

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

IMMUNOLOGICAL VIOLATIONS AT PATIENTS WITH THE HERPES VIRUS AFFECTION OF THE NERVOUS SYSTEM

O.L. Panasyuk, V.I. Matyash, M.I. Lysyany

SUMMARY. The results of the analysis of immune status are presented at 93 patients with herpes virus infection. It is set that at patients with herpes virus infection are revealed violations of cellular and humoral

segment of immunity: decline of amount of NK-cells, oppressing of activity of mononuclears and neutrophiles, against a background of increasing more than in 2 times, as compared to a normal values, amount of immune complexes and autoantibodies to the basic albumen of myelin and indexes of sensibilization of lymphocytes to the neurospecific albumens. Certain dependence between character of immunological violations, clinical form and etiologic factors is revealed.

© Васильєва Н.А., Жиляєв М.І., Ковальчук М.Т., 2006
УДК 618.3-06:616.98/.99

Н.А. Васильєва, М.І. Жиляєв, М.Т. Ковальчук

ВПЛИВ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано перебіг вагітності у 176 жінок, в яких діагностовано хронічну цитомегаловірусну інфекцію. Показано доцільність застосування специфічного протицитомегаловірусного імуноглобуліну за наявності клінічних та/або імунологічних ознак реактивації процесу.

Актуальність проблеми цитомегаловірусної інфекції на сьогодні не викликає сумнівів. З одного боку, вона становить реальну загрозу для виникнення серйозної акушерської і педіатричної патології при анте- і перинатальному інфікуванні плода; з іншого – інфікування цитомегаловірусом (CMV) дорослих велика – від 50 до 100 % жінок дітородного віку [1-3]. На даний час немає переконливих доказів того, що CMV-інфекція є важливою причиною викидня чи мертвородження [4]. Нехтування клінічними проявами хвороби, а тим більше їх відсутністю призводить до гіпердіагностики і не виправданого лікування.

У вагітних CMV-інфекція часто перебігає безсимптомно у вигляді носійства або з нечіткою грипоподібною симптоматикою, субфебрилітетом, генералізована форма на тлі імунодефіциту проявляється пневмонією з млявим перебігом, гепатомегалією, збільшенням у крові числа мононуклеарів. Хронічні форми інфекції можуть за-

гострюватись під впливом таких факторів, як стрес, різні інші захворювання, білкове голодування, несприятливі екологічні чинники, що спричиняють порушення імунного статусу вагітної, а сама вагітність, навіть нормальна, через гормональні зміни підвищує сприйнятливості жінки до інфекції [5]. TORCH-інфекції, у тому числі спричинена CMV, звичайно розвиваються на несприятливому фоні – у хворої жінки часто виявляються різноманітні ускладнення вагітності та пологів: токсикоз, нефропатія, фетоплацентарна недостатність, мало- і багатоводдя, передчасні пологи, викидні.

Внутрішньоутробне або перинатальне інфікування можливе трансплацентарно, трансцервікально, під час пологів, а також при тісному контакті з хворою матір'ю, через пошкоджену шкіру, мацеровані слизові оболонки, через материнське молоко – як при первинному зараженні матері під час вагітності, так і при реактивації латентної інфекції [3, 4].

Ступінь ураження плода залежить від вірулентності збудника, масивності інфекції, строків гестації. Найбільш інтенсивно тератогенна дія збудників проявляється у перші 12 тижнів вагітності, тобто у період органогенезу плода, внаслідок чого виникають вади розвитку. Вже

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сформовані органи менше піддаються впливу інфекційного чинника, але й в цей період можливе зараження плода і розвиток внутрішньоутробної інфекції [5]. При зараженні у III триместрі дитина часто народжується з латентним перебігом інфекції без ознак явного ураження органів або лише з пошкодженням їх функціональних механізмів; захворювання може виявлятися у пізніші строки життя – від 2 тиж.-3 міс. до декількох років, спричиняючи незворотні ураження органів і систем, аж до розумової відсталості дитини. Крім того, латентний перебіг CMV-інфекції супроводжується тривалим виділенням збудника з організму дитини, що може становити епідемічну небезпеку для оточуючих.

