



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.010>
УДК 616.9-053.13-022.6:578.825.13-053.2



Жевнеронюк И.В.¹ ✉, Лямцева А.К.¹, Костюк С.А.¹, Полуян О.С.¹, Руденкова Т.В.¹,
Козыревич М.А.^{1, 2}

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Роль вирусов семейства *Herpesviridae* в формировании внутриутробной инфекции у недоношенных детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 16.12.2021

Принята: 18.04.2022

Контакты: ira_jevner@tut.by

Резюме

Одной из ведущих медико-социальных проблем перинатологии являются внутриутробные инфекции, среди которых особое внимание уделяется инфекции, вызываемой герпес-вирусами. Герпес-вирусные инфекции обладают склонностью к тяжелому течению, часто имеют последствия и снижают качество жизни детей. Они также занимают ведущее место среди причин преждевременных родов, мертворождаемости, могут вызывать тяжелые врожденные инфекции с неврологическими нарушениями в неонатальном и постнеонатальном периоде.

Цель. Проанализировать роль герпес-вирусов, поражающих нервную систему, таких как *Herpes simplex virus types 1 и 2*, *Epsteina – Barr virus*, *Cytomegalovirus* и *Human herpesvirus type 6*, в формировании пренатальной патологии у недоношенных детей.

Материалы и методы. Нами проанализированы отечественные и зарубежные публикации о роли герпес-вирусов в поражении нервной системы при внутриутробных инфекциях у новорожденных, систематизированы вопросы диагностики герпес-вирусных инфекций в детском возрасте.

Результаты и обсуждение. Освещены механизмы передачи герпес-вирусов, поражающих нервную систему (*Herpes simplex virus types 1 и 2*, *Epsteina – Barr virus*, *Cytomegalovirus* и *Human herpesvirus type 6*), особенности патологии, вызываемой данной группой вирусов; клинические проявления; особенности патогенеза данных вирусных инфекций у недоношенных детей.

Ключевые слова: герпес-вирусы, внутриутробная инфекция, недоношенные дети

Zhauniaronak I.¹✉, Lyamtseva A.¹, Kostiuk S.¹, Poluyan O.¹, Rudenkova T.¹, Kazyrevich M.^{1,2}

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Role of Viruses of the Herpesviridae Family in the Formation of Prenatal Infection in Premature Infants

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 16.12.2021

Accepted: 18.04.2022

Contacts: ira_jevner@tut.by

Abstract

One of the leading medical and social problems of obstetrics and perinatology is intrauterine infections, among which special attention is paid to the infection caused by herpes viruses. Herpesvirus infections tend to a protracted, often severe course, which is accompanied by a decrease in the quality of life.

Purpose. To analyze the role of herpes viruses affecting the nervous system, such as: Herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein – Barr virus, Cytomegalovirus and Human herpesvirus type 6 in the formation of prenatal pathology in premature babies.

Materials and methods. We analyzed domestic and foreign publications on the role of herpesviruses in lesions of the nervous system in intrauterine infections in newborns, systematized the issues of diagnosing herpesvirus infections in childhood.

Results and discussion. The article presents the mechanisms of transmission of herpes viruses affecting the nervous system (Herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein – Barr virus, Cytomegalovirus and Human herpesvirus type 6), the features of the pathology caused by this group of viruses; clinical manifestations; features of the pathogenesis of these viral infections in premature infants.

Keywords: herpesviruses, prenatal infection, premature infants

■ ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире недоношенными рождаются 15 миллионов детей, что, по оценкам, составляет около 11% от всех родов. Преждевременно рожденные дети имеют значительное количество факторов риска по реализации инфекционных заболеваний в неонатальном периоде, связанных с функциональной незрелостью иммунной системы, возможностью повреждения кожных покровов и эпителиальных барьеров, снижением количества и функциональных возможностей нейтрофилов, моноцитов, низкой бактерицидностью фагоцитов и др. [49].

Известно, что инфекционные заболевания недоношенных новорожденных детей вызывают микроорганизмы различных видов, при этом одно из первых мест занимают герпес-вирусы, являющиеся основной причиной тяжелой инвалидности (по классу нервной системы) и высокой смертности среди детей данной группы. При этом одним из важных показателей прогноза последующего развития ребенка является срок его гестации при рождении [9]. Даже при латентных формах инфекции

у новорожденных детей в последующие 1–2 года и в более поздние сроки могут проявляться симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС) и отставания в психоэмоциональном развитии в раннем возрасте [12].

Микроорганизмы, ассоциированные с инфекциями новорожденных, могут передаваться внутриутробно (интранатальное заражение), в процессе родов (интранатальное инфицирование) или постнатально (при грудном вскармливании). В антенатальном периоде инфицирование плода может происходить трансплацентарно (гематогенно, вертикально), посредством нисходящей (через маточные трубы) или восходящей (трансамниальной) инфекции, а нарушение целостности оболочек плодного пузыря и длительный безводный период (более 12 часов) повышают вероятность заражения. При этом исход инфекции у новорожденного предопределяется его гестационным возрастом на момент инфицирования матери (чем меньше возраст, тем более выражены клинические особенности). Заражение плода происходит в результате первичной инфекции или вторичной, включающей рецидив или реактивацию латентной инфекции у матери. Первичная инфекция во время беременности представляет более серьезную угрозу для плода, нежели вторичная [3].

