

# Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. М. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель — охарактеризовать клинику и состояние иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом наличия врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).  
Методы исследования. Проведено клиническое и лабораторное обследование 91 детей с ВИЧ-инфекцией с врожденной ЦМВИ (20; I группа) и без нее (71; II группа). Результаты. К анамнестическим группам риска врожденной ЦМВИ со стороны матери относились возраст старше 30 лет (55%), употребление наркотиков (75%), хронический метроэндометрит (85%), кольпит (55%), особенности ВИЧ-статуса (стадия вторичных заболеваний 4 — у 20%, количество CD4-лимфоцитов 0,5 x 10<sup>9</sup>/л и менее — у 85%, вирусная нагрузка крови ВИЧ 50 коп./мл и более — у 80%), патология беременности (угроза прерывания — у 50%, задержка развития плода — у 65%), отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ (55%). К клиническим критериям диагностики врожденной ЦМВИ у новорожденных относились недоношенность (40%), врожденные пороки развития (45%), задержка внутриутробного развития (65%), синдром желтухи (50%), перинатальное поражение ЦНС (80%). У детей с врожденной ЦМВИ в возрасте трех месяцев развилась полиорганная патология — лимфаденопатия (80%), гепатомегалия (65%), спленомегалия (40%), дефицит массы тела (75%), пневмония (60%), гепатит (30%), панкреатит (15%), энтероколит (20%), нефрит (25%), кардит (20%), энцефалит (15%), хориоретинит (20%), анемия (60%), тромбоцитопения (15%). Выявлено тяжелое иммунодефицитное состояние с преимущественным нарушением Т-клеточного звена. Обнаружен высокий титр ЦМВ в биологических материалах, IgG-антител в крови.  
Заключение. Применение клинических и лабораторных критериев позволяет своевременно диагностировать врожденную ЦМВИ у детей с ВИЧ-инфекцией и назначить комплексную терапию.  
Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, врожденная ЦМВИ

## Clinical and immunological characteristics of congenital cytomegalovirus infection in children with HIV infection

V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Objective – to characterize the clinic and the immune status state in children with HIV infection, taking into account the presence of congenital CMVI.  
Methods. A clinical and laboratory examination of 91 children with HIV infection with congenital CMVI (20; group I) and without it (71; group II) was carried out.  
Results. The anamnestic risk groups for congenital CMVI on the part of the mother included age over 30 years (55%), drug use (75%), chronic metroendometritis (85%), colpitis (55%), features of HIV status (secondary disease stage 4 — in 20%, CD4-lymphocyte count 0.5 x 10<sup>9</sup>/l or less in 85%, HIV blood viral load 50 cop./ml or more in 80%), pregnancy pathology (threat of miscarriage — in 50%, developmental delay fetus — in 65%), lack of chemoprophylaxis for vertical transmission of HIV (55%). The clinical criteria for diagnosing of congenital CMVI in newborns included prematurity (40%), congenital malformations (45%), intra-uterine growth retardation (65%), jaundice syndrome (50%), and perinatal CNS damage (80%). Children with congenital CMVI at the age of three months developed multiple organ pathology — lymphadenopathy (80%), hepatomegaly (65%), splenomegaly (40%), underweight (75%), pneumonia (60%), hepatitis (30%), pancreatitis (15%), enterocolitis (20%), nephritis (25%), carditis (20%), encephalitis (15%), chorioretinitis (20%), anemia (60%), thrombocytopenia (15%). A severe immunodeficiency state with a predominant violation of the T-cell link was revealed. A high titer of CMV was found in biological materials, IgG antibodies in the blood.  
Conclusion. The use of clinical and laboratory criteria makes it possible to timely diagnose congenital CMVI in children with HIV infection and prescribe complex therapy.  
Keywords: HIV infection, children, congenital CMVI

Для цитирования: Денисенко В.Б., Э.М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией. Детские инфекции. 2022; 21(3): 10-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-10-17

For citation: Denisenko V.B., E.M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristics of congenital cytomegalovirus infection in children with HIV infection. Detskie Infektsii= Children's Infections. 2022; 21(3): 10-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-10-17

### Информация об авторах:

Денисенко Валентин Борисович (Denisenko V.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; dvalentinb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9499-1316>  
Симованьян Эмма Мкртичевна (Simovanyan E.), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; emmasim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>

