

В.С. Копча, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; **Н.Г. Шпікула**, Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»; **І.В. Ліпковська**, Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет

Небезпека внутрішньоутробних герпесвірусних інфекцій та їх профілактика на етапі планування вагітності

Як відомо, інфекційні агенти TORCH-комплексу мають укр. несприятливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, стан здоров'я матері й дитини, продовження репродуктивної функції жінки.

Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, смертність дітей, зумовлена генералізованими внутрішньоутробними інфекціями, становить 18-20% усієї смертності (близько 70 із 350 випадків на рік) [1]. Так, доведено, що в структурі смертності новонароджених інфекційна патологія сягає 65-70%, тобто є однією з основних причин смерті дітей першого місяця життя. Високий відсоток летальності новонароджених підтверджує виняткову важливість своєчасної діагностики й адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які залишилися живими, майже в 50% випадків розвивається інвалідність [2].

У понад 50% дітей із вродженими вадами розвитку виявляють реактивацію цитомегаловірусної, герпетичної I та II типу, парвовірусної інфекції B19 і токсоплазмозу за їх морфологічними маркерами [3].

У половини новонароджених дітей України, прооперованих із приводу вроджених вад серця, у тканинних біоптатах серцевих м'язів виявляли ДНК герпесвірусів. Це підтверджує їх значимість у розвитку внутрішньоутробних порушень органогенезу. Таке зростання поширеності зазначеної патології зумовлене зниженням імунітету жінок внаслідок негативних змін екологічного стану, стресогенних факторів у побуті та на роботі, неповноцінного харчування, зниження якості організації медичної допомоги цьому контингенту [4].

Перинатальне інфікування відбувається по-різному: трансплацентарно, висхідним шляхом (трансервікально), під час проходження дитини через інфіковані пологові шляхи та з материнським молоком.

До головних критеріїв ризику розвитку внутрішньоутробної інфекції, що асоціюється з герпесвірусами, належать: перенесений інфекційний мононуклеоз, гепатит, гепатоспленомегалія, загроза переривання вагітності, затримка розвитку плода, хронічна плацентарна недостатність, багатоводдя, кальцинати плаценти, наявність ДНК вірусу простого герпесу (HSV) у крові, специфічних IgM, IgA, носійство мутантних алелей генів імунної відповіді. Вірус Епштейна – Барр (EBV) підтверджений у 39,3% дітей із прогресуючою гідроцефалією. У кожного другого з них встановлені вірусно-вірусні, вірусно-паразитарні асоціації (цитомегаловірус (CMV) + HSV, CMV + *Toxoplasma gondii*, EBV + парвовірус тощо). При цьому ризик народження дітей у тяжкому стані збільшується в 5 разів при обтяженому акушерсько-гінекологічному анамнезі та інфікуванні в III триместрі вагітності [5].

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) найчастіше має латентний перебіг, тому вірус може тривалий час віділятися від хворої людини в довкілля. Так, скупчення і тісні контакти між дітьми (у дитячих садках, яслах) спричиняють швидке поширення збудника у дитячому колективі. При розвитку імуносупресивних станів (унаслідок інтеркурентних захворювань, ВІЛ-інфекції, вживання кортикостероїдів, цитостатиків) ЦМВІ може переходити з латентної в клінічно маніфестну форму. Існування кількох генетично варіабельних штабів вірусу зумовлює суперінфекції новими штабами протягом життя, що створює постійний ризик для вагітної.

Частота ЦМВІ варіює залежно від регіону, віку, соціально-культурного рівня населення. Інфікованість дітей віком до 5 років становить 40-50%, дошкільного віку – 25-80%. У країнах, що розвиваються, інфікованість населення віком до 18 років сягає 99%; у розвинених країнах – 50%. Пік первинного інфікування припадає на третій рік життя та період статевого дозрівання.

Ризик первинного інфікування в жінок репродуктивного віку становить 15-45% залежно від соціально-економічного статусу країни. Щорічно від 2 до 6% жінок інфікуються CMV, тож інфікованість вагітних у середньому сягає 70% [6].

Перинатальна ЦМВІ є наслідком контакту дитини з контамінованими цервікальними виділеннями під час пологів, грудним молоком, препаратами крові. На відміну від вродженої ЦМВІ ознаки перинатальної інфекції у 85% випадків розвиваються через ≥2 тижнів після пологів. Немовлята, які мають материнські специфічні імунoglobulini проти CMV, не інфікуються або хвороба в них має латентний перебіг. У недоношених дітей з відсутністю

антитіл до CMV контакт з вірусом майже завжди призводить до розвитку тяжких форм хвороби. При набутій ЦМВІ в дітей старшого віку енцефаліт зазвичай не розвивається [6].