Однако, по мнению Barinov S. с соавторами, женщины с хроническими инфекциями представляют собой группу с особенно высоким риском развития внутриутробной инфекции при беременности [30]. Эти риски дополнительно увеличиваются в случаях, если во время беременности развивается реактивация хронических инфекций, при этом данные риски коррелируют с частотой, продолжительностью и активностью реактивации и могут приводить к хроническому иммунному стрессу [41]. Широкий спектр микробных токсинов, выделяемых микроорганизмами, приводит к активации иммунной системы и выработке провоспалительных цитокинов – IL-1, TNF и IL-6. Непрерывная стимуляция иммунной системы патогенными антигенами вызывает иммунное истощение и запускает порочный круг сохранения и реактивации микроорганизмов. Провоспалительное состояние иммунной системы во время беременности может способствовать таким осложнениям, как нарушение функции плаценты, нарушение внутриутробного развития, и провоцировать преждевременные роды (см. рисунок) [32].

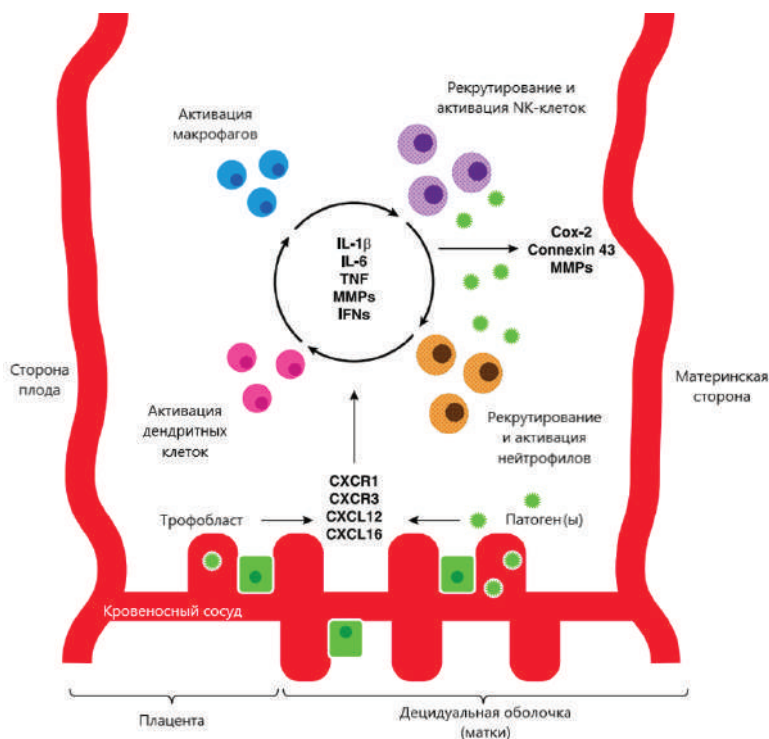
■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать роль герпес-вирусов, поражающих нервную систему, таких как Herpes simplex virus types 1 и 2, Epstein – Barr virus, Cytomegalovirus и Human herpesvirus type 6, в формировании пренатальной и перинатальной патологии у недоношенных детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы отечественные и зарубежные публикации о роли герпес-вирусов в поражении нервной системы при внутриутробных инфекциях у новорожденных, систематизированы вопросы диагностики герпес-вирусных инфекций в детском возрасте.

По данным российской литературы, внутриутробные инфекции развиваются у 27,6% детей, рожденных живыми, а внутриутробное инфицирование – у 66,6% [13]. Наиболее значимыми факторами риска реализации внутриутробной инфекции, способствующими рождению недоношенных новорожденных с перинатальным



Обзор взаимодействия между инфекцией, клетками врожденного иммунитета и иммунными медиаторами на стыке матери и плода

Примечание: врожденные иммунные клетки и трофобласты на границе раздела матери и плода устойчиво экспрессируют рецепторы врожденного иммунитета, включая TLR, и отвечают на патогены посредством продукции широкого спектра хемокинов и провоспалительных цитокинов. В свою очередь, такая среда приводит к привлечению и активации клеток врожденного иммунитета, усилению воспаления и индукции преждевременных родов [32].

Overview of the interaction between infection, innate immune cells and immune mediators at the interface between the mother and the fetus

Note: innate immune cells and trophoblasts at the mother-fetus interface stably express innate immune receptors, including TLRs, and respond to pathogens through the production of a wide range of chemokines and pro-inflammatory cytokines. In turn, such an environment leads to the attraction and activation of innate immune cells, increased inflammation and induction of preterm labor [32].

поражением ЦНС, являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, медицинские аборт в анамнезе женщины (85,2%), воспалительные заболевания репродуктивной системы (42,2%), экстрагенитальная патология (57%) [6].

Диагностика вирусных инфекций у недоношенного ребенка является чрезвычайно важной, но также и сложной задачей, учитывая, что клинические признаки и симптомы заболевания (апноэ, гипоксия, гипотония) могут возникать вторично по отношению к неинфекционным причинам (например, незаращение Боталлова протока, респираторный дистресс-синдром). Необходимо помнить, что у крайне недоношенных новорожденных внутриутробная инфекция может протекать в виде сепсиса, это нужно учитывать при ухудшении состояния в рамках оценки возможной вирусемии, и,

соответственно, клинический диагноз должен быть выставлен в кратчайшие сроки – через несколько часов после появления симптомов [47].

Классические общепринятые методы диагностики герпес-вирусной инфекции (ГВИ) включают выявление антигенов и специфических антител с помощью серологических исследований, при этом последние являются косвенным свидетельством наличия инфекционного процесса и могут указывать на его активность. Для установления этиологии, выявления стадии развития процесса необходимо использовать прямые методы микробиологической диагностики, чтобы утверждать о наличии или отсутствии герпес-вирусов или их антигенов в биологическом материале пациентов. Среди молекулярно-генетических технологий наиболее признанными являются амплификационные методы, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени [21].