В настоящее время продолжается распространение ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) среди детского населения нашей страны, связанное, прежде всего, с вертикальной трансмиссией вируса [1]. ВИЧ-И у детей характеризуется быстрым прогрессированием иммуносупрессии, присоединением тяжелых вторичных заболеваний, развитием клиники СПИДа и летального исхода [2]. Одним из факторов, определяющих неблагоприятное течение ВИЧ-И у пациентов

детского возраста, является высокая частота врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [3]. ЦМВИ характеризуется широким эпидемическим распространением и является наиболее частой врожденной инфекцией [4]. Цитомегаловирус (ЦМВ) обладает полигистотропизмом — поражает клетки эпителия, эндотелия сосудов, костного мозга, ЦНС, печени, сердца, почек, лейкоцитов, фибробластов и др. [3—5]. Для ЦМВ характерна пожизненная персис-

тенция в организме человека и реактивация в условиях иммуносупрессии [6]. С другой стороны, сам ЦМВ вызывает глубокие нарушения в иммунной системе, особенно в Т-клеточном звене [7].

Врожденная ЦМВИ у детей с ВИЧ-И характеризуется рядом особенностей по сравнению с общей популяцией детского населения. Известно, что у женщин с ВИЧ-И повышен риск вертикальной трансмиссии цитомегаловируса (ЦМВ) [3]. Установлено, что ЦМВ, в свою очередь, облегчает передачу ВИЧ от матери к ребенку [5]. По данным зарубежных исследователей, врожденная ЦМВИ у детей с ВИЧ-И чаще протекает в клинически манифестной форме по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами [8]. К клиническим проявлениям врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И относятся лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, желтуха, геморрагическая сыпь, пневмонит, когнитивные нарушения, потеря слуха и др. [9–12]. При наличии врожденной ЦМВИ отмечается более быстрое прогрессирование ВИЧ-И и развитие летального исхода [13].

В настоящее время имеют место случаи поздней диагностики врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И, что приводит к задержке начала ее лечения и неблагоприятным последствиям для ребенка [3]. В связи с этим нуждаются в изучении особенности клиники и лежащие в ее основе изменения иммунного статуса у российской когорты детей с ВИЧ-И с врожденной ЦМВИ. Это позволит определить анамнестические и клинические критерии диагностики заболевания, служащие показанием для углубленного лабораторного обследования и, при подтверждении диагноза, к назначению комплексной терапии.

**Цель** — охарактеризовать клинику и состояние иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом наличия врожденной ЦМВИ.

#### Материалы и методы исследования

Обследована 91 пара «ВИЧ-инфицированная беременная женщина с ЦМВИ — ребенок с ВИЧ-И». Диагноз ВИЧ-И детям был поставлен на основании двукратного положительного результата обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление провирусной ДНК ВИЧ в возрасте 6-ти нед. и 4–6 мес.

Для диагностики врожденной ЦМВИ всех детей обследовали методами ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА) в первые две нед. жизни, методом ИФА — дополнительно в возрасте 6-ти нед. Методом ПЦР в крови, ротоглоточной слизи и моче определяли ДНК ЦМВ (тест-системы «АмплиСенс», Россия), методом ИФА — антитела классов IgM и IgG против ЦМВ (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Критериями диагностики врожденной ЦМВИ считали обнаружение

ДНК ЦМВ в биологических материалах, наличие в крови антител класса IgM при первичном обследовании, а также появление IgM, отсутствие снижения или нарастание титра IgG в возрасте 6-ти нед. В группу I вошли 20 детей с врожденной ЦМВИ (22%), в группу II — 71 ребенок без врожденной ЦМВИ (78%). Кроме того, методами ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Россия) и ПЦР (тест-системы «АмплиСенс», Россия) всех пациентов обследовали на другие врожденные инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, Эпштейна-Барр, герпеса 6-го типа, токсоплазмами, *Chl. trachomatis*, *M. hominis*. Лабораторные маркеры указанных врожденных инфекций у обследованных детей отсутствовали.

Клинико-лабораторное обследование матерей осуществляли при сроке беременности 36 нед. Изучали данные анамнеза, проводили клиническое обследование женщин. Исследовали количество CD4-лимфоцитов, показатель вирусной нагрузки крови (ВНК) ВИЧ, наличие антител классов IgM и IgG к ЦМВ в крови.