Від інших внутрішньоутробних інфекцій ЦМВІ відрізняється тим, що вона може передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована багато місяців і років тому.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність інфекції, зумовленої HSV, майже тотальна. Так, 98-99% дорослих інфіковані HSV 1 типу (HSV1), а 73-75% – 2 типу (HSV2). У структурі вірусної патології HSV-індуковані хвороби посідають друге місце після грипу за показниками захворюваності та як причина смертності [4].

Найбільш відомими в клінічній практиці різновидами герпесвірусної інфекції є орофасціальний (частіше спричинений HSV1) та генітальний герпес (як правило, зумовлений HSV2). У США, наприклад, щороку реєструють щонайменше 720 тис. хворих лише на генітальну форму (встановлено серопозитивність у 30 млн жителів та 20-30% вагітних). У Європі серед захворювань, що передаються статевим шляхом, ця форма інфекції посідає друге місце після трихомоніазу. Загалом не менше 10% жінок та 15% чоловіків мають герпетичні ураження статевої системи [7].

Неонатальна герпесвірусна інфекція (1 випадок на 5 тис. пологів, або 0,02%) проявляється такими клінічними формами: ураження шкіри та слизових оболонок (45%); енцефаліт (35%); дисемінована форма (25%) – одночасно в процес залучаються печінка, легені, шкіра, надниркові залози (смертність при цій формі перевищує 90% випадків) [7].

Частота перинатальної герпесвірусної інфекції варіює, за різними даними, від 2,5 до 5% [4]. Найнебезпечнішим є інфікування плода в I триместрі вагітності, у період ембріо- та плацентогенезу, коли відбувається диференціювання та починається формування органів і систем плода.

Труднощі в діагностиці ймовірного інфікування плода пов'язані зі складністю та різноманітністю методів лабораторної діагностики неутонченої цитомегаловірусної (anti-CMV IgM + anti-CMV IgG + авідність anti-CMV IgG + полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) і герпетичної інфекції (anti-HSV IgM + anti-HSV IgG + авідність anti-HSV IgG + ПЛР) [7]. До того ж невідомо, як правильно оцінювати високий антитілогенез IgG у крові вагітних до CMV і HSV1/HSV2 в жінок з різною авідністю антитіл класу IgG до CMV і HSV. І якщо в протоколах Російської Федерації з діагностики і профілактики внутрішньоутробних інфекцій у дітей зазначено 50% ризик інфікування новонароджених за наявності в матері антитіл класу M у поєднанні з низькою авідністю антитіл класу G до цитомегаловірусу, то в протоколах з акушерства і гінекології з тематики «Перинатальні інфекції» МОЗ України така група пацієнток взагалі не вказується.

Мета цієї роботи – оцінити серологічні та молекулярно-генетичні маркери реактивації хронічних CMV-, HSV1- і HSV2-інфекцій, які можуть спричинити внутрішньоутробне ураження плода, а також запропонувати ефективну медикаментозну профілактику цих вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 42 жінки з високим ризиком внутрішньоутробного ураження плода через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій. Пацієнток (середній вік 22,3±4,5 року) обстежували на етапі планування повторної вагітності.

Остаточний діагноз «ЦМВІ», «HSV1-інфекція», «HSV2-інфекція» та їх поєднання встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, клінічних симптомів, результатів загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукового дослідження) і розгорнутої серологічної діагностики (виявлення антитіл класу M, G до CMV і HSV2, антитіл класу A, M, G до HSV1 методом імуоферментного аналізу, визначення індексу



В.С. Копча

авідності антитіл класу IgG до досліджуваних герпесвірусів), а також ПЛР-діагностики слини, слизу шийки матки (при HSV2-інфекції) та крові.

Так, за даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, встановлено: синдром втрати плода при попередніх вагітностях спостерігався в 6 жінок (14,3%), передчасні пологи – у 4 (9,5%), аномалії розвитку дітей та їх загибель до 1 року – у 5 пацієнток (11,9%). В усіх випадках гістологічне дослідження плода чи мертвої дитини дало можливість діагностувати вроджену ЦМВІ (2 випадки – 13,3%), HSV-інфекцію (3 випадки – 20,0%) та їх поєднання (10 випадків – 66,7%).

Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою наступною вагітністю 20 жінкам (основна група) рекомендували відтермінувати зачаття на 2-3 міс і на фоні базисної терапії (прийом валацикловіру по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів) додатково призначили 6 підшкірних ін'єкцій алоферону в дозі 1 мг через день. Решта жінок (n=22), які увійшли до контрольної групи, отримували лише зазначене базисне лікування. Групи були зіставні за віком і діагностичними показниками TORCH-комплексу.

Для статистичної достовірності всі дослідження виконували за допомогою однотипних тест-систем мережі лабораторій «Сінево». Для математичної обробки результатів використовували програму Statistica 6.0 (Statsoft, USA).

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-лабораторні ознаки ймовірної маніфестної форми ЦМВІ було виявлено в 4 жінок. У них відзначалося підвищення температури тіла, збільшення печінки, що супроводжувалося лейко- та моноцитозом, збільшенням кількості лімфоцитів, наростанням активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтрансептидази. Такі прояви нагадували інфекційний мононуклеоз, однак характерних для нього лімфаденопатії та тонзиліту не спостерігалося.

Водночас відносні серологічні ознаки реактивації хронічної ЦМВІ (наявність гострофазових імунoglobulinів) зафіксовано в 7 (16,7%) із 42 обстежених жінок (табл. 1). Антицитомегаловірусні IgG виявляли в 30 (71,4%) пацієнток, у 12 (28,6%) з яких їх титр був істотно вищим за референтне значення. Очевидно, що ізольовано високий титр anti-CMV IgG не можна трактувати як ознаку реактивації хронічної ЦМВІ, оскільки їх рівень не відображає активності процесу, а свідчить лише про наявність імунної пам'яті організму щодо вірусу. У зв'язку із цим можна було б очікувати значного (щонайменше чотириразового) збільшення рівня антитіл при дослідженні в парних сироватках, взятих з інтервалом 7-10 діб. Цей симптом зазвичай свідчить про нещодавнє інфікування або реактивацію хронічної інфекції. Однак жодного випадку прояву цієї ознаки встановлено не було.

Виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР) можна вважати абсолютною ознакою активації ЦМВІ, адже це вказує на вірусемію. Проте його виявляли рідко – у 3 (7,1%) осіб. Наявність ДНК CMV у слині (5 випадків, 11,9%) необов'язково асоціюється з реактивацією ЦМВІ, оскільки свідчить радше про хронічну персистенцію вірусу в слинних залозах.

Відомо, що майже 90% інфікованих ЦМВІ дорослих мають латентну локалізовану форму перебігу з персистенцією вірусу в слинних залозах. У решті випадків відзначається гострий перебіг з підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю печінки, підвищенням кількості мононуклеарів, що нагадує інфекційний мононуклеоз, проте без наявності лімфаденопатії та тонзиліту. Генералізована інфекція в дорослих з ураженням легень, печінки трапляється рідко і спостерігається при імунodefіциті як опортуністична інфекція, наприклад, на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Із ЦМВІ пов'язують до 30% гепатитів нез'ясованої етіології.

У відповідь на інфікування вірусом імунна система реагує продукуванням специфічних антитіл. При первинному

інфікуванні спочатку синтезується велика кількість IgM, які з'являються в крові через 1-2 тижні після потрапляння вірусу в організм, їх рівень сягає максимуму на 4-6-й тиждень, після чого їх титр зменшується протягом кількох тижнів до 6 міс і надалі не визначається. IgG з'являються в крові через 2-3 тижні після інфікування з наростанням титрів протягом кількох тижнів, і за відсутності рецидивів їхня кількість зменшується, проте вони залишаються в крові у позитивних титрах протягом усього життя при латентному перебігу. Реактивація інфекції зумовлює збільшення титру IgG, при цьому також може підвищуватися титр IgM. Останній підвищується меншою мірою, ніж при первинному інфікуванні, проте підвищення спостерігається вже через 7-14 днів після початку загострення хвороби. Вторинне інфікування іншим серотипом вірусу відзначається значним зниженням вірулентності патогену в 15-250 разів, унаслідок чого клінічні прояви стерті, а рівень антитіл у сироватці крові може достовірно не змінюватись.

