

Г.Б. Матейко, Л.В. Антонюк, С.П. Ігнатовська

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МАТЕРИНСЬКО-ПЛОДОВУ ВАРИЦЕЛА-ЗОСТЕР ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Івано-Франківський національний медичний університет

Висвітлені сучасні уявлення про варицела-зостер вірусну інфекцію як материнсько-плодову на основі аналізу даних літератури та представленою клінічного випадку. Встановлено ймовірний зв'язок захворювання дитини, інфікованої внутрішньоутробно, на тлі захворювання вітряною віспою в матері у третьому триместрі вагітності.

Ключові слова: варицела-зостер вірусна інфекція, вагітність, плід, новонароджені.

Актуальність проблеми TORCH-інфекцій не викликає сумнівів. З цими інфекціями, які можуть передаватися внутрішньоутробно від матері до дитини, пов'язаний ризик виникнення патології вагітності, розвитку плоду, вроджених вад і захворювань, які обумовлюють перинатальну і малюкову смертність, інвалідність з дитинства [1, 2]. Поширеність внутрішньоутробних інфекцій (ВУІ), їх негативний вплив на стан здоров'я дитячого населення, колосальні економічні втрати визначили пріоритетність профілактики цієї групи інфекцій в сучасних умовах [3, 4]. Існуючі профілактичні й протиепідемічні заходи не забезпечують стабілізації та зниження захворюваності вагітних і новонароджених. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває проблема TORCH-інфекцій для обґрунтування необхідних шляхів і засобів боротьби з ними.

Останнім часом в Україні зросла кількість досліджень, присвячених даній проблемі. Однак в більшості наукових праць при вивченні материнсько-плодових інфекцій, як правило, аналізуються герпетична, цитомегаловірусна, токсоплазмоз, хламідіоз [5]. Також встановлено негативний вплив на плід ВІЛ, ентеровірусів, парвовірусів В19, вірусів грипу, парагрипу, гепатитів В і С, мікоплазм, уреоплазм та інших мікроорганізмів [6]. В той же час недостатньо приділяється уваги вивченню впливу вітряної віспи (вітрянки) у вагітних жінок на частоту вроджених вад розвитку, рівень перинатальної смертності, захворюваності новонароджених та дітей раннього віку.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні уявлення про варицела-зостер вірусну інфекцію як материнсько-

плодову на основі даних літератури та представленою клінічного випадку.

Варицела-зостер вірус (ВЗВ) з родини *Herpesviridae* спричинює два різних по клініці захворювання – вітрянку (*Varicella*) і оперізувальний герпес (*Herpes Zoster*). Вітрянка як первинна інфекція легко передається повітряно-краплинним шляхом і належить до висококонтагіозних дитячих інфекцій з найвищою захворюваністю дітей дошкільного і шкільного віку. Тому до 15 років життя у більше ніж 90 % дітей виявляють антитіла до ВЗВ. Після захворювання на вітрянку вірус пожиттєво персистує в організмі у латентному стані в спинно-мозкових нервових гангліях. Імунна система з ним справляється і тому повторно не хворіють ні діти, ні дорослі. Про таке «сусідство» вірусу в організмі мало хто задумується, з ним можна прожити все життя і не хворіти. Однак через багато років після первинного інфікування при зниженні імунологічної резистентності організму може відбутись активація латентного вірусу, що призводить до розвитку оперізувального герпесу, на який можна хворіти повторно. На відміну від вітрянки, оперізувальний герпес вважають захворюванням дорослих, у кожному випадку рецидив ВЗВ-інфекції є маркером імунодефіциту будь якого ґенезу [7, 8].

Відомо, що у дорослих, як і у новонароджених та дітей першого року життя, вітрянка перебігає, як правило, у тяжкій формі, з високим ризиком ускладнень, що можуть загрожувати життю. У дітей старшого віку переважають середньої тяжкості, рідше – легкі форми хвороби. Оперізувальний герпес як рецидив ВЗВ-інфекції у дітей перебігає легше, ніж у дорослих, і не супроводжується міжреберною невралгією, яка домінує над ураженням шкіри і нерідко передуює йому [9, 10].