Клиническое обследование детей проводили в первые две недели жизни и в возрасте трех месяцев. Исследование иммунного статуса осуществляли в возрасте трех месяцев. В крови определяли количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), В-лимфоцитов (CD20), естественных киллерных клеток (CD16) с использованием моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Регистрацию результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определяли по G. Mancini et al. (1964), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом precipitation полиэтиленгликолем. Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его резервные возможности оценивали с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). С целью выработки нормативных иммунологических показателей обследовали 15 детей аналогичного возраста, относящихся к I группе здоровья.

В возрасте трех мес. у детей методом Real-time ПЦР исследовали ВНК ВИЧ (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Кроме того, с помощью метода ПЦР определяли титр ЦМВ в крови, моче и ротоглоточной слизи. Методом ИФА определяли коэффициент позитивности (КП) антител классов IgM и IgG к ЦМВ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ «R» (Ver. 4.0.5). В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не подчинялись нормальному распределению

( $P < 0,05$  по критерию Шапиро-Уилка), для их описания использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). Для оценки достоверности различий относительных показателей использовали точный тест Фишера, абсолютных показателей — критерий Манна-Уитни. Применяли двусторонние варианты статистических тестов. Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

Результаты и их обсуждение

Изучение состояния здоровья беременных женщин с ВИЧ-И выявило высокую частоту групп риска, к которым относились возраст старше 30 лет (34,1%), наркомания (52,7%), курение (58,2%), алкоголизм (7,7%), хронический вирусный гепатит В и С (68,1%), туберкулез легких (8,8%), частые острые респираторные инфекции (13,2%), хроническая со-

Таблица 1. Состояние здоровья и ВИЧ-статус беременных женщин с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ  
Table 1. Health status and HIV status of pregnant women, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели Indicators	Группа I, n = 20 Group I, n = 20		Группа II, n = 71 Group II, n = 71		P
	n	%	n	%	
Состояние здоровья/Health status					
Возраст старше 30 лет/Age over 30	11	55	20	28,2	0,0295
Наркомания/Addiction	15	75	33	46,5	0,0408
Курение/Smoking	11	55	42	59,2	0,2783
Алкоголизм/Alcoholism	3	15	4	5,6	0,1761
Хронический гепатит B, C/Chronic hepatitis B, C	12	60	50	70,4	0,4210
Туберкулез легких/Pulmonary tuberculosis	2	10	6	8,5	1,0000
Частые острые респираторные инфекции/Frequent acute respiratory infections	2	10	10	14,1	1,0000
Хроническая соматическая патология/Chronic somatic pathology	11	55	46	64,8	0,4435
Хронический аднексит/Chronic adnexitis	3	15	11	15,5	1,0000
Хронический метроэндометрит/Chronic metroendometritis	17	85	42	59,2	0,0365
Хронический кольпит/Chronic colpitis	11	55	20	28,2	0,0337
Инфекции, передающиеся половым путем/Sexually transmitted infections	12	60	55	77,5	0,1519
ВИЧ-статус/HIV status					
Стадия ВИЧ-инфекции/Stage of HIV infection					
Субклиническая стадия 3/Subclinical stage 3	16	80	68	95,8	0,0393
Стадия вторичных заболеваний 4/Secondary disease stage 4	4	20	3	4,2	0,0393
Клинические симптомы/Clinical symptoms					
Генерализованная лимфаденопатия/Generalized lymphadenopathy	20	100	71	100	1,000
Гепатомегалия/Hepatomegaly	16	80	38	53,5	0,0496
Спленомегалия/Splenomegaly	3	15	3	4,2	0,1175
Оппортунистические инфекции/Opportunistic infections	4	20	3	4,2	0,0393
Количество CD4-лимфоцитов/Number of CD4 lymphocytes					
Более 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л/More than 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	3	15	20	28,2	0,0365
0,5 x 10 <sup>9</sup> /л и менее/0,5 x 10 <sup>9</sup> /l or less	17	85	42	59,2	0,0365
Вирусная нагрузка крови ВИЧ/HIV blood viral load					
50 коп./мл и более/50 cop./ml and more	16	80	26	36,6	0,014
Менее 50 коп./мл/Less than 50 cop./ml	4	20	45	63,4	0,014

матическая патология (62,6%), хронический аднексит (15,4%), метроэндометрит (64,8%), кольпит (34,1%) (табл. 1). В группе женщин с реализовавшейся вертикальной трансмиссией ЦМВ чаще регистрировали возраст старше 30 лет, наркоманию и хроническую гинекологическую патологию (метроэндометрит, кольпит).

