

## ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК: 616-053.31:618.3:616.523

**Т.К.Знаменська, В.Є.Срібна,  
В.О.Счаслива, Г.І.Швець**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(Україна, м.Київ)**НОВІ ПОГЛЯДИ НА СТАНОВЛЕННЯ  
МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ У НЕМОВЛЯТ  
МАТЕРІВ З ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ****Ключові слова.** Новонароджені, герпес,  
кишечник, мікробіоценоз.**Резюме.** У статті подано нові погляди на вплив герпесвірусної  
інфекції матері на становлення місцевого імунітету та  
мікробіоценозу кишечника у новонароджених.

Герпетичні інфекції стали однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності, оскільки вони мають дуже широке розповсюдження, а в останнє десятиріччя частота їх значно зросла [1,2]. Статистичні та епідеміологічні багатоцентрові дослідження ВООЗ довели, що 90 % дітей та дорослих інфіковані одним або декількома сероваріантами вірусу герпесу [3].

Інфекційна патологія плода і новонародженого є однією з найбільш вагомих проблем сучасної неонатології. Частота зазначеної патології коливається від 6 до 53 % і має тенденцію до зростання, що зумовлено підвищенням інфікованості жінок фертильного віку [4,5]. Висока розповсюдженість атипичних і латентних форм герпетичних інфекцій, відсутність надійних факторів контролю і скринінгових діагностичних програм не дозволяють встановити істинні масштаби впливу герпесвірусного інфікування на стан новонародженого. Серед вагітних, що серопозитивні до маркерів персистуючих інфекцій, у 34 % випадках і вище виявляється високий рівень специфічних антитіл класу G до збудників вірусу простого герпесу (ВПГ) – інфекції і лише у 8 % пацієнток специфічні антитіла класу M [4]. Найбільш несприятливим вважається первинне інфікування жінки в пізні терміни вагітності, коли достатній рівень захисних антитіл для плода не встигає сформуватися до пологів і ризик інфікування плода становить 40 % [5].

У нормі здорова доношена новонароджена дитина має особливий стан імунної системи, відмінний від дорослого. З практично стерильних умов внутрішньоутробного розвитку новонароджений потрапляє у світ, де на нього з перших хвилин життя спрямовується значна кількість раніше не знайомих йому екзогенних антигенів вірусної, бактеріальної та грибової природи. Особливістю функціонування імунної системи новонародженого є достатньо висока активність механізмів вродженого імунітету з одночасним пригніченням реакцій адаптивного імунітету [6]. З одного боку, це необхідно для попередження розвитку гіперімунних, зокрема алергічних, реакцій у дитини першого року життя та порушень розпізнавання, що призводять до формування аутоімунних процесів [7]. З іншого, нестача адаптивного імунітету у новонародженого, що є результатом незрілості імунної системи, частково компенсована материнськими специфічними антитілами, активна трансплацентарна передача яких від матері до плода, як відомо, відбувається після 20-го тижня вагітності [8].

Такі онтогенетичні особливості імунної системи новонародженого роблять його одночасно вразливим щодо зриву захисних реакцій і розвитку інфекційних захворювань. У ранньому неонатальному періоді, вже на першому тижні життя, у стані імунної системи відбуваються вагомі

зміни, які відображають процеси адаптації новонародженого. Суттєву роль у процесі адаптації новонароджених посідають механізми місцевого імунітету слизових оболонок дихального і, особливо, травного тракту [9].

У забезпеченні захисних реакцій кишечника, окрім власне імунних і протективних факторів і механізмів, суттєве значення мають процеси колонізації мікроорганізмами і формування мікробіоценозу. Відомо, що одна з функцій нормофлори – імунотропна, яка здійснюється за рахунок стимуляції синтезу імуноглобулінів, потенціюванні механізмів неспецифічної резистентності, системного і місцевого імунітету, продукції пропердину, комплементу, лізоциму, а також стимуляції дозрівання системи фагоцитуючих мононуклеарів і лімфоїдного апарату кишечника [7,8,10]. Нормофлора активує не лише місцевий імунітет кишечника, але й імунну систему всього організму, що підтверджено у досліджах на безмікробних тваринах [11]. Провідні напрямки діяльності нормальної мікрофлори у забезпеченні імунної відповіді: зміна імуногенності чужорідних білків шляхом протеолізу; зниження секреції медіаторів запалення у кишечнику; зниження інтестинальної проникності; спрямування антигену к пейеровим пляшкам. Ці ж ефекти реалізуються у пробіотичних препаратах [12].

