

УДК 618.3-06-022.6:576.858.13:618.43-022.1-084

*Л.Б.Маркін, К.Л.Шатилович, О.В.Шахова***ПРОФІЛАКТИКА НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ У ВАГІТНИХ
З ПЕРВИННОЮ ТА РЕЦИДИВУЮЧОЮ ФОРМАМИ
ГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м.Львів, Україна*e-mail: *shatik2@ukr.net*

Резюме: Надзвичайно несприятливим вважається первинне інфікування жінок вірусом простого герпесу-2 у пізні терміни вагітності, оскільки ризик інфікування новонародженого при цьому становить біля 40%. Профілактичне застосування противірусного засобу Валавір у пацієнток із первинною та рецидивуючою формами генітального герпесу наприкінці вагітності сприяє зниженню частоти виникнення герпетичної інфекції у новонароджених.

Ключові слова: герпетична інфекція, генітальний герпес, неонатальний герпес, Валавір.

Вступ. Герпетична інфекція (ГІ) – найбільш розповсюджена вірусна інфекція людини, яка існує в організмі переважно в латентній формі і проявляється на фоні імунодефіцитних станів ураженнями шкіри, слизових оболонок, очей, печінки, центральної нервової системи (ЦНС). За даними ВООЗ, ураження ГІ населення нашої планети становить 90-97%, а захворювання, викликані герпесом, посідають 2-е місце після грипу у структурі смертності від вірусних інфекцій. В Україні розповсюдженість інфікування вірусом герпесу складає 70-95% дорослого населення, при цьому значну частку серед них складають жінки репродуктивного віку¹.

Одним із підвидів ГІ є генітальний герпес, який викликається вірусом простого герпесу 2 типу (ВПГ-2), передається переважно статевим шляхом і відрізняється від інших захворювань даної групи позитивним носійством збудника в організмі людини (латенцією), розповсюдженням безсимптомної та недиагностованої форм хвороби. Важливою біологічною властивістю ВПГ-2 є здатність до латентного (неактивного) існування в організмі людини, що є результатом персистенції вірусу в клітинах гангліїв нервової системи. Під впливом стресів, гормональних порушень, опромінення, зниження місцевої та загальної реактивності організму відбувається активація вірусних частинок, які покидають нервову клітину ганглія і перетворюються у зрілу вірусну частинку, здатну до репродукції. При

перевищенні певного порогу вмісту вірусних частинок швидко розвивається клінічна картина інфекції⁸.

Враховуючи характерну локалізацію ВПГ-2 (канал шийки матки, піхва, уретра), субклінічний перебіг цього захворювання у більшості серопозитивних жінок фертильного віку, стає зрозумілим прогресуюче збільшення кількості випадків захворювання ГІ у новонароджених, частота якої за даними різних авторів коливається від 1:2500 до 1:60000 живонароджених^{3,7}. Найбільш несприятливим вважається первинне інфікування жінки у пізні терміни вагітності, коли достатній рівень захисних антитіл для плода не встигає сформуватись до пологів і ризик неонатальної інфекції становить біля 40%.

Інфікування плода може відбутись внутрішньоутробно, інтранатально та постнатально; вірогідність внутрішньоутробного зараження складає 5%, інтранатального – 85%, постнатального – 10%. Інтранатальна передача вірусу залежить від наявності у матері характерної герпетичної висипки в ділянці статевих органів, рівня специфічних антитіл та тривалості безводного проміжку. Ризик інфікування новонародженого при розродженні через природні пологові шляхи жінки з первинною генітальною ГІ складає 33-50%, ризик для новонародженого у жінки з рецидивуючою ГІ знижується до 5%. Смертність від важких форм неонатального герпесу досягає 50-70%, здоровими залишаються лише

15%, більшість дітей у подальшому страждають від важких неврологічних розладів⁶.