Ризик внутрішньоутробного інфікування та особливо-сті ураження плода залежать від наявності антитіл у матері та терміну вагітності. При первинному інфікуванні серо-негативної вагітної ризик передачі вірусу до плода висо-кий та становить 30-50%; він мало залежить від терміну вагітності, проте знижується з віком матері. У вагітних старше 20 років ризик передачі вірусу втричі менший, ніж у молодших жінок. Материнські IgG до CMV не забезпе-чують повного захисту плода, проте навіть при реактивації хронічної інфекції ризик трансплацентарного проникнен-ня вірусу зазвичай не перевищує 1% (за даними різних лі-тературних джерел, до 8%). Навіть якщо інфікування пло-да усе ж таки відбулося, дитина в більшості випадків на-роджується без проявів специфічної патології (латентна інфекція). Однак 5-17% інфікованих дітей можуть мати віддалені наслідки ЦМВІ (порушення слуху, неврологічні розлади). Загалом інфікованість новонароджених стано-вить 0,5-2,5%, а частота клінічних проявів у них не пере-вищує 0,1-0,5%.

Активна форма рецидивної герпесвірусної інфекції про-являлася типовими везикулярними висипаннями на обля-мівці губ чи шкірі навколо них, афтами на слизовій обо-лонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес – 15 жінок) чи на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікаль-ного каналу (генітальний герпес – 6 пацієнток), що супро-воджувалися відповідним локальним свербінням, болючі-стю і відчуттям печіння, а нерідко ще й ознаками загальної інтоксикації.

Непрямі методи діагностики інфекцій, спричинених ві-русами простого герпесу, також наведені в таблиці 1. Так,

Таблиця 1. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до лікування (n=42)		
Показник	Кількість пацієнток	
	Абс. число	%
Anti-CMV IgM	7	16,7
Anti-CMV IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	30	71,4
	18	42,8
	12	28,6
4-разове підвищення рівня anti-CMV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-CMV IgG	30	71,4
ДНК CMV у слині крові	5	11,9
	3	7,1
Anti-HSV1/HSV2 IgA	4	9,5
Anti-HSV1 IgM	18	42,8
Anti-HSV1 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	38	90,5
	21	50,0
	17	40,5
ДНК HSV1 у слині крові	18	42,8
	5	11,9
ДНК HSV2 у слині крові	1	2,4
	0	0,0
Anti-HSV2 IgM	9	21,4
Anti-HSV2 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	16	38,1
	9	21,4
	7	16,7
4-разове підвищення рівня anti-HSV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-HSV2 IgG	16	38,1
ДНК HSV2 в урогенітальному слизі крові	9	21,4
	0	0,0

лише в 4 (9,5%) жінок виявили IgA до HSV1/HSV2. Інші гострофазові IgM до HSV1 і HSV2 були наявні у 18 (42,8%) і 9 (21,4%) пацієнток відповідно. Як і при ЦМВІ, зазначені серологічні ознаки ймовірної реактивації герпетичної ін-фекції виявляли частіше, ніж клінічні симптоми. Вважаємо, що цей вид антитіл може бути надійним марке-ром гострої стадії інфекційного процесу, особливо в разі збільшення рівня IgM при дослідженні парних сироваток. Однак такі імуноглобуліни не можуть вказувати на реакти-вацію хронічного процесу. За даними літератури, лише в 56% пацієнтів з активною формою рецидивної герпесві-русної інфекції підвищується вміст IgM; у них часто фіксу-ють зниження, а не підвищення концентрації IgG; продук-ція ж IgA у 54% різко зменшена (можливо, HSV гальмує послідовне переключення продукції антитіл з IgM на IgG) [7]. Тому особливу увагу слід звертати на типові клінічні симптоми, що завжди свідчать про загострення хронічної герпетичної інфекції.

Anti-HSV1 IgG виявляли найчастіше – у 38 (90,5%) жі-нок, а IgG до HSV2 – у 9 (21,4%) пацієнток, що не суперечить даним літератури, адже абсолютна більшість дорослих людей інфікована герпесвірусами. Тому одноразове ви-значення цих антитіл не має клінічного значення. Проте й кількаразового збільшення рівня anti-HSV IgG у парних сироватках пацієнток не встановили.

Варто зазначити, що авідність відповідних протигерпе-тичних IgG в усіх випадках була високою. Як і слід було очікувати, попри те що низький індекс авідності є досить надійним показником нещодавнього інфікування, він не відображає загострення хронічної інфекції.

Молекулярний метод діагностики герпесвірусної інфек-ції дозволив виявити ДНК HSV1 у слині 18 (42,8%) жінок, що, так само як і при ЦМВІ, необов'язково вказує на реак-тивацію процесу. У слині 1 (2,4%) пацієнтки був HSV2, що також не є рідкістю, оскільки як лабіальний, так і геніталь-ний герпес можуть зумовлювати обидва типи HSV. Натомість генетичний матеріал HSV1 у крові 5 (11,9%) осіб треба інтерпретувати як ознаку активної інфекції. Потенційну небезпеку висхідного поширення збудника може становити HSV2, наявність якого в уrogenітальному слизі була підтверджена в 9 (21,4%) осіб.