Вагітність та вітрянка – особливо небезпечне поєднання, на ранніх термінах хвороба може призвести до викидня чи народження мертвої дитини, вад розвитку: гіпоплазії кінцівок, рубців шкіри, атрофії кори головного мозку, затримки росту та розумової діяльності. Ризик для плоду при зараженні ВЗВ зменшується по мірі розвитку вагітності, але найбільшим є перед самими пологамі. В цьому випадку дитина може народитися з вродженою

вітряною, при якій вражаються внутрішні органи, переважно бронхолегенева система, а в 30 % випадків настає смерть. Частота розвитку оперізувального герпесу в дітей до одного року становить 0,1 % [8, 11].

Що стосується вагітних жінок, то даних в літературі про перебіг вітрянки під час вагітності вкрай мало. Захворюваність вагітних низька і не перевищує 0,5-0,7 випадків на 1000. У двох третин вагітних, які заперечують захворювання в минулому, виявляють антитіла до вірусу. Вагітні хворіють не частіше і не тяжче, ніж невагітні жінки, але при розвитку пневмонії (9-22 % випадків) смертність може сягати 14-42 %. Тільки 5-8 % всіх жінок репродуктивного віку не мають антитіл до ВЗВ [12, 13].

Вітрянка під час вагітності не розглядається лікарями як показання для переривання вагітності, проте становить небезпеку для плода. Вірус може передаватися плоду трансплацентарно під час вагітності і трансцервікально під час пологів. Внутрішньоутробно вірус передається плоду від хворої матері в 25 % випадків [14].

Вплив інфекції на плід залежить від терміну вагітності й форми тяжкості інфекції у матері. При захворюванні жінки в ранні терміни вагітності частіше відбуваються ранні мимовільні викидні або внутрішньоутробна смерть плода, можливі мертвонародження, вроджений синдром вітряної віспи. На відміну від краснухи, процент виродливостей і вад плода при вітрянці дуже низький (біля 1 %), однак смертність новонароджених в таких випадках висока і сягає 25 % [15].

Клінічними формами внутрішньоутробної вітрянки є ембріофетопатія (синдром вродженої вітрянки) і неонатальна вітрянка [16].

При захворюванні майбутньої матері на вітрянку в перші 20 тижнів вагітності вертикальна передача інфекції відбувається в 20-25 % випадків, в результаті цього не більше ніж 3 % внутрішньоутробно інфікованих дітей народжуються з клінічними проявами синдрому вродженої вітрянки. Ризик розвитку ембріофетопатії в I триместрі становить 2 %, а в II триместрі – тільки 0,4 %. Фетальний синдром вітрянки включає: ураження шкіри (шрами, гіпопігментації, рубці з чітким розподілом на дерматоіотоми, її відсутність); аномалії скелету (однобічна гіпоплазія верхніх і нижніх кінцівок, гіпоплазія грудної клітки, рудиментарні пальці, клишоногість); вади розвитку ЦНС, мікроцефалію; ураження очей (аноптальмія, анізокорія, атрофія зорового нерва, катаракта і хоріоретиніт); внутрішньоутробну затримку розвитку плода і м'язову гіпоплазію; відставання в психомоторному розвитку дитини [15, 17].

Інфікування жінки ВЗВ з 21 до 36 тижня вагітності великої загрози не несе, бо в цей період відбувається пік передачі плоду материнських антитіл через плацен-

ту. Однак внаслідок латентної форми вродженої ВЗВ-інфекції впродовж найближчих місяців після народження і перших років життя у дитини може розвинути клінічна картина оперізувального герпесу. Захворювання неімунних жінок після 36 тижнів вагітності супроводжується повторно зростаючим ризиком внутрішньоутробного інфікування плода, ймовірність якого 50 %, при цьому розвиток вродженої вітрянки відбувається значно рідше, так як одночасно йому передається частина материнських антитіл [16].