Найбільш ефективним методом профілактики ГП новонароджених, у матерів яких у III триместрі вагітності виявлено генітальний герпес, вважається розродження шляхом операції кесаревого розтину (КР) до моменту розриву плодових оболонок. Операція КР, проведена не пізніше 4 годин після розриву плодових оболонок, зменшує ризик захворювання новонародженого в 10 разів^{4,5}. Однак, слід відмітити неоднозначність рекомендацій щодо медикаментозної тактики ведення пацієнток з первинною та рецидивуючою формами ГП, зазначених у затверджених МОЗ України нормативних документах. Зокрема, згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» (наказ МОЗ України №906 від 27.12.2006 р.), лікування ГП вагітних противірусними засобами (за виключенням нагальних показань з боку матері) не проводять. За даними Національного Керівництва з Акушерства та Гінекології (том 2, «Неонатологія», 2013 р.) у випадку первинного інфікування після 34 тижнів вагітності жінці призначається противірусна терапія до пологів, при рецидивуючій формі ГП рекомендації щодо медикаментозного лікування (профілактики) відсутні.

Враховуючи викладене вище, не викликає сумнівів актуальність проведення клінічних досліджень з метою удосконалення профілактично-терапевтичних заходів при ГП у вагітних. У зв'язку з цим, на нашу думку, з метою профілактики розвитку ГП у новонародженого вагітним із первинним інфікуванням або виникненням рецидиву ГП у 2-ій половині III триместру (після 34 тижнів вагітності) перспективним є застосування лікарського засобу (ЛЗ) Валавір – противірусного ЛЗ прямої дії фірми «Фармак» (Україна). Діючою речовиною Валавіру є валацикловір – L-валіновий ефір ацикловіру – специфічний інгібітор вірусів герпесу. Ацикловіра трифосфат конкурентно інгібує вірусну ДНК-полімеразу, інкорпорується у вірусну ДНК, блокує її синтез і перериває цикл розвитку вірусу. Оскільки у здорових клітинах концентрація ацикловіру трифосфату в 40-100 разів нижча, ніж у клітинах, уражених вірусами, цитотоксичність цього ЛЗ є мінімальною¹⁰.

Мета дослідження: вивчення результатів застосування Валавіру у профілактиці розвитку неонатального герпесу у жінок з первинною та рецидивуючою формами ГП.

Матеріали та методи дослідження. Групу спостереження склали 22 пацієнтки, перебіг 2-ої половини III триместру (36-

39 тижнів) вагітності яких ускладнився ГП: у 7 вагітних мало місце первинне інфікування ВПП-2, у решти 15 вагітних – рецидивування ГП (у 2-ох жінок кількість рецидивів ГП протягом даної вагітності перевищувала 3).

Діагностика генітального герпесу у вагітних здійснювалась на основі скарг пацієнток та даних візуального огляду, а також методів серодіагностики (визначення титру специфічних антитіл (IgM, IgG) з допомогою імуноферментного аналізу) у випадках субклінічного перебігу захворювання. Критерієм первинного інфікування слугувало виявлення антитіл класу IgM протягом 4-6 днів після появи клінічних симптомів, рецидивування – чотирьохразове збільшення титру IgG антитіл у парних сироватках крові, отриманих від пацієнтки з інтервалом 10-14 днів.

Аналогічні лабораторні дослідження проводились у новонароджених. Окрім клінічних проявів критерієм неонатальної ГП було виявлення у сироватці крові новонародженого специфічних IgM антитіл. За наявності важких форм ГП (внутрішньоутробна пневмонія, енцефаліт, менінгоенцефаліт) додатково здійснювались діагностична люмбальна пункція, нейросонографія, рентгенографія органів грудної клітки.

Основну групу спостереження склали 11 жінок із верифікованою після 36 тижнів вагітності ГП, яким з лікувально-профілактичною метою призначався ЛЗ Валавір. При цьому пацієнткам із первинним інфікуванням ГП Валавір призначався амбулаторно у дозі 500 мг двічі на добу протягом 5-10 днів (залежно від форми захворювання), з рецидивами – у дозі 500 мг двічі на добу протягом 3 діб (за наявності рецидивів більше 3 протягом вагітності тривалість профілактики продовжувалась до 5 днів).

Контрольну групу спостереження склали 11 жінок із ГП, яким відповідно до рекомендацій клінічного протоколу «Перинатальні інфекції» медикаментозна противірусна терапія не призначалась.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснили з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм статистичного аналізу *Microsoft Excel 7.0*.

Результати дослідження та їх обговорення. У 3-ох вагітних мала місце типова форма ГП, яка супроводжувалась болем, свербіжем у ділянках ураження, погіршенням загального самопочуття, підвищенням температури тіла до 38-38,5°C, м'язевим болем, локальною еритемою та наявністю везикулярної висипки на уражених ділянках (рис. 1).

