

Клинико-патогенетическое значение факторов иммунитета при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса

М.А. Левкович, Л.В. Кравченко, И.И. Крукиер, Н.В. Ермолова, В.В. Авруцкая, Л.В. Каушанская, А.Ю. Левкович

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Clinical and pathogenetic significance of immunity factors in congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus

M.A. Levkovich, L.V. Kravchenko, I.I. Krukier, N.V. Ermolova, V.V. Avrutskaya, L.V. Kaushanskaya, A.Yu. Levkovich

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Внутриутробные инфекции относятся к тяжелым заболеваниям, которые во многом определяют уровень младенческой смертности. У новорожденных, перенесших внутриутробные инфекции, нередко возникают отдаленные последствия, приводящие к инвалидности. Одна из внутриутробных инфекций — врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (неонатальный герпес). Неонатальный герпес встречается реже (1:2000 живорожденных), чем цитомегаловирусная инфекция, однако клиническая симптоматика при этом заболевании, характеризуется мультиорганным поражением.

Цель исследования. Определить роль факторов иммунитета в развитии врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Материалы и методы. Обследованы 22 новорожденных с врожденной генерализованной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса (1-я группа). Контрольную группу составили 26 здоровых новорожденных, родившихся у женщин с неосложненным течением беременности и родов. Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровня экспрессии маркеров активации, регуляторных Т-клеток (Treg) проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), «Caltag» (США), NuCultbiotechnology (Нидерланды): FITC (изотиоцианатфлуоресцеина) — меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD282+ и PE (фикоэритрин) — меченые CD95+, CD25+, CD14+. Определение количества лимфоцитов, вступивших в апоптоз, с использованием диагностического набора, включающего Аннексин-V, меченый FITC и пропидий йодид (PI; Caltag, США). Концентрацию IFN-γ, IFN-α, IL-12 в сыворотке крови новорожденных определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем BenderMedsystems.

Результаты. Развитие врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, сопряжено с недостаточностью продукции IFN-α, IFN-γ, IL-12, снижением количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2, снижением относительного количества лимфоцитов CD8+, CD16+, активационных маркеров CD25+, на поверхности NK-клеток, в сочетании с повышением CD16+, CD95+, Аннексин-V+, PI+, количества Treg.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют об угнетении ранних этапов врожденного иммунного ответа, нарушении эффекторной функции иммунокомпетентных клеток, процессов апоптоза, что способствует формированию супрессорного режима иммунорегуляции при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Ключевые слова: новорожденные дети, иммунитет, TLR-рецепторы, врожденная инфекция, вирус простого герпеса.

Для цитирования: Левкович М.А., Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Ермолова Н.В., Авруцкая В.В., Каушанская Л.В., Левкович А.Ю. Клинико-патогенетическое значение факторов иммунитета при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 47–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-47-52

Intrauterine infections are serious diseases that largely determine the level of infant mortality. Newborns who have had intrauterine infections often have long-term consequences, leading to disability. One of the intrauterine infections is a congenital infection caused by the herpes simplex virus (neonatal herpes). Neonatal herpes occurs less frequently (1:2000 live births) than cytomegalovirus infection, but the clinical symptoms in this disease are characterized by multiorgan damage.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Левкович Марина Аркадьевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8047-7148

e-mail: xlma@mail.ru

Кравченко Лариса Вахтанговна — д.м.н., вед. науч. сотр. педиатрического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0036-4926

Крукиер Ирина Ивановна — д.б.н., вед. науч. сотр. акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета; ORCID: org/0000-0003-4570-6405

Ермолова Наталья Викторовна — д.м.н., доц., нач. акушерско-гинеко-

логического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6537-3436

Авруцкая Валерия Викторовна — д.м.н., доц., рук. амбулаторно-консультативного отделения Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6399-5007.

Каушанская Людмила Владимировна — д.м.н., проф., рук. симуляционного центра Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8574-6394.