В кишечнику бактерії є однією з найважливіших частин біоплівки гликокалікс-слиз-IgA-нормофлора. Біоплівка покриває поверхню слизової кишечника і захищає слизову від дегідратації, фізичної і хімічної агресії, а також від атак мікроорганізмів, бактеріальних токсинів і паразитів [13].

На фоні зниження біфідо- і лактобактерій підвищується проникність епітеліального бар'єру кишечника для макромолекул їжі і виникає дефіцит секреторного IgA. В свою чергу, дефіцит секреторного IgA може призводити до розвитку захворювань кишечника і частих бронхіальних інфекцій, та в решті решт – до атопії і аутоімунних захворювань. Проведені на тваринах дослідження показали, що внаслідок порушень біоценозу у шлунково-кишковому тракті розвивається аутоімунізація до комплексного антигену кишкової стінки з розвитком загальної алергії [13].

Імунна система регулює баланс біоценозу кишечника, тобто механізми саморегуляції нормофлори контролюються місцевим імунітетом кишечника. Оскільки будь-який мікроорганізм є антигеном, мають існувати механізми їхнього відторгнення, а також толерантності і створення сприятливих умов для нормофлори.

Відомо, що крізь плаценту від матері до плоду передаються IgG антитіла, що забезпечують іму-

нологічну пам'ять. Антитіла класів М і А крізь плаценту не проходять, що пояснює недостатню захищеність новонародженого проти грамнегативних мікроорганізмів (ентеробактерії, сальмонели) [10]. Доведено, що перші мікроорганізми, що потрапляють до кишечника, з'являються там в процесі пологів і після народження дитини і прикріплюються до певних рецепторів [11]. Процес специфічної адгезії умовно-патогенних і хвороботворних мікроорганізмів до слизової оболонки блокуються, між іншими факторами, наявністю Ig A і лізоциму, які, у свою чергу, сприяють адгезії до рецепторів представників біфідо- і лактофлори [11, 13].

Підтвердженням ролі IgA у попередженні колонізації слизових оболонок сторонніми мікроорганізмами є факт, що 99 % бактерій представників нормофлори не покриті секреторними IgA, ентробактерії, стафілококи, інші умовно-патогенні і сапрофітні мікроорганізми повністю покриті IgA [7, 11]. В основі цього явища лежить феномен імунологічної толерантності до нормофлори.

У новонароджених і дітей раннього віку транзитна імунна недостатність є біологічною закономірністю, що здебільшого стосується гуморального імунітету [7, 10]. У дітей цієї вікової групи значно частіше, ніж у дітей молодшого віку, виникає стійке порушення біоценозу кишечника, що частково пов'язано з недостатністю імунної системи.

Фізіологічна недостатність системи місцевого імунітету кишечника у перші три місяці життя компенсується поступленням IgA і інших захисних факторів з материнським молоком. При грудному вигодовуванні щодобово дитина отримує 1,5 г IgA. У дітей, що знаходяться на штучному або ранньому змішаному вигодовуванні, значно частіше спостерігаються харчові алергії і дисбіози кишечника [14].

Проникнення інфекційних агентів на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту та інших органів викликають відповідну реакцію системи місцевого імунітету у вигляді наростання концентрації Ig A, який продукується за участю нормофлори. Відповідно, може виникнути ситуація, коли мікробіологічний дисбаланс буде сприяти поглибленню мікроекологічних порушень. Зниження кількості нормофлори призводить до дефіциту IgA, в результаті чого підвищується колонізація слизових оболонок умовно-патогенною флорою [15, 16].

Накопичені дані засвідчують, що мікрофлора грудного молока жінки і кишечника немовляти здійснює суттєвий вплив на продукцію про- та протизапальних цитокінів, що безпосередньо пов'язане з розвитком атопій, харчових алергій та інших захворювань, у патогенезі яких суттєву роль відіграє хронічне запалення [13, 17, 18, 19].

Враховуючи значну взаємодію між біоценозом кишечника і системою місцевого імунітету, доцільно розглядати дисбіоз не тільки як мікробіологічну, але й як імунологічну проблему, що має відобразитися у лікувальній тактиці.