У 4-ох жінок спостерігалась атипова форма захворювання у вигляді глибоких рецидивуючих тріщин у піхві та на зовнішніх статевих органах (рис.2).



Рис.1. Генітальний герпес. Хвора П. Везикульозна висипка на зовнішніх статевих органах



Рис.2. Генітальний герпес. Хвора Д. Тріщини зовнішніх статевих органів.

Діагностика рецидивуючої форми генітального герпесу базувалась переважно на

даних анамнезу та лабораторних досліджень, оскільки в 11-ти пацієнток характерних клінічних проявів ГІ зазначено не було – мав місце субклінічний перебіг ГІ (незначний свербіж геніталій з одноразовим підвищенням температури тіла до 38°C). Лише у 4-ох вагітних виявлялись типові везикули на геніталіях, лімфаденопатія, субфебрильна гіпертермія.

В основній групі спостереження шляхом операції КР було розроджено 3 пацієнтки (2 – з ознаками первинної ГІ, 1 – з клінічними проявами рецидиву ГІ, діагностованого за тиждень до розродження). В 1-ої пацієнтки мав місце передчасний розрив плодових оболонок (тривалість безводного періоду становила 3 год.). У всіх цих спостереженнях народились здорові діти без будь-яких ознак ГІ (табл. 1).

Таблиця 1. Наслідки пологів у пацієнток груп спостереження, n

	Основна	Контрольна
1. Первинне інфікування ГІ	4	3
- КР	2	3
- здорові діти	2	1
- хворі діти	-	2
- ВП	2	-
- здорові діти	1	-
- хворі діти	1	-
2. Рецидив інфекції	7	8
- КР	1	2
- здорові діти	1	2
- хворі діти	0	0
- ВП	6	6
- здорові діти	6	5
- хворі діти	0	1

У 8-ми вагітних пологи були проведені через природні родові шляхи: у 2-ох пацієнток із первинною ГІ (протипоказанням до КР в 1-ому випадку була тривалість безводного періоду, який перевищував 12 год., у 2-ому – відмова пацієнтки від оперативного методу розродження) та у 6-ти пацієнток із рецидивуючою формою ГІ, останній рецидив якої відбувся щонайменше за 10 днів до розродження. Характерно, що навіть у вагітної з хронічною рецидивуючою формою ГІ (кількість рецидивів протягом вагітності перевищувала 3) після проведеного профілактичного курсу противірусної терапії народилась дитина без будь-яких проявів ГІ. Слід зазначити, що лише у випадку вагінальних пологів із тривалим безводним періодом (16,5 год.) народився хлопчик, у якого на 2-у добу життя були виявлені згруповані напружені міхурці на слизових оболонках ротової порожни-

ни, очей, шкіри тулуба (рис. 3, 4). Лабораторні методи дослідження підтвердили наявність неонатальної ГІ. Решта дітей народились здоровими.



Рис.3. Неонатальний герпес. Новонароджений П. Мікровезикульозні висипання



Рис.4. Неонатальний герпес. Новонароджений К. Згруповані напружені міхурці

У контрольній групі спостереження абдомінальним оперативним шляхом було народ-

жено 5 дітей: показанням у 3-ох спостереженнях було первинне інфікування ПІ у терміні гестації після 36 тижнів, ще у 2-ох – повторні клінічні прояви генітального герпесу менше, ніж за 7 днів до пологів. Надзвичайно цікавим, на нашу думку, був факт виявлення неонатальної ПІ у 2-ох новонароджених (клінічні прояви – висипка або кератокон'юнктивіт, високий титр IgM антитіл до ВПГ-2 на 4-6 добу після пологів), розроджених шляхом КР після вилиття навколоплодових вод. Характерно, що тривалість безводного періоду в цих випадках не перевищувала 4 год. Останнє дозволяє виділити передчасний розрив плодових оболонок незалежно від тривалості безводного періоду до надзвичайно агресивних факторів інфікування новонародженого ПІ, навіть за умови оперативного розродження.