Левкович Александр Юрьевич — к.м.н., препод. симуляционного центра Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9780-1431

344012 Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

Purpose. To determine the role of immune factors in the development of congenital generalized HSV infection.

Material and methods. Twenty-two newborns with a severe form of congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus infection were examined (group I). The control group consisted of 26 healthy newborns born to women with uncomplicated pregnancy and childbirth. Determination of the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes and monocytes, the level of expression of activation markers, T-regulatory cells (Treg) was carried out by laser flow cytometry using reagents from Immunotex (France), Caltag (USA), HyCultbiotechnology (Netherlands): FITC (fluorescein isothiocyanate) — labeled CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD282+ and PE (phycoerythrin)-labeled CD95+, CD25+, CD14+. Determination of the number of lymphocytes that have entered apoptosis using a diagnostic kit including Annexin-V, labeled with FITC and propidium iodide (PI), (Caltag, USA). The concentration of IFN- γ , IFN- α , IL-12 in the blood serum of newborns was determined by ELISA using BenderMedsystems test systems.

Results. The development of a congenital generalized infection caused by the herpes simplex virus is associated with a lack of IFN- α , IFN- γ , IL-12 production, a decrease in the number of monocytes expressing TLR-2, a decrease in the relative number of CD8+, CD16+ lymphocytes, CD25+ activation markers, on the surface of NK cells, in combination with an increase in CD16 + CD95 +, AnnexinV + PI +, the number of Tregs.

Conclusion. The results of the work indicate suppression of the early stages of the innate immune response, impaired effector function of immunocompetent cells, apoptosis processes, which contributes to the formation of a suppressor mode of immunoregulation in congenital generalized HSV infection.

Key words: Newborns, immunity, TLR receptors, congenital infection, herpes simplex virus.

For citation: Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Krukier I.I., Ermolova N.V., Avrutskaya V.V., Kaushanskaya L.V., Levkovich A.Yu. Clinical and pathogenetic significance of immunity factors in congenital generalized infection caused by the herpes simple virus. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68:(2): 47–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-47-52

Внутриутробные инфекции относятся к тяжелым заболеваниям, которые во многом определяют уровень младенческой смертности. У новорожденных, перенесших внутриутробные инфекции, нередко возникают отдаленные последствия, приводящие к инвалидности. Одной из внутриутробных инфекций является врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (неонатальный герпес). Неонатальный герпес встречается реже (1:2000 живорожденных), чем цитомегаловирусная инфекция, однако клиническая симптоматика при этом заболевании также характеризуется мультиорганным поражением [1–4].

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов инфицируют большую часть населения мира. Инфекция сохраняется на протяжении всей жизни и может вызывать периодические высыпания на коже и слизистых, но лишь в редких случаях — опасные для жизни заболевания у детей и взрослых. Однако, когда инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, возникает в неонатальном периоде, репликация вируса плохо контролируется и большая часть младенцев погибает или становится инвалидами даже при оптимальной противовирусной терапии. Менее половины неонатальных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, происходит на фоне хронической материнской инфекции, при этом риск передачи составляет менее 1%, даже если вирус обнаруживается в половых путях матери во время родов. В случае заражения женщины вирусом простого герпеса на поздних сроках беременности риск неонатальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, составляет 25–50%. Около 85% случаев инфицирования происходит во время прохождения через родовые пути, а около 10% в послеродовой период [5–8].

Исследования последних лет способствовали пониманию иммунных механизмов, которые контролируют инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, в неонатальном периоде [9, 10]. Все чаще выяс-

няются специфические различия между иммунной системой новорожденных и детей старшего возраста и взрослых, которые предрасполагают к тяжелым инфекциям и отражают переход от внутриутробной к постнатальной жизни. Механизмы, лежащие в основе материнско-фетальной толерантности, остаются не до конца изученными, но включают дифференциальную экспрессию молекул HLA класса I, изменение активности NK-клеток, увеличение числа и супрессивную активность регуляторных Т-клеток (Treg), высокие уровни прогестерона и различия в ответах толл-подобных рецепторов (TLR). Эти механизмы могут влиять на иммунный ответ в постнатальном периоде и способствовать уязвимости новорожденных и детей раннего возраста к инфекциям. Любые неблагоприятные воздействия, отягощающие течение беременности, приводят к задержке развития иммунной системы детей, что увеличивает риск нарушений соматического и иммунного статуса новорожденных [11–14].