ПЦР является наиболее оптимальным методом для установления этиологического фактора, постановки лабораторного диагноза ГВИ у недоношенных новорожденных и детей раннего возраста [8]. В качестве дополнительных микробиологических методов применяются: вирусологические методы обнаружения и идентификации вирусов (культуральный метод), серологическая лабораторная диагностика, молекулярно-биологические методы.

Прямой вирусологический метод показан при бессимптомном или хроническом рецидивирующем течении герпеса. Клеточную культуру получают из различной ткани человека или животных (используют органы эмбрионов). Тканевая культура является питательной основой для размножения вирусов, которое поддерживается различными питательными средами. К достоинствам метода относится его высокая специфичность и чувствительность – около 75%. Несмотря на преимущества данного метода, он не нашел широкого распространения в этиологической диагностике в практическом здравоохранении, поскольку является трудоемким, дорогостоящим и длительным по срокам выполнения. В настоящее время данный метод применяется при проведении научных исследований [15].

Алгоритм диагностики ГВИ в практическом здравоохранении включает [19]:

1. ПЦР в режиме реального времени биологического материала. Принцип работы метода заключается в обнаружении участка ДНК, соответствующего искомому возбудителю. Среди достоинств данного метода можно выделить универсальность, специфичность, высочайшую чувствительность, оперативность, определение непосредственно возбудителя.
2. Иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови. Основан на реакции «антиген – антитело», позволяет выявить вещества белковой природы. Преимущества данного метода схожи с достоинствами ПЦР-диагностики, однако можно выделить тот факт, что уровень вырабатываемых организмом антител при развитии инфекции зависит от стадии инфекционного процесса на момент проведения лабораторных исследований и иммунологической активности. Появление антител при наличии ГВИ может происходить отсроченно, спустя 2–3 недели от начала заболевания.

Диагностика ГВИ у недоношенных детей и их лечение представляет сложную задачу. Некоторые противовирусные лекарственные препараты обладают высокой токсичностью и не одобрены для терапии новорожденных детей. В связи с этим особую значимость приобретает использование современных методов лабораторной

диагностики, позволяющей верифицировать диагноз и начинать терапию на ранних стадиях заболевания [1].

Герпес-вирусы. Заболевания, обусловленные вирусами семейства Herpesviridae, называются герпес-вирусными инфекциями, характеризуются поражением кожи и слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы. После внедрения вирусы герпеса сохраняются в организме человека пожизненно, могут существовать в виде латентной инфекции, а могут реактивироваться с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы, с формированием вторичной иммунологической недостаточности [10, 15].

В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов, выделенных от человека: вирусы простого герпеса 1-го Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) и 2-го типа Herpes simplex virus type 2 (HSV-2), ветряной оспы – опоясывающего герпеса Varicella-zoster virus type 3 (VZV), вирус Эпштейна – Барр (Epsteina – Barr virus type 4 (EBV)), цитомегаловирус (Cytomegalovirus type 5 (CMV)), вирусы герпеса человека 6-го (Human herpesvirus type 6 (HHV-6)), 7-го (Human herpesvirus type 7) и 8-го типов (Human herpesvirus type 8 (HHV-8)). Семейство герпес-вирусов подразделяют на три подсемейства – α (HSV-1, HSV-2, VZV), β (CMV, HHV-6, 7), γ (EBV, HHV-8).

Семейство герпес-вирусов имеет ряд общих свойств, которые отличают их от других вирусов, патогенных для человека [17]:

1. Высокая распространенность – известно, что вирусами герпеса поражено практически 95–98% населения земного шара [5].
2. Пантропизм – поражают различные органы и системы человеческого организма: нервная система, кожа и слизистые оболочки, глаза, внутренние органы, мочеполовая система.
3. Различные механизмы передачи от человека к человеку:
 - горизонтальный путь, включая аэрозольный, контактный, половой и парентеральный пути передачи, а также от матери к плоду или новорожденному;
 - вертикальный путь: трансплацентарно, интранатально или в постнатальный период;
 - через грудное молоко – лактационный механизм передачи.
4. Способность к латентному (скрытому) состоянию и реактивации, то есть возобновление его полноценной репродукции.
5. Оппортунистические свойства – клинические проявления инфекции развиваются только в условиях иммунодефицита, вызванного различными неблагоприятными факторами (переохлаждение, хронический стресс, хирургические вмешательства и т. д.); у людей с хорошо выраженным иммунитетом (иммунокомпетентных) наблюдается бессимптомная форма инфекции.
6. Иммуносупрессивное действие, при котором вирусы осуществляют супрессию (угнетение) иммунитета хозяина, поскольку только в условиях иммунодефицита они могут обеспечивать свою эффективную репродукцию (один из основных механизмов – поражение иммунокомпетентных клеток).
7. Способность формировать полиорганные поражения.
8. Канцерогенный эффект – вирусы герпеса, вмешиваясь в структуру ДНК человека, могут выступать в роли мутагенов, в том числе и канцерогенов. Например, EBV является этиологическим фактором лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы.

Установлено неблагоприятное, а порой и фатальное влияние герпес-вирусов на течение беременности и родов, вызывающее патологию плода и новорожденных. При беременности в связи с дисбалансом в иммунной системе, сопровождающим физиологическим угнетением клеточного иммунитета, возможна диссеминация вируса как восходящим, так и гематогенным путем с поражением последа и инфицированием плода [20].

Общим свойством герпес-вирусов, особенно α -подгруппы, является частое поражение различных отделов нервной системы, т. е. данная группа вирусов нейротропна. Они сохраняются на протяжении многих лет в латентном состоянии в нервных ганглиях, а в период активации именно аксоны нервных клеток являются основными путями распространения герпетической инфекции. Вирус герпеса способен поражать центральные и периферические отделы нервной системы, при этом поражение центральной нервной системы может быть единственным признаком герпетической инфекции или являться осложнением диссеминированных форм заболевания с поражением кожи и внутренних органов (легкие, почки, печень и др.) [16, 48].

