

Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций

^{1,2} В. В. Косенчук, ¹ Т. Н. Рыбалкина, ^{1,2} Р. Е. Бошнян, ¹ Н. В. Каражас, ¹ М. Н. Корниенко, ¹ П. А. Веселовский, ¹ М. Ю. Лысенкова, ³ М. С. Савенкова, ² М. Ю. Иванова

¹ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва,

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва,

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В исследовании показана высокая выявляемость маркеров герпесвирусных (ГВ) инфекций среди матерей — от 71% до 98% ВПГ, ВЭБ и ЦМВ и от 29% до 58% ВГЧ-6. Наиболее частым этиологическим агентом внутриутробных инфекций среди ГВ остается ВПГ — маркеры активной инфекции, вызванной этим вирусом, были обнаружены у 28,3%. При установлении источника инфекции, на примере 4 из 10 случаев активной инфекции ВГЧ-6, представлена трудность его определения при отсутствии данных в ранние сроки беременности. Маркеры активной пневмоцистной инфекции выявляли только у матерей: в группе с детьми в возрасте до 21 дня включительно — в 21—27% случаев, с детьми в возрасте от 22 до 28 дней — в 15—21%. Помимо неспецифической полиорганной недостаточности при ВУИ (26,3%) наблюдались и поражения только одной системы органов: чаще диагностировали гипоксическо-геморрагические поражения центральной нервной системы — 17%, а также или менингит и/или энцефалит, или гепатит, или пневмонию, или нарушения гемопоэза, или сыпь. У 17,5% детей из группы сравнения, т.е. без каких-либо клинических проявлений внутриутробных инфекций, были обнаружены маркеры активных герпесвирусных инфекций.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, оппортунистические инфекции, патология беременности, герпесвирусы, пневмоцисты

The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections

^{1,2} V. V. Kosenchuk, ¹ T. N. Rybalkina, ^{1,2} R. E. Boshyan, ¹ N. V. Karazhas, ¹ M. N. Kornienko,

¹ P. A. Veselovsky, ¹ M. Yu. Lysenkova, ³ M. S. Savenkova, ² M. Yu. Ivanova

¹ N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

The study showed a high prevalence of markers of herpesvirus infections among mothers — from 71% to 98% of HSV, EBV and CMV infections and from 29% to 58% of HHV-6 infection. HSV remains the most common etiological agent of intrauterine infections among herpesviruses — markers of active infection caused by this virus were found in 28.3% samples. The difficulty of determining the source of infection in the absence of data in the early stages of pregnancy is presented on 4 out of 10 cases of active HHV-6 infection. Markers of active pneumocystic infection were detected only in mothers: in the group with children under the age of 21 days — in 21—27% of cases, with children aged 22 to 28 days — in 15—21%. In addition to non-specific multiple organ failure during intrauterine infections (26.3%), only one organ system was observed: hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system were diagnosed more often — 17%, as well as meningitis/encephalitis, or hepatitis, or pneumonia, or disorders of hematopoiesis, or rash. In 17.5% of children from the comparison group, i.e. without any clinical manifestations of intrauterine infections, markers of active herpes virus infections were detected.

Keywords: intrauterine infections, opportunistic infections, pathology of pregnancy, herpesviruses, pneumocystis

Для цитирования: В. В. Косенчук, Т. Н. Рыбалкина, Р. Е. Бошнян, Н. В. Каражас, М. Н. Корниенко, П. А. Веселовский, М. Ю. Лысенкова, М. С. Савенкова, М. Ю. Иванова. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций. Детские инфекции. 2019; 18(3):17-24 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24>

For citation: V. V. Kosenchuk, T. N. Rybalkina, R. E. Boshyan, N. V. Karazhas, M. N. Kornienko, P. A. Veselovsky, M. Yu. Lysenkova, M. S. Savenkova, M. Yu. Ivanova. The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):17-24 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24>

Контактная информация: Косенчук Валерий Владиславович (Valeriy Kosenchuk), лаб.-иссл. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology; Moscow, Russia; ryk357@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4670-7151>

Внутриутробные инфекции (ВУИ) остаются актуальной проблемой педиатрии и неонатологии: они занимают третье место в структуре заболеваемости новорожденных и перинатальной смертности после дыхательных расстройств и врожденных пороков развития. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВУИ [1, 2]. Этиологическими агентами ВУИ могут быть различные возбудители, а клиническая симптоматика не включает патогномичные признаки: возможны задержка внутриутробного развития (ЗВУР), дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, неврологические нарушения, сыпь, желтуха, гепатоспленомегалия и др. В дальнейшем осложнения ВУИ могут привести к ранней инвалидизации детей.