Організм та його кишечна мікрофлора зв'язані метаболічними процесами в єдину екосистему [24]. Проблема мікробної екології людини впродовж сторіччя не втрачає своєї актуальності і залучає все більшу увагу як вчених, так і практикуючих лікарів різних спеціальностей. В значній мірі це обумовлено досягнутим прогресом в розвитку уявлень про механізми взаємовідносин між людиною та мікроорганізмами, які його заселяють [25]. Загально визнано, що мікробні популяції в нормі домінують лише в окремих біотопах організму людини. Ці взаємодії склалися еволюційно в результаті довготривалого відбору мікроорганізмів, найбільше адаптованих до активної життєдіяльності у відповідних екологічних нішах і здатних співіснувати з організмом людини на основі взаємовигідних умов [26]. Описанню властивостей флори та значенню нормальних біоценозів у підтриманні здоров'я людини присвячена велика кількість робіт [27]. Особливої уваги заслуговує мікробіоценоз товстої кишки, яка є основним місцем мікробних популяцій в макроорганізмі і складає близько 60 % всієї мікрофлори людини.

Добре вивчена участь індигенної кишечної флори в метаболізмі, синтезі біологічно активних сполук, в покращенні засвоєння солей кальцію, заліза, вітаміну Д, зниженні концентрації гістаміну та інших алергенів, регуляції газового складу кишечника, водно-сольовому обміні, у диференціюванні і регуляції епітеліальної тканини, в детоксикації ендо- та екзогенних субстратів, в руйнуванні мутагенів і канцерогенів [28]. Склад мікрофлори нижніх відділів тонкої та товстої кишки відносно постійний, незважаючи на вплив на організм різних чинників зовнішнього середовища. Однак, у ряді випадків можуть відбуватися зміни у складі мікрофлори і розвиватися стан, який трактується як дисбіоз [29].

Мікробіоценоз кишечника – це кількісне та якісне співвідношення основних груп мікробів: анаеробів, аеробів та додаткової, транзиторної умовно-патогенної флори, що складає приблизно 1-4 % від загальної кількості біомаси мікробів кишечника. Переконливі данні останніх років суттєво змінили уявлення про значення інтестинальної мікрофлори для нормального зросту та розвитку дитини [30]. Стан здоров'я дитини та резистентність до цілого ряду захворювань в значній мірі залежить від характеру кишкової мікрофлори та її активності, достатнього рівня локального імунітету.

Нормальна мікрофлора людського організму має винятково важливе значення у підтриманні здоров'я, особливо дитячого організму, у формуванні його імунної системи та неспецифічного захисту. Доведено, що мікрофлора кишечника у жінок під час вагітності, в порівнянні з іншими біотопами, відіграє провідну фізіологічну роль у формуванні і динаміці становлення мікрофлори кишечника немовляти. Тому вважається, що на етапі дородової підготовки необхідним є проведення скринінгу серед вагітних з визначенням якісного і кількісного складу мікроорганізмів не тільки піхви, а і кишечника [31], що допоможе вчасно провести його корекцію та уникнути розвитку дисбіозу у дитини.

Відомо, що існує фізіологічна підготовка організму вагітної жінки до пологів, вона включає такий важливий компонент, як колонізацію біфідобактеріями та лактобацилами шкіри молочних залоз, особливно навколо соскових ділянок, кишечника та пологових шляхів.

Кишечник дитини, який до пологів вважається стерильним, частково заселяється мікробами вже в процесі пологів, коли дитина просувається по родових шляхах матері. Але це випадкові мікроби і лише після початку грудного вигодовування проходить процес становлення специфічної бактеріальної флори, яка складається з молочнокислих бактерій, що зберігаються протягом всього періоду грудного вигодовування. На 90 % цю специфічну мікрофлору складають біфідобактерії, які відповідають за регуляцію процесів травлення, всмоктування необхідних вітамінів, незамінних амінокислот, а також цілого ряду біологічно активних сполук, без яких не може обійтись людина. Після припинення грудного вигодовування відбувається процес зміни мікробіоценозу в кишечнику малюка на мікрофлору дорослої людини.

Відомо, що нормальна мікрофлора плода людини закладається у другій половині вагітності за допомогою феномена бактеріальної транслокації [28]. Тканини і порожнини шлунково-кишкового тракту плода людини в 22 тижні є стерильними, тоді як вже в 24 тижні гестації у плодів з'являються поодинокі кишечні палички та біфідобактерії, які виявляли у шлунку, тонкому та товстому кишечнику. Таким чином, дослідники спростовують положення про те, що трансплацентарний бар'єр непроникний для мікроорганізмів [32].

Різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми викликають не тільки гострі та хронічні запальні процеси органів малого тазу жінки, але і являються причиною тяжкого утробного інфікування плода та новонародженого, а також можуть формувати патологію, яка напряму не пов'язана з розвитком запального процесу. З цих позицій надзвичайно гостро

постає питання про оцінку функціональних взаємовідносин в системі «мати-плід-новонароджений». Не підлягає сумніву, що мати являється не тільки первинним джерелом колонізації, але і джерелом інфікування своєї дитини [33].