При характеристике ВИЧ-статуса у большинства женщин диагностирована субклиническая стадия 3 по Российской классификации ВИЧ-И (92,3%) [14]. При клиническом обследовании у всех пациенток выявлена генерализованная лимфаденопатия, у 59,3% — гепатомегалия, у 6,6% — спленомегалия, у 7,7% — оппортунистические инфекции. У 64,8% женщин количество CD4-лимфоцитов в крови составляло  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и менее. У 54,8% пациенток на фоне антиретровирусной терапии имело место подавление репликации ВИЧ, о чем свидетельствовало снижение показателя ВНК ВИЧ менее 50 коп./мл. У всех женщин в

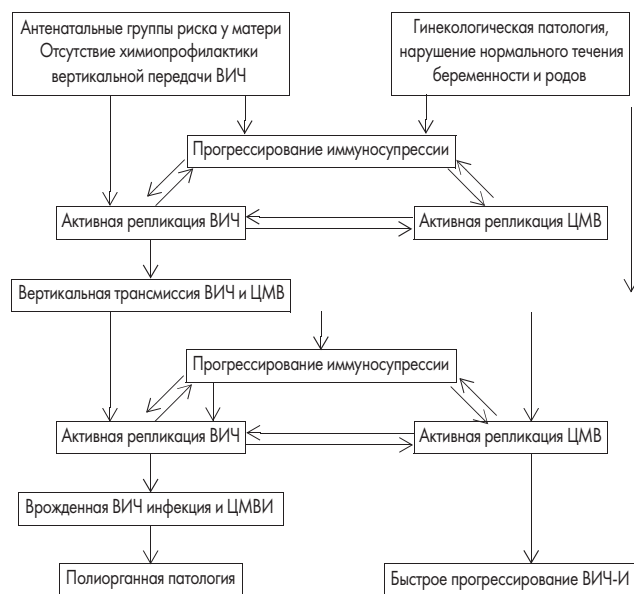
крови обнаружены антитела к ЦМВ (КП Ме 6, ИКИ 5—7), тогда как антитела класса IgM отсутствовали. У женщин с реализовавшейся вертикальной трансмиссией ЦМВ чаще диагностировали стадию вторичных заболеваний 4, выявляли гепатомегалию и оппортунистические инфекции, снижение количества CD4-лимфоцитов до  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и менее, а также ВНК ВИЧ более 50 коп./мл.

У обследованных женщин имела место высокая частота патологии периода беременности — гестоза (38,5%), угрозы прерывания беременности (29,7%), анемии (75,8%), гестационного пиелонефрита (31,9%), хориоамнионита (5,5%), хронической внутриутробной гипоксии плода (47,3%), задержки развития плода (42,9%), периода родов — преждевременных родов (16,5%), длительного безводного периода (37,4%), стремительных родов (9,9%) (табл. 2). В группе женщин с вертикальной трансмиссией ЦМВ с более высокой частотой регистрировали угрозу прерывания бе-

**Таблица 2.** Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, частота проведения химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ  
**Table 2.** Features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women, the frequency of chemoprophylaxis for vertical transmission of HIV, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели Indicators	Группа I, n = 20 Group I, n = 20		Группа II, n = 71 Group II, n = 71		p
	n	%	n	%	
Патология периода беременности/ Pathology of the pregnancy period					
Гестоз/Preeclampsia	7	35	28	39,4	0,7988
Угроза прерывания беременности/Threat of abortion	10	50	17	23,9	0,0497
Анемия/Anemia	12	60	57	80,3	0,0784
Гестационный пиелонефрит/Gestational pyelonephritis	5	25	24	33,8	0,5901
Хориоамнионит/Chorioamnionitis	3	15	2	2,8	1,0000
Хроническая внутриутробная гипоксия плода/Chronic intrauterine fetal hypoxia	9	45	34	47,9	1,0000
Задержка развития плода/Fetal growth retardation	13	65	26	36,6	0,0391
Патология периода родов/Pathology of the period of childbirth					
Преждевременные роды/Preterm birth	8	40	7	9,9	0,0220
Длительный безводный период/Long dry period	11	55	23	32,4	0,0737
Стремительные роды/Rapid delivery	2	10	7	9,9	1,0000
Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ/ Chemoprophylaxis of vertical HIV transmission					
Всего/Total	9	45	54	76,1	0,0127
В антенатальном периоде/In the antenatal period	8	40	51	71,8	0,0154
В интранатальном периоде/In the intranatal period	9	45	54	76,1	0,0127
В постнатальном периоде/In the postnatal period	9	45	54	76,1	0,0127





