

Профілактика неонатального герпесу у вагітних з первинною та рецидивною формами генітальної герпетичної інфекції

Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович, О.В. Шахова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Надзвичайно несприятливим вважається первинне інфікування жінок вірусом простого герпесу 2-го типу у пізні терміни вагітності, оскільки ризик інфікування плода при цьому становить близько 40%. Профілактичне застосування противірусного препарату Валавір® у пацієнок з первинною та рецидивною формами генітального герпесу наприкінці вагітності сприяє зниженню частоти виникнення герпетичної інфекції у новонароджених.

Ключові слова: генітальний герпес, неонатальний герпес, Валавір®.

Герпетична інфекція (ГІ) – найбільш поширена вірусна інфекція людини, яка існує в організмі переважно в латентній формі і проявляється на фоні імунodefіцитних станів ураженнями шкіри, слизових оболонок, очей, печінки, ЦНС. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ураження ГІ населення нашої планети становить 90–97%, а захворювання, спричинені герпесом, посідають підсумкове друге місце після грипу у структурі смертності від вірусних інфекцій. В Україні поширеність інфікування вірусом герпесу складає 70–95% дорослого населення, при цьому значний відсоток серед них складають жінки репродуктивного віку [1].

Одним з підвидів ГІ є генітальний герпес (ГГ), збудником якого є вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2), передається переважно статевим шляхом і відрізняється від інших захворювань даної групи пожиттєвим носійством збудника в організмі людини (латенцією), поширенням 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 і загальної реактивності організму відбувається активація вірусних частинок, які покидають нервову клітину ганглія і перетворюються на зрілу вірусну частинку, здатну до репродукції. При перевищенні певного порогу вмісту вірусних частинок швидко розвивається клінічна картина інфекції [8].

Ураховуючи характерну локалізацію ВПГ-2 (канал шийки матки, піхва, сечівник), субклінічний перебіг даного захворювання у більшості серопозитивних жінок фертильного віку зрозумілим стає прогресивне збільшення кількості випадків захворювання ГІ у новонароджених, частота якої, за даними різних авторів, коливається від 1:2500 до 1:60000 новонароджених [3, 7]. Найбільш несприятливим вважається первинне інфікування жінки у пізні терміни вагітності, коли достатній рівень захисних антитіл для плода не встигає сформуватися до пологів і ризик неонатальної інфекції становить близько 40%.

Інфікування плода може відбуватися внутрішньоутробно, інтранатально та постнатально; вірогідність внутрішньоут-

робного зараження складає 5%, інтранатального – 85%, постнатального – 10%. Інтранатальна передача вірусу залежить від наявності у матері характерних герпетичних висипань в ділянці статевих органів, рівня специфічних антитіл та тривалості безводного періоду. Ризик розвитку ГІ у новонародженого при пологах через природні родові шляхи матері з первинною генітальною ГІ складає 33–50%, ризик для новонародженого у матері з рецидивом ГІ значно знижується – до 5%. Смертність від важких форм неонатального герпесу досягає 50–70%, здоровими залишаються тільки 15%, більшість дітей у подальшому страждають від тяжких неврологічних розладів [6].

Найбільш ефективним методом профілактики ГІ у новонароджених, у матерів яких у III триместрі вагітності виявлено ГГ, вважається розродження шляхом операції кесарева розтину (КР) до моменту розриву плодових оболонок. Операція КР, проведена не пізніше 4 год після розриву плодових оболонок зменшує ризик захворювання новонародженого в 10 разів [4, 5]. Однак слід зазначити неоднозначність рекомендацій щодо медикаментозної тактики ведення пацієнок з первинною та рецидивною формами ГІ, зазначених у затверджених МОЗ України документах. Так, згідно з клінічним протоколом з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» (наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р.) лікування ГІ вагітних противірусними препаратами (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 тиж вагітності жінці призначають противірусну терапію до пологів, при рецидивній формі ГІ рекомендації щодо медикаментозного лікування/профілактики відсутні.

Ураховуючи викладене вище, не викликає сумнівів актуальність проведення клінічних досліджень з метою вдосконалення терапевтично-профілактичних заходів при ГІ у вагітних. У зв'язку з цим, на нашу думку, з метою профілактики розвитку ГІ у новонародженого вагітним з первинним інфікуванням або виникненням рецидиву ГІ у другій половині III триместру (після 34 тиж вагітності) перспективним є застосування препарату Валавір® – противірусного засобу прямої дії фірми «Фармак» (Україна). Діючою речовиною Валавіру є валацикловір – L-валіновий ефір ацикловіру – специфічний інгібітор вірусів герпесу. Ацикловіру 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 даного препарату є мінімальною [10].