Вирус простого герпеса (HSV-1, HSV-2). Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. Несмотря на то, что новорожденный может заразиться герпетической инфекцией внутриутробно, во время родов или постнатально, в 75–80% случаев инфицирование происходит во время родов, вследствие чего развиваются тяжелые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных. От возможности пассивной передачи от матери к новорожденному антител к HSV зависит исход неонатальной герпетической инфекции, поскольку это позволяет сформировать у ребенка пассивный естественный иммунитет против данного вируса [29].

Герпетическая инфекция может иметь большой диапазон клинических проявлений: от незначительного локального до тяжелого с поражением нервной системы в виде энцефалита или распространенных системных поражений. Вирус имеет особенность к латентному и персистирующему течению [46].

Инфекции новорожденных, вызванные послеродовой передачей HSV, подразделяются на 3 группы [47]:

- диссеминированный HSV, который проявляется как тяжелая полиорганная дисфункция и имеет высокий риск смерти;
- HSV-энцефалит, который вызывает неврологические заболевания у большинства выживших;
- болезнь HSV, локализованная на коже, глазах и/или слизистой, которая приводит к значительной заболеваемости и может прогрессировать до энцефалита или диссеминированного заболевания, если не лечить.

В США летальность составляет 31% при диссеминированной форме и 6% при поражениях ЦНС, в то время как отдаленные неврологические последствия у выживших лиц встречаются в 17% и 70% соответственно [15].

Неврологические осложнения герпетической инфекции нередко являются причиной инвалидности. Спектр последствий перенесенной герпетической инфекции с поражением нервной системы включает менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, ганглионеврит, радикуломиелит, неврит, ганглионит, полирадикулоневрит и др. [16].

Большинство неонатальных инфекций HSV связано с передачей вируса от матери к новорожденному во время родов. Группа высоких факторов риска включает первичную инфекцию матери незадолго до родов, длительный разрыв околоплодных оболочек, инвазивные акушерские процедуры. Раннее выявление беременных женщин из группы риска, своевременная диагностика и лечение инфицированных новорожденных имеют большое значение для снижения заболеваемости неонатальным HSV. Тем не менее 70% всех младенцев, инфицированных HSV, рождаются от матерей, не имеющих в анамнезе инфекции, что затрудняет диагностику неонатальной инфекции HSV [47].

В ассоциации с другими возбудителями (Human papillomavirus, CMV, Chlamydiae и Mollicutes) HSV-2, возможно, играет роль в развитии неопластических процессов у человека, в частности рака шейки матки и рака предстательной железы [7].

Вирус Эпштейна – Барр (EBV). Вирус Эпштейна – Барр характеризуется тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых он длительно персистирует и может трансформировать их, вызывая формирование злокачественных опухолей – лимфомы, саркомы. Его свойства отличаются от других герпес-вирусов, известных своей «внутриклеточной» агрессивностью, он поражает клетки иммунной системы, лишая возможности выполнять их специфические функции, поэтому для него в меньшей степени характерно цитопатическое действие. Подобное свойство вируса может приводить к прогрессированию недостаточности функции иммунной системы [15, 24].

Имеется мнение, что EBV-инфекция имеет связь с различными патологическими состояниями во время беременности, в том числе с преэклампсией, мертворождением, и обусловлено это EBV-инфекцией В-лимфоцитов [38, 50, 53].

EBV может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности, оказывать влияние на состояние здоровья новорожденного, вызывая некротический гепатит, менингоэнцефалит, пневмонию, быть причиной развития тяжелых пороков развития; при этом смертность может достигать 30% [52].

EBV отвечает за развитие таких заболеваний, как инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, носоглоточная карцинома, лимфома Ходжкина. По данным Friese K., внутриутробное инфицирование EBV приводило к поражению ЦНС у новорожденных, энцефалиту и отеку головного мозга, врожденным порокам развития [23].

Вирусы герпеса человека 6-го типа (HHV-6). Человеческий герпес-вирус 6 – это β-герпес-вирус, который тесно связан с цитомегаловирусом человека. HHV-6 существует в виде двух тесно связанных вариантов, HHV-6A и HHV-6B. HHV-6A этиологически не связан с какими-либо специфическими заболеваниями; HHV-6B является возбудителем розеола, детской болезни, характеризующейся высокой температурой и легкой кожной сыпью, иногда осложняющейся судорогами или энцефалитом [27].

Хотя считается, что большинство младенцев заражаются HHV-6 через слюну бессимптомных больных, врожденная инфекция HHV-6 встречается примерно у 1% новорожденных [40]. Механизмы, ответственные за этот способ передачи, были определены недавно: 86% врожденных инфекций возникают в результате хромосомной интеграции HHV-6 (сiHHV-6), остальные 14% приобретают активную инфекцию трансплацентарно, обычно от матерей с сiHHV-6, который активировал и

продуцировал реплицирующиеся вирионы во время беременности. Значение этого вируса, а также его потенциальная неврологическая предрасположенность и способность к реактивации остаются неясными в неонатальном периоде [34].

После первичного попадания в организм HHV-6 способен длительно находиться в латентном состоянии и в условиях снижения иммунной реактивности организма может вызывать генерализованную инфекцию [14]. Дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет приобретают первичную инфекцию HHV-6 в результате потери защитных материнских антител, при этом серопревалентность HHV-6 более 80% у детей старше 2 лет; у большинства есть признаки инфекции к 12-месячному возрасту. Существует широкий спектр клинических проявлений инфекции HHV-6: бессимптомное течение заболевания; неонатальный гепатит; синдром, подобный инфекционному мононуклеозу; гемофагоцитарный синдром или вирусный миокардит, особенно в популяции лиц с ослабленным иммунитетом. Отмечено, что первичная инфекция HHV-6 связана с неврологическими заболеваниями, включая менингит и энцефалит, которые могут привести к долгосрочным неврологическим последствиям [44].