Наступним кроком був пошук ефективної медикамен-тозної профілактики вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності. Усіх учасниць досліджен-ня розподілили на дві групи. Пацієнтки основної групи (n=20) на фоні базисної терапії (прийом валацикловіру по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів) додатково отримували 6 підшкірних ін'єкцій алоферону в дозі 1 мг через день; у контрольній групі жінки (n=22) отримували лише зазначене базисне лікування. У зв'язку з можливою реак-тивацією герпесвірусних інфекцій усім пацієнткам реко-мендували відтермінувати зачаття на 2-3 міс. Групи були зіставні за віком та діагностичними показниками TORCH-комплексу. Автори відстежували перебіг наступ-ної вагітності в кожній жінки, а також стан дитини під час народження.

Встановили, що в жодної пацієнтки основної групи під час наступної вагітності не спостерігалось ознак клініч-ного рецидиву досліджуваних герпесвірусних інфекцій. Пізніше кожна така жінка народила здорову доношену дитину.

У таблиці 2 наведено показники герпетичних інфекцій у пацієнток порівнюваних груп до і після лікування. Встановили, що гострофазових антитіл до CMV, HSV1

і HSV2 у жінок основної групи після апробованої хіміопро-філактики не було.

Натомість, попри відсутність статистичної відмінності між порівнюваними групами (що може бути наслідком недостатньої кількості досліджень), в однієї жінки кон-трольної групи (традиційна терапія без імунотропних пре-паратів) після I триместру наступної планованої вагітності виявили IgM до CMV, у двох – IgM до HSV1, ще в однієї – IgM до HSV2. Очевидно, що зазначений маркер вказує на небезпеку передусім через можливу реактивацію герпетич-ної інфекції, яка може зумовити ураження плода.

Частота виявлення IgG до всіх досліджуваних вірусів залишалася стабільною в кожній групі, хоча після I триме-стру вагітності їхній титр закономірно перевищував рефе-рентний рівень у більшості осіб. Це явище можна поясни-ти фізіологічною реакцією, спрямованою на посилення імунореактивності матері проти потенційних патогенів для плода.

Метод ПЛР дозволив підтвердити наявність генетичного матеріалу CMV і HSV1 у слині тих самих жінок до і після лікування, що вказує на хронічну персистенцію вірусу в слинних залозах, яка не становить особливої небезпеки, адже вірусемії CMV і HSV1 не було в жодному випадку. Лише в однієї пацієнтки контрольної групи, незважаючи на попередню противірусну терапію, під час вагітності було виявлено ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі, що загрожу-вало трансперікардіальним поширенням цього вірусу з по-дальшим його проникненням крізь плодові оболонки.

Загалом усі 20 жінок основної групи, які на етапі пла-нування вагітності на фоні загальноприйнятої базисної терапії (хіміопрофілактики) герпесвірусних інфекцій до-датково отримували алоферон, народили здорових доно-шених дітей.

У 2 пацієнток контрольної групи, лікування яких не вклю-чало апробованого препарату, перебіг вагітності супро-воджувався ускладненнями. До того ж в однієї жінки вагіт-ність закінчилася передчасними пологам на 26-27-му тиж-ні та антенатальною загибеллю плода, а в другій – народ-женням недоношеної дитини (32 тижні), яка через 1 міс 28 днів померла від нетравматичного крововиливу в шлу-ночок головного мозку. В обох випадках патанато-мічно як фоновий стан було діагностовано внутрішньо-утробну герпесвірусну і цитомегаловірусну інфекцію. Про-ілюструємо це прикладом із власної практики.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г. С., 28 років. Два роки тому в терміні 15-16 тижнів першої вагітності стався самовільний викидень.

При взятті на облік у терміні 6-8 тижнів вагітності на підста-ві наявності згрупованих везикул на малих і великих статевих губах, а також на шкірі перианальної ділянки, що супро-воджувалися свербінням, почервонінням і набряком тканин, клінічно діагностовано рецидивний генітальний герпес.

За результатами імуноферментного аналізу відразу після I триместру вагітності встановлено:

IgM до CMV 0,51 AI (референтне значення <0,8 AI – нега-тивний результат);
IgG до CMV 19,6 AI (референтне значення >1,1 AI – пози-тивний результат);
авідність IgG до CMV 84% (референтне значення >60% – висока);

Продовження на стор. 50.