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



Мал. 1. ГГ. Хвора П. Везикульозна висипка на зовнішніх статевих органах

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

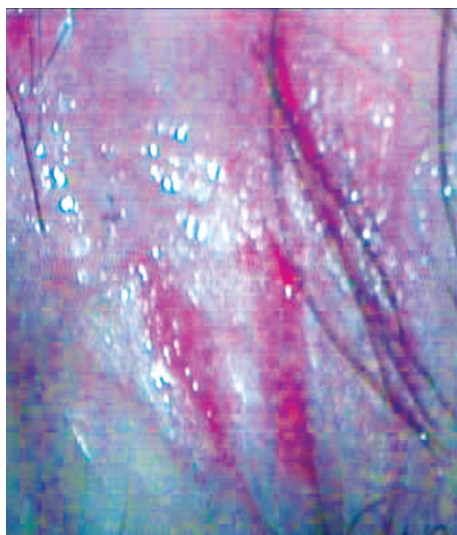
Групу спостереження склали 22 пацієнтки, перебіг другої половини ІІІ триместру (36–39 тиж) вагітності яких ускладнився ГГ: у 7 вагітних мало місце первинне інфікування ВПГ-2, у решти 15 вагітних – рецидивування ГГ (у 2 жінок кількість рецидивів ГГ протягом даної вагітності перевищувала 3).

Діагностику ГГ у вагітних здійснювали 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 (лабораторія «СІНЕВО»). Критерієм первинного інфікування служило виявлення 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 проводили у новонароджених. Окрім клінічних проявів, критерієм неонатальної ГГ було виявлення у сироватці крові новонародженого специфічних IgM. За наявності важких форм ГГ (внутрішньоутробна пневмонія, енцефаліт, менингоенцефаліт) додатково проводили діагностичну люмбальну пункцію, нейросонографію, рентгенографію органів грудної клітки.



Мал. 3. Неонатальний герпес. Новонароджений П. Мікроепікульозні висипання



Мал. 2. ГГ. Хвора Д. Тріщини зовнішніх статевих органів

Основну групу спостереження склали 11 жінок з верифікованою після 36 тиж вагітності ГГ, яким з лікувально-профілактичною метою призначали препарат Валавір®. При цьому пацієнткам з первинним інфікуванням ГГ Валавір® призначали 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 з ГГ, яким відповідно до рекомендацій клінічного протоколу «Перинатальні інфекції» медикаментозну противірусну терапію не призначали.

Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали з використанням сучасних методів варіаційної статистики з допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 3 вагітних мала місце типова форма ГГ, яка супроводжувалась болем, свербіжем у ділянках ураження, погіршенням загального самопочуття, підвищенням температури тіла до 38–38,5°C, м'язовим болем, локальною еритемою та наявністю везикулярної висипки на уражених ділянках



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

(мал. 1). У 4 жінок спостерігалась атипова форма захворювання у вигляді глибоких рецидивних тріщин в піхві та на зовнішніх статевих органах (мал. 2).

Діагностика рецидивної форми ГІ базувалась переважно на даних анамнезу та лабораторних досліджень, оскільки в 11 пацієток характерних клінічних проявів герпетичної інфекції відзначено не було – мав місце субклінічний перебіг ГІ (незначний свербіж статевих органів з одноразовим підвищенням температури тіла до 38°C). Лише у 4 вагітних виявляли типові везикули на статевих органах, лімфаденопатію, субфебрильну гіпертермію.

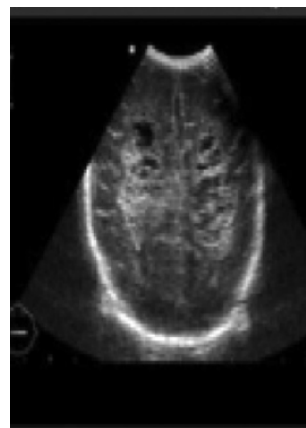
В основній групі спостереження шляхом операції КР було розроджено 3 пацієтки (2 – з ознаками первинної ГІ, 1 – з клінічними проявами рецидиву ГІ, діагностованого за тиждень до розродження). У першої пацієтки мав місце передчасний розрив плодових оболонок (тривалість безводного періоду становила 3 год).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

У 8 вагітних пологи були проведені через природні родові шляхи: у 2 пацієток з первинною ГІ (протипоказанням до КР у першому випадку була тривалість безводного періоду, яка перевищувала 12 год, у другому – відмова пацієтки від оперативного методу розродження) та у 6 пацієток з рецидивною формою ГІ, останній рецидив якої відбувся щонайменше за 10 днів до розродження. Характерно, що навіть у вагітної з хронічною рецидивною формою ГІ (кількість рецидивів протягом вагітності перевищувала 3) після проведеного профілактичного курсу протівірусної терапії народилась дитина без будь-яких проявів ГІ. Слід зазначити, що лише у випадку вагінальних пологів (ВП) з тривалим безводним періодом (16,5 год) народився хлопчик, у якого на другу добу життя були виявлені згруповані напружені міхурці на слизових оболонках ротової порожнини, очей, шкіри тулуба (мал. 3, 4). Лабораторні методи дослідження підтвердили наявність неонатальної ГІ. Решта дітей народились здоровими.