Учитывая, что в реализации инфекционного процесса, вызванного вирусом простого герпеса, ведущая роль отводится состоянию иммунного статуса новорожденных, актуальным является изучение роли факторов иммунитета в патогенезе данной инфекции, обуславливающих супрессию иммунного ответа и, следовательно, приводящих к генерализации и неблагоприятному исходу заболевания.

Цель исследования: определить роль факторов иммунитета в развитии врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Характеристика детей и методы исследования

Для решения поставленных задач на базе отделения патологии новорожденных НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено комплексное проспективное рандомизированное обследование 22 новорожденных

детей с врожденной генерализованной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, которые составили 1-ю группу. Контрольную группу составили 26 здоровых новорожденных, родившихся у женщин с неосложненным течением беременности и родов.

При первоначальном обследовании получали информированное согласие родителей о включении ребенка в программу. Помимо этого, одобрение на проведение исследований было получено от локального этического комитета НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критерии включения в исследование — новорожденные, которые имели инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса; гестационный возраст >35 нед; масса при рождении не менее 2000 г; отсутствие клинических признаков бактериальной инфекции при поступлении. Критерии исключения — пороки развития; цитомегаловирусная инфекция; Эпштейна—Барр вирусная инфекция; инфекция, вызванная вирусом герпеса 6 типа.

Диагноз врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, новорожденным ставился в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса», утвержденными Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины [15]. Основанием для постановки диагноза явились клинические признаки TORCH-синдрома и лабораторные критерии (выявление ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в крови и моче), серологические маркеры остроты инфекционного процесса (выявление специфических IgM, нарастание титра специфических IgG антител к вирусу простого герпеса в динамике заболевания). При генерализованной форме инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, ДНК вируса герпеса 1-го и 2-го типа выявлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и в моче в 100% случаев. При этом выявление ДНК вируса в крови зарегистрировано у 13 (59,1%) новорожденных, в моче — у 7 (31,8%).

Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровня экспрессии маркеров активации, регуляторных Т-клеток — Treg (CD4+CD25+high) проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии, используя реагенты фирмы Immunotex (Франция), Caltag (США), NuCultbiotechnology (Нидерланды): FITC (изотиоцианатфлуоресцеина) — меченые CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, CD19+, CD282+ и PE (фикоэритрин) — меченые CD95+, CD25+, CD14+. Определение количества лимфоцитов, вступивших в апоптоз, проведено с использованием диагностического набора, включающего Аннексин-V, меченый FITC и пропидий йодид (PI; Caltag, США). Для удаления эритроцитов пробоподготовку прово-

дили с использованием лизирующего раствора OptiLiseC фирмы Immunotex (Франция). Результаты учитывали на проточном цитофлуорометре Beckman Coulter Epics XL-II, используя стандартные протоколы. Концентрацию интерферонов-гамма и -альфа (IFN- γ , IFN- α), интерлейкина-12 (IL-12) в сыворотке крови определяли методом ELISA с использованием тест-систем Bender Medsystems. Количественное определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов в крови и моче новорожденных проводили в режиме реального времени с помощью программируемого усилителя с флуоресцентной детектирующей системой Rotor-Gene 6000 (CorbettResearch, Австралия). Подготовку тестового материала для выделения ДНК проводили согласно инструкции к наборам для ПЦР-диагностики от AmpliSens. Определение специфических антител классов иммуноглобулинов G и M (IgG и IgM) к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов в сыворотке крови новорожденных проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

При определении статистической обоснованности разницы между исследуемыми группами использовали критерии Манна—Уитни и Вилкоксона. Для оценки тесноты взаимосвязи между отдельными показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня значимости (p) в нашем исследовании составляет 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ данных анамнеза обнаружил, что у большинства детей 1-й группы имелся отягощенный преморбидный фон. Так, неблагоприятные факторы, обнаруженные у матерей в течение беременности и родов, патология перинатального периода, вероятно, вызывают сдвиги адаптационно-приспособительных механизмов, в том числе иммунного гомеостаза.

