

# Профілактика внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією

**А.О. Писарєв**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У вагітних при виявленні герпесвірусної інфекції у стадії загострення або наявності хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (викидні, мертвонароджування, внутрішньоутробна інфекція у дитини) для профілактики внутрішньоутробного інфікування рекомендується проводити лікування специфічними імуноглобулінами. Проведеними дослідженнями доведена ефективність застосування такого лікувально-профілактичного комплексу, що підтверджено кращим станом дітей при народженні, зниженням частоти дизадаптаційних синдромів, клінічних проявів внутрішньоутробного інфікування (пневмоній та ін.), неонатальної смертності та зниженням на 41,7% частоти внутрішньоутробного інфікування за даними лабораторних досліджень.

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, внутрішньоутробне інфікування, профілактика, імуноглобуліни.

На сьогодні досягнуто значних успіхів у боротьбі з інфекційними хворобами, але незважаючи на це в останні роки інфекційна патологія посіла друге місце у загальній структурі хвороб людини [8].

Невирішеною проблемою залишається малюкова захворюваність і смертність, причинами яких часто є захворювання вірусного і бактеріального характеру [4, 6]. Внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) плода є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства та перинатології. Частота його, за даними різних авторів, коливається від 6% до 53% [2, 7].

Особливо це стосується інфекцій, що входять до складу комплексу TORCH, серед яких одне з перших місць за частотою та негативними наслідками для дитини посідає герпесвірусна інфекція [3, 11, 12].

Герпесвірусну інфекцію останнім часом відносять до хвороб імунної системи, оскільки частота розвитку інфекційного процесу та тяжкість перебігу захворювання найбільш виражені у імунокомпрометованих осіб, до яких повною мірою можна віднести новонароджених у зв'язку з незрілістю їхньої імунної системи [5, 9, 10]. Герпесвірусна інфекція розвивається переважно в умовах імунодефіциту (первинного чи вторинного). Крім того, віруси самі по собі в організмі господаря створюють стан імунодепресії [1]. Все це дає підстави для використання імунокоригувальної терапії з метою профілактики та лікування герпесвірусної інфекції.

У зв'язку із викладеним вище особливого значення набуває розроблення ефективних методів профілактики внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність профілактики внутрішньоутробного інфікування герпесвірусами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для профілактики внутрішньоутробного інфікування герпесвірусною інфекцією пропонують певні заходи.

За наявності інфекції у жінки – передгравідарна підготовка з проведенням противірусного лікування та імуно-

коригувальної терапії з подальшим лабораторним контролем (специфічні імуноглобуліни, полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР).

У вагітних у разі виявлення герпесвірусної інфекції у стадії загострення або за наявності хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (викидні, мертвонароджування, внутрішньоутробна інфекція у дитини) проводять специфічне курсове лікування.

Лікування полягає у призначенні специфічних імуноглобулінів людини відповідно проти вірусу герпесу 2-го типу або антицитомегаловірусного. При сполученні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції застосовують обидва імуноглобуліни.

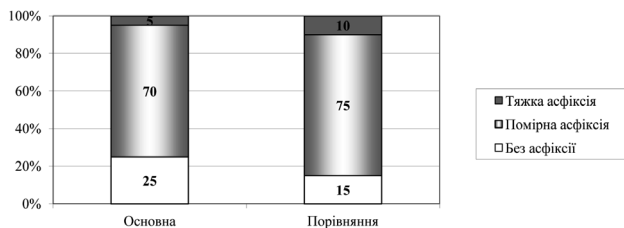
Імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного 2-го типу людини (Immunoglobulinum contra herpes virus simplex typus 2 humanum) та імуноглобулін антицитомегаловірусний людини (Immunoglobulinum anticytomegalovirusum humanum) – вітчизняні специфічні препарати для лікування герпесвірусної інфекції, які виготовляють з донорської крові. Міжнародна непатентована назва: specific immunoglobulins. Діючою основою препаратів є антитіла, специфічні до вірусу герпесу звичайного 2-го типу та цитомегаловірусу, зокрема імуноглобулін G. Специфічна активність препаратів зумовлена віруснейтралізуючою дією антитіл. Крім того, імуноглобулін G, спричиняє імуномодулювальний ефект, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, та підвищує неспецифічну резистентність організму.

Для перевірки ефективності профілактики ВУІ були відібрані 2 групи жінок: 1-а група (основна) – 20 жінок, у яких у I триместрі вагітності було встановлено загострення або наявність хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом і проведено повний курс рекомендованих лікувально-профілактичних заходів; 2-а група (порівняння) – 20 жінок, які поступили у стаціонар перед пологами, під час вагітності було зафіксовано загострення або наявність хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які не отримували специфічного лікування.

