

**1 / 2009**

# СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

**На допомогу практичному лікарю**

**МОЗ повідомляє**

**Оригінальні дослідження**

**Випадки з практики**

**Огляди, лекції**



УДК: 616-022.7:578]-036.12

## РОЛЬ "ІНШИХ" (OTHERS) ВІРУСНИХ ПРЕДСТАВНИКІВ TORCH-КОМПЛЕКСУ В ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ж.І. ВОЗІАНОВА, Л.М. ВОВК

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ключові слова:

вагітність, вроджена патологія, перинатальна інфекція, ВІЛ-інфекція, грип, ентеровірусні захворювання, вірусні гепатити.

Підвищену увагу лікарів різних спеціальностей привертають хвороби, що викликаються збудниками так званого TORCH-комплексу. Традиційно серед лікарів існуєсторожкість щодо обстеження певних контингентів пацієнтів (а саме жінок — вагітних або тих, хто планує вагітність) на хвороби, що складають основні літери аббревіатури TORCH — токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловірусну та герпетичну інфекції. Однак велика група збудників, яких відносять до літери "О" (others — інші), залишається досить часто поза увагою, хоча їх роль у виникненні можливої патології вагітності, розвитку плода та новонароджених досить вагома. Будь-яка інфекція вірусної або невірусної природи може призвести до розвитку перинатальної патології. Найбільший ризик для вагітної та плода існує тоді, коли у жінки виникає гостре інфекційне захворювання під час вагітності (первинне інфікування). Метою нашої роботи є спроба зробити огляд літератури щодо сучасних уявлень особливостей впливу на вагітність та плод найбільш небезпечних та вивчених агентів вірусної природи, що входять до переліку "О"-чинників.

У структурі інфекційної захворюваності **гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ)** посідають одне з перших місць за частотою та розповсюдженістю в людській популяції, особливо в холодну пору року. Не уникають цих хвороб і вагітні жінки. Наявність у клінічних проявах ГРВІ інтоксикаційного та респіраторного синдромів, відсутність доступної специфічної лабораторної діагностики призводить до певних труднощів у клінічному розпізнаванні цих хвороб. Навіть у науковій літературі інколи поняття "ГРВІ" та "грип" ототожнюють, хоча грип є однією з хвороб групи ГРВІ найтяжчою як за перебігом, так і за можливістю розвитку ускладнень.

**Грип** у вагітних, як правило, протікає в тяжкій формі, причому вірогідність тяжкого перебігу хвороби зростає з терміном вагітності. Однією з особливостей перебігу грипу у вагітних вважається високий відсоток (до 51%) розвитку грип-асоційованих пневмоній [12]. Смертність у цій групі хворих значно вища, ніж у цілому у популяції. Внутрішньоутробне інфікування ембріона/плода відбувається в 15% випадків. Переривання вагітності, внутрішньоутробна загибель плода та передчасні пологи можливі як у гострій

фазі хвороби, так і в стадії реконвалесценції. Причиною цих ускладнень є безпосередня ембріотоксична дія вірусу на плод та порушення плацентарного кровотоку внаслідок вираженої інтоксикації і гіпертермії [9,12,65].

Перенесені ГРВІ, а особливо грип, у першому триместрі вагітності значно підвищують ризик формування вроджених вад серця майбутньої дитини. Американські вчені проаналізували історії хвороби 905 дітей з вродженими вадами серця та 3 тис. дітей без відхилень. З'ясувалось, що матері хворих дітей майже вдвічі більше хворіли на ГРВІ за 3 місяці до запліднення чи в перші 3 місяці вагітності. Будь-який гарячковий стан під час вагітності підвищує вірогідність серцевих вад у дитини на 80%, а грип цю вірогідність подвоює [53,54]. Як один із чинників розвитку патології вагітності та плода розглядають *вірус пташиного грипу (H5N1)*, причому суттєвий ризик материнської смертності значно перевищує потенційний ембріональний [45].

Останнім часом з'явилися повідомлення про можливу роль у розвитку перинатальної патології *аденовірусів*. Baschat A.A. et al. при дослідженні амніотичної рідини вагітних встановили, що аномалії розвитку центральної нервової системи та вогнищеві ураження печінки при сонографічному дослідженні значно частіше ( $p < 0,05$ ) виявляють у плодів з позитивними результатами на ДНК аденовірусів [21].

Порівняльний аналіз даних про дати народження та стан здоров'я дітей, а також про перенесені їхніми матерями хвороб, виявив взаємозв'язок між ГРВІ та психічними захворюваннями. Встановленим фактом вважається, що люди, народжені в холодну пору року, частіше страждають на шизофренію та інші психічні розлади. Проведені дослідження датськими вченими показали, що перенесений під час вагітності (в будь-які терміни) грип підвищує ризик розвитку у дитини шизофренії у 8 разів, а ускладнені форми грипу підвищують його ще в 2,4 рази [12,53].

Дослідження останніх років виявили негативний вплив *вірусних гепатитів (ВГ)* на перебіг вагітності і пологів, проявами якого є недоношуваність, передчасні пологи, самовільні викидні, кровотечі в ранньому та пізньому післяпологовому періодах, що при-

зводять до підвищення рівня материнської летальності, високої перинатальної смертності дітей [3,5,16,52,54]. У кожному конкретному випадку доцільно розглядати питання щодо впливу ВГ на вагітність та плід окремо, зважаючи на залежність від етіології ВГ, фази, гостроти та тяжкості перебігу хвороби. Встановленим фактом вважається, що переривання вагітності незалежно від способу — передчасні або строкові пологи, самочинний або медичний аборт, викидень — призводить до більш тяжкого перебігу гострого періоду хвороби з розвитком фатальних ускладнень. Найбільш тяжко протікає гострий ВГ незалежно від етіологічного чинника, якщо захворювання розвивається в останні тижні вагітності або в періоді лактації [5].