Найвищий ризик захворювання новонародженого на вітрянку виникає при захворюванні матері за 4-5 днів до пологів, коли достатній титр захисних специфічних антитіл не встигає трансплацентарно передатись від матері плоду. В таких випадках ймовірність вродженої вітрянки становить 10-20 %, а смертність – 20-30 % в результаті розвитку у 20-50 % малюків тяжких ускладнень: бронхопневмонії, гепатиту, енцефаліту. При цьому час появи первинної екзантеми у новонародженого відіграє важливу роль для прогнозу ризику летальності. Якщо екзантема появляється у віці 5-10 днів, то очікують тяжкий перебіг хвороби і високу летальність. Якщо екзантема появляється в перші 5 днів життя, то тяжких ускладнень вітрянки і летальних наслідків не спостерігають [5].

При захворюванні матері раніше, ніж за тиждень до пологів, вітрянка у новонароджених перебігає, як правило, в легкій формі або взагалі не розвивається. Це пояснюється тим, що в організмі матері встигають виробитись антитіла до вірусу, які через плаценту передаються плоду. Специфічні антитіла матері класу IgG, навіть якщо сероконверсія відбулась під час вагітності, захищають плід [18].

Найбільш небезпечний період для розвитку вітрянки у новонародженого – інфікування матері не тільки за тиждень до пологів, але і впродовж першого тижня після пологів. В цей час дитина також отримує найменше материнських антитіл або взагалі не встигає отримати і їй приходится боротись з інфекцією самостійно, виробляючи власні антитіла [19].

Всі випадки захворювання у новонародженого в перші 11 днів життя відносять до вродженої вітрянки, оскільки інкубаційний період хвороби від 11 до 23 днів. Розвиток вродженої інфекції можливий, коли в останні 3 тижні вагітності неімунна до ВЗВ жінка мала контакт з хворим на вітрянку.

Частіше вітрянка у новонароджених розвивається з 6-го по 11-й день після народження, має середньотяжкий і тяжкий перебіг. Відомі випадки розвитку генералізованих форм з ураженням внутрішніх органів новонародженого (легень, міокарду, нирок), а також легких і рудиментарних форм захворювання. Якщо висип появился через 12 днів після пологів, то це скоріше свідчить про

постнатальне зараження. Така форма хвороби має легший перебіг, оскільки у більшості новонароджених є протективний материнський імунітет [20].

Що стосується оперізувального герпесу, то при захворюванні вагітної жінки він не становить загрози для плода і ускладнення у немовлят не спостерігаються [21].

Незважаючи на те, що оперізувальний герпес не характерний для дітей раннього віку, огляд літератури і наші дані свідчать, що його випадки у дітей до одного року мають місце. Хвороба обумовлена внутрішньо-утробним інфікуванням ВЗВ.

Не дивлячись на те, що у більшості лікарів захворювання на оперізувальний герпес асоціюється з пацієнтами похилого віку (особливо онкохворими), дана інфекція спостерігається і в дитячому віці. Частота *Herpes zoster* мало відома у дітей, її передбачають в межах 70 на 100 000 у віці до 10 років. В основному хворіють діти з імунодефіцитними станами і грудні діти, матері яких мали контакт з ВЗВ під час вагітності [13].

Поява захворювання в перші 2 роки життя обумовлена перенесеною дитиною вітряною в період новонародженості або захворюванням на вітрянку матері під час вагітності.

Наводимо випадок оперізувального герпесу в 7-місячної дитини, яка знаходилася на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Івано-Франківськ.