Специфічний імуноглобулін людини проти вірусу герпесу 2-го типу або антицитомегаловірусний імуноглобулін призначали за схемою: 1,5 мл препарату (вміст однієї ампули) внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, усього 5 ін'єкцій трьома курсами: у 12–15, 25–26 та 35–36 тиж вагітності. У разі поєднання герпетичної та цитомегаловірусної інфекцій проводять лікування одним імуноглобуліном за тією самою схемою (1,5 мл препарату внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, усього 5 ін'єкцій) і після перерви на 2 доби – лікування іншим.

Оцінювання ефективності лікування проводили за станом дитини при народженні, наявності дизадаптаційних синдромів, клінічних ознак ВУІ та лабораторними дослідженнями.

Вірусологічне обстеження проводили на 5–7-у добу після народження. Матеріалом для обстеження була сироватка периферійної крові, в якій методом імунофермент-



Мал. 1. Розподіл дітей за станом при народженні залежно від застосованого лікування жінки

ного аналізу визначали специфічні антивірусні антитіла класів G, M. Для встановлення внутрішньоутробного інфікування новонародженого герпесвірусами застосовували також метод ампліфікації ДНК за допомогою ПЛР.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з мал. 1 при народженні стан дітей основної групи, матері яких отримали повний комплекс рекомендованої терапії, був дещо кращим.

Так, 10,0% дітей групи порівняння перебували у стані тяжкої асфіксії (проти 5,0% новонароджених основної групи), тоді як у задовільному стані народилось 15,0% та 25,0% дітей відповідно за групами.

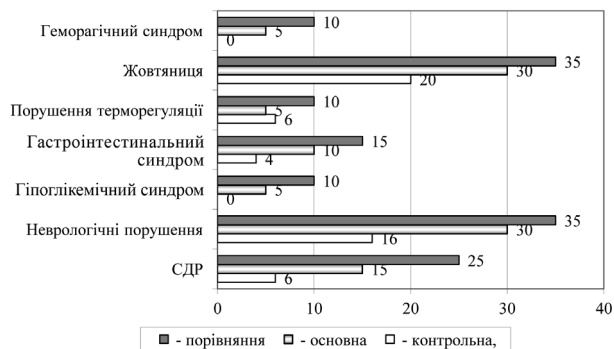
Проведене рекомендоване лікування вагітних з герпесвірусною інфекцією сприяло також кращому перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації у дітей (мал. 2).

У дітей основної групи на 40% була нижчою частота синдрому дихальних розладів (СДР): 15,0% проти 25,0% у дітей групи порівняння, на 14% – неврологічних порушень та жовтяниці, у 2 рази нижча частота гіпоглікемічного і геморагічного синдромів та порушень терморегуляції (5,0 проти 10,0% відповідно), частота гастроінтестинального синдрому нижча на третину (10,0% проти 15,0%).

При УЗД внутрішніх органів у 5% та 15% дітей основної групи та групи порівняння виявлені ехопозитивні вклучення, що є одним з маркерів ВУІ.

Дослідження периферійної крові обстежених новонароджених (таблиця) виявили у дітей групи порівняння на відміну від новонароджених, матері яких отримували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс, встановлено підвищення рівня лейкоцитів, еозінофільних гранулоцитів, мієлоцитів та моноцитів, що може свідчити про ознаки запального процесу інфекційного генезу. Деяке зниження лімфоцитів свідчить про можливість порушення імунної відповіді.

При цьому у 2 (10,0%) дітей основної групи та 5 (25,0%) групи порівняння встановлені виражені ознаки



Мал. 2. Частота дизадаптаційних синдромів у новонароджених від інфікованих матерів залежно від їх лікування, %

Таблиця 1

### Результати дослідження розгорнутого аналізу крові

Показник	Група обстежених		
	Основна	Порівняння	Контроль
Гемоглобін	166,8±7,6	152,8±5,2	168,9±10,1
Еритроцити	5,02±0,19	4,31±0,13	5,05±0,25
Гематокрит	0,48±0,04	0,39±0,02	0,49±0,02
Кольоровий показник	0,94±0,002	0,95±0,001	0,95±0,001
Лейкоцити	17,11±4,7	(22,4±2,8)*	15,6±2,0
Еозінофільні гранулоцити	(2,61±0,3)#	(4,56±0,3)*	2,5±0,2
Мієлоцити	(1,20±0,3)	2,36±0,4	-
Палички	(8,13±2,00)*	(10,57±2,57)*	4,3±1,51
Сегменти	52,60±4,07	48,74±4,05	56,5±2,2
Лімфоцити	(29,55±3,14)#	(24,14±2,98)*	33,8±2,51
Моноцити	(7,31±0,70)#	(10,84±0,90)*	6,5±0,8
Тромбоцити	290,32±20,3	293,04±21,2	259,2±17,5

Примечание: \* – різниця достовірна відносно показника новонароджених контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# – різниця достовірна відносно показника новонароджених групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

ВУІ з реалізацією у внутрішньоутробну пневмонію різного ступеня тяжкості. Одна дитина групи порівняння на 10-у добу померла (тобто неонатальна смертність у групі порівняння склала 50,0%).