Сравнительный анализ гинекологических заболеваний обследуемых клинических групп позволил выявить, что у 5 (22,7%) матерей 1-й группы встречался эндоцервицит, что в 5,9 раза превышало показатели контрольной группы. Хронический эндометрит выявлен у 11 (50,0%) матерей. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 6 (27,3%) матерей 1-й группы; так, внутриутробная гипоксия плода имела в 8 (36,4%) случаях, нарушение маточно-плацентарного кровотока — в 6 (27,3%), а также отмечались частые эпизоды реактивации Herpes genitalis в 16 (72,7%) случаев.

При оценке клинических данных в раннем неонатальном периоде у 8 (36,4%) детей 1-й группы встречались такие симптомы, как гепатомегалия, гипотрофия — у 2 (9,1%), сосудистая дезадаптация — у 16 (72,7%), геморрагический синдром — у 2 (9,1%), одышка — у 6 (27,3%), лихорадка — у 8 (36,4%), гепатит — у 3 (13,6%), пневмония — у 7 (31,8%). В высо-

ком проценте случаев регистрировались лимфоцитоз — у 12 (54,6%), тромбоцитопения — у 9 (40,9%). У 9 (40,9%) детей отмечались судороги, в 10 (45,5%) случаях регистрировался синдром угнетения рефлексов. Гидроцефальный синдром диагностирован у 3 (13,6%) новорожденных, повышение сухожильных рефлексов — у 11 (50,0%). По данным нейросонографии, в раннем неонатальном периоде при врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, увеличение желудочкового индекса отмечено у 6 (27,3%), повышение эхогенности паренхимы мозга — у 2 (9,0%) и псевдокисты — у 5 (22,7%) детей.

В процессе эволюции вируса герпеса выработались способы уклонения от иммунного контроля, включающие как нарушения работы клеток иммунной системы, так и их функциональной активности и эффекторной функции. В системе врожденного иммунитета большое значение придается toll-подобным рецепторам, связывание которых микробными продуктами приводит к воспалительному каскаду цитокинов, что определяет природу, направление и интенсивность адаптивного иммунного ответа. Для обнаружения патогенов, в том числе вируса простого герпеса, клетки экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы (PRR) — TLR2, TLR3, TLR9, которые обнаруживают ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP) а также сигнализируют через адаптерные белки для инициации врожденного иммунного ответа.

В 1-й группе новорожденных выявлено статистически значимое снижение количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2 (CD14+CD282+), по сравнению с контрольной группой (см. таблицу), что приводит к снижению продукции IFN- α и IL-12, и более слабому ответу Th1-типа и свидетельствует об ингибировании вируса простого герпеса TLR-2 [16]. Нарушение иммунного ответа Th1-типа против вируса простого герпеса у новорожденных может быть связано с различиями во врожденных ответах антигенпрезентирующих клеток, с внутренними эпигенетическими факторами. Важную роль в защите от герпесвирусной инфекции играет адаптивное звено иммунной системы. Т-лимфоциты являются ключевыми компонентами клеточно-опосредованного иммунного ответа. Лимфоциты CD4 имеют решающее значение для активации В-клеток и синтеза антител, секретируют IFN- γ , который выполняет ряд противовирусных функций, включая ограничение репликации и распространения вируса простого герпеса. CD8 играют важную роль в уничтожении инфицированных вирусом клеток посредством перфорина и гранзима [17].