Дитина поступила на 6-й день захворювання зі скаргами матері на висипання в ділянці лівого верхнього плечового поясу, температуру тіла 37 °С. З анамнезу хвороби відомо, що мати відмітила появу плямисто-папульозних висипань і на 2-й день звернулася до дільничного педіатра. Було встановлено діагноз токсикодермії і призначено амбулаторне лікування. На 3-й день з моменту появи висипання набули вигляду везикул з прозорим вмістом. При повторному огляді педіатром дитину було скеровано на консультацію до інфекціоніста з підозрою на оперізувальний герпес. В приймальню відділенні інфекційної лікарні діагноз був підтверджений і дитину госпіталізовано.

З анамнезу життя встановлено, що дитина від другої вагітності, народилася в терміні гестації 39 тиж., з масою тіла 3500 г, зростом 55 см, 9 балів за шкалою Апгар. Проте, з акушерського анамнезу відомо, що на 7-му місяці вагітності мати перенесла вітрянку в середньотяжкій формі. Епідеміологічний анамнез дитини не обтяжений, контакт з хворим на герпетичну інфекцію мати заперечує.

На момент огляду загальний стан дитини не порушений, хлопчик активний. Наявність висипань на лівому плечовому поясі не спричинювала йому ніякого

дискомфорту. Висипання досить рясні, везикулярного характеру з прозорим вмістом, без ознак нагноєння. На фоні гіперемії і набряку шкіри в ділянці лівого плечового поясу множинні везикулярні елементи із серозним вмістом, згруповані і розміщені лінійно по ходу лівого плечового нерва (уражений один дерматоміомер, який є зоною інервації чутливих нервів плечового поясу). З 6-го дня захворювання везикули підсихали, утворюючи кірочки. У дитини ми не спостерігали, на відміну від дорослих, синдрому невралгії. Захворювання перебігло в легкій формі. В загальному аналізі крові змін не виявлено: лейкоцити $8,9 \times 10^9/\text{л}$, лімф. 52 %, п/я 7 %, ШОЕ 10 мм/год.

Особливістю хвороби у дитини є те, що під час захворювання відсутні загальноінтоксикаційні симптоми, температура тіла субфебрильна, висип не супроводжувався невралгією.

Дитині було призначено ацикловір довенно з розрахунку 5 мг/кг кожних 8 годин впродовж 10 днів, феністил по 5 крапель 3 рази на день, лактомун – ½ шаше 1 раз на день. Місцево змазування везикул 1 % розчином брильянтового зеленого, а кірочок – маззю «Ацикловір». За наполяганням матері дитину було виписано на 5-й день стаціонарного лікування з рекомендацією продовжити лікування в амбулаторних умовах.

Діагноз вітрянки і оперізувального герпесу зазвичай встановлюють за клінічними даними. Лабораторні методи підтвердження діагнозу – визначення специфічних антитіл класів IgG і IgM використовують з метою прогнозування ризику і профілактики материнсько-плодової інфекції, зокрема для оцінки імунного статусу і загрози первинного інфікування чи його підтвердження. Специфічні антитіла до ВЗВ з'являються на 4-5-й день захворювання на вітрянку. Сероконверсія підтверджує інфекцію. Антитіла класу IgG після перенесеного захворювання зберігаються пожиттєво, але імунітет нестерильний. Присутність IgG антитіл не гарантує захисту від реактивації інфекції у вигляді оперізувального герпесу [12].

Застосування противірусної терапії при вітрянці у вагітних до цих пір не регламентовано наказом. Оскільки збудник менше чутливий до ацикловіру, ніж віруси простого герпесу, необхідно збільшувати дозу препарату і вводити його парентерально. У тяжких випадках призначають ацикловір з розрахунку 10 мг/кг кожні 8 годин впродовж 10 днів жінкам в II і III триместрах [17]. Введення специфічного імуноглобуліну під час вагітності використовують для профілактики тяжких ускладнень вітрянки, зокрема пневмонії.