**Рисунок 1.** Иммунопатогенетические аспекты врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-инфекцией  
**Figure 1.** Immunopathogenetic aspects of congenital CMVI in children with HIV infection

ременности, задержку развития плода и преждевременные роды.

Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ проведена в 69,2% пар, в том числе в антенатальном периоде — у 64,8%, в интранатальном и постнатальном периодах — у 69,2%. В группе I частота проведения химиопрофилактики в антенатальном, интранатальном и постнатальном периодах была ниже, чем в группе II.

При клиническом обследовании в периоде новорожденности у 16,5% детей диагностирована недоношенность, у 23,1% — врожденные пороки развития, у 45,9% — задержка внутриутробного развития, у 26,4% — синдром желтухи, у 56% — перинатальное поражение ЦНС (табл. 3). Следует отметить, что у детей с врожденной ЦМВИ частота указанной патологии была более высокой, чем у пациентов группы II.

В возрасте трех мес. у 80% детей группы I имела место манифестная форма врожденной ЦМВИ, у 20% — субклиническая форма. В этой группе с более высокой частотой, по сравнению с не инфицированными ЦМВ детьми, выявляли генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, отставание в физическом развитии, пневмонию, поражение органов пищеварения (гепатит, панкреатит, энтероколит), сердца (кардит), почек (нефрит), ЦНС (энцефалит), органа зрения (хориоретинит), системы кроветворения (анемию, тромбоцитопению).

У детей с врожденной ЦМВИ отмечалось более быстрое прогрессирование ВИЧ-И. Так, в возрасте

трех мес. стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД) диагностирована у 50% этих больных, тогда как среди неинфицированных ЦМВ пациентов — только у 7% ( $P < 0,001$ ).

При исследовании иммунного статуса у детей обеих групп в возрасте трех мес. выявлены характерные для ВИЧ-И изменения (табл. 4). На фоне снижения количества Т-лимфоцитов (CD3) отмечалось уменьшение числа Т-хелперов (CD4), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), снижение коэффициента CD4/CD8. Со стороны В-клеточного звена обнаружено уменьшение количества CD20-лимфоцитов, повышение содержания IgG и ЦИК. Наблюдалось снижение количества естественных киллерных клеток (CD16), депрессия кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его адаптационных возможностей (коэффициент стимуляции НСТ — К ст. НСТ).

У детей с врожденной ЦМВИ изменения иммунного статуса были выражены в большей степени. У этих пациентов имело место более значительное снижение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), инверсия коэффициента CD4/CD8, увеличение IgG и ЦИК. Об угнетении В-клеточного звена иммунной системы свидетельствовало уменьшение содержания IgA. Более выраженные нарушения обнаружены со стороны факторов врожденного иммунитета в виде снижения количества естественных киллерных клеток (CD16), угнетения кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его резервных возможностей (К ст. НСТ).

При обследовании методом Real-time ПЦР у всех детей группы I в возрасте трех мес. обнаружен высокий титр ДНК ЦМВ, в том числе в крови — Ме 1996 (ИКИ 301—6987) коп./мл, в ротоглоточной слизи — Ме 5709 (ИКИ 1453—21 063 коп./мл), в моче — Ме 1843 (ИКИ 373—81 751) коп./мл. При исследовании сыворотки крови методом ИФА антитела класса IgM против ЦМВ не выявлены. У всех пациентов обнаружены антитела класса IgG против ЦМВ с КП Ме 7 (ИКИ 6—8).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимости иммунных механизмов в реализации вертикальной трансмиссии ВИЧ и ЦМВ, о чем свидетельствовало снижение у беременных женщин группы I количества Т-хелперов (CD4) до  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и менее (рис. 1). Причиной прогрессирования иммуносупрессии служили активная репликация ВИЧ (ВНК более 50 коп./мл) в результате отсутствия химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ во время беременности (55%), а