Elinav E. et al. проаналізували перебіг вагітності у 12 хворих з **ВГ А** в II та III триместрах гестації та виявили ускладнення вагітності у 9 (69%) осіб — у 4-х жінок виникла загроза переривання вагітності, у 2-х — передчасне відшарування плаценти, ще у 2-х — передчасне відходження навколоміхурових вод і в 1-ї — маткова кровотеча. У 8 випадках ускладнення призвели до передчасних пологів у середньому терміні вагітності 34 тижні. Автори роблять висновок, що ВГ А під час вагітності підвищує ризик виникнення ускладнень вагітності і передчасних пологів [29]. Частота самочинних абортів при ВГ А складає близько 1%, передчасних пологів — 17,8% [6,10].

Незалежно від терміну вагітності при гострому **ВГ В** переривання вагітності можливо при легкому перебігу у 7,7%, при середньотяжкому — у 34,1%, при тяжкому — у 55,5% випадків [5]. При гострому ВГ В вірогідно частіше зустрічаються передчасні пологи на 28-30 тижнях [10]. У жінок з гострим ВГ В у III триместрі вища вірогідність розвитку пізнього гестозу, маткових кровотеч у післяпологовому періоді [24].

У жінок з гострим **ВГ С** частіше спостерігаються передчасні пологи на 34-35 тижнях гестації [10]. При поєднанні парентеральних гострих ВГ (ко-, суперінфекція) хвороба у вагітних протікає більш тяжко порівняно з моноетіологічним ВГ, підвищується ризик виникнення ускладнень [11, 20, 65, 67]. **ВГ Е** вважається однією з найнебезпечніших хвороб у вагітних,

особливо коли захворювання виникає у третьому триместрі вагітності, і може протікати фульмінантно, з розвитком гострої печінкової енцефалопатії, високим рівнем материнської летальності (до 30-46%) та загибеллю плода [51,52,67]. Роль вірусів G, F, TTV, SEN у патології людини остаточно не з'ясована, залишається невирішеним і питання про їх вплив на перебіг вагітності та плід.

У літературі ми не знайшли повідомлень про ризик передачі плоду збудника ВГ А чи ВГ Е. Теоретично вважається, що таке зараження можливе лише під час пологів [24]. Ризик вертикальної передачі ВГ В у гострій фазі хвороби вважається найвищим серед усіх можливих збудників перинатальних інфекцій. Так, вірогідність трансплацентарної передачі ВГ В складає близько 20%, значно зростає зі строком гестації — більше 90% у III триместрі [5,66]. Щодо ВГ С, то дані літератури неоднозначні, насамперед тому, що більшість авторів не повідомляють про фазу гостроти процесу [10,64]. Однак порівняно з ризиком передачі ВГ В вертикально передається значно рідше ВГ С — в 1-5% випадків [10,28,64]. Незважаючи на остаточно нез'ясованість ролі ВГ G у патології печінки, вірогідність його вертикальної передачі висока (75-80%) і займає друге місце після вірогідності трансплацентарної передачі вірусу гепатиту В [51].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, вагітність не протипоказана жінкам з *хронічним ВГ* за відсутності ознак активності процесу, холестазу та цирозу, оскільки вважається, що у такому разі вагітність не впливає негативно на перебіг хронічного процесу [34].

Разом з тим у літературі існує думка, що ХВГ можуть впливати не лише на перебіг вагітності, а й на запліднення. Так, у жінок з ХВГ з виходом у цироз запліднення часто неможливе внаслідок виражених дисгормональних порушень, а якщо вагітність сталася, то в ранніх термінах може закінчитися самовільним абортom. У таких пацієнток значно підвищується ризик розвитку кровотеч з розширених вен стравоходу (II триместр), декомпенсації цирозу [3, 5, 13, 67]. У період вагітності у жінок з ХВГ активність патологічного про-

цесу знижується, що пояснюють зміною гормонального профілю. Клініко-лабораторне загострення хвороби спостерігається напередодні пологів та в ранньому післяпологовому періоді [10, 38, 51].

У вагітних жінок з *хронічним ВГ* (ХВГ) частіше спостерігається патологія приєднання плаценти та плацентарна недостатність, обумовлена порушеннями у системі мікроциркуляції та згортувальній системі крові. Частіше виникають загроза викидню, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, перед- та післяпологові кровотечі [3, 5, 9, 13, 17, 72]. Деякі дослідники повідомляють про випадки гіпотрофії, асфіксії плода та підвищення рівня перинатальної смертності серед дітей, які народилися від жінок з ХВГ [76]. У жінок з ХВГ С спостерігали випадки народження дитини з атрезією кишечника [10]. Разом з тим у літературі є посилання на відсутність зв'язку між наявністю ХВГ у матері та виникненням вад розвитку у плода [59].

Відомо, що жінка з ХВГ В може інфікувати дитину. Трансмісія інфекції може статися внутрішньоутробно (10%), що асоціюється з високим рівнем вірусного навантаження; під час амніоцентезу, пологів — залежно від стану серологічного профілю вагітної; при грудному вигодовуванні [6,15].

Ризик передачі інфекції можна спрогнозувати за результатами маркерного дослідження. Так, за наявності HBsAg у HBeAg-негативних жінок небезпека вертикальної передачі ВГ В складає 35-40%, у HBeAg-позитивних він удвічі вищий. Окрім того, на вірогідність передачі впливає рівень вірусного навантаження [66,72]. Якщо матері були HBeAg-позитивні, то ризик передачі інфекції складає 5,5%. При вірусному навантаженні HBV DNA > 8 log<sub>10</sub> ME/ml він зростає до 7,2% [74].