Не дивлячись на те, що особливості імунної системи новонародженого вивчені досить детально, щодо місцевих механізмів захисту, зокрема, кишечника, і їхньої ролі у попередженні алергічних реакцій поки що залишається більше запитань, ніж відповідей. Недостатньо даних про особливості системного та локального імунітету немовлят від матерів з герпес – вірусною інфекцією [20]. Показано, що стан лімфоцитарних субпопуляцій і імуноглобуліновий склад крові у дітей від матерів, інфікованих цитомегаловірусною та герпетичною інфекцією, має низку відмінностей від таких у здорових новонароджених [21]. Проте такі відмінності не можуть розглядатися як причини патологічних змін, зокрема підвищення чутливості до інфекційних захворювань або розвитку дисбіозу, оскільки вони клінічно не достатньо значимі [22, 23]. За клінічними спостереженнями, дисбіотичні та алергічні стани є такими, що часто

зустрічаються серед дітей від герпес-інфікованих матерів. Водночас, про стан місцевого імунітету кишечника у немовлят від матерів, інфікованих вірусом герпесу, практично нічого не відомо.

Аналіз результатів наукової літератури свідчить, що причинно-наслідкові зв'язки між імунними порушеннями у новонароджених і ВПГ-2 інфікуванням їхніх матерів залишаються нез'ясованими. Можливо, що вже на стадії внутрішньоутробного розвитку плоду формування його імунної системи відбувається під впливом опосередкованої дії ВПГ на імунну систему матері. З іншого боку, ВПГ здатний безпосередньо впливати на стан імунної системи новонародженого, особливо в разі його внутрішньоутробного або постнатального інфікування. Таким чином, подальші дослідження особливостей імунного статусу новонароджених, матері яких інфіковані вірусом герпесу 2-го типу, є необхідними і актуальними. Встановлення нормального мікробіоценозу в сукупності з адекватною реакцією з боку імунної системи є адаптаційно-приспосувальними механізмами під час переходу новонародженої дитини до нових умов існування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Богадельников И.В. Что делают герпесвирусам в организме человека? / И.В. Богадельников // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1. – С. 88-91.
2. Бочков И.А. Состояние микрофлоры толстой кишки у детей раннего возраста (по материалам амбулаторных обследований) / И.А. Бочков, Л.П. Юрко, Н.М. Юдицкая // Инфекц. болезни. – 2004, т. 2. – № 3. – С. 83-85.
3. Вирусное инфицирование беременных с лейомиомой матки и пути снижения его осложнений / Н.Я. Скрипченко, Л.В. Диденко, Т.С. Черненко, Е.Н. Бондаренко, В.Е. Срибная и др. // Здоровье женщины. – 2004. – № 3. – С. 27-30.
4. Дубровская М.И., Кафарская Л.И. Диетический фактор в становлении микрофлоры кишечника у детей. Лекции по педиатрии. – 2007. Т. 7. С.17-35
5. Ермилина И.Г. Дисбактериоз / И.Г.Ермилина // Muscular Development № 3. – 2000. – С. 17-23.
6. О целесообразности использования условно – патогенных микро-организмов в составе пробиотиков / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев и др. //Здоровье женщины. – 2004, – № 3 (9). – С. 191-202.
7. Особенности иммунного гомеостаза и интерферонового статуса новорожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса / В.В. Малиновская, В.С. Сускова, З.Р. Абаева и др. // Russian journal of Immunology. – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 177-184.
8. Применение мультипробиотика «Симбитер концентрированный» в лечении больных хроническими заболеваниями желудочно – кишечного тракта / Н.В. Харченко, Г.С. Дымент, Черненко В.В., Янковский Д.С. // Здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 1-7.
9. Попов Н.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Н.Н. Попов, В.Ф. Лавров, Э.Н. Солошенко – М.: Реинфор, 2004. – 524 с.
10. Парфенов А.И. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению / А.И. Парфенов, Г.Ф. Осипов, П.О. Богомонов // Consilium medicum. – 2001. – № 3 (6). – С. 270-279.
11. Пиманов С.И.. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. / С.И. Пиманов, Н.Н. Силивончик. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2006. – 160 с.
12. Місник В.П. Деякі особливості становлення мікроекології та імунітету у новонароджених «групи ризику» на ранньому штучному вигодовуванні / В.П. Місник, О.Т. Шадрін, Т.Л. Марушко та ін. // Труды Крымского государственного университета. – 2006, том 142, часть II. – С. 129-131.
13. Пробиотик Бифиформ – альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, Е.В. Гелеева и др. // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 36-40.
14. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспектива использования / В.А. Алешкин, А.М. Амерханова, В.В. Пospelова и др. // Молочная промышленность. – 2003. – № 3. – С.59-61
15. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, – 2002. – 84 с.
16. Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку // Методичні рекомендації. – Київ, 2008. – 32 с.

