

3.1.21. Педиатрия  
(медицинские науки)

УДК 616.37-003.4-004.1-06:616.24  
doi: 10.17021/2021.2.3.64.68

### **ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Людмила Владимировна Ульянова<sup>1</sup>, Вера Сергеевна Леднева<sup>2</sup>, Марина Ильинична Талыкова<sup>3</sup>  
<sup>1,2,3</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

<sup>1</sup>lusha8722@yandex.ru

<sup>2</sup>lvsmmed@yandex.ru

<sup>3</sup>marinalanu@yandex.ru

**Аннотация.** В статье изложены результаты исследования иммунитета к герпесвирусам у детей, больных муковисцидозом (МВ). Полученные сведения доказывают высокий уровень инфицированности детей с МВ вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) и вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), микоплазменной и хламидийной инфекций, их вероятном участии в формировании врожденных пороков развития по данным патологоанатомического исследования. Установлена структура врожденных пороков развития (ВПР) на основании исследования протоколов аутопсий 57 умерших, больных муковисцидозом в возрасте от 1 месяца до 18 лет, с подтвержденной персистирующей инфекцией: вируса простого герпеса, цитомегаловируса, возбудителей хламидиоза и микоплазмоза, вируса Эпштейна – Барр. Обнаружение преимущественно возбудителей герпес вирусных инфекций (ГВИ) (88,3 %) в монокультуре (83,9 %) при врожденных anomalies развития показало значительную роль инфекционного процесса в мультифакториальной природе тератогенеза при муковисцидозе. Наряду с характерными для отдельных возбудителей системных ВПР соединительной ткани выявлено значительное количество множественных неклассифицированных комплексов (МВПР). По результатам работы подтверждена необходимость устранения и профилактики потенциальных инфекционных тератогенов при клиническом наблюдении семей, имеющих детей с муковисцидозом.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, герпесвирусы, дети, пороки развития.

**Для цитирования:** Ульянова Л.В., Леднева В.С., Талыкова М.И. Влияние герпетических инфекций на формирование пороков развития у детей больных муковисцидозом // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 3. С. 64–68.

### **EFFECTS OF HERPETIC INFECTIONS ON THE FORMATION OF DEVELOPMENTAL FAULTS IN CHILDREN WITH MUKOVISCIDOSIS**

Lyudmila V. Ul'yanova<sup>1</sup>, Vera S. Ledneva<sup>2</sup>, Marina I. Talykova<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Voronezh State Medical University n. a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

<sup>1</sup>lusha8722@yandex.ru

<sup>2</sup>lvsmmed@yandex.ru

<sup>3</sup>marinalanu@yandex.ru

**Abstract.** The article presents the results of a study of immunity to herpesviruses in children with cystic fibrosis (CF). The data obtained prove a high level of infection of children with CF with herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus infection (CMV) and Epstein – Barr virus (EBV), mycoplasma and chlamydial infections, their probable participation in the formation of congenital malformations according to the data of postmortem examination. The structure of congenital malformations (CM) was established on the basis of a study of autopsy protocols of 57 deceased patients with cystic fibrosis aged 1 month to 18 years, with confirmed persistent infection: herpes simplex virus, cytomegalovirus, pathogens of chlamydia and mycoplasmosis, Epstein – Barr virus. The detection of mainly pathogens of herpes viral infections (HVI) (88,3

%) in monoculture (83,9 %) with congenital malformations showed a significant role of the infectious process in the multifactorial nature of teratogenesis in cystic fibrosis. Along with the characteristic for individual pathogens of systemic CMMs of the connective tissue, a significant number of multiple unclassified complexes (MMPs) have been identified. According to the results of the work, the need to eliminate and prevent potential infectious teratogens was confirmed during the clinical observation of families with children with cystic fibrosis.

**Key words:** cystic fibrosis, herpesviruses, antiviral immunity, malformations.

**For citation:** Ul'yanova L.V., Ledneva V.S., Talykova M.I. Effects of herpetic infections on the formation of developmental faults in children with mukoviscidosis // Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021 : 2 (3): 64–68 (In Russ.).