Профілактика. Вагітна жінка, сприйнятлива до вітрянки, повинна уникати контакту з хворою людиною і людиною (дорослим чи дитиною), яка була в контакті

з хворим на вітрянку, з 10-го по 21-й день з моменту контакту. При відомому контакті з хворим під час вагітності необхідно обстежити вагітну на наявність IgG до ВЗВ. Серонегативним вагітним не пізніше 72 годин після контакту вводять імуноглобулін, при своєчасному введенні якого інфекції запобігають тільки в 48 % випадків. Пасивну імунопрофілактику здійснюють за допомогою внутрішньом'язового введення варіцелону в дозі 0,2-0,4 мл/кг або внутрішньовенного введення варітекту в дозі 1-2 мл/кг [8].

При рясному висипі на статевих органах жінки, яка захворіла на вітрянку за 5 днів до пологів, може вирішуватися питання про ведення пологів шляхом кесарського розтину з метою профілактики інтранатального інфікування плода [22]. Після пологів такі жінки ізолюються в бокси обсерваційного відділення. Новонародженим призначають профілактичний курс ацикловіру і специфічного імуноглобуліну, а матерів ізолюють до тих пір (впродовж 14 днів), поки не мине небезпека зараження [2].

Для підтвердження зв'язку материнської вітрянки і вроджених аномалій у плода враховують такі критерії:

- захворювання жінки на вітрянку під час вагітності;
- наявність вроджених уражень шкіри в декількох дерматомах і/або уражень нервової системи, гіпоплазії кінцівок;
- підтвердження наявності внутрішньоутробної ВЗВ-інфекції шляхом визначення вірусної ДНК у плода чи специфічних IgM;
- наявність вродженого оперізувального герпесу або поява його в ранньому дитинстві на фоні персистенції специфічних IgG.

Пренатальна діагностика. Всім вагітним, які перехворіли на вітрянку в першій половині вагітності, рекомендується проводити УЗД на 22-23 тижні вагітності для виявлення вад розвитку плода. Тільки за їх наявності необхідно запропонувати жінці переривання вагітності.

Сприятливий перинатальний наслідок можна очікувати при високому титрі материнських IgG до ВЗВ. Тому при захворюванні вагітної на вітрянку в останній тиждень вагітності лікарі намагаються затримати пологи на 5-6 днів, щоб материнські антитіла могли передатися плоду. Якщо токоліз здійснити не вдалось, то зразу після пологів новонародженому, згідно протоколів ряду Європейських країн, вводять специфічний імуноглобулін, який не запобігає захворюванню, але допомагає уникнути смерті малюка. Після народження таку дитину переводять в інфекційне відділення, де вона отримує курс противірусного лікування [20].

Клінічний досвід застосування імуноглобуліну не підтверджує негативного впливу на вагітність, а також

на плід та новонародженого. Імуноглобулін виділяється з грудним молоком і може сприяти переносу захисних антитіл від матері до дитини, що варто розглядати як позитивний ефект [23].

В даний час створена жива ВЗВ-вакцина, яка рекомендується в дитячому віці, а також серонегативним жінкам, які планують вагітність. Після вакцинації вагітність дозволяється через 3 місяці. Вакцинація вагітних заборонена. На фармацевтичному ринку присутні дві вакцини – Варилрикс (Японія) і Окавак (Бельгія) [24].

Підвищення обізнаності педіатрів в царині материнсько-плодової варіцела-зостер вірусної інфекції дозволить досягти значного прогресу у підвищенні якості діагностики та наданні медичної допомоги дітям раннього віку, хворим на вітрянку, оперізувальний герпес, оптимізувати прогнозування ризику їх розвитку та здійснити своєчасні профілактичні заходи.