Yang J. et al. проаналізували результати 4 рандомізованих досліджень (789 жінок) з метою визначення ролі кесарева розтину як засобу запобігання трансмісії інфекції. Виявилось, що кесаревий розтин може запобігати вертикальній передачі інфекції (10,5% проти 28%) у разі неефективної імунопрофілактики дитини [77]. Wang J. et al. у результаті проведених досліджень зробили висновок, що кесаревий розтин не впли-

ває на ефективність вакцинації [73]. Разом з тим існує думка, що проведення операції кесарева розтину пов'язане з більшим контактом дитини з кров'ю матері, а порушення синтетичної функції печінки та зниження синтезу факторів згортання крові може стати причиною серйозних крововтрат [75].

При ХВГ С ризик вертикальної передачі інфекції значно нижчий. Серед факторів, що підвищують ризик перинатального інфікування, називають наявність та рівень вірусного навантаження. Ризик передачі інфекції у RNA-негативних матерів складає 1-3%, у RNA-позитивних матерів – 4-6% [17, 28, 64]. Рівень вірусного навантаження HCV-RNA вищий ніж  $10^5$  коп/мл, значно підвищує вірогідність та частоту вертикальної передачі [47]. Ко-інфекція ВІЛ підвищує ризик інфікування HCV до 82,6%. Вважається, що при ВІЛ-інфекції рівень вірусної HCV-RNA значно вищий, ніж при моноінфекції [57]. Тривалий безводний період у пологах, терміновий кесаревий розтин також є факторами, що підвищують ризик трансмісії [57]. Не виявлено зв'язку між ризиком вертикальної передачі інфекції та генотипом вірусу гепатиту С [17, 18]. Ризик інфікування дитини через грудне молоко майже відсутній, що пояснюють низьким рівнем RNA HCV у молоці та інактивацією вірусу кислим вмістом шлунка дитини [69].

Вроджена HBV-інфекція зустрічається рідко, описані лише окремі випадки гострого ВГ В у новонароджених [10]. У разі перинатального інфікування хвороба набуває хронічного перебігу більше ніж у 90% дітей з формуванням цирозу печінки (у 20%), гепатоцелюлярної карциноми (до 5%) протягом 10-30 років. Інколи в перше півріччя життя розвивається блискавичний ВГ В з летальним виходом. У дітей, які народилися з вродженою HCV-інфекцією, протягом перших 3 років життя формуються хронічні хвороби печінки, що призводять до смерті протягом 5 років [18, 56, 66, 72].

**Ентеровірусні захворювання** відносять до абсолютних патогенів перинатальної патології [7], характеризуються широким спектром клінічних проявів та зустрічаються в популяції як у вигляді спорадичних випадків, так і епідемічних спалахів. Можливість фекально-орального та повітряно-крапельного шляхів зараження сприяє

легкому поширенню хвороби серед населення. При зараженні людини спостерігається інтенсивна вірусемія, що і зумовлює можливість трансплацентарного зараження плода [15]. Частота розвитку ентеровірусної інфекції у новонароджених залежить від сезону, вірулентності циркулюючого серотипу, шляху зараження у матері. Частіше захворювання у новонароджених спричинюють ЕСНО та Коксакі В віруси. Найтяжче хвороба протікає, якщо у матері захворювання виникло за 2-4 доби до пологів. Перші симптоми у дитини з'являються на першому тижні життя. У 50% випадків діагностується менінгоенцефаліт з кортикальним некрозом (летальність 10%), у 25% – міокардит (летальність 50%), поєднаний перебіг міокардиту та енцефаліту, септикоподібний стан (летальність 100%) [15]. Не виключається роль вродженої ентеровірусної інфекції у формуванні ювенільного цукрового діабету [40].

Українські дослідники вивчали роль ентеровірусів у формуванні перинатальної патології, внутрішньоутробної загибелі плода. Доведено, що при внутрішньоутробному зараженні ентеровіруси здатні розмножуватися в різних органах плода, таких як мозок, кишечник, підшлункова залоза. Серед виділених штамів ентеровірусів переважали віруси поліомієліту III типу з характеристиками вакцинальних та проміжних за вірулентністю штамів. Ентеровіруси частіше виділялися у дітей з вродженими вадами серця [1].

**Кіп** є однією з інфекцій, що вірогідно викликає перинатальну патологію. Особливого значення набуває своєчасна диференціальна діагностика кору та краснухи у вагітної, що може визначити тактику лікаря щодо ведення вагітності. Є дані, що у разі інфікування жінки кором у I триместрі вагітності збільшується частота самовільних викиднів, можливе внутрішньоутробне інфікування плода з розвитком вроджених вад, проте частота їх виникнення не достовірно вища, ніж у цілому в популяції [71]. Однак хромосомні порушення можливі, адже *in vitro* вірус кору викликає хромосомні аберації в метафазі лейкоцитів. При внутрішньоутробному інфікуванні в II та III триместрах гестації збільшується ризик втрати вагітності [9, 50].

У літературі описані такі патології розвитку плода, як вади серця, стеноз заворотника, церебральна лейкоцистозія, глухота та синдром Дауна — якщо інфікованість відбулась у I триместрі вагітності. При інфікуванні кором напередодні пологів у 30% випадків дитина народжується з симптомами корової інфекції [50]. Поява екзантеми в перші 10 днів життя дитини вказує на внутрішньоутробне інфікування, через 14 днів і пізніше — на постнатальне. При цьому антенатальний кір відрізняється більш тяжким перебігом порівняно з постнатально набутою інфекцією, що пов'язано з наявністю чи відсутністю захисного противірусного імунітету у плода від матері. Перинатальна смертність складає 30-33% і в основному є наслідком корової пневмонії [8,9].