В настоящее время все более актуальными причинами ВУИ становятся возбудители оппортунистических инфекций (ОИ), среди которых преобладают герпесвирусы (ГВ). Антитела к вирусам простого герпеса (ВПГ) 1-го

и 2-го типа присутствуют у 10% детей в возрасте до 4 лет жизни и практически у 90% взрослого населения планеты [3], к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) — также до 90%, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) — от 50 до 80% [4]. Для ГВ характерна длительная персистенция в организме в латентной форме, осложняющаяся манифестацией инфекционного процесса у иммунокомпрометированных лиц, в т. ч. при физиологической иммуносупрессии у беременных, что является одним из ключевых факторов риска ВУИ.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) плода и новорожденного способны приводить к необратимым повреждениям внутренних органов [5, 6]. Наиболее изучены инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, которые были включены в комплекс TORCH-инфекций. ЦМВ обладает тропизмом к лимфоидной ткани, органам зрения и слуха, у новорожденных с ЦМВ-инфекцией (ЦМВИ) развиваются хориоретинит,

Таблица 1. Интерпретация результатов комплексной лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций (у матерей)
Table 1. Interpretation of the results of a complex laboratory diagnostics of herpesvirus infections (in mothers)

Стадии развития заболевания			Маркеры инфекции и методы исследования						
			IgM (ИФА)	IgG, индекс avidности (ИФА)	Поздние антигены (НРИФ)	Ранние антигены (БКМ)	Репродукция вируса (БКМ)	ДНК (ПЦР)	
Нет встречи с возбудителем			—	—	—	—	—	—	
Активная инфекция	Острая первичная инфекция	Первичная очень ранняя инфекция (вирусемия)	—	—	—	+	+	+	
		Ранняя инфекция	+	—	—	+	—	+	
			+	+ (в титре ниже диагностического, низкоавидные антитела)		—	+	—	+
			+	+ (начальные диагностические титры, низкоавидных антител)		—	+ /—	— / +	+
		Разгар	+	+ (в титре выше диагностического, низкоавидные антитела)		+	—	+	+
	Конец	+ /—	+ (в диагностической сероконверсии, низкоавидные антитела)		+ /—	—	+ /—	+ /—	
	Реактивация	Начало	+ /—	+ (диагностические титры, высокоавидных антител)		— / +	+ /—	— / +	+
		Разгар	—	+ (в титре, превышающем диагностическую сероконверсию, высокоавидные антитела)		+	—	+	+
Реконвалесценция (завершение острой инфекции или стадии реактивации)			—	+ (высокоавидные антитела в диагностической сероконверсии)		—	—	—	
Латентная инфекция	Инфицирование без развития заболевания		—	+ (в титре ниже диагностического, высокоавидные антитела)		—	—	—	
	Давно перенесенная инфекция		—	+ (в титре выше диагностического, но не превышающем диагностическую сероконверсию, высокоавидные антитела)		—	—	—	
	Носительство		—	—	+	—	+ /—	+	
						(в слюне, моче, мокроте)	(в слюне, моче, мокроте)	(в слюне, моче, мокроте)	

увейт, атрофия зрительных и слуховых нервов, снижение иммунологической реактивности и др. [7]. ВУИ, вызванная ВПГ, характеризуется мультиорганным поражением (кардиомиопатия, врожденная пневмония, гепатит и др.) и неврологическими расстройствами (герпетический энцефалит, вентрикуломегалия и др.) [8, 9].

Неясна роль других ГВ при ВУИ: вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 6 и 7 типов (ВГЧ-6, -7) — мало изучена их распространенность у беременных, детей разного возраста, их клиническое значение, не разработаны рекомендации по ведению ВЭБ-инфекции (за исключением инфекционного мононуклеоза) и ВГЧ-6-инфекции (ВГЧИ-6). ВЭБИ у новорожденных может приводить к поражению различных органов и патологической иммуносупрессии [10]. ВГЧИ-6 сопровождается неспецифическими симптомами, но в даль-

нейшем при воздействии неблагоприятных факторов возможна ее реактивация с развитием внезапной экзантемы, лихорадки неясного генеза, синдрома хронической усталости, иммунной нейтропении, также была выявлена взаимосвязь между ВГЧ-6 и рассеянным склерозом [11, 12]. ГВИ на ранних сроках гестации могут привести к врожденным порокам развития, фетоплацентарной недостаточности с ЗВУР, причем более тяжелые формы характерны для микст-инфекции [13].

Не менее актуальны и другие возбудители оппортунистических инфекций: был описан случай врожденного генерализованного пневмоцистоза, сопровождавшийся врожденной пневмонией с интерстициальным фибрированием легких и врожденным пороком сердца, причем пневмоцисты были обнаружены практически во

Таблица 2. Выявление различных стадий герпесвирусных инфекций у матерей
Table 2. Prevalence of different stages of herpes virus infections in mothers