Роль вируса HHV-6 в поражении нервной системы остается областью продолжающихся исследований, особенно с учетом диапазона его проявлений от фебрильных неонатальных судорог (HHV-6В) до менингита, энцефалита и демиелинизирующих расстройств, о которых ранее сообщалось в литературе [28]. В настоящее время путь проникновения HHV-6 в ЦНС неизвестен, несмотря на его связь с широким спектром неврологических заболеваний [44].

До сих пор неясно, какую роль врожденные инфекции HHV-6 играют в перинатальном и неонатальном периоде, особенно когда речь идет о развитии нервной системы, что требует проведения научных исследований. По литературным данным, тяжелой врожденной инфекции HHV-6 не наблюдается, в отличие от врожденного CMV, часто возникающего при первичной инфекции на ранних сроках беременности. Расширение использования в практическом здравоохранении метода ПЦР в режиме реального времени для обнаружения данных вирусов в популяции новорожденных может привести к лучшему пониманию его эпидемиологической роли и особенностей его естественной циркуляции в человеческой популяции [37].

Caserta M.T. и соавторы в 2014 г. провели исследование, целью которого была оценка влияния врожденной инфекции HHV-6 на интеллектуальное и психомоторное развитие детей первого года жизни. Наблюдались 299 детей с периода новорожденности до 2,5 года. Было установлено, что врожденная инфекция HHV-6 не оказывает большого влияния на интеллектуальное развитие и может вызывать негрубую задержку психомоторных навыков [33].

Цитомегаловирус (CMV). Цитомегаловирусная инфекция относится к числу наиболее распространенных вирусных заболеваний и является классическим примером хронического инфекционного процесса, обусловленного пожизненной персистенцией вируса в организме [2].

Первичная CMV-инфекция во время беременности встречается достаточно редко – в 1–2% случаев, тем не менее она наиболее опасна с точки зрения внутриутробной передачи [18].

У абсолютного большинства новорожденных (90–95%) из числа инфицированных внутриутробная CMV-инфекция протекает бессимптомно. Таким образом, клинические проявления при рождении имеются только у 5–10% внутриутробно

инфицированных детей. Учитывая высокий тропизм CMV к центральной нервной системе, у 70–90% таких детей в дальнейшем возможны серьезные отдаленные последствия, включая развитие ДЦП, потерю слуха, нарушения зрения, задержку умственного развития. Вероятность поражения нервной системы значительно возрастает при первичной ЦМВ-инфекции у матери, особенно если вирус попадает к плоду в первом триместре беременности. Смертность при тяжелых формах заболевания составляет 30% [18, 25, 31].

Перинатальная цитомегаловирусная инфекция у недоношенных детей или детей с низкой массой тела при рождении, возникающая в результате передачи вируса с выделениями из шейки матки, грудным молоком или продуктами крови, может привести к тяжелому острому течению заболевания.

При размножении в инфицированных CMV эпителиальных клетках, лейкоцитах (макрофаги и лимфоциты) вирус оказывает выраженное цитопатическое действие, в результате чего обычные клетки превращаются в гигантские цитомегалические, достигая 25–40 мкм в диаметре за счет увеличения ядра и цитоплазмы. Вирус обладает тропизмом к клеткам слюнных желез, почек, эндотелию сосудов; хорошо проникает через плаценту, может приводить к формированию пороков развития плода или его гибели. Возбудитель вызывает заболевание только у человека, что подчеркивает его видоспецифичность. Вирус обнаруживается в моче, слюне, желудочном соке, в различных пораженных органах, ликворе, в грудном молоке, сперме, выделениях цервикального канала, лейкоцитах периферической крови [36].

Постнатальная CMV-инфекция, приобретенная после родов, которая не относится к послеродовым проявлениям антенатального или перинатального приобретенного CMV, обычно протекает бессимптомно у доношенных детей, но у недоношенных (гестационный возраст <32 недель) новорожденных и детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г) может приводить к развитию сепсиса, пневмонии, тромбоцитопении, нейтропении, гепатиту, колиту и иногда к смерти [43, 51]. Симптоматически постнатальная CMV-инфекция у недоношенных детей обычно возникает на втором или третьем месяце жизни. Связать клиническое заболевание с инфекцией CMV непросто, поскольку проявления имитируют бактериальные/грибковые или другие вирусные инфекции и по клиническим проявлениям варьируют от бессимптомной до тяжелой генерализованной формы (с развитием полиорганной недостаточности). Наиболее частые проявления CMV-инфекции: симптомы, подобные сепсису; респираторный дистресс-синдром; гепатомегалия; спленомегалия; тромбоцитопения; нейтропения; холестатическая желтуха; некротизирующий энтероколит; бронхолегочная дисплазия.

По рекомендациям Коуано S., диагноз постнатальной CMV основан на исключении врожденной CMV-инфекции и обнаружении ДНК CMV после 21 дня жизни в крови, моче, спинномозговой жидкости, слюне (полученной не менее чем через 1 час после кормления грудью, чтобы избежать ложноположительного результата) или респираторных выделениях (назофарингеальный аспират или бронхоальвеолярный лаваж) [42, 45].

Использование количественных методов оценки ДНК CMV помогает судить о форме и стадии заболевания, предсказать его исход и своевременно начать лечение. При этом очень важным является комплексное лабораторное обследование детей с признаками внутриутробной CMV-инфекции в динамике. Отрицательный

результат лабораторного обследования в первые дни жизни не исключает возможности отсроченной реализации внутриутробной CMV-инфекции в течение первого года жизни [11].