До отримання вакцини проти **епідемічного паротиту** частота інфекції серед вагітних становила 1-10 випадків на 10000 вагітностей [42]. На сьогодні в літературі немає даних щодо частоти цього захворювання серед вагітних. Кількість вагітних з тяжким перебігом епідемічного паротиту та частота виникнення ускладнень у цій групі не вища, ніж у цілому по популяції, однак є клінічні описи спостережень з виникненням маститів, асептичних менінгітів та летальних гломерулонефритів [8,50].

Перинатальна інфекція виникає внаслідок трансплацентарної передачі збудника від вагітної плоду або постнатально (при природному вигодовуванні) [15]. При інфікуванні жінки в I триместрі вагітності виникнення самовільних викиднів і замерлої вагітності внаслідок внутрішньоутробного ураження ембріона складає 27,3% [44], інфікування в більш пізні терміни гестації не призводить до підвищення частоти виникнення таких ускладнень. Переважно до втрати вагітності епідемічний паротит призводить в перші 3 місяці гестації, через 2 тижні після початку захворювання у вагітної [44]. Існують припущення можливого зв'язку між ураженням яєчників та втратою вагітності [30].

Внутрішньоутробне ураження ембріона/плода вірусом епідемічного паротиту може призводити до розвитку деяких вад залежно від терміну гестації. При ураженні плода в першому триместрі вагітності можливий

розвиток синдрому Дауна, spina bifida, атрезії ануса та невусів на шкірі; у другому триместрі — хоріоретиніту, атрофії зорового нерва, катаракти, глухоти та патології сечостатевої системи [30]. В останні роки встановлено, що вірус паротиту може призвести до вад серця у плода з розвитком первинного фіброеластозу ендокарда [8,50].

Зараження плода **VZV** (вірус вітряної віспи та оперізувального лишая, varicella zoster virus) можливе від матері, хворої на вітряну віспу чи з проявами оперізувального лишая. VZV може проникати через плаценту та інфікувати плід протягом усього періоду вагітності. Гостра інфекція в будь-якій терміні при будь-якій клінічній формі становить ризик як для матері, так і для плода. Якщо зараження відбувається в I триместрі (1%), то існує реальна загроза переривання вагітності (3-8% від всіх спонтанних абортів в I триместрі) та розвитку таких вад плода, як хоріоретиніт, катаракта, атрофія кінцівок, атрофія зорового нерва, кортикальна атрофія, інші неврологічні розлади. Летальність сягає 30%. Якщо інфікування відбувається у більш пізні терміни (2%), то плід переносить вітряну віспу внутрішньоутробно, в майбутньому VZV-інфекція може проявитися у вигляді herpes zoster. Найбільша загроза для дитини виникає, якщо у матері висипка з'являється в терміні за 5 днів до — в перші 2 доби після пологів. У таких випадках екзантема у дитини з'являється у віці 5-10 днів, а летальність складає 21%. Якщо висипка у дітей з'являється в перші 5 днів життя, то захворювання носить сприятливий характер [11, 25, 26, 35, 46].

Найвищий ризик для матері хвороба представляє в другій половині вагітності. Захворювання, як правило, протікає в тяжкій формі з розвитком VZV-пневмоніту, дистрес-синдрому, смертність у 5 разів вища порівняно з невагітними жінками [26,62].

Останнім часом все більше повідомлень з'являється про можливу роль вірусу **Епштейна-Барр (EBV)** як одного з чинників TORCH-комплексу. Причинного взаємозв'язку між аномаліями розвитку плода з первинною EBV-інфекцією у вагітних на сьогодні не встановлено. Проте деякі автори вважають, що первинна активна EBV-інфекція у вагітних може призвести до ран-

ньої загибелі ембріона, передчасних пологів або народження дитини з такими вадами розвитку, як катаракта, крипторхізм. У разі інтранатального інфікування дитина може захворіти невдовзі після народження, найчастіше діагностують енцефаліт [4, 14]. За даними Eskild A. et al., серед 35940 обстежених вагітних у 1,5% випадків спостерігалась реактивація EBV-інфекції, причому у 25% з них протягом першого триместру. Найбільш часто реактивація спостерігалась у групі жінок, вагітність у яких закінчувалась передчасними пологами чи мертвонародженням (13%) порівняно з жінками, пологи в яких були пізніше 21 тижня гестації (4,6%). Значимого взаємозв'язку між смертю плода та реактивацією EBV авторами виявлено не було, однак вагітність супроводжувалась значним скороченням періоду гестації і, відповідно, меншою вагою дитини при народженні порівняно з такими у жінок без його реактивації. Дослідники роблять висновки, що реактивація EBV під час вагітності може впливати на її перебіг і, можливо, на вихід, однак цей взаємозв'язок потребує подальшого вивчення [33]. Про ризик виникнення лейкемії у потомства при реактивації EBV-інфекції у матері під час вагітності повідомляють Tedeschi R. et al. [68]. Holl K. et al. повідомляють про ризик виникнення раку яєчок у хлопчиків, які народились здоровими від матерів з перенесеною гострою EBV-інфекцією в першому триместрі вагітності [39].

Внутрішньоутробне чи інтранатальне передавання **HHV<sub>7</sub>** та **HHV<sub>8</sub>**, як вважають Ashshi A.M. et al., Dedicoat M. et al., можливе, але відбувається рідко; доведеним фактом є передавання інфекції від матері дитині через слину [19,27]. Опис клінічних проявів **HHV<sub>7</sub>** та **HHV<sub>8</sub>**-інфекцій у вагітних та новонароджених, інфікованих внутрішньоутробно чи інтранатально, в літературі не зустрічається.