Матери и число обследованных/ Mothers and the number of examined	Инфекция/ Infection	Стадии заболевания/Stages of disease										Итого с маркерами ГВИ/ Total with infection markers	
		Активная/Active						Реконвалесценция/Reconvalescence		Латентная/Latent			
		Острая/Acute		Реактивация/Reactivation		Итого/Total							
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Детей в возрасте до 21 дня/ Of children under 21 days n = 52	ВПГ/HSV	2	3,8	16	30,8	18	34,6	19	36,5	14	26,9	51	98,1
	ВЭБ/EBV	1	1,9	10	19,2	11	21,2	3	5,8	34	65,4	48	92,3
	ЦМВ/CMV	2	3,8	9	17,3	11	21,2	8	15,4	27	51,9	46	88,5
	ВГЧ-6/HHV-6	1	1,9	7	13,5	8	15,4	1	1,9	17	32,7	26	50,0
Детей в возрасте от 22 до 28 дней/ Of children aged 22 to 28 days n = 21	ВПГ/HSV	1	4,8	2	9,5	3	14,3	10	47,6	7	33,3	20	95,2
	ВЭБ/EBV	0	0,0	2	9,5	2	9,5	5	23,8	9	42,9	16	76,2
	ЦМВ/CMV	0	0,0	2	9,5	2	9,5	1	4,8	12	57,1	15	71,4
	ВГЧ-6/HHV-6	1	4,8	0	0,0	1	4,8	0	0,0	5	23,8	6	28,6
Детей группы сравнения/ Of children of comparison group n = 40	ВПГ/HSV	0	0,0	5	12,5	5	12,5	12	30,0	18	45,0	35	87,5
	ВЭБ/EBV	1	2,5	2	5,0	3	7,5	6	15,0	27	67,5	36	90,0
	ЦМВ/CMV	2	5,0	2	5,0	4	10,0	1	2,5	28	70,0	33	82,5
	ВГЧ-6/HHV-6	2	5,0	2	5,0	4	10,0	3	7,5	17	42,5	23	57,5

всех тканях погибшего новорожденного [14]. Стоит отметить, что пневмоцистная инфекция матери, осложненная дыхательной недостаточностью, может привести к нарастающей гипоксии плода и ЗВУР [15].

Цель исследования — изучить роль возбудителей оппортунистических возбудителей как этиологических агентов внутриутробных инфекций, распространенность их среди новорожденных и их матерей, определить ведущие клинические проявления при этих инфекциях.

Материалы и методы исследования

На маркеры ОИ были обследованы 115 новорожденных и 113 их матерей из ДГКБ Св. Владимира и НПЦ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Исследование являлось проспективным обсервационным когортным. Исследуемые пары мать-дети были разделены на 3 группы по возрасту новорожденных: до 21 дня включительно (53 новорожденных и 52 их матери), от 22 до 28 дней (22 новорожденных и 21 их мать) и дети от 1 до 14 дней (40 пар мать-дети) — группа сравнения. В критерии включения в первую группу помимо возраста новорожденных до 21 дня входил диагноз ВУИ. Во вторую группу: от 22 до 28 дней, установленный ранее диагноз ВУИ без лабораторного подтверждения. Данная группа детей была выделена в связи с тем, что после третьей недели жизни не представляется возможным дифференцировать внутриутробное инфицирование от постнатального [16]. В группу сравнения вошли дети с отсутствием каких-либо клинических признаков внутриутробной инфекции. Возраст всех обследованных матерей составлял от 19 до 42 лет.

Критерий невключения в любую группу — наличие в паре других инфекционных заболеваний, передающихся ante- и интранатально: токсоплазмоз, краснуха, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез.

На маркеры ГВИ — ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 и пневмоцистоза были исследованы сыворотки и клетки крови новорожденных и их матерей комплексом следующих методов: иммуноферментный анализ (ИФА), непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ), быстрый культуральный метод (БКМ). Методом ИФА в сыворотках крови определяли антитела класса IgM и IgG к указанным возбудителям (наборы реагентов «Вектор-Бест», РФ), за исключением IgM к ВГЧ-6 (методом НРИФ, набор реагентов «Euroimmun AG», Германия) и IgM и IgG к пневмоцистам (наборы реагентов «ПневмоцистоСтрип», МедГамал ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Детекцию ГВ и их антигенов в клетках крови проводили, используя НРИФ; применяя БКМ, который считается «золотым стандартом» диагностики данных инфекций, в клеточных культурах Vero и M-19 выявляли репродукцию ВПГ и ВЭБ или ранние антигены ЦМВ и ВГЧ-6. Стадии ГВИ у матерей устанавливали по критериям (табл. 1), разработанным Каражас Н.В. с соавторами [17]. У новорожденных диагностировали активную инфекцию по следующим маркерам: общие антигены вирусов в клетках крови, ранние антигены или репродукция вируса в культуре клеток, специфические IgM в сыворотке крови. Другие стадии ГВИ без вышеперечисленных маркеров дифференцировать не

Таблица 3. Выявление различных маркеров герпесвирусных инфекций у детей
Table 3. Prevalence of different markers of herpesvirus infections among newborns