У новорожденных содержание общего количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу). Снижение уровня Т-клеток CD8+

может играть центральную роль в контроле репликации вируса простого герпеса у новорожденных. Отмечено повышение содержания В-лимфоцитов, что было сопряжено с гипериммуноглобулинемией М.

НК-клетки играют роль в борьбе с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, ограничивая репликацию вируса и распространение за счет ранней продукции IFN- γ , а также могут быть важными стимуляторами адаптивного иммунитета. При сравнении средних уровней натуральных киллеров CD16+ в 1-й группе выявлено статистически значимое снижение их количества по сравнению с таковым в контрольной группе (см. таблицу). Дефицит натуральных киллеров может быть связан с прямым повреждающим действием вируса на клетки иммунной системы. При этом установлена прямая корреляция между содержанием CD16+ и количеством моноцитов, экспрессирующих TLR-2 ($r=0,88$; $p<0,05$). Анализ активационных маркеров на поверхности натуральных киллеров CD16+ выявил статистически значимое снижение количества CD16+CD25+ в 1-й группе по сравнению с контрольной группой (см. таблицу), что приводит к редукции цитотоксической активности натуральных киллеров и снижению синтеза IFN- γ и IFN- α .

Известно, что регуляторные Т-клетки (Treg) играют решающую роль в толерантности матери и плода, обладая супрессорной активностью, также могут подавлять неонатальный Т-клеточный CD8+ ответ на инфекционные агенты, индуцируя пре-

Таблица. Показатели иммунного и цитокинового статуса
Table. Indicators of immune and cytokine status

Показатель	1-я группа	Контроль
TLR2(CD14+CD282+), %	43,8 $\pm$ 8,3*	76,2 $\pm$ 5,6
CD8, %	16,4 $\pm$ 3,1*	29,4 $\pm$ 5,3
CD16, %	1,9 $\pm$ 0,3*	3,4 $\pm$ 0,8
CD19, %	10,0 $\pm$ 3,4*	3,8 $\pm$ 0,8
CD16+CD25+, %	0,1 $\pm$ 0,06*	0,4 $\pm$ 0,07
CD16+CD95+, %	4,8 $\pm$ 0,4*	3,0 $\pm$ 0,4
CD4+CD25+high (Treg), %	3,3 $\pm$ 0,4*	1,9 $\pm$ 0,3
Аннексин V+, %	8,4 $\pm$ 1,3*	5,8 $\pm$ 0,9
Аннексин V+PI+, %	0,9 $\pm$ 0,5*	0,1 $\pm$ 0,03
Ig M, г/л	1,2 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,01
IFN- α , пг/мл	9,1 $\pm$ 6,2*	15,9 $\pm$ 2,1
IL-12, пг/мл	0,7 $\pm$ 0,01*	1,1 $\pm$ 0,3
IFN- γ , пг/мл	44,9 $\pm$ 9,5*	100,8 $\pm$ 27,4

Примечание. * — статистически значимые различия между 1-й и контрольной группами ($p<0,05$).

имущественно ответ Th-2. Анализ количества CD4+CD25+high обнаружил их повышение у пациентов основной группы по сравнению с контрольной (см. таблицу). Эти данные подтверждают мнение, что регуляторные Т-клетки могут модулировать течение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, приводя к снижению интенсивности протективного антигенспецифического иммунного ответа. Выявлена обратная корреляция содержания регуляторных Т-клеток и лимфоцитов CD4+ ($r=0,82$; $p<0,05$), что свидетельствует о подавлении иммунного ответа на вирус простого герпеса у новорожденных регуляторными Т-клетками.

Апоптоз играет важную роль в механизмах регулируемой клеточной гибели, занимая ведущее место в поддержании гомеостаза, сохранении клеточного баланса. Изучение процессов поздней активации лимфоцитов и готовности к апоптозу выявило повышение числа натуральных киллеров с фенотипом CD16+CD95+. Нарушение процессов апоптоза у пациентов 1-й группы характеризуются повышением уровня ранних и поздних маркеров апоптоза Аннексин V+, Аннексин V+PI+ (см. таблицу). Наши результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии вируса простого герпеса на процессы апоптоза иммунокомпетентных клеток.