Відомий як нейротератоген вірус **лімфоцитарного хориоменінгіту (LCMV)** при вертикальній трансмісії може викликати незворотні ураження центральної нервової системи та органа зору. В Європі та США антитіла до LCMV виявляють у 5-10% населення. Клінічними проявами у людини можуть бути менінгіт, менінгоенцефаліти, рідко — орхіт, алопеція, артрит, макулопапульозна

висипка. Інфекція може протікати субклінічно. У вагітних можливі як маніфестний (менінгіт, лімфаденопатія), так і латентний перебіг хвороби. Дані про ризик вертикальної передачі в літературі не зустрічаються. Barton L.L. et al. вважають, що ризик внутрішньоутробного інфікування вищий, якщо жінка переносить гостру LCMV-інфекцію в II триместрі [20]. Можливий розвиток вродженої LCMV-інфекції, яка може проявлятися мікроцефалією, енцефаломалаяцією, хоріоретинітом, кістами головного мозку, церебральною гіпоплазією [23]. Вроджену LCMV-інфекцію називають можливою причиною розвитку аутизму, шизофренії, епілепсії [23]. Bonthius D.J., Pelman S. повідомляють про результати спостереження 12 дітей з вродженою LCMV-інфекцією протягом 11 років. У всіх дітей були діагностовані хоріоретиніт та аномалії розвитку головного мозку. Найчастіше виявлялись мікроцефалія та церебральні кальцифікати, що супроводжувались психічними порушеннями, епілепсією, паралічами [22]. Jamieson D.J. et al. повідомляють про 88 випадків спостережень вродженої LCMV-інфекції, клінічними проявами якої були хоріоретиніт і гідроцефалія [41].

На сьогоднішній день **вірус папіломи людини (HPV)** пов'язують з виникненням різної патології слизових оболонок, найчастіше шийки матки у жінок [58]. Персистуюча інфекція високоонкогенних штамів HPV вважається етіологічно пов'язаною з розвитком раку шийки матки. Вагітність у жінок, інфікованих онкогенним штамом HPV, може прискорити неопластичний процес [7]. Є повідомлення про можливість вертикальної передачі інфекції та розвитку патологічних станів у плода/новонародженого [9]. У вагітних HPV виявляється у 30-65% у периферійній крові та у 35% в цервікальному секреті, при цьому частота виявлення збудника з високим онкогенним ризиком складає 20-30% [7]. За результатами досліджень Sarcola M.E. et al., ДНК папіломавірусу визначалась у 4,2% вагітних у плаценті та в 3,5% у пуповинній крові [61]. Точна частота вертикальної (трансплацентарно або інтранатально) передачі невідома; за різними даними, вона коливається від 3 до 80%. Ризик інфікування плода прямопорційний тяжкості інфекції і трива-

лості безводного періоду у вагітної [7]. Дані щодо доцільності проведення кесаревого розтину з метою запобігання інфікування суперечливі [7, 48]. Разом з тим дослідники наполягають на тому, що факт виявлення ДНК збудника у дитини не свідчить про обов'язковий розвиток патологічного стану, а пояснити його можна транзиторною контамінацією [60]. Серед можливих уражень у плода при вродженій папіломавірусній інфекції називають папіломатоз гортані та шкіри, інколи — пневмонію [9].

В імунокомпетентних осіб **парвовірусна інфекція** (*Parvovirus (erythrovirus) B 19*) у більшості випадків характеризується безсимптомним перебігом. Серед клінічних форм називають інфекційну еритему і фульмінантний гепатит у дітей та поліартрит у жінок [43].

Під час вагітності через відсутність характерних клінічних проявів та часто субклінічний перебіг парвовірусна інфекція діагностується дуже рідко. Однак при інфікуванні серонегативних жінок під час вагітності виникає великий ризик її переривання та внутрішньоутробне зараження плода. Зараження вагітних відбувається повітряно-крапельним шляхом (переважно) та через переливання крові чи її компонентів (фактор VIII). Трансплацентарна передача інфекції відбувається під час віремії, що триває близько одного тижня. Вірус проявляє тропність до ствольних клітин червоного ростка кісткового мозку плода, викликаючи тяжку гемолітичну анемію, і, як наслідок, неімунну водянку та внутрішньоутробну загибель плода. Неприятливий вихід для плода спостерігається в 20-30% випадків гострої парвовірусної інфекції у вагітної. Частота загибелі плода складає 10-15%. Частіше жінка інфікується в першому триместрі вагітності, особливо в перші 8 тижнів, коли вона може ще не знати про свою вагітність. Однак і в II триместрі в зв'язку із швидким збільшенням рівня еритроцитів плода та коротким періодом їх життя він стає досить уразливим для парвовірусу. Внаслідок масивного гемолізу еритроцитів виникає гемохроматоз печінки, проте гепатоцити та клітини міокарда можуть і напряму уражатись вірусом B 19 з розвитком гепатиту та міокардиту. Як правило, загибель плода відбу-

вається через 1-10 тижнів після появи симптомів захворювання у вагітної. Аномалії плода при парвовірусній інфекції зустрічаються рідко і частіше обмежені різними аномаліями органа зору. У 70-80% випадків при серологічно підтвердженій інфекції у матері не відбувається пошкодження плода внаслідок нейтралізації вірусу антитілами, що швидко синтезуються [32, 36, 43].