При серологічному обстеженні периферійної крові діагностично значущі рівні антигерпетичного або/та антицитомегаловірусного Ig класу G визначали у 12 (60,0%) дітей групи порівняння проти 7 (35,0%) дітей, матері яких отримували рекомендований лікувально-профілактичний комплекс ( $p < 0,05$ ). Наявність ВУІ у цих дітей підтверджувалась також результатами дослідження антигерпетичного або антицитомегаловірусного Ig класу M або/та ПЛР. Тобто лікування специфічними імуноглобулінами вагітних з герпесвірусною інфекцією дозволяє на 41,7% знизити частоту ВУІ.

### ВИСНОВКИ

У вагітних при виявленні герпесвірусної інфекції у стадії загострення або наявності хронічної інфекції у поєднанні з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (викидні, мертвородження, внутрішньоутробна інфекція у дитини) для профілактики внутрішньоутробного інфікування рекомендується проводити специфічне курсове лікування.

Лікування полягає у призначенні специфічних імуноглобулінів людини відповідно проти вірусу герпесу 2-го типу або антицитомегаловірусного. При поєднанні герпетичної та цитомегаловірусної інфекції застосовують обидва імуноглобуліни.

Проведеними дослідженнями доведена ефективність застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу у вагітних з герпесвірусною інфекцією, що підтверджено кращим станом дітей при народженні, зниженням частоти дизадаптаційних синдромів, клінічних проявів внутрішньоутробного інфікування

(пневмоній та ін.), неонатальної смертності та зниженням на 41,7% частоти внутрішньоутробного інфікування за даними лабораторних досліджень.

### Профилактика внутриутробного инфицирования герпесвирусной инфекцией А.А. Писарев

У беременных при выявлении герпесвирусной инфекции в стадии обострения или наличии хронической инфекции в сочетании с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (выкидыши, мертворождения, внутриутробная инфекция у ребенка) для профилактики внутриутробного инфицирования рекомендуется проводить лечение специфическими иммуноглобулинами. Проведенными исследованиями доказана эффективность применения такого лечебно-профилактического комплекса, что подтверждено улучшением состояния детей при рождении, снижением частоты дисадаптационных синдромов, клинических проявлений внутриутробного инфицирования (пневмоний и др.), неонатальной смертности и снижением на

41,7% частоты внутриутробного инфицирования по данным лабораторных исследований.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, внутриутробное инфицирование, профилактика, иммуноглобулины.

### Prevention of intrauterine herpes virus infection A.A. Pisarev

For the prevention of intrauterine infection in pregnant women in the identification of herpes virus infection in the acute stage or the presence of chronic infection in combination with a complicated obstetric and gynecological history (miscarriage, stillbirth, intrauterine infection in a child) is recommended to treat specific immunoglobulins. Our studies demonstrated the efficacy of such a therapeutic and prophylactic complex, as confirmed by the improvement of children's condition at birth, reduced frequency disadaptation syndromes, clinical signs of intrauterine infection (pneumonia, etc.), neonatal mortality and a decrease of 41.7% frequency of intrauterine infection by laboratory test.

**Key words:** herpes virus infection, intrauterine infection, prevention, immunoglobulins.

### Сведения об авторе

Писарев Андрей Александрович – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-20. E-mail: tanyakolom@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А.Г. Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 34–39.
- Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Н.И. Мельникова, И.Ф. Острейков // Акушерство и гинекология. – М., 2009. – № 3. – С. 27–32.
- Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб: Спец. Лит, 2006. – 301 с.
- Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
- Особенности изменения популяционного иммунитета населения на фоне герпес-инфицирования / Н.А. Черевко, И.С. Попова, В.В. Климов и др. // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1 (1). – С. 207–208.
- Петерсен Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Э. Петерсен. – М.: Медпресс-информ, 2007. – 352 с.
- Савичева А.М. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения / А.М. Савичева, Е.В. Шипицына // Акушерство и гинекология. – М., 2009. – № 3. – С. 33–38.
- Сай С. Активизация инфекций: виновата ли цивилизация? / С. Сай, Т. Клименко // Провизор. – 2008. – № 2. – С. 49–51.
- Соколова Т.Ф. Изучение иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов с микст-инфекцией, вызванной вирусом семейства HERPESVIRIDAE / Т.Ф. Соколова, Е.Ю. Минакова, Т.И. Долгих // Медицинская иммунология. – 2010. – № 4–5 (12). – С. 433–436.
- Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции / Н.С. Пронькина, Г.В. Булыгин, Н.И. Камзалакова, Ю.С.Тихонова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5 (Ч. 1). – С. 124–128.
- Arvin A.M. Herpes Simplex Virus Infections / A.M. Arvin, R.J. Whitley, K.M. Gutierrez // Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. – Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2006. – P. 845–865.
- Kimberlin D.W. Herpes simplex virus infections of the newborn / D.W. Kimberlin // Semin Perinatol. – 2007. – № 31 (1). – P. 19–25.

Статья поступила в редакцию 11.09.2013