Таким образом, герпес-вирусы имеют общие признаки: наличие ДНК, сходство по морфологии, способу репродукции, размерам, способность поражать лимфоидные клетки и ткани; пантропность и персистенция в клетках различных органов и систем; клинический полиморфизм инфекционного процесса и индукции репродукции других вирусов, а также способность вызывать мутационные процессы в соматических клетках человека. В то же время вирусы достаточно отличаются друг от друга по антигенным и биологическим свойствам, способности к репродукции в определенных тканях и клетках организма, вызывая при этом различные клинко-патогенетические формы заболевания [15].

Влияние вируса простого герпеса HSV 1-го, 2-го типа и CMV на течение беременности, перинатальное инфицирование плода общепризнано. HHV-6 характеризуется низкой распространенностью среди недоношенных. В то же время значение вируса EBV в формировании акушерской патологии требует тщательного дальнейшего изучения.

Особенности патогенеза ГВИ. ГВИ в организме человека противостоит многокомпонентная система защиты, включающая [4]:

- 1) неспецифические механизмы резистентности, представлены барьерными свойствами кожи, слизистых оболочек, биологических мембран, а также системой комплемента и интерферонов;
- 2) видовой иммунитет, эффективность которого проявляется в том, что люди, как правило, не подвержены ГВИ, присущим животным (вирус ложного бешенства коров или цитомегаловирус мыши, исключение – церкопитековый вирус обезьян);
- 3) специфический иммунный ответ, возникающий после инфицирования, заболевания или искусственной иммунизации. Развитие приобретенного иммунитета связано с продукцией плазмócитами (В-лимфоцитарного происхождения) вирус-специфических антител, а также с взаимодействием Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK), а также NKT-лимфоцитов с клетками, инфицированными вирусами.

Во время беременности происходит супрессорная перестройка иммунной системы, направленная на развитие и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Важным условием является переключение иммунного ответа с Т-хелперов 1-го типа (Th1) на Т-хелперы 2-го (Th2), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10 и др. IL-10 играет ключевую роль в развитии беременности, так как ингибирует продукцию и реализацию трофобластдеструктивной активности TNF-α. Кроме того, TGF-β (трансформирующий фактор роста β), секретируемый клетками децидуальной оболочки матки, блокирует развитие Th1-опосредованных реакций и одновременно стимулирует дифференцировку ворсин ранней плаценты и цитотрофобластическую инвазию [22].

Иммунный ответ организма человека на вирус герпеса делится на две фазы:

- 1) фаза локализации вируса на ограниченной анатомической площади, которая включает приток фагоцитирующих клеток (в основном полиморфноядерных лейкоцитов), а также клеток моноцитарно-макрофагального ряда, которые поглощают и разрушают вирус простого герпеса. Активация комплемента способствует

направленному движению клеток к очагу воспаления. IFN- α и IFN- β повышают активность макрофагов и NK-лимфоцитов;

2) фаза позднего специфического воздействия.

После проникновения HSV-1 и HSV-2 инфицируют нервные окончания и перемещаются ретроградным транспортом к ядрам сенсорных ганглиев. Вирус размножается в небольшом количестве сенсорных нейронов, которые в конечном итоге разрушаются. В подавляющем большинстве инфицированных нейронов вирусный геном на протяжении всей жизни человека остается в эпизомальном состоянии. У части людей вирус реактивируется и перемещается антероградным транспортом к месту на входе или рядом с ним. Реактивация происходит под действием различных местных или системных раздражителей [26].

У инфицированных новорожденных вырабатываются IgM-антитела, специфичные для HSV, в течение первых 3 недель инфекции и быстро увеличиваются в течение первых 2–3 месяцев, обнаруживаясь в течение 1 года после заражения. Наиболее реактивными иммунодетерминантами являются поверхностные вирусные гликопротеины, особенно gB и gD.

Новорожденные, инфицированные HSV, имеют замедленный пролиферативный ответ Т-лимфоцитов по сравнению с таковыми у пожилых людей. У большинства младенцев не обнаруживается ответа Т-лимфоцитов на HSV через 2–4 недели после появления клинических симптомов. Эти отсроченные ответы могут быть связаны с прогрессированием заболевания [39].

У инфицированных новорожденных снижена продукция α -интерферона в ответ на антиген HSV по сравнению со взрослыми с первичной инфекцией HSV. Лимфоциты инфицированных младенцев также имеют пониженный ответ на образование α -интерферона [10, 52].

Неэффективность противогерпетического иммунитета обусловлена тем, что вирус в ганглиях сохраняется не в виде интактных частиц, а в форме субвирусных структур – ДНК-19 белкового комплекса.

Особенности противогерпетического иммунитета: нестерильный (вирус не элиминируется из организма); типоспецифический (против соответствующего типа вируса); частично перекрестный.

О неэффективности гуморального иммунитета свидетельствуют рецидивы герпеса на фоне высоких титров противогерпетических антител [4].

Репликация CMV наиболее заметна в клетках железистого происхождения, особенно в слюнных железах и почках. В результате большое количество вируса может выделяться через слюну и мочу. Репликативный цикл CMV в этих органах более продолжительный, чем у других герпес-вирусов, и дает характерные многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями (цитомегалы). Также могут присутствовать внутрицитоплазматические включения, но их труднее продемонстрировать. Эти гигантские клетки могут быть обнаружены в околоушной железе, и аналогичные клетки могут выделяться с мочой [35].