Группы и число обследованных/ Groups and the number of examined	Инфекция/ Infection	Наличие маркеров/ Presence of markers			
		Активной инфекции/ Of active infection		Только материнские антитела/ Only maternal antibodies	
		n	%	n	%
Новорожденные до 21 дня/ Newborns under 21 days n = 53	ВПГ/HSV	15	28,3	37	69,8
	ВЭБ/EBV	6	11,3	41	77,4
	ЦМВ/CMV	12	22,6	35	66,0
	ВГЧ-6/HHV-6	9	17,0	15	28,3
Новорожденные от 22 до 28 дней/ Newborns aged 22 to 28 days n = 22	ВПГ/HSV	3	13,6	18	81,8
	ВЭБ/EBV	4	18,2	14	63,6
	ЦМВ/CMV	1	4,5	17	77,3
	ВГЧ-6/HHV-6	2	9,1	2	9,1
Группа сравнения/ Comparison group n = 40	ВПГ/HSV	2	5,0	33	82,5
	ВЭБ/EBV	3	7,5	33	82,5
	ЦМВ/CMV	4	10,0	28	70,0
	ВГЧ-6/HHV-6	2	5,0	23	57,5

представлялось возможным, т.к. в крови у новорожденных циркулируют преимущественно материнские IgG.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в MS Excel с использованием критерия χ^2 Пирсона, критерия Стьюдента и оценки доверительных интервалов.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных матерей показана высокая выявляемость маркеров ГВИ во всех группах (табл. 2) — от 71% до 98% ВПГ, ВЭБ и ЦМВ и от 29% до 58% ВГЧ-6. Наиболее частой причиной ВУИ среди герпесвирусов остается ВПГ: маркеры активной инфекции, вызванной этим вирусом были выявлены у 28,3% детей в возрасте до 21 дня жизни (табл. 3), в группе сравнения частота этих маркеров на 23,2% меньше и не превышала 5,0% ($p < 0,001$). Схожая картина выявлена у матерей: маркеры острой ВПГИ — у 3,8%, реактивации — у 30,8%, в группе сравнения частота выявления на 22,1% реже, диагностировали только реактивацию герпетической инфекции ($p < 0,001$). Внутриутробная инфекция была обусловлена маркерами активной ЦМВИ в 22,6% случаев, ВГЧИ-6 — в 17% случаев, ВЭБИ — в 11,3% случаев. У матерей этих детей активные ВЭБИ и ЦМВИ были обнаружены в 21,2% случаев, ВГЧИ-6 — в 15,4%. Стоит отметить, что маркеры реактивации ВЭБИ в группе матерей с детьми в возрасте до 21 дня определяли на 14,2% чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Различия по другим ГВИ между группами у детей и их матерей статистически незначимы. Также в группе срав-

нения в 100% случаев из 23 пар материнские антитела IgG к ВГЧ-6 были переданы плоду.

В группе новорожденных до 21 дня жизни все активные инфекции, вызванные ВПГ в 15 случаях, ВЭБ в 3 и ЦМВ в 11 случаях, развились в результате внутриутробной передачи возбудителей от матери (табл. 4) — у матерей выявляли маркеры реконвалесценции или активных ГВИ с большими титрами IgG, чем у их новорожденных детей, что свидетельствовало о давности инфицирования. Только в одной паре ВУИ была вызвана ВПГ-2 — у новорожденного (24-х суток жизни) определяли антитела IgM, а также IgG в титре ниже диагностического к ВПГ-2, к ВПГ-1 антитела отсутствовали, при этом у матери были выявлены IgM к ВПГ-2, IgG в титре ниже диагностического и к ВПГ-2, и к ВПГ-1. В другой паре у матери была диагностирована ВПГИ в стадии реактивации, ЦМВИ в стадии реконвалесценции и латентные ВЭБИ и ВГЧИ-6, в то время как у новорожденного (9-ти суток жизни) выявлены материнские антитела к ВЭБ, ВГЧ-6, к ВПГ-1 — выше диагностического титра и активная ЦМВИ (общие антигены в клетках крови, ранние антигены в культуре клеток). На фоне предшествующей ЦМВИ у матери могла возникнуть иммуносупрессия, что вызвало реактивацию ВПГИ, при этом произошла внутриутробная передача плоду только ЦМВ. Это свидетельствует о том, что у беременных с активной инфекцией, вызванной одним из герпесвирусов, необходимо в дальнейшем комплексно оценивать маркеры всех ГВИ.

В той же группе (дети до 21 дня жизни) в 6 парах наиболее вероятным источником ВГЧ-6 была мать, т.к. у

Таблица 4. Распределение активных ГВИ детей по вероятному источнику инфицирования
Table 4. Distribution of active herpesvirus infection by probable source of infection