Герпесвирусная инфекция может изменять секрецию целого ряда цитокинов. Анализ результатов исследования уровня IFN- α в сыворотке крови показал, что у детей с врожденной генерализованной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, его уровень был в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу). Снижение содержания IFN- α может быть следствием установленного нами значительно более низкого уровня моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности патогенраспознающие рецепторы TLR-2, что согласуется с данными о нарушении контроля над герпесвирусной инфекцией и, возможно, связано с усилением патологического воспаления [17, 18].

Известно, что интерферон- γ вырабатывается Т-лимфоцитами и NK-клетками и играет важную роль в развитии иммунного ответа Th1-типа, запускает экспрессию хемокинов эпителиальными клетками в очаге поражения, что приводит к привлечению Т- и NK-клеток [19]. У детей 1-й группы уровень IFN- γ был в 2,2 раза ниже ($p=0,01$), чем в контрольной группе (см. таблицу), что может приводить к снижению микробицидности и цитотоксичности макрофагов, снижению продукции цитокинов,

супероксидных радикалов, редукции противовирусного иммунного ответа. Снижение продукции IFN- α и IFN- γ вносит заметный вклад в формирование иммунной дисфункции. Недостаточная продукция интерферона у новорожденных детей свидетельствует о неполноценности этого протективного механизма и служит причиной формирования и тяжелого течения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Важнейшая роль в развитии системного воспаления принадлежит медиаторам воспаления. Интерлейкин-12 выполняет множество биологических функций и связывает врожденный и адаптивный иммунитет, индуцирует дифференцировку наивных Т-клеток CD4+, активирует NK-клетки, повышает секрецию IFN- γ . В 1-й группе его содержание было достоверно ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу). С учетом этого можно предположить, что редукция синтеза интерлейкина-12 приводит к нарушению формирования связи между механизмами неспецифической защиты и специфического иммунитета, позволяя возбудителям длительно персистировать в организме хозяина. Выявлена прямая корреляция между уровнем моноцитов, экспрессирующих TLR-2, и продукцией IL-12 ($r=0,60$; $p<0,05$) и обратная с CD16+CD95+ ($r=0,71$; $p<0,05$), а также с IFN- γ ($r=0,60$; $p<0,05$).

Заключение

Развитие врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, у новорожденных детей сопряжено с недостаточностью продукции IFN- α , IFN- γ , IL-12, снижением количества моноцитов, экспрессирующих TLR-2, снижением относительного количества лимфоцитов CD8+, CD16+, активационных маркеров CD25+ на поверхности NK-клеток в сочетании с повышением уровня CD16+CD95+, Аннексина V+PI+, количества Treg, что свидетельствует об угнетении ранних этапов врожденного иммунного ответа, нарушении эффекторной функции иммунокомпетентных клеток, процессов апоптоза, и способствует формированию супрессорного режима иммунорегуляции при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Благодаря лучшему пониманию динамического взаимодействия между вирусом и организмом ребенка расширяется возможность рациональной разработки безопасных и эффективных методов предотвращения или лечения врожденной генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.М. Врожденные и перинатальные инфекции. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020: 566–597. [Degtyarev D.N., Zaplat-

- nikov A.L., Ryumina I.M. Congenital and perinatal infections. Neonatology: National Guidelines. Ed. N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 566–597. (in Russ.)]