Решта 6 вагітних були розроджені через природні пологові шляхи – 5 дітей народились здоровими. В одному випадку вже на 2-у добу після пологів була діагностована важка форма ПІ, проявом якої була внутрішньоутробна пневмонія (рис. 5). Незважаючи на отримане лікування, на 6-у добу життя

після проведених клініко-лабораторних (клінічно – гіпертензивно-судомний синдром, лабораторно – зміни складу спинномозкової рідини – лімфоцитарний плеоцитоз (>70 в 1 мкл), підвищення вмісту білка (до 1,32 г/л), зниження концентрації глюкози до 0,9 ммоль/л) та інструментальних методів обстеження (рис. 6) був виставлений діагноз герпетичного менінгоенцефаліту. Слід підкреслити наявність 5-ти рецидивів ПІ протягом вагітності у матері цієї дитини.

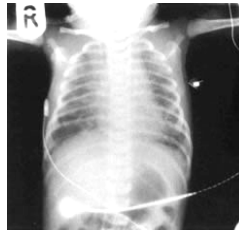


Рис. 5. Рентгенограма новонародженого К. Інтерстиціальна внутрішньоутробна пневмонія



Рис. 6. Нейросонограма новонародженого К. Набряк внутрішнього мозку

Висновки:

1. За умови передчасного розриву плодових оболонок та відсутності проведення специфічної противірусної терапії абдомінальне оперативне розродження не є 100% методом профілактики розвитку неонатального герпесу.
2. Проведення профілактичної специфічної противірусної терапії напередодні пологів дозволяє зменшити частоту виникнення герпетичної інфекції у новонародженого у 3 рази.

Література:

1. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. *В.М. Запорожана*. – Т.1: Акушерство / *В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін* [та ін.]. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с.
2. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. *В.М. Запорожана*. – Т.2: Неонатологія / *В.М. Запорожан, М.Л. Аряев, Д.О. Добрянський*. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 928 с.
3. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. проф. *В.К. Чайки*. – Донецк: «Альматео», 2006. – 640 с.
4. Інфекції, що передаються статевим шляхом. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги, затверджений наказом МОЗ України №582. від 15.12.2003 р.
5. *Луцюд В.С.* Опасен ли для беременности вирус простого герпеса? / *В.С. Луцюд, А.А. Щедров* // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 30-32.
6. Нові погляди на становлення мікробного пейзажу у немовлят матерів з герпесвірусною інфекцією / *Т.К. Знаменська, В.Є. Срібна, В.О. Счастлива, Г.І. Швець* // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, №2. – С.127-131.
7. Перинатальні інфекції. Клінічний протокол з акушерської допомоги, затверджений наказом МОЗ України №906. від 27.12.2007 р.
8. *Сенчук А.Я.* Перинатальные инфекции: практич. пособие / *А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская*. – М.: МИА, 2004. – 448 с.

-
9. *Mertz G.J.* Epidemiology of genital herpes infections / *G.J. Mertz* // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2003. – №7. – P. 825–839.
10. *Perry C.M.* Valaciclovir. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Herpes Infections / *C.M. Perry, D. Faulds* // *Drugs.* – 1996. - –52 (5). – P. 754–772.
-

УДК 618.3-06-022.6:576.858.13:618.43-022.1-084

ПРОФИЛАКТИКА НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРВИЧНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Л.Б. Маркин, Е.Л. Шатилович, Е.В. Шахова

Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, г.Львов, Украина

Резюме: Чрезвычайно неблагоприятным считается первичное инфицирование женщин вирусом простого герпеса-2 в поздние сроки беременности, поскольку риск инфицирования новорожденного при этом составляет около 40%. Профилактическое применение противовирусного препарата Валавир у пациенток с первичной и рецидивирующей формами генитального герпеса в конце беременности способствует снижению частоты возникновения герпетической инфекции у новорожденных.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, генитальный герпес, неонатальный герпес, Валавир.

UDC 618.3-06-022.6:576.858.13:618.43-022.1-084

PREVENTION OF NEONATAL HERPES IN WOMEN WITH PRIMARY AND RECURRENT FORMS OF GENITAL HERPES INFECTION

L.B. Markin, K.L. Shatylovysh, O.V. Shahova

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: Primary infection of women with herpes simplex virus-2 in the late pregnancy term is extremely unfavorable because of 40% level of risk of herpes simplex virus infection transmission to newborn. Prophylactic application of antiviral drug Valavir in patients with primary and recurrent forms of genital herpes in late pregnancy term helps to reduce the incidence of herpes infection newborns.

Keywords: herpes infection, genital herpes, neonatal herpes, Valavir.

Надійшла до редакції 26.11.2013 р.