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели детей с ВИЧ-инфекцией с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ  
Table 3. Clinical and laboratory parameters of children with HIV infection, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели Indicators	Группа I, n = 20 Group I, n = 20		Группа II, n = 71 Group II, n = 71		p
	n	%	n	%	
Период новорожденности/Neonatal period					
Недоношенность/Prematurity	8	40	7	9,9	0,0220
Врожденные пороки развития/Congenital malformations	9	45	12	16,9	0,0147
Задержка внутриутробного развития/Intrauterine growth retardation	13	65	26	36,6	0,0391
Синдром желтухи/Jaundice syndrome	10	50	14	19,7	0,0102
Перинатальное поражение ЦНС/Perinatal CNS damage	16	80	35	49,3	0,0207
Возраст три месяца/Age three months					
Генерализованная лимфаденопатия/Generalized lymphadenopathy	16	80	18	25,3	< 0,0001
Гепатомегалия/Hepatomegaly	13	65	12	16,9	< 0,0001
Спленомегалия/Splenomegaly	8	40	5	7	< 0,0001
Дефицит массы тела 10% и более/Underweight of 10% or more	15	75	22	31	< 0,0001
Пневмония/Pneumonia	12	60	4	5,6	< 0,0001
Гепатит/Hepatitis	6	30	1	1,4	< 0,0001
Панкреатит/Pancreatitis	3	15	0	0	0,0093
Энтероколит/Enterocolitis	4	20	0	0	0,0001
Нефрит /Nephritis	5	25	0	0	< 0,0001
Кардит/Carditis	4	20	0	0	0,001
Энцефалит/Encephalitis	3	15	0	0	0,0093
Хориоретинит/Chorioretinitis	4	20	0	0	0,0001
Анемия/Anemia	12	60	46	64,8	0,7936
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	3	15	0	0	0,0093
Вирусная нагрузка крови ВИЧ/HIV blood viral load					
100 000 коп./мл и более/100 000 cop./ml and more	14	70	4	5,9	< 0,0001
Менее 100 000 коп./мл/Less than 100 000 cop./ml	6	30	43	94,1	< 0,0001

также высокая частота нарушений состояния здоровья пациенток.

Известно, в условиях индуцированной беременностью иммуносупрессии клеточного звена иммунной системы у 20—40% женщин без ВИЧ-И происходит реактивация латентной ЦМВИ [3]. С другой стороны, установлено, что ВИЧ и ЦМВ являются кофакторами взаимного усиления репликации друг друга [5]. В связи с этим можно полагать, что у женщин группы I происходила реактивация ЦМВИ, сопровождавшаяся высоким уровнем вирусемии, что приводило к вертикальной трансмиссии вируса. Передача вируса от матери к ребенку, безусловно, облегчалась за счет высокой частоты гинекологической патологии, нарушения нормального течения беременности и родов.

Одновременное заражение ребенка двумя иммунотропными вирусами приводило к быстрому прогрессированию нарушений в иммунной системе [7]. Уже в возрасте трех мес. у этих детей выявлен глубокий тотальный иммунодефицит, сопровождавшийся выраженной депрессией Т-клеточного звена (снижение CD3, CD4, CD4/CD8), В-клеточного звена (снижение CD20, IgA, повышение IgG, ЦИК), факторов врожденного иммунитета (снижение CD16, НСТ сп.,