2. Иванова Р.А., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А., Ушакова Г.М. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению. Детские инфекции 2021; 20(4): 47–52. [Ivanova R.A., Vasiliev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A., Ushakova G.M. Congenital herpetic infection: modern subapproaches to prevention, diagnosis, treatment. Detskiye infektsii 2021; 20(4): 47–52. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2021–20–4–47–52
3. Neuberger I., Garcia J., Meyers M.L., Feygin T., Bulas D.I., Mirsky D.M. Imaging of congenital central nervous system infections. *Pediatr Radiol* 2018; 48(4): 513–523. DOI: 10.1007/s00247–018–4092–1
4. Poole C.L., Kimberlin D.W. Antiviral Drugs in Newborn and Children. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(6): 14031415. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.08.014
5. Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика): руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021; 539. [Isakov D.V., Isakov V.A. Herpes simplex and herpes zoster (clinical features, treatment and prevention): A Guidelines for Medical Doctors. Ed. V.A. Isakov. St. Petersburg: SpetsLit, 2021; 539. (in Russ.)]
6. James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(3): 391–400. DOI: 10.1016/j.idc.2015.05.001
7. Drumm C.M., Caufield M.C., DeKlotz C.M., Pasieka H.B., Abubakar K.M. Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection Presenting as a Zosteriform Eruption in a Newborn. *AJP Rep* 2018; 8(1): e33–e36. DOI: 10.1055/s-0038–1635100
8. Voekt C.A., Rinderknecht T., Hirsch H.H., Blaich A., Hösli I.M. Ultrasound indications for maternal TORCH testing in pregnancy. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14534. DOI: 10.4414/sm.w.2017.14534
9. Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых ОРВИ у детей раннего возраста после неонатальной цитомегаловирусной инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2017; 2(9): 34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. VICH-infektsiya i immunosupressii 2017; 2(9): 34–38. (in Russ.)] DOI: 10.22328/2077–9828–2017–9–3–34–38
10. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон- γ и интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63(6): 357–361. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. The role of interferon γ gene polymorphism and interferon production in the pathogenesis of infection caused by the herpes virus type 6 in young children. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2018; 63(6): 357–361. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0869–2084–2018–63–6–357–361
11. Иванова О.Н. Особенности иммунитета у детей с герпетической инфекцией. Современные проблемы науки и образования 2018; 5. [Ivanova O.N. Features of immunity in children with herpetic infection. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya 2018; 5. (in Russ.)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910> / Ссылка активна на 24.08.2022.
12. Левкович М.А., Кравченко Л.В., Левкович А.Ю., Пятикова М.В. Цитокиновый профиль новорожденных детей с генерализованной герпетической инфекцией. Российский иммунологический журнал 2019; 22(2–1): 368–370. [Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Levkovich A.Yu., Pyatikova M.V. Cytokine profile of newborn children with generalized herpetic infection. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal 2019; 22(2–1): 368–370. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S102872210006630–8
13. Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе. РМЖ 2019; 27(3): 51–56. [Churyukina E.V. The role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. RMZH 2019; 27(3): 51–56. (in Russ.)]
14. Senat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananes N., Vauloup-Fellous C. et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224: 93–101. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011
15. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. [Clinical practice guidelines [draft] for the diagnosis, treatment and prevention of congenital herpes simplex virus infection. (in Russ.)]. <http://www.raspm.ru/files/herpes.pdf> / Ссылка активна на 14.02.2023.
16. Sen J., Liu X., Roller R. Herpes simplex virus US3 tegument protein inhibits Toll-like receptor 2 signaling at or before TRAF6 ubiquitination. *Virology* 2013; 439(2): 65–73. DOI: 10.1016/j.virol.2013.01.026
17. Giraldo D., Wilcox D.R., Longnecker R. The Innate Immune Response to Herpes Simplex Virus 1 Infection Is Dampened in the Newborn Brain and Can Be Modulated by Exogenous Interferon Beta To Improve Survival. *mBio* 2020; 11(3): e00921–20. DOI: 10.1128/mBio.00921–20
18. Samies N.L., James S.H. Prevention and treatment of neonatal herpessimplex virus infection. *Antiviral Res* 2020; 176: 104721. DOI: 10.31857/S102872210006630–8
19. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence* 2021; 12(1): 2670–2702. DOI: 10.1080/21505594.2021.1982373

Поступила: 16.01.23

Received on: 2023.01.16

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.