Важливою особливістю TORCH-інфекцій у новонароджених є частота їх асоціацій і схожість клінічних проявів незалежно від етіології захворювання – від безсимптомного до вираженого, іноді бурхливого процесу; тривалість і рецидивний характер хронічної форми інфекції; зниження імунітету; значна частота народження недоношених дітей або із затримкою внутрішньоутробного розвитку, що ускладнює перебіг інфекції.

Досі не розроблені чіткі рекомендації щодо діагностики TORCH-інфекцій, зокрема CMV-інфекції, у вагітних і показання для їх спостереження і лікування.

Метою роботи було з'ясування впливу активації CMV на перебіг вагітності та аналіз ефективності застосування специфічного протицитомегаловірусного імуноглобуліну в комплексному лікуванні.

Матеріали і методи

Проаналізовано матеріали обласного патанатомічного бюро щодо TORCH-інфекцій у структурі перинатальної патології.

Протягом 2001-2005 рр. в обласному токсоплазмозному центрі й пологовому будинку № 1 спостерігали 176 вагітних віком від 17 до 39 років, які були обстежені на TORCH-інфекції з приводу обтяженого акушерського анамнезу або виявленої патології вагітності. У 94 з них вагітність була першою, у 53 – другою, в інших 29 – від 3 до 10. Для діагностики TORCH-інфекцій застосовували ІФА з визначенням антитіл класів IgM, IgG щодо відповідних збудників, в окремих випадках – пряму імунофлюоресценцію.

У комплексному лікуванні 53 вагітних застосовували протицитомегаловірусний імуноглобулін (основна група), групу порівняння склали жінки, яких лікували загальноприйнятими методами.

Результати досліджень та їх обговорення

За даними обласної патологоанатомічної служби, у 2005 р. в області зареєстровано випадки мертвонародження (48) і постнатальної (33) загибелі дітей через внутрішньоутробні TORCH-інфекції, а також 62 викидні. CMV-інфекцію констатовано у 45,4 % випадків. У 3/4 обстежених встановлено одночасний вплив двох і навіть трьох збудників групи TORCH-інфекцій у різних комбінаціях, з найчастішим поєднанням CMV+HSV, HSV+токсоплазми, CMV+токсоплазми. Причиною викиднів були – в основному і однаково часто – CMV- і HSV-інфекція або їх поєднання – відповідно 45,2 і 48,4 %. Майже у 70 % дітей, які народилися живими і померли в ранньому неонатальному періоді (проти 29,1 % у мертвонароджених, $P < 0,001$), виявляли CMV-інфекцію (окремо і в комбінації).

Варто відзначити, що лише 5 із цих майбутніх матерів були консультовані інфекціоністом і лікувались під час вагітності, після невдалого закінчення вагітності звернулись до лікаря ще 9.

Проаналізовано перебіг вагітності у 176 жінок залежно від активності CMV-інфекції (табл. 1).

Лабораторно обстежені на TORCH-інфекції 9 пацієнток напередодні вагітності, під час вагітності у I триместрі 17, у II – 106, у III – 53, незважаючи на попередню госпіталізацію в ранні терміни та обтяжений акушерський анамнез. У всіх обстежених жінок виявлено антитіла до CMV, у тому числі класу IgM – 53 (30,1 %), що могло свідчити швидше про реактивацію хронічної інфекції, ніж про первинне інфікування. Крім того, у 92 (52,3 %) жінок визначались антитіла до токсоплазм, класу IgM – у 7 (7,6 % з них). У 24 (13,5 %) вагітних виявлено антитіла до хламідій, у тому числі IgA – у 9 (37,5 %), також у 2 знайдені хламідії в мазку методом прямої імунофлюоресценції. Антитіла до вірусів простого герпесу I і II типу виявлені у 63 (35,8 %) жінок, у тому числі IgM – у 5 (7,9 %), до мікоплазми – у 4 (2,3 %) і до трихомонад - в 1 (0,6 %). У більшості вагітних реєстрували поєднане інфікування 2, 3 і навіть 4 збудниками TORCH-інфекцій.