**Таблица 4.** Показатели иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ  
**Table 4.** Indicators of the immune status of children with HIV infection, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели	Группа I, n = 20 Group I, n = 20			Группа II, n = 71 Group II, n = 71		Здоровые дети, n = 15, Me (ИКИ) Healthy children, n = 15, Me (IQI)
	Me (ИКИ) Me (IQI)	PO	P1	Me (ИКИ) Me (IQI)	PO	
CD3, %	60 (51,5–69)	0,0102	0,0051	69 (63–74)	0,0073	79,5 (75,5–84)
CD4, %	25 (22–28)	0,0031	0,0043	37,5 (33–40)	0,0041	49,5 (45,5–53,5)
CD8, %	50,5 (38–68)	0,0012	0,0044	27 (22–37)	0,0201	21,5 (17,5–26)
CD4/CD8	0,2 (0,1–0,3)	0,0014	0,0052	1,27 (0,9–1,9)	0,0033	1,86 (1,79–3,1)
CD20, %	12 (7–17)	0,0451	0,3073	15 (12–18)	0,0481	21,5 (17–25,5)
IgA, g/l	0,4 (0,1–1)	0,0406	0,0321	0,75 (0,3–1,6)	0,9906	0,74 (0,7–0,79)
IgM, g/l	1 (0,7–2)	0,0957	0,9536	1,05 (0,69–1,3)	0,0988	0,79 (0,75–0,82)
IgG, g/l	13,1 (10,1–14)	0,0051	0,0471	11,8 (8,9–14,5)	0,0481	9,05 (8,65–9,5)
ЦИК, ед./CIC, un.	99 (97,5–102)	0,0072	0,0301	94 (90–98)	0,0101	47,5 (43–51,5)
CD16, %	3,5 (2–5)	0,0490	0,0373	4,5 (4–5)	0,0482	6 (5,6–6,5)
НСТ сп., ед./NBT sp., un.	105 (98–134)	0,0041	0,0062	137 (98–241)	0,0061	161,5 (149–174)
К ст. НСТ, ед./ K st. NBT, un.	1 (0,9–1,3)	0,0073	0,0441	1,23 (0,9–1,5)	0,0103	1,58 (1,54–1,62)

PO — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми, P1 — достоверность различий показателей по сравнению с группой II

К ст. НСТ). Это приводило к усилению репликации ВИЧ, что подтверждалось высоким показателем ВНК (100 000 коп./мл и более у 70% пациентов). С другой стороны, отмечалось активное размножение ЦМВ, документированное высоким содержанием этого вируса в различных биологических средах. Взаимное усиление репликации обоих вирусов приводило к дальнейшему прогрессированию иммуносупрессии [4, 7]. В результате у большинства детей врожденная ЦМВИ протекала в манифестной форме (80%) с формированием полиорганной патологии — развитием лимфопролиферативного и метаболического синдромов, поражения ЦНС, легких, органов пищеварения, сердца, почек, органа зрения, костного мозга. ВИЧ-И у этих пациентов характеризовалась неблагоприятным течением с быстрым переходом в СПИД (стадию вторичных заболеваний 4В).

В связи с этим важное значение приобретает своевременная диагностика, лечение и профилактика врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И. У женщин детородного возраста с ВИЧ-И на прегравидарном и гравидарном этапах необходимо проводить диагностику и, при необходимости, лечение активной формы ЦМВИ. Для ранней диагностики врожденной ЦМВИ у детей следует учитывать анамнестические группы ри-

ска со стороны матери, к которым относятся возраст старше 30 лет, употребление наркотиков, наличие хронической гинекологической патологии, особенности ВИЧ-статуса (стадия вторичных заболеваний 4, уровень CD4-лимфоцитов  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и менее, ВНК ВИЧ 50 коп./мл и более), патология беременности (угроза прерывания, задержка развития плода), отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ. К клиническим критериям ранней диагностики врожденной ЦМВИ в периоде новорожденности относятся недоношенность, врожденные пороки развития, задержка внутриутробного развития, синдром желтухи, перинатальное поражение ЦНС. В возрасте трех мес. о врожденной ЦМВИ свидетельствует полиорганная патология — лимфопролиферативный, метаболический синдромы, поражение органов пищеварения, сердца, почек, ЦНС, органа зрения, системы кроветворения.

Для лабораторной верификации диагноза необходимо использовать методы ИФА, ПЦР. При подтверждении диагноза врожденной ЦМВИ ребенок нуждается в проведении комплексной терапии с использованием этиотропных средств (ганцикловир, валганцикловир, неопцитотект), патогенетического и симптоматического лечения.

## Выводы

1. Факторами, определяющими высокий риск вертикальной трансмиссии ЦМВ у ВИЧ-инфицированных женщин (22%), являются возраст старше 30 лет, употребление наркотиков, хроническая гинекологическая патология, особенности ВИЧ-статуса (поздняя стадия, высокая ВНК, иммуносупрессия), патология периода беременности и родов.

2. В периоде новорожденности клиническими критериями врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И, наряду с анамнестическими факторами риска, служат недоношенность, врожденные пороки развития, задержка внутриутробного развития, синдром желтухи, перинатальное поражение ЦНС.

3. В течение первых трех месяцев жизни у 80% детей с ВИЧ-И с врожденной ЦМВИ в результате активной репликации вирусов, индукции глубокого иммунодефицита по смешанному типу, происходит клиническая манифестация тяжелой полиорганной патологии, которая затрагивает практически все системы органов.