Література

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції: Практичний посібник / За ред. З.М. Дубоссарської, А.Я. Сенчука. – К.: Мета, 2003. – С. 34-39.
2. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported / [B.P. Yawn, P.C. Wollan, M.J. Kurland et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86, N 2. – P. 88-93.
3. Богомолов Б.П. Дифференціальна діагностика інфекційних болезней / Б.П. Богомолов. – М.: Дизайн-Пресс, 2004. – С. 18-25.
4. Друцкая М.С. Врожденное распознавание вирусов / М.С. Друцкая, П.В. Белоусов, С.А. Недоспасов // *Молекулярная биология.* – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 719.
5. Tying S.K. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia / S.K. Tying // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 57 (6 Suppl.). – P. 136-142.
6. Wilson J.F. Herpes zoster / J.F. Wilson // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154, N 5. – ITC 15-31.
7. Исаков В.А. Современная терапия герпес-вирусных инфекций. Руководство для врачей / В.А. Исаков, М.М. Сафронова, Ю.В. Аспель. – М.: Медицина-Здоровье, 2004. – 168 с.
8. Frisch S. Diagnostic Methods and Management Strategies of Herpes Simplex and Herpes Zoster / S. Frisch, A. Guo // *Clinics in Geriatric Medicine.* Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company. – 2013. – N 29. – P. 29-33.
9. Абек Д. Болезни кожи у детей / Д. Абек, В. Бургдорф, Х. Кремер. – М.: Мед. Лит., 2007. – С. 44-48.
10. Богадельников И.В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека / И.В. Богадельников // *Современные медицинские технологии.* – 2009. – № 3. – С. 57-61.
11. Цинзерлинг А.В. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений / А.В. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб: Элби СПб, 2008. – 348 с.
12. Sampathkumar P. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia / P. Sampathkumar, L.A. Drage, D.P. Martin // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – Vol. 84, N 3. – P. 274-280.
13. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in person aged 50-59 years / [K.E. Schmader, M.J. Levin, J.W.Jr. Gnann et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, N 7. – P. 922-928.

14. Whitley R.J. Herpes zoster in the age of focused immunosuppressiv et therapy / R.J. Whitley, J.W.Jr. Gnann // JAMA. – 2009. – Vol. 301, N 7. – P. 774-775.

15. Herpes zoster vaccine in older adults and ther is kofs ubsequent herpes zoster disease / [H.F. Tseng, N. Smith, R. Harpaz et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 305, N 2. – P. 160-166.

16. Weston W.L. Color Textbook of Pediatric Dermatology / W.L. Weston, A.T. Lane, J.G. Morelli. – Mosby, 2007. – P. 113-138.

17. Paller S.A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology / S.A. Paller, A.M. Mancini. – Saunders-Elsevier, 2010. – P. 348-370.

18. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children / [E.D. Shapiro, M. Vazquez, D. Esposito et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 203, N 3. – P. 312-315.

19. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – М.: Мед. лит., 2004. – 272 с.

20. Марри Д. Инфекционные болезни у детей / Д. Марри. – М.: Практика; 2006. – С. 525-574.

21. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2011 // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154, N 3. – P. 168-173.

22. Могилевкина И.А. Перинатальные инфекции (научно-доказательные подходы к оказанию помощи) / [И.А. Могилевкина, Н.В. Гребельная, Н.Я. Жилка и др.] // Перинатология та педіатрія. – 2007. – № 2. – С. 15-33.

23. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / [М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2005. – № 2. – С. 48-52.

24. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunizations schedule // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, N 1. – P. 221-231.

MODERN IDEAS ABOUT MATERNAL-FETAL VARICELLA-ZOSTER VIRAL INFECTION

H.B. Mateyko, L.V. Antoniuk, S.P. Ihnatovska

SUMMARY. The paper high lights the current understanding of varicella-zoster virus infection as maternal-fetal based on an analysis of the literature and presented clinical case. Established likely illness child infected in utero, against chickenpox disease mother in the third trimester pregnancy.

Key words: varicella-zoster viral infection, pregnancy, fetus, newborn.

Отримано 16.11.2015 р.