**Введение.** Термин «врожденный дефект» в зарубежной и отечественной литературе используют для обозначения структурных, биохимических и функциональных нарушений, которые формируются у эмбриона и плода. Понятие включает в себя целый перечень категорий дефектов развития: структурные дефекты – собственно ВПР; генетические дефекты (ошибки метаболизма и хромосомные aberrации), поздние внутриутробные инфекции и последующее повреждение плода, внутриутробную задержку роста, иммунологические нарушения, умственную отсталость и врожденные дефекты органов чувств [2, 4]. Инфицирование может произойти на любом этапе эмбрионального онтогенеза от оплодотворения до рождения [5, 6]. Бессимптомно протекающие и персистирующие вирусные инфекции оказывают значительное повреждающее воздействие. Предпосылкой участия этих инфекций в формировании ВПР является способность вирусов внедряться в геном клетки, в результате изменяются свойства клетки, определяющие характер ее репродукции и дальнейшего развития [1, 3, 9]. Трансформация вирусом клеток эмбриона или плода приводит к нарушению митоза инфицированных клеток, цитолизу их, к хромосомным aberrациям, т.е. инфекты оказывают прямое тератогенное и мутагенное действие [7, 8, 10].

**Цель:** определить структуру врожденных дефектов и роли бессимптомных, персистирующих инфекций в их формировании у детей, больных муковисцидозом.

**Материалы и методы исследования.** Для определения структуры врожденных дефектов и роли бессимптомных, персистирующих инфекций (ГВИ, хламидийной, микоплазменной) в формировании ВПР у больных муковисцидозом были изучены протоколы аутопсий 57 умерших, больных муковисцидозом. Возраст пациентов составлял значительный диапазон – от 1 мес. до 18 лет.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изолированные, системные ВПР и множественные неклассифицированные пороки (МВПР) обнаружены у 26 больных (45,5 %) случаев, в том числе ВПР центральной нервной системы – 7,6 %, сердечно-сосудистой системы – 7,5 %, органов пищеварения – 23,1 %, бронхолегочной системы – 15,4 %, почек и мочевыводящих путей – 30,7 % (рис.1). Изолированные и системные – ВПР в 37,7 %, множественные неклассифицированные комплексы (МВПР) выявлены в 62,3 %.

Особый интерес вызвала диагностика пороков развития дыхательной системы у больных, состояние которой определяет прогноз при муковисцидозе. Изолированная аномалия строения бронхов и легких встречалась редко. Гипоплазия легкого выявлена в 1 случае (4,6 %), при этом изолированные пороки сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, центральной нервной системы выявлялась в среднем в 3, 4 раза чаще. Большая доля нарушений развития дыхательной системы установлена по типу тканевой дисплазии, дистелектазов, множественных бронхиальных кист в составе неклассифицированных комплексов (МВПР) – 34,4 %. Отмечались очаги гипоплазии бронхиол, кистозное расширение мелких бронхов, сосудисто-фиброзная дисплазия, гиалиновые мембраны.

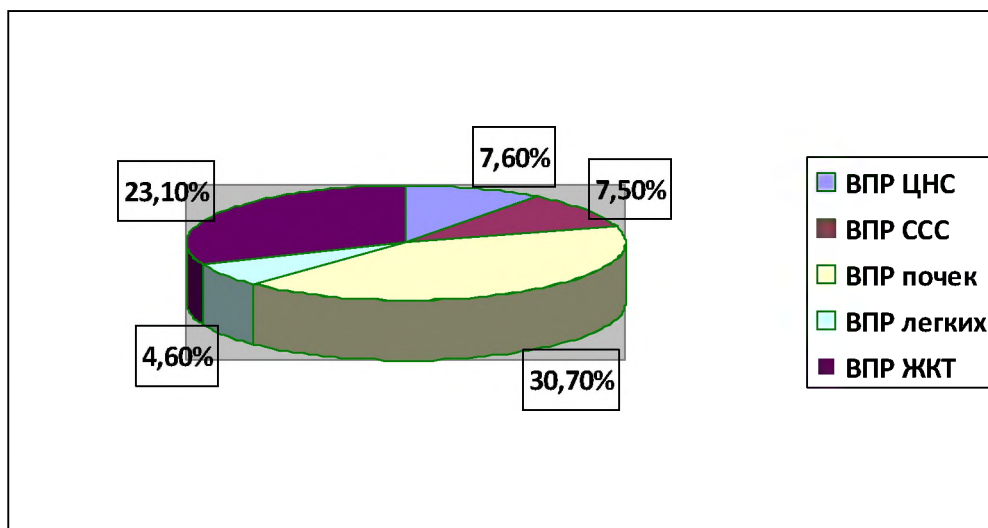
Частым пороком развития являлась врожденная патология почек – микрокистоз, олигонефрония, дисплазия определены у 30,7 % больных.

