

К.К. ОРЫНБАСАРОВА, И.С. ДЖАКСЫБАЕВА

*Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова,
Кафедра детских болезней***КЛИНИКО – ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)****УДК [616.523:618.3-06-022.1]-071.3-003.215:616-053.31**

Одной из актуальных проблем неонатологии и педиатрии являются внутриутробные герпетические инфекции, которые могут проявляться, как выраженной клинической симптоматикой, так и отсутствием клинических изменений, а иногда и наличием только лишь гематологических отклонений, что существенно затрудняет их диагностику. В статье представлены современные литературные данные о распространенности, факторов риска развития, а также клинико-гематологических изменениях и методах диагностики герпетических инфекций.

Ключевые слова: герпетические инфекции, дети, факторы риска, клинико-гематологические изменения.

К внутриутробным инфекциям (ВУИ) относят инфекции плода и детей раннего возраста, вызываемые разными инфекционными агентами, имеющие сходство в эпидемиологии и клинической картине. Ребенок может быть инфицирован как антенатально, так и интранатально, смертность от ВУИ среди новорожденных детей составляет более 30%. Инфицированность ВУИ из года в год не имеет тенденции к снижению, оставаясь на высоком уровне [1,2].

В настоящее время заболевание ВУИ имеют огромное значение в акушерстве и неонатологии из-за своего тяжелого течения и высоким процентом инфицированности беременных женщин и новорожденных детей. Инфицированность матери не означает наличие инфекции у плода, а лишь может явиться фактором риска передачи ВУИ [1].

ВУИ заражаются 50-60% доношенных и 70% недоношенных новорожденных. При патологоанатомической экспертизе у 37,5% новорожденных основной причиной смерти явилась ВУИ, которая осложняла или сопутствовала основному заболеванию [2,3].

Заражение ребенка от матери происходит в результате первичного инфицирования беременной женщины, но чаще всего может быть в результате активации хронической инфекции после нарушения гомеостаза (стресс, острые респираторные вирусные инфекции, переохлаждение и др.). При первичной инфекции у матери отмечается более высокая частота заражения с тяжелыми клиническими проявлениями, чем при активации хронической инфекции [4,5].

Факторами риска развития ВУИ перинатального периода являются мертворождения и невынашивание в анамнезе, рождение детей с множественными пороками развития, патология во время настоящей беременности и родов (угроза прерывания беременности, многоводие, приращение, преждевременная отслойка плаценты); заболевания мочеполовой системы у матери, острые инфекции во время беременности. К факторам риска развития инфекции в родах относят отягощенный акушерский анамнез, хронические очаги инфекции мочеполовой сферы у матери, длительный, безводный период, многоводие, наличие околоплодных вод с запахом, лихорадка у матери до родов, в родах или сразу после родов, недоношенность, акушерские пособия в родах, рождение ребенка в асфиксии. Сочетание перенесенных инфекционных заболеваний, осложненное течение гестационного периода способствуют реализации ВУИ [6]. Кроме того нужно отметить, что клиническая картина ВУИ может быть очень сходной с гипоксией и другими поражениями центральной нервной системы.

На патогенетические механизмы развития заболевания влияют срок беременности, при котором происходит инфицирование; вид возбудителя, его вирулентность, массивность обсеменения; первичность инфекционного процесса или активация хронического процесса; пути проникновения инфекции к плоду (восходящий, нисходящий, гематогенный); патологическое воздействие микроорганизмов и их токсинов (инфекционное заболевание, гипоксия плода, задержка развития плода); степень распространенности и интенсивности воспалительного процесса; снижение метаболических процессов и иммунологической защиты плода [4,5].

Взаимосвязь вирусов с плодом не происходит в первые три недели беременности, поэтому воспалительная реакция отсутствует. При наличии взаимодействия с инфекцией может произойти гибель плодного яйца. На 14-12 недели микроорганизмы способны проникнуть через хорион и вызвать повреждение эмбриона, который не приобрел еще защитных механизмов, что может вызвать нарушения закладки органов и систем, вызвать тератогенный и эмбриотоксический эффект.

В первом триместре при отсутствии клинических проявлений ВУИ у матери, заподозрить инфекцию можно при наличии следующих эхографических признаков, косвенно свидетельствующих об инфекции: повышенный локальный тонус матки; отслойка хориона; изменение формы плодного яйца (деформация); гипоплазия хориона; увеличение или персистенция желточного мешка; несоответствие размеров эмбриона размерам полости плодного яйца (увеличение, уменьшение); отсутствие редукции хорионической полости.

Во II триместре беременности могут возникать такие пороки развития, как фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии), что свидетельствует о генерализации инфекционного процесса.

В III триместре плод реагирует на внедрение возбудителя локальной реакцией. Могут возникнуть энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит. Влияние вирусов чаще всего проявляется признаками незрелости, дисэмбриогенетическими стигмами, затяжным адаптационным периодом, значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде.