Таблиця 2. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до і після застосування різних методів лікування (n=42)								
Показник	Група пацієнток							
	Основна (n=20)				Контрольна (n=22)			
	До лікування		Після I триместру вагітності		До лікування		Після I триместру вагітності	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Anti-CMV IgM	3	15,0±8,0	0	0,0±0,0	4	18,2±8,2	1	4,5±4,4
Anti-CMV IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	14	70,0±10,2	14	70,0±10,2	16	72,7±9,5	16	72,7±9,5
	8	40,0±11,0	2	10,0±6,7	10	45,4±10,6	3	13,6±7,3
	6	30,0±10,2	12	60,0±11,0	6	27,3±9,5	13	59,1±10,5
ДНК CMV у слині крові	2	10,0±6,7	2	10,0±6,7	3	13,6±7,3	3	13,6±7,3
	1	5,0±4,9	0	0,0±0,0	2	9,1±6,1	0	0,0±0,0
Anti-HSV1/2 IgA	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0	2	9,1±6,1	0	0,0±0,0
Anti-HSV1 IgM	8	40,0±11,0	0	0,0±0,0	10	45,4±10,6	2	9,1±6,1
Anti-HSV1 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	18	90,0±6,7	18	90,0±6,7	20	90,9±6,1	20	90,9±6,1
	10	50,0±11,2	3	15,0±8,0	11	50,0±10,7	3	13,6±7,3
	8	40,0±11,0	15	75,0±9,7	9	40,9±10,5	17	77,3±8,9
ДНК HSV1 у слині крові	9	45,0±11,1	7	35,0±10,7	9	40,9±10,5	10	45,4±10,6
	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0	3	13,6±7,3	0	0,0±0,0
Anti-HSV2 IgM	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0	5	22,7±8,9	1	4,5±4,4
Anti-HSV2 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	8	40,0±11,0	8	40,0±11,0	8	36,4±10,3	8	36,4±10,3
	4	20,0±8,9	1	5,0±4,9	5	22,7±8,9	2	9,1±6,1
	4	20,0±8,9	7	35,0±10,7	3	13,6±7,3	6	27,3±9,5
ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0	5	22,7±8,9	1	4,5±4,4

В.С. Копча, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; **Н.Г. Шпікула**, Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»; **І.В. Ліпковська**, Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет

Небезпека внутрішньоутробних герпесвірусних інфекцій та їх профілактика на етапі планування вагітності

Продовження. Початок на стор. 48.

IgM до HSV 1 типу 0,46 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
IgG до HSV 1 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);
IgM до HSV 2 типу 2,33 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);
IgG до HSV 2 типу 16,8 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);
IgA до HSV1/2 типу 2,25 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
авідність IgG до HSV 2 типу 82% (референтне значення ≥50% – висока);
виявлено ДНК HSV2 в урогенітальному слизі;
IgM до *Toxoplasma gondii* 0,64 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до *Toxoplasma gondii* 78,8 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);
IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до вірусу краснухи 45,68 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);
IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;
IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Таким чином, клінічна діагностика рецидивного генітального герпесу підкріплена лабораторно – виявленням IgM та IgG до HSV 2 типу (за високої авідності відповідних IgG), а також наявністю ДНК HSV2 в урогенітальному слизі. Цілком ймовірно, що саме це захворювання матері зумовило ураження плода і викидень.

Після зазначеного інциденту пацієнтка двічі лікувалася у зв'язку з черговими рецидивами генітального герпесу. Отримувала валацикловір по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів.

Згодом жінка звернулася до гінеколога з метою підготовки до наступної запланованої вагітності й була обстежена на предмет TORCH-комплексу:

IgM до CMV 0,62 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до CMV 24,3 AI (референтне значення >1,1 AI – позитивний результат);
авідність IgG до CMV 90% (референтне значення >60% – висока);
IgM до HSV 1 типу 0,58 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
IgG до HSV 1 типу 6,30 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);
IgM до HSV 2 типу 0,26 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
IgG до HSV 2 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);
IgA до HSV1/2 типу 0,39 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
авідність IgG до HSV 2 типу 87% (референтне значення ≥50% – висока);
IgM до *Toxoplasma gondii* 0,72 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до *Toxoplasma gondii* 43,5 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);
IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до вірусу краснухи 39,93 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);
IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;
IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Попри те що клінічних проявів генітального герпесу на момент огляду не було, на підставі анамнестичних даних пацієнтку зарахували до групи ризику стосовно герпетичних інфекцій, у зв'язку із чим вона профілактично отримала черговий курс лікування валацикловіром.