EBV активирует клеточный и гуморальный иммунитет, но основная роль в элиминации вируса принадлежит клеточному иммунитету, в особенности CD4 Th, NK, CTL. Иммунный ответ при инфицировании EBV может быть сформирован из нескольких этапов: на 1-м этапе иммунного ответа увеличивается активность NK, синтез IFN I типа, основного противовирусного медиатора врожденного иммунитета, обладающего

прямым внутриклеточным противовирусным действием и необходимого для дифференцировки Т-лимфоцитов. При низком уровне продукции IFN- γ НК-клетками не происходит выраженной индукции Th1-ответа, но индуцируется ответ CTL и продолжается стимуляция НК-клеточной цитотоксичности, что является эффективным при противовирусной защите. На 1-м этапе иммунного ответа EBV взаимодействует с секреторным иммуноглобулином А (IgA), который нарушает начальный этап вирусной адсорбции и способствует элиминации вируса из межклеточного пространства. Следующий этап иммунного ответа при инфицировании EBV предусматривает контроль пролиферации EBV-инфицированных В-лимфоцитов, осуществляемый Т-регуляторными лимфоцитами, НК, неспецифическими CTL и IFN- γ . Затем появляются CTL, рестриктированные по HLA; они распознают антигены на клеточной поверхности В-лимфоцитов в комплексе с молекулами HLA I, разрушают пораженные клетки и продуцируют цитокины [22].

Латентное атипичное течение вирусных инфекций может вызывать постоянную активацию иммунной системы и в конечном итоге потерю адаптивной способности иммунной системы, а также подавление Т- (Т-клеточная лимфопения) и В-клеточного иммунитета. Это создает благоприятные условия для развития послеродовых инфекционных осложнений [30].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриутробные инфекции остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и являются одной из причин невынашивания беременности и рождения детей с низкой массой тела. Состояние недоношенности ассоциируется с сочетанным поражением ЦНС, бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Передача инфекции может происходить пренатально, перинатально и постнатально, при этом наиболее распространенные факторы риска возникают во время трансплацентарного переноса организмов. Признаки инфекции могут быть выявлены при рождении, в период новорожденности, а последствия в виде неврологических нарушений могут обнаруживаться не только в первый год жизни младенца, но и спустя много лет.

Особое значение среди герпес-вирусов в период беременности имеют HSV 1-го и 2-го типов и CMV. Они могут вызывать тяжелые врожденные инфекции с неврологическими нарушениями в постнатальном и младенческом периоде. HHV-6 характеризуется низкой распространенностью среди недоношенных. В то же время значение вируса EBV в формировании акушерской патологии требует тщательного дальнейшего изучения.

Патогенез герпес-вирусных инфекций сложен и многообразен. В его основе лежат изменения основных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Для повышения эффективности диагностики внутриутробных инфекций у новорожденного необходимо исследовать методом ПЦР максимально возможное число проб различных биологических сред организма (кровь, ликвор, моча, мазок из ротоглотки и др.) в первые дни жизни ребенка.