Враховуючи те, що понад 95% ембріональних ускладнень (ембріональна водянка та смерть) відбувається протягом 12 тижнів після гострої парвовірусної інфекції у вагітної, в цей період рекомендується проведення УЗД плода кожного тижня. Enders M. et al. як альтернативу УЗД ембріона пропонують використовувати для прогнозування ризику несприятливих наслідків сучасні молекулярні та серологічні методи діагностики. Особлива увага приділяється визначенню рівня віремії та антитіл проти парвовірусу B 19 у вагітної. За характером внутрішньоутробного інфікування виділяють 3 варіанти можливих уражень плода. При першому варіанті клінічних проявів у плодів та новонароджених немає, однак у них виявляються IgG до парвовірусу протягом 9 місяців після народження. При другому варіанті розвивається легка форма водянки плода. У таких випадках доцільно застосовувати консервативні методи терапії (введення специфічного імуноглобуліну). Рівень внутрішньоутробної загибелі плода дуже низький. При третьому варіанті характерна висока небезпека внутрішньоутробної загибелі плода [31].

Кожного року в світі вагітніють від 1,5 до 2 млн. інфікованих **вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)** жінок. Частота антенатального інфікування в Європі та США складає 20-35%, в Африці та Азії — 25-45% [6]. Вагітність може прискорювати прогресування інфекції у СНІД удвічі, а виникнення ускладнень вагітності більш вірогідні при тяжкому перебігу хвороби [37]. Разом з тим немає суттєвих відмінностей з наслідками вагітності та рівнем післяпологових інфекційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок порівняно з неінфікованими. В той же час за наявності СНІД, коли кількість CD 4 (+) клітин стає менше 30%, частіше реєструються передчасні пологи, мертвонародження, низька маса пло-



да, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит, частіше виникають бактеріальні пневмонії. Серед ВІЛ-інфікованих порівняно з неінфікованими ВІЛ-жінками перинатальна смертність вища в 2,1 рази, неонатальна — в 2,7 рази, рівень мертвороджувальності — в 1,6 рази [6, 11, 37].

Пологи, особливо передчасні, передчасний вплив навколومیурових вод та народження недоношених дітей, значно підвищують ризик вертикальної передачі ВІЛ від матері плоду. Тому важливого значення набуває правильний вибір часу та методу розродження. Значно зменшити ризик інфікування (на 20% і більше), передусім за рахунок часу контакту з контамінованою кров'ю та цервікальним секретом, дозволяє виконання кесаревого розтину. ВІЛ-інфекція не є абсолютним показанням до оперативного розродження. При неможливості проведення хіміопротекції плановий кесаревий розтин може використовуватись як самостійний метод профілактики в пологах. Проведення кесаревого розтину значно підвищує ризик розвитку кровотеч [6, 11, 37].

Основними шляхами ВІЛ-інфікування новонародженого є антенатальний (близько 50%) і перинатальний (під час пологів та при вигодовуванні грудним молоком). Найчастіше інфікування дитини відбувається під час пологів — у 60-85%, під час вагітності, особливо в пізні терміни, воно складає 15-25%, а при природному вигодовуванні — 12-25%. Позитивний результат на ВІЛ-інфекцію при народженні, високе вірусне навантаження, затримка розвитку дитини, приєднання опортуністичних інфекцій у ранньому постнатальному періоді є факторами, що визначають прогноз та вихід захворювання. Без проведення антиретровірусної терапії хвороба розвивається у

30% дітей до 6 місяців, а 17-25% помирають протягом перших 18 місяців. 10-20% інфікованих дітей із швидко прогресуючою хворобою помирають від СНІДу у віці 4 років, решта (80-90%) мають середню тривалість життя 9-10 років [6, 9, 11].

Повідомляється про надзвичайно тяжкий перебіг хвороби з високим рівнем смертності серед вагітних, особливо в третьому триместрі гестації, у хворих з *геморагічними гарячками* (Ласса, Ебола, Денге), *японським і венесуельським енцефалітами, гарячками Західного Нілу та Чикунгун'я* [49, 70]. У вагітних з названою патологією можливі передчасні пологи, замирання вагітності, мертвородження. Описані випадки вроджених інфекцій у дітей з ураженнями ЦНС та геморагічним синдромом з летальним виходом. Вроджена інфекція, спричинена вірусом гарячки Західного Нілу, може призвести до розвитку хоріоретиніту [49].

Серед наведених збудників "О"-хвороб як складової частини TORCH-комплексу деякі автори [2, 55] умовно виділяють абсолютні, вірогідні та гіпотетичні. Однак такий умовний поділ, на нашу думку, є недоречним, зважаючи на можливість виникнення серйозної перинатальної патології, спричиненої будь-яким із названих агентів. Ризик виникнення такої патології відрізняється і залежить від багатьох факторів — характеристики етіологічного агента, фази та активності хвороби, терміну гестації, імунологічного та гормонального статусу вагітної, наявності супутньої патології у жінки. І поки існує хоч найменший ризик перинатального інфікування будь-яким патогеном з потенційним розвитком патології вагітності та ембріона/плода, зниження такої небезпеки має бути метою своєчасної клінічної та специфічної діагностики.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Євтушенко, О.І. Роль ентеровірусів у перинатальній патології [Текст] / О.І. Євтушенко // Український медичний часопис. — 2005. — № 4 (48). — С. 105-108.
2. Екімова, Е.В. Некоторые инфекции TORCH-комплекса (обзор литературы) / Е.В. Екімова, С.М. Муллабаева, М.А. Алексеева // Проблемы репродукции. — 2007. — № 4. — С. 12-20.
3. Игнатова, Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у бере-

менных: тактика ведения, лечения [Текст] / Т.М. Игнатова // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. — 2002. — № 2(15). — Стр. 12-17.

4. Крамарев, С.О. Клинические варианты инфекции, спровоцированной вирусом Епштейна-Барр, у детей [Текст] / С.О. Крамарев // Инфекции в практике врача. — 2007. — № 2/1. — С. 42-47.

5. Кузьмин, В.Н. Варианты клинического течения и новые аспекты лечения вирусного гепатита В у беременных [Текст] / В.Н. Кузьмин

// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. №7, № 2. — С. 86-91.