Данные эхографии во II и III триместрах беременности, указывающие на развитие инфекции у плода: синдром задержки развития плода; гипоксия плода; фетоплацентарная недостаточность; многоводие или маловодие; неиммунная водянка плода; увеличение или уменьшение толщины плаценты, наличие патологических включений; контрастирование базальной мембраны; наличие взвеси в околоплодных водах; кальцификаты в печени и селезенке и головном мозге плода; поликистоз легких, почек плода; экзогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода; расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит) [1,2,3,5].

При заражении плода во время прохождения через родовые пути реализации инфекционно - воспалительного процесса происходит позже, что приводит к более позднему проявлению клинической картины ВУИ в неонатальном, а иногда и в постнеонатальном периоде [3].

На сегодняшний день в связи с появлением новых более точных методов диагностики отмечается рост внутриутробных герпетических инфекций. При этом нельзя исключить и их действительное увеличение среди людей. К герпетическим инфекциям относят два типа вируса герпеса HSV-1 и HSV-2, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барра. Вирусы герпеса типа 1 и 2 относятся к геному Simplex virus, поэтому их и называют вирусами простого герпеса [7].

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов имеют высокую распространенность в человеческой популяции и имеют особое значение для педиатрии и неонатологии [8,9].

ЦМВ и ВПГ – относятся к оппортунистическим инфекциям, клиническая симптоматика у которых проявляется на фоне иммунодефицита организма. Чаще всего эти инфекции у беременных и новорожденных протекают в латентной или субклинической форме, длительно персистируя у многих органов. В тоже время длительное пребывание этих инфекций в организме еще больше усугубляет уже имеющийся иммунодефицит [10].

После первого проникновения в организм ВПГ и ЦМВ в форме нуклеокапсида могут до конца жизни латентно присутствовать в клетках нервных ганглиев, слюнных желез, лимфоретикулярных клетках почек, что вызывает непрерывную угрозу возникновения инфекционного процесса. Бессимптомные и персистирующие вирусные инфекции у беременной могут в любой момент перейти в активную форму, при этом они способны попасть в плаценту и оказать повреждающее действие на плод [4,11].

Этиология и эпидемиология. ВПГ-1 (HSV-1), упоминают как простудный тип, так как он вызывает поражения ротовой полости, а ВПГ-2 (HSV-2), встречается в основном при поражении половых органов, его упоминают в некоторых источниках, как генитальный тип герпеса. По разным данным вирусносителями ВПГ-1 типа являются около 80-100% взрослого населения, и около 20-25% носителями 2-го типа. Инфицированность ВПГ-2 среди беременных составляет около 22% и большинство из них не знают об этом, в то время как они нередко являются причиной мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности и заболеваемости новорожденных [12]. По сведениям ВОЗ, летальность от герпетических инфекций занимает второе место после гепатита среди всех вирусных заболеваний и составляет около 16 %.

Распространенность герпетической инфекции может сильно варьировать в разных регионах и составляет от 1,65 до 50 случаев на 100 000 населения. Независимо от того, неонатальный герпес встречается очень редко, высок риск развития тяжелых исходов для здоровья ребенка, даже при получении противовирусных препаратов [12,13,14].

Большинство (около 85%) неонатальных инфекций ВПГ приобретаются во время прохождения через родовые пути. Только около 10% неонатальных инфекций ВПГ происходит в послеродовом периоде. Заражение новорожденного, как полагают, происходит через слизистые оболочки (глаза, рот) или через повреждения на коже. При инфицировании женщины ВПГ за несколько дней или за месяц до родов, возможность заражения плода является наибольшей и составляет 70% [8,9,10].

Клинические проявления. Герпесвирусные инфекции могут длительно персистировать в человеке, они проникают в нервную ткань, эпителий, печень и сердца. Способность вирусов реплицироваться в клетках иммунной системы является фоном для развития рецидивирующих септических, грибковых и вирусных заболеваний. Повреждение иммунной системы на этапах раннего онтогенетического развития может приводить к необычному формированию иммунных реакций и неадекватности иммунного ответа в позднем онтогенезе. Это проявляется отсроченной патологией, развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний [4,11,15].

Неонатальный герпес может проявляться в трех формах: локализованная форма проявляется герпетическими высыпаниями на коже и слизистых, поражение различных органов характерно для генерализованной формы и поражение ЦНС вирусом герпеса в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов.