Незважаючи на лікування, у I триместрі наступної вагітності спостерігався епізод генітального герпесу з характерними клінічними проявами. У терміні 26-27 тижнів розпочалася пологова діяльність.

Діагноз клінічний

Пологи II передчасні, на 26-27 тижні вагітності. Сідничне передлежання плода. Неспроможність післяопераційного рубця на матці. Антенатальна загибель плода.

Патологоанатомічний діагноз

Основне захворювання. Антенатальна асфіксія плода: численні точкові крововиливи в слизові та серозні оболонки, рідка кров у камерах серця та просвіті великих судин, виражене загальне венозне повнокров'я внутрішніх органів.

Ускладнення основного захворювання. Виражені розлади мікроциркуляції у внутрішніх органах. Геморагічна інфільтрація мозкового шару обох надниркових залоз. Крововиливи в паренхіму легень, нирок. Перивазальний, перичелюлярний набряк головного мозку. Численні екстравазальні крововиливи в головному мозку.

Супутні захворювання. Внутрішньоутробна інфекція – герпесвірусна і цитомегаловірусна: двобічна вогнищева десквамаційна пневмонія, вогнищевий паренхіматозно-інтерстиціальний міокардит, вогнищевий енцефаліт, наявність клітин з гіперхромними внутрішньоядерними включеннями та цитомегалія у внутрішніх органах. Акцидентальна інволюція тимуса II стадії. Недоношеність.

Клініко-патологоанатомічний епікриз

На підставі зіставлення клінічних і патологоанатомічних даних було зроблено висновок, що в мертвонародженого породіллі Г. С., народженого при других передчасних пологах у 26-27 тижні вагітності, відбулася внутрішньоутробна асфіксія, зумовлена недостатністю плаценти. Морфологічними проявами дисфункції плаценти були поширені дистрофічні та дегенеративні зміни, розлади гемодинаміки, явища запалення в посліді. Смерть плода настала антенатально. Певну роль у танатогенезі відіграли супутні захворювання – внутрішньоутробна міст-інфекція (герпесвірусна і цитомегаловірусна), акцидентальна інволюція тимуса.

Таким чином, додаткове застосування препаратів алоферону в комплексній профілактиці вроджених герпесвірусних інфекцій у кожної жінки відповідної групи ризику забезпечувало відсутність реактивації герпесвірусів під час вагітності, що сприяло набагато кращому клініко-лабораторному ефекту порівняно з валацикловіром, який використовувався в контрольній групі.

Раніше вважалося, що імунна система не здатна впливати на вірус, що перебуває всередині нейрона, проте останнім часом пропонується теорія потрібної взаємодії «вірус – нейрон – імунна система». Доведено збільшення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів навколо тіл нейронів і посилення продукції цитокінів CCL5 (наприклад, інтерлейкіну (ІЛ)-8), інтерферону-γ та фактора некрозу пухлини. Інтерферон-γ – найважливіший фактор, що гальмує реплікацію герпесвірусів на рівні нейрона через пригнічення надранніх вірусних протеїнів [8].

Як відомо, антивірусна дія індукторів інтерферону реалізується через механізми активації ними цитокінів, що пригнічуються при вірусному інфікуванні. Вважають, що здатність «забороняти відключення» цитокінів при вірусних інфекціях може стати методом відбору нових антивірусних препаратів.

Першим представником цієї унікальної групи противірусних засобів є препарат алоферон, в основу створення якого лягла відшліфована тисячоліттями здатність алоферонів комах (олігопептиди імунної системи комах) «забороняти відключення» цитокінів [9].

Отже, реакції цитокінового ряду безпосередньо пов'язані з противірусними ефектами цитокінів. Вони можуть реалізовуватися на рівні інфікованих клітин і/або активувати неспецифічний клітинний імунітет, при цьому кінцевим етапом реакції цитокінового ряду є участь у специфічній імунній відповіді [9, 10].

Дія алоферону спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними (природними) кілерами (NK), нейтрофілами й іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу.

Саме такий механізм дії особливо актуальний при лікуванні рецидивних герпесвірусних інфекцій. Як показали

дослідження останніх років, різні представники родини *Herpesviridae* захищають інфіковану клітину організму-хазяїна від знищення цитотоксичними лімфоцитами, блокуючи активність Т- і NK-клітин. Цим і пояснюється розвиток хронічного процесу при герпесвірусних інфекціях. Алоферон поліпшує розпізнавання уражених клітин і дозволяє пригнічувати вогнища реплікації вірусу. Крім того, препарат посилює продукцію інтерферону-γ природними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на стимуляцію ІЛ-12 [10].