Вероятный источник инфицирования/ Probable source of infection	Контингент обследованных/ Contingent of the examined	ВПГ/ HSV	ВЭБ/ EBV	ЦМВ/ CMV	ВГЧ-6/ HHV-6	Итого/ Total
		n	n	n	n	n
Вероятная внутриутробная передача/ Probable intrauterine transmission	До 21 дня/ Under 21 days	15	3	11	6	35
	Группа сравнения/ Comparison group	1	2	2	1	6
Маркеры активной ГВИ и у матери, и у ребенка/ Markers of active infection in both mother and child	От 22 до 28 дней/ Aged 22 to 28 days	2	3	1	1	7
	До 21 дня/ Under 21 days	0	0	0	3	3
Источник инфицирования не установлен/ Source of infection hasn't been established	От 22 до 28 дней/ Aged 22 to 28 days	0	0	0	1	1
	Группа сравнения/ Comparison group	1	1	0	0	2
Маркеры активной ГВИ только у матери/ Markers of active infection only in mother	До 21 дня/ Under 21 days	5	4	2	1	12
	От 22 до 28 дней/ Aged 22 to 28 days	1	1	0	0	2
	Группа сравнения/ Comparison group	2	2	2	0	6

детей на момент обследования были обнаружены антигены вируса, в т.ч. ранние в культуре клеток. В других 4 парах у новорожденных в возрасте 3, 7, 16 и 27 суток жизни источник инфицирования ВГЧ-6 установлен не был: в 3 случаях у детей — острая ВГЧИ-6 с положительным результатом на IgM, в 1 случае (16-ти суток жизни) — обнаружен только антиген в клетках крови, а антитела класса IgM не выявлены. При этом у их матерей имела место латентная ВГЧИ-6 (низкие титры IgG при отсутствии каких-либо других маркеров инфекции). Возможно, мать перенесла активную инфекцию в I или во II триместрах беременности, во время которой возбудитель был передан плоду, что явилось причиной продукции IgM у 3-х и 7-ми-суточных новорожденных. Подобная ситуация была обнаружена также в одной паре из группы сравнения: у ребенка без каких-либо симптомов были обнаружены активные инфекции ВПГ и ВЭБ (общие антигены в клетках крови и репродукция вирусов в культуре клеток), а титр IgG к этим вирусам значительно превосходил материнские (у матери IgG были ниже диагностического). Исследование на маркеры ВЭБ и ВГЧ-6 в пренатальный скрининг не входит, в связи с чем выявить при стертой клинической картине и вовремя назначить терапию не представлялось возможным. Дети в возрасте 16 и 27 суток, вероятно, были инфицированы от окружающих: близких родственников, возможно — от медперсонала. При постановке ИФА нельзя исключать возможность неспецифического реагирования тест-систем, в т.ч. в результате поликлональной стимуляции иммунной системы обследуемого другим возбудителем.

В группе детей от 22 до 28 дней жизни было зарегистрировано 7 активных ГВИ, но точно источник заражения определить нельзя: они могли быть инфицированы

как от медперсонала и близких родственников, так и внутриутробно — это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики ВУИ.

В группе практически здоровых в 6 случаях были диагностированы ГВИ у новорожденных и наиболее вероятным источником инфицирования были их матери. Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие клинической картины к таким парам мать-дети должны быть применены соответствующие меры по лечению как ребенка, так и матери для предотвращения последующих осложнений ГВИ.

Среди обследованных пар также были выявлены матери с активными ГВИ, у детей которых были обнаружены только материнские IgG: 12 в группе с детьми до 21 дня жизни, 2 в группе с детьми от 22 до 28 дней жизни и 6 — в группе сравнения. У одной из матерей присутствовали маркеры активных ГВИ (ВПГ, ЦМВ и ВГЧ-6), свидетельствующие о наличии активности заболевания, в то время как у ее ребенка (10-ти суток жизни) — только материнские IgG. Новорожденные в подобных парах находятся в группе риска, так как мать может стать источником ГВ при кормлении или контактной передаче вируса — соответственно, в аналогичных парах должны осуществляться лечебно-профилактические мероприятия.

Во всех обследованных группах у матерей преобладали смешанные ГВИ, что является типичным для данных инфекций в связи с их высокой распространенностью среди населения (рис. 1). Во всех группах преобладали инфекции, обусловленные 3 герпесвирусами, преобладавало сочетание ВПГ, ВЭБ и ЦМВ, статистически значимых различий между группами выявлено не было. Среди ассоциаций 2 герпесвирусов не обнаружено микст-инфекций ВПГ с ВГЧ-6, ЦМВ с ВГЧ-6. Выявляемость других сочетаний была примерно одинакова.

Таблица 5. Ведущие клинические проявления при герпесвирусных инфекциях у новорожденных
Table 5. The leading clinical manifestations of herpesvirus infections in newborns

Ведущие клинические проявления/ The leading clinical manifestations	ВПГ/HSV		ВЭБ/EBV		ЦМВ/CMV		ВГЧ-6/HHV-6		Микст-инфекция (2 ГВ)/ Mixed infection with 2 viruses		Итого/ Total Итого		Не ассоциированные с ГВ/ Not associated with herpesviruses	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Менингит/энцефалит/ Meningitis/encephalitis	3	4,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	4	5,3	1	1,3
Пневмония/ Pneumonia	0	0,0	0	0,0	1	1,3	2	2,7	0	0,0	3	4,0	5	6,7
Гепатит/ Hepatitis	2	2,7	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	1,3	4	5,3	0	0,0
Нарушения гемопоэза/ Disorders of hematopoiesis	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	1,3	2	2,7
Сыпь/ Rash	0	0,0	0	0,0	2	2,7	0	0,0	0	0,0	2	2,7	0	0,0
Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС/ Hypoxic hemorrhagic lesions of central nervous system	7	9,3	3	4,0	1	1,3	1	1,3	1	1,3	13	17,3	9	12,0
Неспецифические, полиорганные поражения/ Nonspecific multiple organ lesions	6	8,0	2	2,7	4	5,3	2	2,7	2	2,7	16	21,3	15	20,0
Бессимптомное течение острой инфекции (группа сравнения)/ Asymptomatic form of acute infection (comparison group)	1	2,5	2	5,0	2	5,0	1	2,5	1	2,5	7	17,5	—	—