В печени выявляли гипоплазию и пролиферацию внутривенных желчных ходов, в поджелудочной железе – гипогенезию, в надпочечниках – гипоплазию коркового и мозгового слоев, дисплазию мозгового слоя, аденоматоз. В головном мозге находили нарушение цитоархитектоники коры больших полушарий, в сердце – очаговый фиброэластоз. При патологоанатомическом исследовании установлен ранний дебют формирования бронхоэктазов, у детей первых шести месяцев жизни выявляли бронхоэктазы и эмфизему. Состояние больных осложнялось миокардитом,

перикардитом, дистрофией миокарда, язвами желудка и кишечника, плевритом, которые не были диагностированы при жизни пациентов.

По нашим материалам аномалии и пороки развития найдены в 45 % случаев умерших от муковисцидоза больных.

Таким образом, тяжелое наследственное заболевание с необратимым поражением респираторной системы, панкреатической и печеночной недостаточностью, на фоне ВПР, послужило причиной фатального исхода.



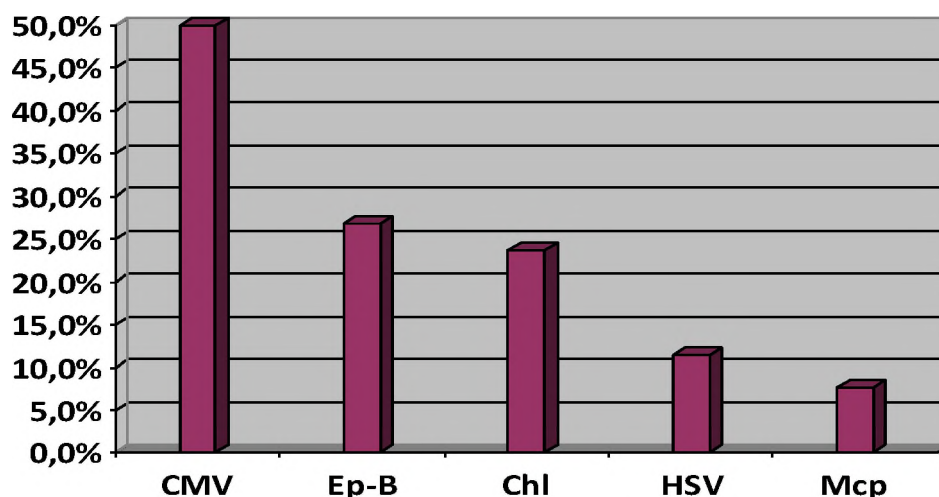
**Рис.1. Структура ВПР у больных муковисцидозом**

Возбудители герпесвирусных инфекций, микоплазмоз, хламидиоза диагностированы прижизненно в форме латентно протекающих персистирующих процессов у 32 больных (56,1 %), из них моноинфекции обнаружены – в 83,9 %, при этом у большинства пациентов диагностирована CMV (28,1 %). Но при морфологическом исследовании, постмортально, CMV выявлена у 40,6 %, то есть доказана клиническая гиподиагностика заболевания. Смешанные инфекции прижизненно диагностированы только у 16,1 % больных.

Во всех случаях ВПР установлен вариант инфицирования, частота постмортальной диагностики инфекционных агентов показана на рис. 2.

Вирусы Эпштейна – Барр наиболее часто выявляли в сочетании с морфологическими проявлениями тканевой дисплазии, также он подтвержден при врожденных пороках развития сердца и сосудов, пороках почек, желудочно-кишечного тракта, дисплазиях почечной паренхимы.

Цитомегаловирус обнаружен при следующих ВПР: гидроцефалия, фиброкистоз околоушных желез, поликистоз и аденоматоз коры надпочечников, множественные диспластические пороки, поликистоз почек, гипоплазия легких, атрезия желчных протоков.



**Рис. 2.** Частота выявления возбудителей ГВИ, хламидийной и микоплазменной моноинфекций при исследовании аутопсийного материала у больных МВ с врожденными пороками развития.

Достоверно больше выявлено герпесвирусных инфекций при МВ с множественными ВПР (88,3 %).

Гистологически установлены явления, характерные для перинатальных инфекционных процессов: задержка созревания паренхимы легкого, избыточное разрастание фиброзной ткани.

**Заключение.** Частота врожденных пороков развития при муковисцидозе составляет 45,5 %. Обнаружение возбудителей герпесвирусных инфекций (88,3 %) в монокультуре (83,9 %) при врожденных дефектах с тканевыми дисплазиями показало значительную роль инфекционного процесса в мультифакториальной природе тератогенеза при муковисцидозе. Возбудители латентных персистирующих инфекций при муковисцидозе выявлены по данным аутопсии в 56,1 % случаев. Чаще всего выявляли вирус цитомегалии и Эпштейна – Барр, при этом клиническая прижизненная диагностика смешанных герпесвирусных инфекций составила только 16,1 %. Наряду с типичными системными врожденными пороками развития у детей, больных муковисцидозом, зарегистрировано значительное количество множественных неклассифицированных комплексов (МВПР) (45,5 %).