17. Профилактика аллергических заболеваний у детей группы риска. Методическое пособие, под ред. Л.Ф. Казначеевой. Новосибирск 2009. – 45 с.
18. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // А.Л. Заплатников, М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина и др. // Рус. мед. журн. – 2005. – № 13. – с. 45-47.
19. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
20. Руденко А.О. Герпес вірусні інфекції людини – світова проблема / А.О. Руденко, Л.В. Муравська // Інфекційні хвороби. – 2001. – №2. – С. 5-11.
21. Руш К. Кишечник – центр управления иммунной системы / К. Руш, У Петерс // Биологическая медицина 2002, № 4, с. 176-180.
22. Рюмина И.И. Современные возможности профилактики передачи вируса иммунодефицита человека от матери к ребенку / И.И. Рюмина, В.С. Шухов, Л.Ю. Афонина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 5-11.
23. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций / Г.А. Самсыгина / Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 34-35.
24. Саруханова Л.Е. Основы общей микробиологии и иммунологии / Л.Е. Саруханова, Е.Г. Волина. – М: Изд-во РУДН, – 2009. – 100 с.
25. Сенчук А.Я. Перинатальные инфекции: практич. пособие / А.Я. Сенчук, З.М. Дубосарская – М.: МИА, 2004. – 448 с.
26. Скородумова Н.П. Внутрішньоутробна інфекція центральної нервової системи у дітей першого року життя / Н.П. Скородумова, А.І. Герасименко // Мед. – соц. Проблеми сім'ї. – 2003. – т. 8, № 1. – С. 58-62.
27. Смирнова Г.И. Современные принципы патогенетической терапии атопического дерматита у детей // Вопросы современной педиатрии. 2006, Т. 5, №2, с 50-56.
28. Суворов А.Н. Энтерококки как пробиотики выбора / А.Н. Суворов, С.М. Захаренко, Г.Г. Алехина // Клини. питание. – 2003. – № 1.С. 26-29.
29. Сюрха Ю.П. Перинатальный ризик, діагностика та лікування герпетичної інфекції у новонароджених: дис... канд. мед.наук: 14.01.10 / Ю.П. Сюрха. – Львів, 2004. – 27 с.
30. Третьякевич З.М. Застосування гропринозину в комплексі лікування немовлят, які інфіковані збудниками опортуністичних інфекцій / З.М. Третьякевич, О.І. Кузьменко // Перинатология и педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 92.
31. Урсова Н.И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника / Н.И. Урсова – М.: Научный обзор, 2002. – 28 с.
32. Хавкин А.И. Нарушение микроэкологии кишечника. Принципы коррекции: Метод. реком. – М., 2004. – 40 с.
33. Частота высеваемости энтерококков из кишечника у новорожденных и детей раннего возраста / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Т.А. Лисяная и др // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 172-174.

**НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА СТАНОВЛЕНИЕ  
МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА У МЛАДЕНЦЕВ  
МАТЕРЕЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Т.К.Знаменская, В.Е.Срибная,  
В.А.Счастливая, Г.И.Швец*

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)**

**Резюме.** В статье представлены новые взгляды на влияние герпесвирусной инфекции матери на становление местного иммунитета и микробиоценоза кишечника у новорожденных.

**Ключевые слова.** Новорожденные, герпес, кишечник, микробиоценоз.

**NEW VIEWS ON THE FORMATION OF MICROBIAL  
LANDSCAPE IN INFANTS FROM MOTHERS WITH  
HERPES VIRUS INFECTION**

*T.K. Znamenskaya, V.E. Sribnaya,  
V.A.Schastlivaya, G.I.Shvec*

**Institute of paediatrics, obstetrics  
and gynaecology of NAMS of Ukraine  
(Ukraine, Kyiv)**

**Summary.** The article presents new perspectives on the influence of maternal herpetic infection on the formation of local immunity and intestinal microbiocenosis in newborns.

**Key words:** newborns, herpes, intestines, microbiocenosis.

**Рецензент:** Доцент кафедри педіатрії №1 і неонатології  
Харківського національного медичного університету,  
к.м.н., доцент Різа О.О.