Моноинфекция выявлена только у одной матери и вызвана ВПГ. Отсутствие маркеров ГВИ как у матерей, так и их новорожденных зарегистрировано не было.

Чаще всего клиническая картина ВУИ, этиологическими агентами которых являются ГВ (табл. 5), неспецифична и носит характер полиорганного поражения: могут наблюдаться лихорадка, гепатоспленомегалия, желтуха, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, неврологические нарушения, сыпь, ЗВУР — в данной выборке у 21% пациентов клинические проявления, из которых на ВПГ приходится 8%, ЦМВ — 5%, ВЭБ и ВГЧ-6 — по 3%. Возможно и атипичное течение инфекции с преобладанием поражения одного органа: чаще диагностировали гипоксически-геморрагические поражения центральной нервной системы (ЦНС) — 17%, также регистрировали или менингит и/или энцефалит, или гепатит, или пневмонию, или нарушения гемопоэза, или только сыпь. Необходимо отметить, что у 17,5% детей из группы сравнения, т.е. без каких-либо клинических проявлений ВУИ, были

обнаружены маркеры активных ГВИ, указывающие на бессимптомное течение этих заболеваний.

Также все пары мать-дети были обследованы на маркеры другой оппортунистической инфекции — пневмоцистоза (рис. 2). Маркеры активной пневмоцистной инфекции (антитела класса IgM) у детей не выявлены. Они были обнаружены только у матерей: в группе с детьми в возрасте до 21 дня жизни — в 21—27% случаев, с детьми в возрасте от 22 до 28 дней — в 15—21%. Следует отметить, что часть клинических проявлений у новорожденных, не ассоциированных с ГВИ, могли быть следствием фетоплацентарной недостаточности на фоне активной пневмоцистной инфекции у матери, но достоверно это доказать не представляется возможным. Исключение составляла только одна пара — у новорожденного (20-ти суток жизни) была диагностирована пневмоцистная пневмония, которой сопутствовала церебральная ишемия: у самого ребенка выявляли IgM и IgG, у его матери антитела к пневмоцистам отсутствовали. Можно предположить, что источником инфекции были люди, контактировавшие

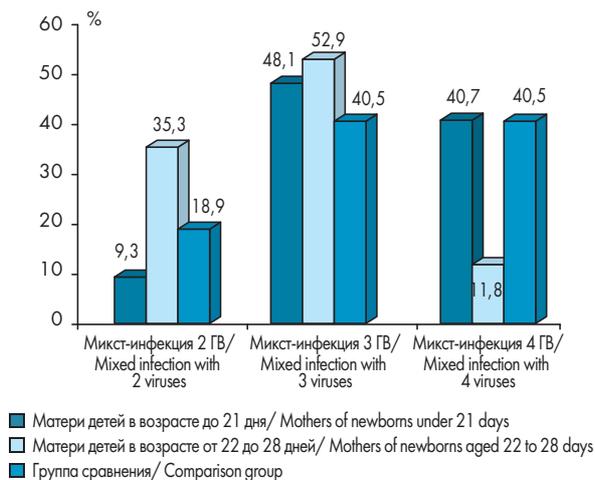


Рисунок 1. Частота микст-герпесвирусных инфекций среди матерей
Figure 1. Prevalence of mixed herpesvirus infections in mothers

с ребенком — медперсонал, близкие родственники. Таким источником могут стать и матери, у которых развивается активная пневмоцистная инфекция, но со стертой клинической картиной, т.к. в повседневной практике исследования на маркеры данной инфекции без определенных показаний не проводят.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании было показано, что основным этиологическим агентом ВУИ среди герпесвирусов остается ВПГ, маркеры активной стадии инфекции ВПГ были выявлены у 28,3% детей с ВУИ и 34,6% их матерей. Такая ситуация может быть результатом неполноценного охвата беременных в рамках пренатального скрининга, в связи с чем женщины с активной инфекцией, но стертой клинической картиной, могут не получать надлежащую терапию, тем самым создавая риск развития инфекции у будущего ребенка.

Следует отметить, что маркеры активной пневмоцистной инфекции выявляли только у матерей (в группе с детьми в возрасте до 21 дня — в 21—27% случаев, с детьми в возрасте от 22 до 28 дней — в 15—21%). Исключение составила только одна пара, в которой инфицирование, вероятно, произошло не внутриутробно, а от окружающих. Тем не менее, матери с активным пневмоцистозом являются источниками инфекции, поэтому их новорожденные находятся в группе риска по заражению пневмоцистами.

Отсутствие данных об иммунном ответе за предыдущие месяцы беременности не позволяло установить источник инфицирования ВГЧ-6 в 4 из 10 пар мать-дитя. В то же время были выявлены матери с активными ГВИ, у детей которых были обнаружены только материнские IgG: 12 — в группе с детьми до 21 дня жизни, 2 — в группе с детьми от 22 до 28 дней жизни и 6 — в группе сравнения. Все это свидетельствует о необходимости расширения спектра исследований перинатального скрининга более, чем TORCH-комплекс. Следует включить обследо-

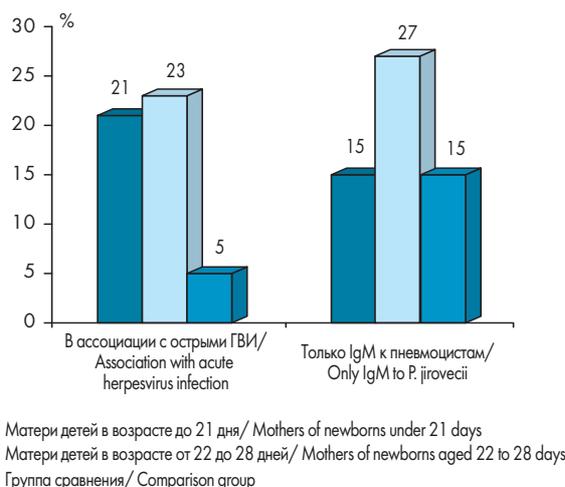


Рисунок 2. Частота выявления маркеров острой пневмоцистной инфекции среди матерей
Figure 2. Prevalence of markers of acute pneumocystic infection among mothers

вание на другие герпесвирусы — ВЭБ и ВГЧ-6 — для своевременной диагностики и комплексного подхода в ведении инфекций у беременных и профилактики ВУИ.

Среди описанных в данном исследовании случаев ВУИ, вызванных герпесвирусами, большинство имело неспецифические клинические проявления. При этом значительную часть составляли новорожденные, у которых инфекционный процесс затронул какой-либо один орган или одну систему органов. Так, гипоксически-геморрагические поражения ЦНС составили 17%. Этот результат может быть объяснен как естественный патоморфоз изучаемых инфекций, однако можно предположить и иную трактовку данного наблюдения: выявленные случаи — результат более полного и комплексного применения методов диагностики герпесвирусных инфекций.

Литература/References:

- Бердиярова Г.С., Анохина С.Т., Абентаева Б. А., Джумабеков Т. А. Анализ мониторинга критических состояний в неонатологии. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2018; 3: 21—25. Berdiyarov G.S., Anohina S.T., Abentaeva B. A., Dzhumabekov T. A. Analysis of monitoring of critical conditions in neonatology. Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej. 2018; 3: 21—25. (In Russ.)
- Афонин А.А., Линде В.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А. Современное состояние проблемы внутриутробных герпесвирусных инфекций у новорожденных детей. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012; 3: 19—22. Afonin A.A., V.A. Linde, A.J. Levkovich, M.A. Levkovich. Modern condition of the problem prenatal herpes virus infections at newborn children. Zhurnal Fundamental'noj Mediciny i Biologii. 2012; 3: 19—22. (In Russ.)
- Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLoS One. 2015; 10(10): e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
- Subramaniam A., Britt W. J. Herpesviridae Infection: Prevention, Screening, and Management. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2017; 61 (1): 1—20. doi: 10.1097/GRF.0000000000000335