При внутриутробном инфицировании плода вирусом простого герпеса клинические симптомы могут быть выявлены сразу после рождения. При заражении ребенка во время прохождения через родовые пути клиническая симптоматика дебютирует на 5-14 день жизни. Неблагоприятный исход для ребенка характерен для генерализованной формы, особенно при наличии поражения ЦНС. Изолированный герпетический менингит и менингоэнцефалит чаще встречаются на 2-3 недели жизни, с преобладанием в клинике неврологических симптомов (судорожный синдром, нарушение сознания и т. д.). В ликворограмме у таких детей обнаруживают уровень белка и лимфоцитоз. При наличии у ребенка сыпи, она имеет характерное для герпеса поражение кожи в виде везикулезной и буллезной экзантемы, рубцов [8,9,10,12].

Помимо изменений кожи, при генерализованной форме герпетической инфекции встречается поражение глаз, которые могут проявляться конъюнктивитом, древовидным кератитом, хориоритинитом и пигментной дегенерацией [8].

При ВПГ по частоте поражения кожные изменения на первом месте - у 68% случаев, лихорадка - 39%, интоксикация - 38%, судороги - 27%, конъюнктивит - 19%, пневмония - 13%, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови - 11%. Смертность при отсутствии лечения превышает 80% [12,2].

Гематологические изменения. Гематологические взаимоотношения между матерью и плодом сложны и изучены не достаточно. Хотя обе циркуляторные системы отделены друг от друга, определенное количество клеток крови способна перемещаться из одной сосудистой системы в другую, вызывая разнообразные иммунологические

изменения. Латентное, бессимптомное течение внутриутробной инфекции у новорожденных может проявляться только лишь изменением гематологических показателей [16].

По данным многих авторов, гематологические изменения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) чаще встречаются при ВУИ, вызванных сочетанием вируса простого герпеса с цитомегаловирусом. Другими авторами описаны гематологические изменения при наличии только герпетической инфекции, при этом в равной степени отмечались лейкопения и лейкоцитоз, реже выявлялись тромбоцитопения и анемия. Все авторы считают, что из гематологических проявлений при врожденной ЦМВИ чаще встречается тромбоцитопения (76%). Причины возникновения тромбоцитопении и геморрагического синдрома одни авторы связывают с репродукцией ЦМВ в мегакариоцитах костного мозга, другие с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В ряде наблюдений геморрагический синдром характеризовался не только подкожными кровоизлияниями и петехиями, но легочными и желудочно-кишечными кровотечениями. Кровотечения, наблюдающиеся в 40–50% случаев генерализованной герпетической инфекции, вызваны диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, ассоциированы с тромбоцитопенией и переменным дефицитом фибриногена и факторов V и VIII [2,17].

По данным Шабалдина А.В. и соавт., у всех детей с ЦМВИ была выявлена среднетяжелая анемия, причем гемолитический характер анемии имел место у одного ребенка, у остальных анемия была смешанного генеза (инфекционного и анемия недоношенных). Некоторыми авторами отмечается в периферической крови лейкоцитоз со сдвигом влево в нейтрофильном ряду (50%). Случаи цитопении описаны при сочетании ЦМВИ с ВПГ [2,16].

Впервые доказана возможность непосредственного поражения ВПГ костного мозга, селезенки и тимуса (метод гибридации *insitu*). Кроме того, была выявлена иммуносупрессорная активность ВПГ в отношении Т-лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов [16].

Лабораторная диагностика. На сегодняшний день применяют два основных метода: молекулярно-биологический и серологический. В первом методе определяют фрагмент ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). К серологическому методу относят иммуноферментный анализ (ИФА) определяющий антитела к ВПГ или ЦМВ [18,19].

Активность инфекционного процесса - это степень прочности связывания антигена с антителом, она определяется методом ИФА с количественным определением специфических антител классов IgM, IgG. Острый инфекционный процесс характеризуется образованием специфических IgM-антител, а затем образуются специфические низкоавидные IgG-антитела, так же говорящие об активном периоде заболевания. По мере стихания инфекционного процесса высокоавидные IgG-антитела заменяют синтез IgM [17,18].