Клінічних проявів TORCH-інфекцій у жінок не було. За лабораторними даними, хронічна CMV-інфекція діагностована в усіх обстежених, реактивація інфекції – у 53 з них. У деяких жінок спостерігали клінічні прояви, які можна було трактувати як загострення процесу: у 5 – герпетичні висипання, у 10 – тривалий субфебрилітет, у 14 – ГРВІ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вагітність перебігала на фоні дифузного зобу нічного піелонефриту (1), після видалення одного (7), ендокринопатій (4), фіброміоми матки (1), хронічного яєчника (1).

Таблиця 1

Перебіг вагітності залежно від активності цитомегаловірусної інфекції

Ознака	Активна CMV-інфекція (IgM+, IgG+) (n=53)		Хронічна CMV-інфекція (IgG+) (n=123)	
	абс. число	%	абс. число	%
Теперішня вагітність				
Багатоводдя	11	20,7	21	17,0
Маловоддя	4	7,5	22	17,9
Анемія	18	33,9*	21	17,0
Гестаційні набряки	5	9,4	5	4,1
Фетоплацентарна недостатність	29	54,7*	36	29,2
Хронічна гіпоксія плода	12	22,6	40	32,5
Передчасний розрив навколоплодової мембрани	8	15,1	15	12,2
Затримка розвитку плода	5	9,4*	–	–
Гіпотрофія плода	2	3,8	3	2,4
Гіперплазія плаценти	2	3,8	13	10,5
Внутрішньоутробна інфекція	1	1,9	6	4,8
Мертвонародження	1	1,9*	–	–
Прееклампсія	–	–	4	3,2
Кесарський розтин	7	13,2	19	15,4
ГРВІ	4	7,5	10	8,1
Субфебрилітет	4	7,5	6	4,8
Народжені діти з масою <3 кг	9	16,9*	12	9,7
Попередні вагітності				
	n=38 (24 жінки)		n=97 (58 жінок)	
Здорові діти	12	22,6	33	26,8
Викидні	14	26,4	27	21,9
Аборти	5	9,4	14	11,4
Померлі діти	1	1,9	4	3,2
Міхуровий занесок	1	1,9	–	–
Завмерла вагітність	2	3,8	2	1,6
Позаматкова вагітність	1	1,9	–	–
Вади розвитку плода	1	1,9	–	–
Вроджений гепатит	–	–	1	0,8
Гідроцефалія	–	–	1	0,8
Переривання вагітності за медичними показаннями	–	–	3	2,4
Мертвонародження	1	1,9	2	1,6
ДЦП	1	1,9	–	–

Зі 135 попередніх вагітностей (38 – у 24 жінок з активною CMV-інфекцією і 97 – у 58 жінок без ознак реактивації хвороби) народилися здоровими відповідно тільки 22,6 і 26,8 % дітей; викиднями в різні терміни закінчились 26,4 і 21,9 % вагітностей; завмерла вагітність – у 3,8 і 1,6 %, мертвонародження – 1,9 і 1,6 %, діти померли в першу добу життя – 1,9 і 3,2 %; позаматкова вагітність (1), міхуровий занесок (1), вроджені вади розвитку плода (1) зареєстровані лише у жінок з активною CMV-інфекцією. У той же час довелось перервати вагітність за медичними показаннями 3 (3,1 %) жінкам з неактивною CMV-інфекцією (у 2 ви-

падках гістологічно виявлено поєднання CMV-інфекції з токсоплазмозом). У 19 випадках зроблено аборт.

Для порівняння, за даними обласного пологового будинку, з узятих на облік у 2002 р. 1 492 вагітностей лише 20 (1,3 %) закінчились абортами за медичними показаннями; схожа ситуація була й у 2003 р. (1,3 %).

Під час даної вагітності у більшості жінок була загроза її переривання. При активній CMV-інфекції частіше відзначались гестаційні набряки з протеїнурією (9,4 і 4,1 %), фетоплацентарна недостатність (54,7 проти 29,2 %, $P < 0,01$), анемія (33,9

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

і 17,0 %, $P < 0,05$), також народження дітей з малою масою (менше 3 кг) (16,9 і 9,7 %).