4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины с ЦМВИ с факторами риска, их дети с клиникой врожденной ЦМВИ нуждаются в проведении углубленного лабораторного обследования с использованием методов ИФА, ПЦР и назначении комплексной терапии.

## Литература/References:

1. Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Шахгильдян В.И., Иванова Л.А., Нарсия Р.С., Дементьева Л.А. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ и проблема перинатальной смертности детей, рожденных женщинами с ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10(3):79–86. [Kozyrina N.V., Ladnaya N.N., Shakhgildyan V.I., Ivanova L.A., Narsia R.S., Dementieva L.A. Prevention of vertical transmission of HIV and the problem of perinatal mortality of children born to women with HIV. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*=*Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2020; 10(3):79–86. (In Russ) <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.79–86>]
2. Хакизimana Ж.К., Ястребова Е.Б., Тимченко В.Н., Булина О.В. Особенности течения и терапии ВИЧ-инфекции у детей на разных стадиях заболевания. Журнал инфектологии. 2020; 12(2): 134–141. [Hakizimana J.C., Yastrebova E.B., Timchenko V.N., Bulina O.V. Features of the course and therapy of HIV infection in children at different stages of the disease. *Zhurnal Infekologii*=*Journal of Infectology*. 2020; 12(2):134–141. (In Russ) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-134-141>]
3. Шахгильдян В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4):61–72. [Shakhgildyan V.I. Congenital cytomegalovirus infection: topical issues, possible answers. *Neonatalogiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*=*Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020; 8(4): 61–72. (In Russ) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-61-72>]
4. Adachi K., Xu J., Ank B., Watts D.H., Camarca M., Mofenson L.M., Pilotto J.H., Joao E., Gray G., Theron G., Santos B., Fonseca R., Kreitchmann R., Pinto J., Mussi Pinhata M.M., Machado D.M., Ceriotta M., Morgado M.G., Bryson Y.J., Veloso V.G., Grinsztejn B., Mirochnick M., Moye J., Nielsen Saines K., Congenital cytomegalovirus and HIV perinatal transmission. *Pediatr. Infect. Dis.* 2018; 37(10): 1016–21. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001975>.
5. Fowler K.B., Suresh B., Boppana B. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin. Perinatol.* 2018; 42(3):149–154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002>.
6. Chiopris G., Veronese P., Cusenza F., Procaccianti M., Perrone S., Dacco V., Colombo C., Esposito S. Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. *Microorganisms*. 2020; 8(10):1516. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516>.
7. Brizic I., Hirsl L., Britt W.J., Krmpotic A., Jonjic S. Immune response to congenital cytomegalovirus infection. *Microbes Infect.* 2018; 20(9–10):543–551. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.12.010>.
8. Guibert G., Warszawski J., Le Chenades J., Blance S., Benmebarek Y., Mandelbrot I. et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(11): 1516–1525. <https://doi.org/10.1086/598934>
9. Adachi K., Xu J., Ank B., Watts D.H., Camarca M., Mofenson L.M. et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(10):1016–1021. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001975>.
10. Frederick T., Hofmans J., Spencer L., Kramer F., Stek A., Operskalski E. et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55(6):877–884. <https://doi.org/10.1093/cid/cis535>
11. Pham A., El Mjati H., Nathan N., Kieffer F., Mitanchez D. Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal respiratory distress in an HIV-exposed uninfected newborn. *Arch. Pediatr.* 2017; 24(9):872–876. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.004>
12. Mwaanza N., Chilukutu L., Tembo J., Kabwe M., Musonda K., Kapasa M. et al. High rates of congenital cytomegalovirus infection linked with maternal HIV infection among neonatal admissions at a large referral center in sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(5):728–735. <https://doi.org/10.1093/cid/cit766>
13. Falconer O., Newell M.L., Jones C.E. The effect of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infection on infant responses to vaccines: A review. *Front Immunol.* 2018; 9:328. <https://doi.org/10.3389/fimmu>
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.03.2006 №166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 17, 2006 No. 166 «On approval of the Instructions for filling out the annual form of federal state statistical observation No. 61 «Information on the contingent of HIV patients». Available from: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_59648/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/) (in Russian).]

Статья поступила 29.03.2022

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.  
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported