией IL-1 в периферической крови, так установлено достоверное увеличение её продукции в группе P-1 по отношению к контролю ($p<0.001$). IL-1 является одним из известных иммунотрансмиттеров, обладает прямым действием на структуры центральной нервной

системы (ЦНС), в частности гипоталамо-гипофизарно-адреналокортикальную систему. В высоких концентрациях IL-1 способствует некрозу и апоптозу нервных клеток. Установлена четкая логическая связь между перинатальным поражением ЦНС у инфицированных детей CMV ($p < 0,001$) и содержанием IL-1. Это может быть расценено как показатель ишемизации головного мозга при персистирующей CMV-инфекции и неадекватного реагирования центрального контура ВР.

Дифференцированное влияние симпатoadреналового механизма прослеживается при выработке IFN- α . В группе детей Р-1 подключаются тесные прямые связи с высокочастотными волнами (HF) – 5,3% и полное отсутствие их влияния в контрольной группе. Закономерно повышается продукция IFN- α в анализируемой группе на 4,2% по отношению к контролю, что подтверждает несостоятельность противовирусной активности. Установлено преимущественное влияние диапазонов спектра HF и VLF ($r = 0,492$, $r = 0,491$, $p < 0,05$) на IL-8 с положительным вектором в группе Р-1. Подобная синхронность отмечается и в концентрации IL-8 по отношению к контролю ($p < 0,01$). Повышенный уровень IL-8 ассоциируется хроническим воспалительным процессом при ЦМВ инфекции и коррелирует функциональными нарушениями на уровне желудочно-кишечного тракта ($p < 0,01$). Тесные разнонаправленные корреляционные связи отмечены в анализируемых группах и по отношению к IL-2, IL-10. Обращает на себя внимание особенности взаимоотношений парасимпатического звена ВР и IL-2, IL-10. Положительное векторное влияние в группе Р-0, сменяется противоположным – в Р-1 по отношению к IL-2. Для IL-10, закономерно отмечается антагонистическое влияние гуморального контура ВР с преобладанием центрального контура в контрольной группе детей (ИВР: $r = 0,572$, $p < 0,01$; ВПР: $r = 0,534$, $p < 0,01$; ИН: $r = 0,589$, $p < 0,01$; HF: $r = -0,407$, $p < 0,05$; ULF: $r = 0,646$, $p < 0,001$), тогда как, в группе инфицированных детей гуморальное звено активизирует выработку интерлейкина (VLF: $r = -0,429$, $p < 0,05$; HF: $r = 0,538$, $p < 0,01$) IL-10 является ключевым звеном патогенеза аллергических дерматитов (АД). Иммуносупрессивной активностью IL-10, способствует формированию хронического аллергического воспаления. Найдены достоверные зависимости между содержанием IL-10 и рецидивами АД у детей ($p < 0,05$). Таким

образом, можно констатировать, что состояние цитокинового спектра у внутриутробно инфицированных детей ЦМВ в большей степени регламентировано парасимпатическим влиянием.

Заключение. У внутриутробно инфицированных детей ЦМВ с персистирующей формой, установлены диагностически значимые достоверные различия по плотности корреляционных взаимосвязей между параметрами ВСР и цитокинового профиля. Выявленные закономерные зависимости характеризуют степень развития дисбаланса в системе регуляции цитокиновых реакций с преобладанием автономного контура регуляции. Синхронные изменения концентрации цитокинов в периферической крови подтверждают прогностическую ценность параметров ВСР. В результате становится возможным получить новые подходы к разработке методов цитокиновой терапии и профилактики при персистирующей ЦМВ инфекции у детей.

Литература:

1. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Под ред. Р. М. Баевского. – М.: КНМТ МЗ РФ, 2000. – 50 с.
2. Котельников С. А., Ноздрачев А. Д., Одинак М. М. и др. Variability сердечного ритма: представления о механизмах. Физиология человека, С-Петербург, 2002г., Т-28, №1, С-130-143.
3. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция // Сиб. мед. журнал., 2004, №1., С. 76-84.
4. ПЦР - диагностика: выбор, взятие, транспортировка и хранение биологического материала //Метод.реком. под ред. проф. Ариповой Т.У., Ташкент, 2010, 28 с.
5. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторингирования variability ритма сердца. // Вестник аритмологии. – 2003. - № 32. – С. 15 – 22.
6. Dammann O., Allred E. N., Genest D.R. et al. New aspects of Perinatal Infections. // Paediatr. Perinat.Epidemiol. – 2003. – vol. 17. – P. 49-57.

7. Erbalidze L.K., Vedunova S.L., Maltseva N.N., Lavrov V.F. et al. Enzyme immunoassay system for the detection of low-avid IgG antibodies to human cytomegalovirus ("CMV-diagnost") // J. Virosol/ 2005 Nov-Dec;50(6):41-4

8. Gaytant M. A., Rours G. I., Steegers E. A., Galama J. M., Semmekrot B. A. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent: case reports and review of the literature // Eur J Pediatr. 2003 Apr;162(4):248-53 M., Karin J., Akselro

**ХОМИЛАДОРЛИК ДАВРИДА
ЦИТОМЕГАЛОВИРУС БИЛАН
ИНФИЦИРЛАНГАН БОЛАЛАРДА
ЦИТОКИН СПЕКТР ВА ЮРАК УРИШ
МАРОМИ ЎЗГАРУВЧАНЛИГИ
КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ЎЗARO
БОҒЛИҚЛИК ҚОНУНИЯТЛАРИНИНГ
ЎЗИГА ХОСЛИГИ**

Ш.А. АГЗАМОВА, Ф.С. ШАКИРОВ

Тошкент педиатрия тиббиёт институти,
Ўзбекистон Республикаси. Тошкент ш.

Сурункали TORCH инфекциялари қайд этилган оналардан туғилган, она қорнида цитомегаловирус билан инфицирланган 35 нафар бола ва инфицирланмаган 25 нафар эрта ёшдаги болаларнинг кардиоритмографик ва иммунологик текшириш натижалари берилган. Она қорнида цитомегаловирус билан инфицирланишнинг болада спектрал дифференциал белгилари топилган. Юрак уриш мароми ўзгарувчанлигининг параметрлари ва цитокин спектрининг кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик аниқланган.

Калит сўзлар: цитомегаловирус, эрта ёшдаги болалар, она қорнидаги даврда юктириш, юрак уриш мароми ўзгарувчанлиги, цитокин спектр.