6. Кузьмин, В.Н. Вирусные инфекции и беременность [Текст] / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян. — М.: Дипак, 2005. — 176 с.: ил. — ISBN 5-98580-014-8.

7. Макаров, В.А. Инфекции в акушерстве и гинекологии [Текст] / В.А. Макаров, В.А. Алешкина, Т.Р. Савченко // М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.:ил. ISBN 5-98322263-5.

8. Петерсен, Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии [Текст] / Э. Петерсен.- М.: Медпресс-информ, 2007. — 352 с. : ил. ISBN 3-15-8890-421-0 ISBN 5-98322-344-5.

9. Сенчук, А.Я. Перинатальные инфекции [Текст]: практич. пособие / А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская. — М.: ООО МИА, 2005. — 318 с.

10. Сологуб, Т.В. Погромская М.Н., Крыга Л.Н. Вирусные гепатиты В и С и беременность [Текст] / Т.В. Сологуб, М.Н. Погромская, Л.Н.Крыга // Terra Medica. — 1998. — №1. — С. 34-42.

11. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных [Текст] / К. Фризе, В. Кахель; пер. с нем. А.В. Розанова. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.: ил. — ISBN 5-225-03617-1 ISBN 3-540-62972-6.

12. Шехтман, М.М. Острые респираторные заболевания у беременных [Текст] / М.М. Шехтман Л.А. Положенкова // Consilium medicum. — 2005. — Том 07, № 2. — С. 67-73.

13. Шехтман, М.М. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных [Текст] / М.М. Шехтман // Consilium medicum. — 2004. — Том 06/№ 3.- С. 45-49.

14. Юлиш, Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей [Текст] / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. — Донецк: Регина, 2005. — 216 с.

15. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни [Текст]: национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — 1056 с. ISBN 978-5-9704-1000-4.

16. Яковлева, Э. Б. Вирусный гепатит С: особенности клинического течения, беременность, роды, новорожденные [Текст] / Э.Б. Яковлева // Мистецтво лікування. — 2004. — №8(14). — С. 28-33.

17. Airoidi J., Berghella V. Hepatitis C and pregnancy *Obstet Gynecol Surv.* 2006 Oct;61(10):666-72.

18. Aniszewska M., Kowalik-Mikolajewska B., Pokorska-Lis M., Pawelczyk A., Radkowski M., Cianciara J., Mother-to-infant HCV transmission-rate and course of HCV infection in children *Przegl Epidemiol.* 2007;61(1):7-15.

19. Ashshi A.M., Klapper P.E., Cooper R.J. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR. *J Infect.* 2003;47(1):59-64.

20. Barton L.L., Mets M.B., Beauchamp C.L. Lymphocytic choriomeningitis virus: emerging fetal teratogen. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1715-6.

21. Baschat A.A., Towbin J., Bowles N.E. Is adenovirus a fetal pathogen? *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep;189(3):758-63.

22. Bonthius D.J., Pelman S. Congenital viral infections of the brain: lessons learned from lymphocytic choriomeningitis virus in the ntonatal rat. *PLoS Pathog.* 2007 Nov;3(11):149.

23. Bonthius D.J., Wright R., Tseng B. et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. *Ann Neurol.* 2007 Oct;62(4):347-55.

24. Chang M.H. Hepatitis B virus infection *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Jun;12(3):160-7.

25. Chickenpox, pregnancy and the newborn. *Drug Ther Bull.* 2005 Sep;43(9):69-72.

26. Daley A.J., Thorpe S., Garland S.M. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008 Feb;48(1):26-33.

27. Dedicoat M., Newton R., Alkharsah K.R. et al. Mother-to-child transmission of human herpesvirus-8 in South Africa. *J Infect Dis.* 2004;190:1068-75.

28. Dobosz S. The risk of vertical HCV transmission in children born to HIV infected mothers *Przegl Epidemiol.* 2007; 61(2):349-56.

29. Elinav E., Ben-Dov I.Z., Shapina Y. et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1129-34.

30. Enders M., Biber M., Exler S. Measles, mumps and rubella virus infection in pregnancy. Possible adverse effects on pregnant women, pregnancy outcome and the fetus *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007 Nov;50(11):1393-8.

31. Enders M., Schalasta G., Baisch C. et al. Human parvovirus B 19 infection during — value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol.* 2006 Apr;35(4):400-6.

32. Ergas Z., Ornoy A. Parvovirus B 19 in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006 May;21(4):421-35.

33. Eskild A., Bruu A.L., Strau-Pedersen B., Jenum P. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. *BJOG.* 2005;112(12):1620-1624.

34. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007;1(4):945-63.

35. Gardella C., Brown Z.A. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med.* 2007 Apr;74(4):290-6.

36. Gartner B., Enders M., Luft-Duchow C. et al. Parvovirus B 19 infections in pregnant women in day care facilities: health economic analysis of