Затримка розвитку плода (9,4 %) мала місце тільки у жінок з реактивацією CMV-інфекції. Єдиний випадок мертвородження (пізній викидень в 28 тиж.) також зареєстрований у жінки з наявністю анти-CMV IgM.

Ознаки внутрішньоутробного інфікування плода (1,9 і 4,8 %), його гіпотрофія (3,8 і 2,4 %), хронічна гіпоксія плода (22,6 і 32,5 %) відзначені з однаковою частотою в обох групах вагітних. Гіперплазія плаценти (3,8 проти 10,5 %) дещо частішою була у жінок з групи з неактивною CMV-інфекцією.

У 26 випадках довелося застосувати кесарський розтин.

Більшість протівірусних препаратів під час вагітності протипоказана або існують суттєві обмеження щодо їх застосування через тератогенну дію цих засобів, тому в лікуванні спостережуваних жінок їх не застосовували. Показанням для призначення етіотропної терапії вважали наявність клінічних ознак загострення процесу (тривалий субфебрилітет, герпетичні висипання, ГРВІ) або антитіл класу IgM, у деяких випадках – невдалу попередню вагітність через загибель плода від CMV-інфекції (за висновком патологоанатома).

Враховуючи негативний вплив на перебіг і наслідки вагітності саме реактивації збудників цих інфекцій, що спостерігається набагато частіше, ніж первинне інфікування, вивчали ефективність (табл. 2) застосування у комплексному лікуванні TORCH-інфекцій у вагітних специфічного антицитомегаловірусного імуноглобуліну (виробництва «Біофарма», Київ), який є нормальним донорським імуноглобуліном з підвищеним титром антитіл проти CMV та деяких інших збудників. Курс лікування – 3-5 внутрішньом'язових ін'єкцій з інтервалом 3-5-7 днів, залежно від терміну вагітності та клінічних показань.

Препарат отримували в комплексній терапії 53 вагітних (основна група), групу порівняння склали жінки, яких лікували загальноприйнятими методами.

Активна форма CMV-інфекції зареєстрована у 24 (45,3 %) вагітних основної і 29 (23,6 %) – контрольної груп. У жінок з наявністю IgM, яких лікували специфічним імуноглобуліном, порівняно з контрольною групою, рідше визначались багатоводдя (12,5 проти 31,0 %), маловоддя (4,1 і 10,3 %), фетоплацентарна недостатність (54,1 проти 62,1 %),

гестаційні набряки з протеїнурією (8,3 і 13,8 %). Випадки прееклампсії, асфіксії плода і мертвородження, а також перинатальне ураження центральної нервової системи зафіксовані лише у жінок контрольної групи. В основній групі не зареєстровано жодного епізоду ГРВІ – проти 13,8 % у контрольній.

На жаль, 20 вагітних (з обох груп) отримали курс імуноглобуліну лише в III триместрі через пізні обстеження і несвоєчасне консультування інфекціоністом. Введення препарату в III триместрі не компенсувало фетоплацентарної недостатності – з 13 зафіксованих її випадків у жінок з IgM 3 лікували в II триместрі, 10 – уже в III. Усіх вагітних, в яких відзначено затримку розвитку плода, проліковано також лише в III триместрі.

Таблиця 2

Результати застосування антицитомегаловірусного імуноглобуліну при лікуванні активної форми (IgM+) CMV-інфекції у вагітних (%)