5. Рыбалкина Т.Н., Н.В. Каражас, П.А. Савинков, Р.Е. Бошнян, М.Ю. Лысенкова, М.Н. Корниенко, П.А. Веселовский, Е.М. Бурмистров, Т.М. Лебедева, П.А. Маркин. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. *Детские инфекции*. 2017; 16(3):10–19. Rybalkina T.N., N.V. Karazhas, P.A. Savinkov, R.E. Boshyan, M.Y. Lysenkova, M.N. Kornienko, P.A. Veselovsky, E.M. Burmistrov, T.M. Lebedeva, P.A. Markin. The importance of Herpesviruses in the Etiology of a Number of Infectious and Somatic Diseases of Children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(3):10–19. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19
6. Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии. *Детские инфекции*. 2013; 12(3):3–8. Mazankova L.N., Grigor'ev K.I. Infectious Diseases in Children: the Role in the Occurrence of Somatic Pathology. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2013; 12(3):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-3-5-8>
7. Kawasaki H., Kosugi I., Meguro S. and Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int*. 2017; 67: 72–82. doi: 10.1111/pin.12502
8. Sloan J. K., Cawyer C.R., Drever N.S. Fetal ventriculomegaly and herpes encephalitis following primary maternal herpes simplex infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(4):463-464. doi: 10.1080/08998280.2017.11930231.
9. Margit T. et al. Novel Insights in Fetal Cardiomyopathy due to in utero Herpes Simplex Virus Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2017. 42:236–239.
10. Pahlitzsch T.M.J., Helbig E.T., Sarioglu N., Hinkson L., von Weizsäcker K., Henrich W. Novel Insights in Fetal Cardiomyopathy due to in utero Herpes Simplex Virus Infection. *Fetal Diagn Ther* 2017; 42:236-239. doi: 10.1159/000475814
11. Афонасьева Т.М. Значение Эпштейна-Барр вирусной инфекции в патологии беременности. Перинатальное инфицирование плода. Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19(11): 13–17. Afonaseva T.M. The meaning of Epstein-Barr virus infection in pregnancy pathology. Perinatal infection of fetus. *Perinatal'noe inficirovanie ploda. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017; 19(11): 13–17. (In Russ.)
12. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа Инфекция и иммунитет. 2015;5(1):7–14. Nikolskiy M.A., Golubcova V.S. Chromosomally integrated Human Herpesvirus 6. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015;5(1):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>
13. Лаврентьева И.Н., Финогенова Н.А., Мамедова Е.А., Половцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Васильева М.Н., Румянцев А.Г. Влияние инфицированности герпесвирусами на длительность циркуляции антигранулоцитарных антител и сроки наступления ремиссии нейтропении у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2015; 94(1): 57–61. Lavrent'eva I.N., Finogenova N.A., Mamedova E.A., Polovceva T.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Y., Vasil'eva M.N., Rumyanцев A.G. The effect of herpesvirus infection on the duration of circulation of antigranulocytic antibodies and the timing of the onset of neutropenia remission in young children. *Pediatrics*. 2015; 94(1):57–61. (In Russ.)
14. Дементьева Д.М., Безроднова С.М., Макаренко И.Н. О влиянии внутриутробных инфекций на возникновение врожденных пороков у детей. *Детские инфекции*. 2011; 10(2): 29–31. Demytyeva D.M., Bezrodnova S.M., Makarenko I.N. On the Influence of Intrauterine Infections on Emergence of Congenital Malformations. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2011; 10(2):29–31. (In Russ.)
15. Самитова Э.Р., Савенкова М.С., Ермак Т.Н., Колтунов И.Е., Кисляков А.Н., Талалаев А.Г., Леонова Л.В., Шалатонин М.П., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Ю. Клинико-морфологическое наблюдение ребенка с врожденным пневмоцистозом. *Детские инфекции*. 2016; 15(2):57–61 Samitova E.R., Savenkova M.S., Ermak T.N., Koltunov I.E., Kislyakov A.N., Talalaeв A.G., Leonova L.V., Shalatonin M.P., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.Y. Clinical and Morphological Observation of a Child with Congenital Pneumocystis Infection. *Detskije Infektsii = Children's Infections*. 2016; 15(2):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-57-61>
16. Parisaei M., Hemelaar J., Govind A. HIV in pregnancy : a case of Pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281: 1. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1104-2>
17. Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2018; 4: 90. Izvekova I.Y., Mihajlenko M.A., Krasnova E.I. Citomegalovirusnaya infekciya v praktike vracha: sovremennyy algoritm diagnostiki i lecheniya. *Lechashchij Vrach*. 2018; 4: 90. (In Russ.)
18. Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): метод. рекомендации [авторы-составители: Каражас Н.В., Мазанкова Л.Н., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Лысенкова М.Ю., Бошнян Р.Е., Кистенева Л.Б., Корниенко М.Н., Полеско И.В., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Бурмистров Е.М.]. М.: Спецкнига, 2017:107. Karazhas N.V., Mazankova L.N., Rybalkina T.N., Veselovskij P.A., Lysenkova M.YU., Bosh'yan R.E., Kisteneva L.B., Kornienko M.N., Polesko I.V., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N., Burmistrov E.M. Herpesvirus infections at children (epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention): guidelines. Moscow: Speckniga, 2017: 107. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Рыбалкина Татьяна Николаевна (Tatiana Rybalkina), к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; rybalkinatn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>

Бошнян Роман Евгеньевич (Roman Boshyan), к.м.н., науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Сеченовского Университета, Москва, Россия; rbrm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>

Каражас Наталья Владимировна (Natalia Karazhas), д.б.н., профессор, руководитель лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; karazhas@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3840-963X>

Корниенко Мария Николаевна (Maria Kornienko), к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; kornienko2011@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>

Лысенкова Мария Юрьевна (Maria Lysenkova), к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; happyrdoctor-mk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4300-2260>

Веселовский Павел Андреевич (Pavel Veselovsky), мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия; pabloandriotti@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5610-4314>

Савенкова Марина Сергеевна (Marina Savenkova), д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; mpsavenkov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

Иванова Марина Юрьевна (Marina Ivanova), к. м. н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Сеченовского университета, Москва, Россия; ivanova_m_y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7696-9809>

Статья поступила 02.08.2019

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.