Наличие герпетических инфекций у больных муковисцидозом можно оценить, как один из значимых этиологических факторов, формирующих множественные пороки развития и существенно ухудшающий прогноз заболевания. Устранение потенциальных инфекционных тератогенов должно быть включено в систему профилактики при клиническом мониторинге семей, имеющих детей с муковисцидозом.

#### Список источников

1. Долгих Т.И. Цитомегаловирусная инфекция в Омской области // Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии. 2018. №3. С.85–87.
2. Куляс В.М., Андрухей С.В., Бухтияров Э.В. Пораженность герпесвирусами детей младшего возраста (иммуно-эпидемиологическое исследование) // Аллергология и иммунология. 2017. Т.8, №1. С. 334.
3. Леднева В.С., Ульянова Л.В., Крошина Л.Ю. Пораженность герпетическими вирусами детей, больных муковисцидозом // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 167–169.
4. Леднева В.С., Ульянова Л.В. Анализ клинико-иммунологических особенностей течения герпесвирусной инфекции у больных муковисцидозом // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11, № 3. С. 619–621.
5. Долгих Т.И. Клинико-лабораторные параллели герпесвирусных инфекций, сопряженных с лимфаденопатиями у детей // Педиатрия. 2011. № 4. С.70–72.
6. Иванова И.И. Современные аспекты перинатальных герпесвирусных инфекций: клиника, диагностика, новые подходы к терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 53, №1. С. 10–18.
7. Goss C.H, Muhlebach M.S. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis // J. Cyst Fibros. 2011, no. 10(5). P. 298–306.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Педиатрия. 2019. №1. С. 7–10.
9. Нисевич Л.Л. Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. 2011. Т.8, №2. С. 43–48.

10. She R.S. Limitations of polymerase chain reaction testing for diagnosing acute Epstein-Barr virus infections // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017. Vol. 58, no. 3. P. 333–335.

### References

1. Dolgikh T.I. Cytomegalovirus infection in the Omsk region. *Zhurnal epidemiologii, mikrobiologii i immunobiologii = Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunobiology.* 2018; (3): 85–87. (In Russ.)
2. Kulyas V.M., Andrukhey S.V., Bukhtiyarov E.V. Herpesvirus infection in young children (immunological study). *Allergologiya i immunologiya = Allergology and immunology.* 2017; 8 (1): 334. (In Russ.)
3. Ledneva V.S., Ul'yanova L.V., Kroshina L.Yu. The prevalence of herpetic viruses in children with cystic fibrosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of new medical technologies.* 2012; 19 (2): 167–169. (In Russ.)
4. Ledneva V.S., Ul'yanova L.V. Analysis of clinical and immunological features of the course of herpesvirus infection in patients with cystic fibrosis. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh = System analysis and management in biomedical systems.* 2012; 11 (3): 619–621. (In Russ.)
5. Dolgikh T.I. Clinical and laboratory parallels of herpesvirus infections associated with lymphadenopathies in children. *Pediatrics = Pедиатрия.* 2011; (4): 70–72. (In Russ.)
6. Ivanova I.I. Modern aspects of perinatal herpesvirus infections: clinical picture, diagnosis, new approaches to therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018; 53 (1): 10–18. (In Russ.)
7. Goss C.H., Muhlebach M.S. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J. Cyst Fibros.* 2011, no. 10(5). P. 298–306.
8. Nikonov A.P., Astsaturova O.R. Cytomegalovirus infection. *Pediatrics = Педиатрия.* 2019; (1): 7–10. (In Russ.)
9. Nisevich L.L. Viral infections in children with cystic fibrosis. *Pediatric pharmacology = Педиатрическая фармакология.* 2011; 8 (2): 43–48. (In Russ.)
10. She R.S. Limitations of polymerase chain reaction testing for diagnosing acute Epstein-Barr virus infections. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017; 58 (3): 333–335.

### Информация об авторах

**Л.В. Ульянова**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия  
**В.С. Леднева**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия  
**М.И. Талыкова**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры организации сестринского дела, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

### Information about the authors

**L.V. Ul'yanova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Faculty Pediatrics, Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia  
**V.S. Ledneva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Faculty Pediatrics, Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia  
**M.I. Talykova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Nursing Organization, Voronezh State Medical University named after V.I. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia. \*

\* Статья поступила в редакцию 30.07.2021; принята к публикации 03.10.2021.  
The article was submitted 30.07.2021; accepted for publication 03.10.2021.