Таким образом, исследования подтверждают роль внутриутробной герпетической инфекции в формировании патологических состояний в последующие годы жизни, что и обуславливает большой интерес к факторам реализации внутриутробной инфекции [6,20]. Проблема внутриутробных инфекций имеет высокое социальное, медицинское и экономическое значение [19,6,20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Харченко Э.И. Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции // Лечащий врач. – 2016.- №3. - С. 44-47.
- 2 Орынбасарова К.К., Акимкерей А.Ж. Роль ВУИ в развитии гематологических изменений у детей раннего возраста // Вестник КазНМУ. – 2014.- №4. - С. 85-87.
- 3 Бокова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии // Лечащий врач.- 2015. - №6 – С. 37-39.
- 4 Халецкая О.В., Шуткова А.Ю., Федяева А.С. Комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста, инфицированных герпетическими вирусами в первом полугодии жизни // Медицинский Альманах.– 2010. – №2.- С. 84-88.
- 5 Титова Н.С. Внутриутробные инфекции у новорожденных // Учебное пособие для студентов и врачей – интернов. – Харьков: 2002. - С.31-32.
- 6 Корбут И.А. Клиническое значение маркеров воспаления в оценке перинатального риска при многоводии: автореф. дисс. ... канд.мед. наук – М., 2013. – 45 с.
- 7 Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишугина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушения кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник РАМН. – 2015. - №1. - С. 107-115.
- 8 Swetha G. Pinninti. Preventing HSV in the Newborn // Clin. Perinatol. - 2014. - №41(4). – P. 945-955.
- 9 Soren Gantt and William J. Muller. The Immunologic Basis for Severe Neonatal Herpes Disease and Potential Strategies for Therapeutic Intervention // Clin Dev Immunol. – 2013. – №5. – P. 369-372.
- 10 Elena Anzivino, Daniela Fioriti, Monica Mischitelli, Anna Bellizzi, Valentina Barucca, Fernanda Chiarini. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention // Virol. J. - 2009. - №2. – P. 6-14.
- 11 Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Садова Н.В., Фомина С.Г., Домонова Э.А., Сафонова А.П. Принципы диагностики и лечения внутриутробной цитомегаловирусной инфекции // Российский медицинский журнал. - 2012.- №2. - С. 120-124.
- 12 Scott H. James, David W. Kimberlin, and Richard J. Whitley. Antiviral Therapy for Herpesvirus Central Nervous System Infections: Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, Herpes Simplex Encephalitis, and Congenital Cytomegalovirus Infection // Antiviral Res. – 2009. - №83(3). – P. 207-213.
- 13 Kristy M. Bialas, Geeta K. Swamy, and Sallie R. Permar. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment // Clin. Perinatol. - 2015. - №42(1). – P. 61-69.
- 14 Сагидуллина Л.С., Сабирова Л.Б., Байгазиева Г.Ж., Испуллаева С.Х. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у детей // Вестник КазНМУ. – 2015.- №3 – С. 38-41.
- 15 Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение // Лечащий врач.- 2006. - №3. - С.12-16.
- 16 Румянцев А.Г. Гематологические проявления внутриутробных инфекций // Лечебное дело. – 2009. - №1. - С. 9-17.
- 17 Алакаева И.Б., Непокульчицкая Н.В. Гематологические изменения у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными инфекциями // Педиатрия. - 2009. - Том 87. - №1. - С. 38-42.
- 18 Лызикова Ю.А., Довыдовская Ю.В. Особенности диагностики внутриутробных инфекций // Проблемы здоровья и экологии. - 2011. – №2. - С. 66-71.
- 19 Васильев А.Н., Федорова Н.Е., Климакова Р.Р. Совершенствование диагностики герпес вирусных инфекций // Клиническая и лабораторная диагностика. - 2012.- №6.- С. 53-56.
- 20 Пирогова З.И., Рябчук Ф.Н. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей // Лечащий врач. - 2011. - №8. - С. 44-46.

К.К. ОРЫНБАСАРОВА, И.С. ДЖАКСЫБАЕВА

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Бала аурулары кафедрасы*

**ҚҰРСАҚ ІШЛІК ГЕРПЕС ИНФЕКЦИЯЛАРЫНЫҢ ЕРТЕ ЖАСТАҒЫ БАЛАРДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ-
ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ
(ӘДЕБИ ШОЛУ)**

Түйін: Педиатрияның және неонатологияның өзекті мәселерінің бірі – құрсақ ішілік герпес жұқпалы аурулары. Олар анық білінген симптомдар арқылы немесе клиникалық өзгерістерсіз байқалуы мүмкін. Бірақ кейде тек қана гематологиялық өзгерістер арқылы байқалады, сондықтан олардың диагностикасы қиындайды. Бұл мақалада герпес жұқпалы ауруларының таралуы, дамуының қауып ықпалдары, клиникалық-гематологиялық өзгерістерінің және диагностикасының заманауи тәсілдерінің әдеби мәліметтері көрсетілген.

Түйінді сөздер: герпес жұқпалы аурулары (ұшық жұқпалар), балалар, қауып ықпалдары, клиникалық-гематологиялық өзгерістер.

K.K. ORYNBASSAROVA, I.S. JAKSYBAYEVA
*Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
Department of children diseases*

CLINICAL-HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FETAL HERPES INFECTIONS IN INFANT CHILDREN

Resume: One of the actual problems of neonatology and pediatrics is intrauterine herpes infections which can appear as expressed clinical symptomatology or as absence of clinical changes, and sometimes as presence of only hematological deviations, that significantly inhibits their diagnostics. This article presents modern literature data about the prevalence, risk factors of development, and clinic-hematological changes and methods of diagnostics of herpes infections.

Keywords: herpes infections, children, risk factors, clinic-hematological changes.