Изучение герпес-вирусных инфекций и их взаимосвязи с иммунной системой позволит совершенствовать раннюю диагностику и прогнозировать исходы неврологического развития, поскольку нарушения в центральной нервной системе могут продолжаться отсроченно, иметь зависимость от функциональной активности иммунной системы и срока гестации ребенка при рождении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adieva A., Gadzhieva Z., Pavlova M. Dynamics of herpesvirus infection markers in preterm infants in intensive care units. *Pediatrics*. 2008;87(3):134–140. (in Russian)
2. Artemchik T., Germanenko I., Kletsii S. Role of cytomegalovirus infection in the structure of causes of death // *Reproductive health: theses of the IX Congress of Obstetricians, Gynecologists and Neonatologists of the Republic of Belarus "Innovations in obstetrics, gynecology and neonatology"*, Minsk, November 15–16, 2012. Pp. 476–478. (in Russian)
3. Boboshko M., Vikhnina S., Savenko I. Intrauterine infections as a risk factor in the development of sensorineural hearing loss. *Annals of Otorhinolaryngology*. 2016;81(2):82–87. (in Russian)
4. Vikulov G. Immunological aspects of herpes viral infections. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(5):104–116. (in Russian)
5. Vikulov G. Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology and medical and social significance. *Epidemiology and infectious diseases*. 2014;3:35–40. (in Russian)
6. Guliev N. Impact of herpesvirus infections on the central nervous system of premature infants. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2012;23(5):502–504.
7. Dolgikh T., Gashina E. Clinical and laboratory aspects of herpes simplex virus type 2 infection in infants during the first year of life. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. 2003;3:14–18. (in Russian)
8. Evsegneeva Zh. Development and application of PCR-technology for molecular genetic diagnosis of herpesviruses: avtoref. kand. biol. nauk. Moscow, 2012:27. (in Russian)
9. Zhevneronok I., Shal'kevich L., Lun' A. Current views on the mechanisms of periventricular leukomalacia formation in premature infants. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2020;10(3):350–356. (in Russian)
10. Isakov V., Arkhipova E., Isakov D. *Human herpesvirus infections: a guide for physicians*. SPb.: SpetsLit, 2013:670. (in Russian)
11. Karan' L. Cytomegalovirus infection in children Almaty. *Molecular diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation*. Moscow, 2017;1:396. (in Russian)
12. Kushch A. Efficacy of treatment with recombinant interferon-2 (Viferon®) of premature infants with severe intrauterine infections. *Pediatric infections*. 2009;8(3):40–44. (in Russian)
13. Malygina O., Bazhukova T. Features of the microflora of the main biotopes in preterm infants with very low and extremely low birth weight against intrauterine infection. *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation*. Moscow, 2017;1:399–400.
14. Melëkhina E., Muzyka A. Current views on infection caused by human herpes virus type 6. *Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):13–19. (in Russian)
15. Mikhalevich I., Kostyuk S., Ismail M. *Reproductive health of women with STI*. Minsk, 2008:360. (in Russian)
16. Mozolevskii Yu., Solokha O., Grinyuk V. Chronic herpetic polygangliradiculitis. *Medical alphabet*. 2018;1(1):23–25.
17. Nazaryan R., Fomenko Yu. Herpesviruses. Part 1. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2020;5(6):299–307. (in Russian)
18. Naumenko N. Prevalence of cytomegalovirus infection among pregnant women in Moscow. *Molecular diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation*. Moscow, 2017;1:406–408. (in Russian)
19. Ovsyannikova E. Diagnostic algorithm for herpesvirus infections. *Children's medicine of the North-West*. 2018;7(1):236. (in Russian)
20. Orlova K. Genodiagnostics of herpes infections in women with reproductive disorders. *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of IX All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation*. Moscow, 2017;1:388–389. (in Russian)
21. Ostrovskaya O. Experience of using polymerase chain reaction to diagnose lethal infections in low-birth-weight infants. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015;28:53–58. (in Russian)
22. Savchenko T., Aleshkin V., Agaeva M., Shmarina G. Pregnancy and infection with Epstein-Barr virus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;5:22–27. (in Russian)
23. Frize K., Kakhe' V. *Infectious diseases of pregnant women and newborns*. Moscow, 2003:424. (in Russian)
24. Chernysheva O., Yulish E., Ivanova L. Patterns of changes in infant health, immune and cytokine status against the background of different courses of infection with Epstein-Barr virus. *Medical practice*. 2007;5(1):24–28. (in Russian)
25. Yurlova O. Peculiarities of the course of manifest forms of congenital enterovirus and cytomegalovirus infection. *Molecular diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation*. Moscow, 2017;1:408–409.
26. Adams Waldorf K.M., McAdams R.M. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013;146(5):151–162. Available at: <https://doi.org/10.1530/rep-13-0232>
27. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28(2):313–335. Available at: <https://doi.org/10.1128/cmr.00122-14>
28. Ansari A., Li S., Abzug M.J., Weinberg A. Human herpesviruses 6 and 7 and central nervous system infection in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10:1450–1454. doi: 10.3201/eid1008.030788.
29. Avgil M., Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):436–445. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.11.014.
30. Barinov S., Tirskaia Y., Kadsyna T. Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020;1–6. doi: 10.1080/14767058.2020.1781810
31. Buxmann H., Hamprecht K., Meyer-Wittkopf M., Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017;114(4):45–52. Available at: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0045>
32. Cappelletti M., Della Bella S., Ferrazzi E. Inflammation and preterm birth. *J. Leukoc. Biol.* 2016;99(1):67–78. doi: 10.1189/jlb.3MR0615-272RR
33. Caserta M.T. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics*. 2014;134(6):1111–1118. Available at: <https://doi.org/10.1051/medsci/20173308014>
34. Clark D.A. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(4):333–339. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.022>
35. Curcio A.M., Shekhawat P., Reynolds A.S., Thakur K.T. Neurologic infections during pregnancy. *Handb. Clin. Neurol.* 2020;172:79–104. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64240-0.00005-2>
36. Del Pizzo J. Focus on diagnosis: congenital infections (TORCH). *Pediatr. Rev.* 2011;32(12):537–42. Available at: <https://doi.org/10.1542/pir.32.12.537>

37. Eliassen E., Hemond C.C., Santoro J.D. HHV-6-Associated Neurological Disease in Children: Epidemiologic, Clinical, Diagnostic, and Treatment Considerations. *Pediatr. Neurol.* 2020;105:10–20.
38. Elliott S.E., Parchim N.F., Kellems R.E. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin. Immunol.* 2016;168:64–71.
39. Embree J.E., AN Fattah N.I. Infections in the newborn. *From avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn. 7th ed.* Philadelphia, 2015;44:930–981.
40. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *The Journal of Pediatrics.* 2004;145(4):472–477.
41. Helmo F.R., Alves E.A.R., Moreira R.A.A. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1227–1233.
42. Kadambari S., Whittaker E., Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(3):334–339. Available at: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317650>
43. Kelly M.S., Benjamin D.K., Puopolo K.M. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary dysplasia. *JAMA Pediatr.* 2015;169:e153785. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3785
44. Kim F., Reichman V., Hooven T.A. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review. *Clinical Medicine Insights Case Rep.* 2020;13:1–6. doi: 10.1177/1179547620912952
45. Koyano S., Inoue N., Nagamori T. Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):182. Available at: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302230>
46. Kylat R.I., Addams J., Sobonya R.E. Fatal Disseminated Herpes Simplex in a very premature neonate. *Autops. Case Rep.* 2018;8(4):1–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2018.050>
47. O'Riordan D.P., Golden W.C., Aucott S.W. Herpes simplex virus infections in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;118(6):1612–1620.
48. Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2017;127(5):1591–1599. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI87490>
49. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y. Viral infections during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;73(3):199–213. Available at: <https://doi.org/10.1111/aji.12355>
50. Tomai X.H. Stillbirth following severe symmetric fetal growth restriction due to reactivation of Epstein – Barr virus infection in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011;37:1877–1882.
51. Turner K.M., Lee H.C., Boppana S.B. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2014;133:609–615. doi: 10.1542/peds.2013-2217
52. Whitley R., Arvin A., Campadelli-Fiume G. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge, 2007:1408.
53. Zhu P., Chen Y.J., Hao J.H. Maternal depressive symptoms related to Epstein-Barr virus reactivation in late pregnancy. *Scient. Rep.* 2013;3:3096. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep03096>