Стан	Ліковані Ig (n=24)	Контрольна група (n=29)
Патологія вагітності		
Багатоводдя	12,5	31,0*
Маловоддя	4,1	10,3*
Фетоплацентарна недостатність	54,1	62,1*
Загроза переривання вагітності	45,8	44,8
Гестаційні набряки з протеїнурією	8,3	13,8*
Гіперплазія плаценти	4,1	6,9
Передчасний розрив навколоплодової мембрани	16,6	20,7
Анемія	45,8	27,6
Прееклампсія	–	3,4*
ГРВІ	–	13,8*
Патологія розвитку плода		
Асфіксії плода	–	6,9*
Мертвородження	–	3,4*
Хронічна гіпоксія плода	33,3	37,9
Внутрішньоутробне інфікування плода (УЗД)	4,1	–
Затримка розвитку плода	12,5	10,3
Гіпотрофія плода	8,2	–
Перинатальне ураження ЦНС	–	3,4*

Ефективність застосування специфічних імуноглобулінів, ймовірно, пов'язана з їх здатністю знижувати вірусне навантаження і тим самим протидіяти реактивації процесу. Бажане якомога рідше застосування препарату.

Кращі результати лікування (за одним з показників – народження дітей з малою масою) отримано у жінок, які обстежені на TORCH-інфекції в I триместрі вагітності і відповідно своєчасно проліковані; у виявлених і лікованих в II триместрі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

позитивні результати були лише у кожної другої, в III триместрі лікування виявилось неефективним.

На нашу думку, доцільно дотримуватись наступної тактики щодо TORCH-інфекцій у вагітних.

1. Цілеспрямоване обстеження на TORCH-комплекс жінок після несприятливого закінчення попередньої вагітності.

Необхідно налагодити тісний (у тому числі зворотний) зв'язок між всіма спеціалістами, які займаються проблемами TORCH-інфекцій, передусім – гінекологами й інфекціоністами: обов'язкове обстеження вагітних у першому триместрі (ще краще – при плануванні вагітності, особливо при обтяженому акушерському анамнезі); консультування інфекціоніста й лікування за потреби під час вагітності; цілеспрямоване лікування за результатами етіологічного розшифрування причини перинатальної патології.

2. Планування наступної вагітності тільки після проведеного специфічного лікування і досягнення стійкої ремісії.

3. Під час вагітності протипоказані протівірусні препарати. За необхідності у лікуванні вагітних з герпетичними інфекціями, у тому числі CMV-інфекцією, може бути застосований людський специфічний протицитомегаловірусний (або протигерпетичний) імуноглобулін. Проте виробник гарантує ефективність терапії при початку її у перші 12 тиж. вагітності. Може бути рекомендовано (обережно!) застосування індуктора ендогенного інтерферогенезу циклоферону внутрішньом'язово за загальноприйнятою схемою, протеклазиду, а також неспецифічна імунокорекція ехінацеєю, імуналом, елетерококом тощо.

Після закінчення вагітності за показаннями можна призначити повноцінний курс лікування протівірусними засобами, препаратом вибору є ганцикловір (цимевен) у дозі 5 мг/кг маси тіла 2 рази на день внутрішньовенно 15 днів і далі підтримуюча доза 6 мг/кг/день 2-6 тиж. При герпетичній інфекції з частими рецидивами можливе застосування герпетичної вакцини.

Висновок

Обстеження на TORCH-інфекції вагітним потрібно проводити якомога раніше – у I триместрі або, за наявності обтяженого акушерського анамнезу, перед запланованою вагітністю. Активація CMV-інфекції під час вагітності обтяжує її перебіг. Медикаментозна терапія показана лише за наявності ознак реактивації процесу (клінічних, імунологічних), дуже обережно, з використанням дозволених при вагітності препаратів, зокрема специфічного донорського імуноглобуліну.

Література

1. Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики). – М.: Медкнига, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 88 с.
2. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5-11.
3. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / Под ред. К.В. Орехова. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 252 с.
4. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Пер. з англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
5. Трубіна Л.М., Кольцова І.Г. TORCH-інфекції в неонатології і педіатрії // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 4. – С. 5-10.

INFLUENCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON PREGNANCY COURSE

N.A. Vasylyeva, M.I. Zhyliayev, M.T. Kovalchuk

The pregnancy course of 176 women with diagnosed chronic cytomegalovirus infection has been analysed. The expediency of application of specific anticytomegalovirus immunoglobulini in the presence of clinical and/or immunological signs of process reactivation has been shown.