- prohibition to employ seronegative women. 2007 Nov;50(11):1369-78.
37. Guidance on global scale-up of the prevention of mother-to-child transmission of HIV: [Електрон. ресурс]. — Режим доступу: <http://who.org>.
38. Hay J.E. Liver disease in pregnancy *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):1067-76.
39. Holl K., Surcel H.M., Koskela P. et al. Maternal Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections and risk of testicular cancer in the offspring: a nested case-control study. *Am J Epidemiol*, 2003 Aug;158(3):207-213.
40. Jaidane H., Hober D. Role of coxsackievirus B4 in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2008 Dec;34(6 Pt 1):537-48.
41. Jamieson D. J., Theiler R. N., Rasmussen S. A. Emerging Infections and Pregnancy: [Електрон. ресурс]. — Режим доступу: <http://cdc.gov>.
42. Jamieson D.J., Kourtis A.P., Bell M., Rasmussen S.A. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jun;194(6):1532-6.
43. Kishore J., Kapoor A. Erythrovirus B 19 infection humans. *Indian J Med Res.*, 2000 Nov;112:149-64.
44. Korones S.B. Uncommon virus infections of the mother, fetus, and newborn: influenza, mumps and measles. *Clin Perinatol*. 1988 Jun;15(2):259-72.
45. Longman R.E., Johnson T.R. Viral respiratory disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Apr;19(2):120-5.
46. Marculescu R., Richter L., Rappersberger K. Infections with herpes and varicella-zoster viruses during pregnancy. *Yautarzi/* 2006 Mar;57(3):207-12, 214-6.
47. Matsubara T., Sumazaki R., Takita H. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. 2003 *Eur J Pediatr*;154:973.
48. Medeiros L.R., Ethur A.B., Hilgert J.B. et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*. 2005 Jul-Aug;21(4):1006-15.
49. Mets M.B., Chhabra M.S. Eye manifestation of intrauterine and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol*. 2008 Mar-Apr;53(2):95-111.
50. Ornoy A., Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol*. 2006 May;21(4):446-57.
51. Panther E, Blum HE Liver diseases in pregnancy *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Oct;133(44):2283-7.
52. Ranger-Rogez S., Denis F. Hepatitis B mother-to-child transmission *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004 Feb; 2(1):133-45.
53. Rasmussen S.A., Jamieson D.J., Bresee J.S. Pandemic Influenza and Pregnant Women: [Електрон. ресурс]. — Режим доступу: <http://cdc.gov>.
54. Rawlinson W.D., Hall B., Jones C.A. Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology/* 2008 Feb;40(2):149-60.
55. Remington JS, McLeod. R., Thulliez, P. Desmots, G. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant // 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006.- 947 p.*
56. Resti M, Bortolotti F, Vajro P Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers *Dig Liver Dis*. 2003 Jul;35(7):453-7.
57. Resti M., Azzari C. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on hepatitis C virus infection. *B.M.J.*1998.v.317. p.437-441.
58. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J. et al. Transplacental transmission of human papillomavirus *Virology*. 2008 Sep 25; 5:106.
59. Ruiz F., Riely C.A., eds. Part VIII. Women and Liver Diseases. Pregnancy and Liver Disease. In: Wu GY, Israel J, eds. *Diseases of the Liver and Bile Ducts: Diagnosis and treatment*. Totowa, NJ: Humana Press;1998:359-370.
60. Sarkola M.E., Grenman S.E., Rintala M.A. et al. Effect of Second Pregnancy on Maternal Carriage and Outcome of High-Risk Human Papillomavirus (HPV). Experience from the Prospective Finnish Family HPV Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2009 Mar 16;67(3):208-216.
61. Sarkola M.E., Grenman S.E., Rintala M.A. et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1181-8.
62. Sauerbrei A., Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infection during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007 Jul;196(2):95-102.
63. Sauerbrei A., Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol*. 2001 Dec;21(8):545-9.
64. Seto D.S., Nolte F.S., Nainan O.V. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1880-9.
65. Shanna C., Samuel F., Posner A. et al. Influenza and Pregnant Women: Hospitalization Burden, United States, 1998-2002. *Journal of Women's Health*. 2006 Oct;15(8): 891-893.
66. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J.Gastroenterol.Hepatol.* — 2000. — V.15. Suppl: E11-15.
67. Tan J., Surti B., Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008; 4:1081.
68. Tedeschi R., Bloigu A., Ogmundsdottir H.M. et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus in-

fection and risk of acute leukemia in the offspring. Am. J. Epidemiol., 2007 Jan;165:134-137.

69. Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S. et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. Int J Epidemiol 1998;27:108.

70. Tran A., Chastel C. Mosquito-borne arboviruses and pregnancy: pathological consequences for the mother and infant. A general review. Bull Soc Pathol Exot. 2008 Dec;101(5):418-24.

71. Tremolada S., Delbue S., Ferrante P. Viral infections of the fetus and newborn infant. Pediatr Med Chir. 2008 Jul-Aug;30(4):177-91.

72. Tse K.Y., Ho L.F., Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. J Hepatol. 2005; 43(5):771-5.

73. Wang J. et al. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. Chin Med J. 2002;115:1510-1512.

74. Wiseman E., Fraser M.A., Holden S. et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: viral load and HBeAg status are significant risk factors. Hepatology. 2008;48:A827.

75. Xu DZ, Yan YP, Zou S et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. Am J Obstet Gynecol 2001;185(4):981-7.

76. Yang H., Chen R., Li Z. et al. Analysis of fetal distress in pregnancy with hepatitis B virus infection. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2002; 37(4):211-3.

77. Yang J., Zeng X.M., Men Y.L., Zhao L.S. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B, systematic review Virol J. 2008;5:100.

\*\*\*

УДК: 616-022.7:578]-036.12

Ж.И. Возианова, Л.М. Вовк

**РОЛЬ "ДРУГИХ" ВИРУСНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ TORCH-КОМПЛЕКСА В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

*Проанализированы данные мировой литературы о роли некоторых "других" вирусных представителей TORCH-комплекса в возникновении патологии беременности и новорожденных.*

UDC: 616-022.7:578]-036.12

Zh.I. Vozianova, L.M. Vovk

**THE ROLE OF "OTHER" VIRAL REPRESENTATIVES OF A TORCH-COMPLEX IN CONGENITAL INFECTIONS**

*The review of the world literature on a role of some "other" viral representatives of a TORCH-complex in occurrence of a pathology of pregnancy and newborns are analysed.*