У контрольній групі спостереження абдомінальним оперативним шляхом було народжено 5 дітей: показанням у 3 спостереженнях було первинне інфікування ГІ у терміні гестації після 36 тиж, ще у 2 – повторні клінічні прояви ГІ менше ніж за 7 днів до пологів. Надзвичайно цікавим був факт виявлення неонатальної ГІ у 2 новонароджених (клінічні прояви – висипка або кератокон'юнктивіт, високий титр IgM до ВПГ-2 на 4–6-у добу після пологів), розроджених шляхом КР після вилиття навколоплодових вод. Характерно, що тривалість безводного періоду у даних випадках не перевищувала 4 год. Останнє дозволяє виділити передчасний розрив плодових оболонок незалежно від тривалості



Мал. 5. Рентгенограма новонародженого К. Інтерстиційна внутрішньоутробна пневмонія



Мал. 6. Нейросонограма новонародженого К. Набряк головного мозку

безводного періоду до надзвичайно агресивних факторів інфікування новонародженого ГІ навіть за умови оперативного розродження.

Решта 6 вагітних були розроджені через природні родові шляхи – 5 дітей народились здоровими. В одному випадку вже на другу добу після пологів була діагностована важка форма ГІ, проявом якої була внутрішньоутробна пневмонія (мал. 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 (мал. 6) був встановлений діагноз герпетичного менінгоенцефаліту. Слід підкреслити наявність 5 рецидивів ГІ протягом вагітності у матері даної дитини.

Дані результатів ведення та наслідків пологів пацієток обох груп спостереження наведені у таблиці.

ВИСНОВКИ

1. За умови передчасного розриву плодових оболонок та відсутності проведення специфічної протівірусної терапії абдомінальне оперативне розродження не є 100% методом профілактики розвитку неонатального герпесу.

2. Проведення профілактичної специфічної протівірусної терапії напередодні пологів дозволяє зменшити частоту виникнення герпетичної інфекції у новонародженого в 3 рази.

Таблиця

Наслідки пологів у пацієток груп спостереження, n

Показники	Основна група	Контрольна група
1. Первинне інфікування ГІ	4	3
– КР	2	3
– здорові діти	2	1
– хворі діти	-	2
– ВП	-	-
– здорові діти	2	-
– 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

Профилактика неонатального герпеса у беременных с первичной и рецидивирующей формами генитальной герпетической инфекции
Л.Б. Маркин, Е.Л. Шатилович, Е.В. Шахова

Чрезвычайно неблагоприятным считается первичное инфицирование женщин вирусом простого герпеса 2-го типа в поздние сроки беременности, поскольку риск инфицирования плода 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: генитальный герпес, неонатальный герпес, Валавир®.

Prevention of neonatal herpes in women with primary and recurrent forms of genital herpes infection
L.B. Markin, K.L. Shatylovych, O.V. Shakhova

Primary infection of women with herpes simplex virus-2 in the late pregnancy term is extremely unfavorable because of 40% level of risk of HSV 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 HI in newborns.

Key words: genital herpes, neonatal herpes, Valavir.

Сведения об авторах

Маркин Леонид Борисович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (032) 233-32-11

Шатилович Екатерина Леонидовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shatik2@ukr.net

Шахова Елена Викторовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: 032) 233-32-11

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Ар'єв, 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. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «Інфекції, що передаються статевим шляхом», затверджений наказом МОЗ України від 15.12.2003. № 582.
5. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції», затверджений наказом МОЗ України від 27.12.2007 р. № 906.
6. Лупояд В.С., Щедров А.А. Опасен ли для беременности вирус простого герпеса? / В.С. Лупояд, А.А. Щедров // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 30–32.
7. 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. 1, № 2. – С. 127–131.
8. Сенчук А.Я., Дубоссарская З.М. 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., Faulds D. Valaciclovir A.Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in Herpes Infections // Drugs. – 1996. – 52 (5). – P. 754–772.

Статья поступила в редакцию 18.05.2015