Таким чином, головна ефекторна функція NK-клітин – продукція цитокіну. Вони допомагають обмежувати і контролювати розповсюдження вірусу в перші години і дні після зараження. Зважаючи на цю важливу роль NK-клітин у регуляції вірусних інфекцій, не дивно, що багато вірусів виробили механізми для модуляції активності NK-клітин. Отже, без медикаментозної активації NK-клітин препаратами, що «забороняють відключення» цитокінів (алоферон), обійтися складно.

Найбільш вивченими ці механізми були у вірусів родини *Herpesviridae*. Оскільки вірус герпесу кодує дуже велика кількість генів, частина вірусного геному може кодувати імуносупресорні білки. Ці імуносупресанти дозволяють вірусу «ховатися» від основних компонентів імунної системи і, таким чином, дозволяють вірусу герпесу персистувати [10].

Герпесвіруси не лише персистують, але й репродукуються в клітинах імунної системи. Тим самим вони, зумовлюючи загибель або зниження функціональної активності цих клітин, спричиняють розвиток вторинних імунodefіцитних станів і підтримують тривалу персистенцію вірусу. Таким чином, виникає своєрідне хибне коло.

На відміну від відомих індукторів інтерферону алоферон є кофактором, який дозволяє лейкоцитам, що продукують інтерферон-α, ефективно реагувати на вірусний антиген. Це дає можливість сфокусувати дію препарату в місці розмноження вірусу й запобігти надлишковій реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції [11].

Отримані дані свідчать про значну імунорегуляторну дію апробованого імунотропного препарату. Позитивні зміни стосуються системи цитокінів: спостерігається активація клітинних механізмів вродженого імунітету, що сприяє пригніченню системної і місцевої реплікації герпесвірусів. Загалом застосування препарату забезпечує дієву профілактику вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності в жінок з високим ризиком внутрішньоутробного ураження плода через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації зазначених хронічних інфекцій.

Висновки

1. Повторну появу у крові IgM до CMV можна розцінювати як ознаку загострення хронічної ЦМВІ. Однак абсолютне значення має виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР), але не в слині. Таку вірусемію вдається виявити рідко. Тому для встановлення реактивації CMV варто орієнтуватися передусім на клінічні та інші лабораторні ознаки ЦМВІ: підвищення температури тіла, збільшення печінки, лейко- та моноцитоз, збільшення кількості лімфобластів, наростання активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутаміл-транспептидази. На відміну від інфекційного мононуклеозу такі прояви не супроводжуються лімфаденопатією та тонзилітом.

2. Подібним чином можна трактувати і повторну сероконверсію гострофазових білків (IgA та IgM) до HSV1/HSV2, а також виявлення ДНК HSV1 у крові чи ДНК HSV2 в урогенітальному слизі. Та визначальне значення для діагностики реактивації хронічної HSV-інфекції мають клінічні прояви: типові везикулярні висипання на об'єктах губ чи шкірі навколо них, афти на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес), везикули на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес) з локальним свербінням, болючістю, відчуттям печіння та ознаками загальної інтоксикації.

3. Високий рівень IgG до CMV, HSV1 і HSV2 не можна трактувати як показник реактивації відповідної хронічної герпесвірусної інфекції. Авідність anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG при хронічних герпесвірусних інфекціях також завжди залишається високою.

4. У разі реактивації герпесвірусів збільшення рівня відповідних IgG у ≥4 рази при дослідженні в парних сироватках не відбувається.

5. Жінкам із групи ризику рекомендована комплексна профілактика вроджених герпесвірусних інфекцій: прийом валацикловіру по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів та 6 підшкірних ін'єкцій цитокіноподібного препарату алоферону в дозі 1 мг через день на етапі планування вагітності. На відміну від базисного лікування ця комбінація дозволяє запобігти реактивації герпесвірусів (CMV, HSV1 і HSV2) під час вагітності.

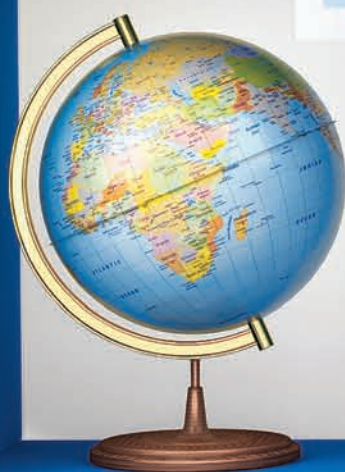


СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



22000
ЛІКАРІВ



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

і 044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua



synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)