

Профілактика реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою вагітністю

В. С. Копча¹, І. В. Липковська², Н. Г. Шпікула³

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна, ²Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет, Україна, ³Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина», Україна

Мета роботи – оцінити серологічні та молекулярно-генетичні маркери реактивації хронічних цитомегаловірусної (CMV), герпетичної 1 (HSV1) та 2 (HSV2) типів інфекції, що можуть призвести до внутрішньоутробного ураження плода, а також запропонувати ефективну медикаментозну профілактику названих вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності.

Матеріали та методи. Під час планування повторної вагітності обстежили 42 жінки, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій був високий ризик внутрішньо-утробного ураження плода.

Результати. Оцінили вагомість клінічних і лабораторних ознак реактивації герпесвірусних інфекцій. Повторну появу у крові IgM до CMV можна розцінювати як ознаку загострення хронічної цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ). Однак абсолютне значення має виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР), але не у слині. Подібно можна трактувати повторну сероконверсію IgA та IgM до HSV1/2, а також виявлення ДНК HSV1 у крові чи ДНК HSV2 в урогенітальному слизу. Високий рівень IgG до CMV, HSV1 і HSV2 не можна трактувати як ознаку реактивації відповідної хронічної герпесвірусної інфекції. Авідність anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG при хронічних герпесвірусних інфекціях також завжди залишається високою. У разі реактивації герпесвірусів наростання рівня відповідних IgG у 4 рази і більше під час дослідження в парних сироватках не відбувається. Жінкам із групи ризику на етапі планування вагітності доцільно здійснювати комплексну профілактику вроджених герпесвірусних інфекцій шляхом доповнення етіотропної терапії цитокіноподібним препаратом Алокін-альфа. На відміну від тільки базисного лікування, така комбінація у 100 % випадків дає змогу уникнути реактивації герпесвірусів (CMV, HSV1 і HSV2) під час вагітності.

Висновки. Для встановлення реактивації CMV варто орієнтуватися передусім на клінічні та лабораторні ознаки ЦМВІ: підвищення температури тіла, збільшення печінки, лейко- та моноцитоз, збільшення кількості лімфобластів, наростання активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтранспептидази. На відміну від інфекційного мононуклеозу, такі прояви не супроводжуються лімфаденопатією та тонзилітом. Визначальну роль у діагностиці реактивації хронічної HSV-інфекції відіграють клінічні прояви: типові везикулярні висипання на облямівці губ чи шкірі довкола них, афти на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес), везикули на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес) з локальним свербежем, болючістю, відчуттям печіння і проявами загальної інтоксикації. Титр IgG до CMV, HSV1 і HSV2, наростання їх рівня в парних сироватках, а також авідність при хронічних герпесвірусних інфекціях не є надійними критеріями реактивації. Жінкам із групи ризику на етапі планування вагітності рекомендована комплексна профілактика вроджених герпесвірусних інфекцій за допомогою щоденного приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб і 6 підшкірних ін'єкцій цитокіноподібного препарату Алокін-альфа в дозі 1 мг через день.

Ключові слова:

цитомегаловірусні інфекції, орофациальний герпес, генітальний герпес.

Запорізький

медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 529–537

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135804

E-mail:

kopcha@ukr.net

Профилактика реактивации герпесвирусных инфекций перед планируемой беременностью

В. С. Копча, И. В. Липковская, Н. Г. Шпикула

Цель работы – оценить серологические и молекулярно-генетические маркеры реактивации хронических цитомегаловирусной (CMV), герпетической 1-го (HSV1) и 2-го (HSV2) типов инфекции, которые могут привести к внутриутробному поражению плода, а также предложить эффективную медикаментозную профилактику указанных врожденных герпесвирусных инфекций на этапе планирования беременности.

Материалы и методы. На этапе планирования повторной беременности обследованы 42 женщины, у которых из-за наличия серологических и/или молекулярно-генетических маркеров реактивации хронических герпесвирусных инфекций был высокий риск внутриутробного поражения плода.

Результаты. Оценили значение клинических и лабораторных признаков реактивации герпесвирусных инфекций. Повторное появление в крови IgM к CMV можно расценивать как признак обострения хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВІ). Однако абсолютное значение имеет обнаружение генетического материала CMV в крови (метод ПЦР), а не в слюне. Подобным образом можно трактовать и повторную сероконверсию IgA и IgM к HSV1/2, а также установление ДНК HSV1 в крови или ДНК HSV2 в урогенитальной слизи. Высокий уровень IgG к CMV, HSV1 и HSV2 не является признаком реактивации соответствующей хронической герпесвирусной инфекции. Авидность anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG при хронических герпесвирусных инфекциях также всегда остается высокой. В случае реактивации герпесвирусов нарастание уровня соответствующих IgG в 4 раза и больше при исследовании в парных сыворотках не происходит. Женщинам из группы риска на этапе планирования беременности целесообразно осуществлять комплексную профилактику врожденных герпесвирусных инфекций путем дополнения этиотропной терапии цитокіноподібним препаратом Аллокін-альфа. В отличие от только базисного лечения, такая комбинация в 100 % случаев позволяет избежать реактивации герпесвирусов (CMV, HSV1 и HSV2) во время беременности.

Ключевые слова:

цитомегаловирусные инфекции, орофациальный герпес, генитальный герпес.

Запорожский

медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 529–537

Выводы. Для установления реактивации CMV стоит ориентироваться прежде всего на клинические и другие лабораторные признаки ЦМВИ: повышение температуры тела, увеличение печени, лейко- и моноцитоз, повышение количества лимфобластов, нарастание активности аланин-, аспаратаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы. В отличие от инфекционного мононуклеоза, такие проявления не сопровождаются лимфаденопатией и тонзиллитом. Определяющее значение для диагностики реактивации хронической HSV-инфекции имеют клинические проявления: типичная везикулярная сыпь на губах или коже вокруг них, афты на слизистой оболочке ротовой полости и др. (орофациальный герпес), везикулы на слизистой оболочке вульвы, влагалища, цервикального канала (генитальный герпес) с локальным зудом, болезненностью, ощущением жжения и проявлениями общей интоксикации. Титр IgG к CMV, HSV1 и HSV2, нарастание их уровня в парных сыворотках, а также их avidность при хронических герпесвирусных инфекциях – не надежные критерии реактивации. Женщинам из группы риска на этапе планирования беременности рекомендована комплексная профилактика врожденных герпесвирусных инфекций с помощью ежедневного приема валацикловира по 0,5 г внутрь 2 раза в день в течение 7–10 суток и 6 подкожных инъекций цитокиноподобного препарата Аллокин-альфа в дозе 1 мг через день.

Key words:
cytomegalovirus
infections,
herpes labialis,
genital herpes.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 529–537

Prophylaxis of herpetic infections reactivation before the planned pregnancy

V. S. Kopcha, I. V. Lipkovska, N. H. Shpikula

The aim of the work – to estimate serum and molecular-genetic markers of chronic CMV-, HSV1- and HSV2-infection reactivation, that can result in the prenatal pathology, and also to offer the effective medicamentous prophylaxis of these herpetic infections at the stage of pregnancy planning.

Materials and methods. 42 women with serum and/or molecular-genetic markers of chronic herpetic infections reactivation and a high risk of fetus damage were examined at the stage of repeated pregnancy planning.

Results. Significance of clinical and laboratory signs of chronic herpetic infection reactivation has been estimated. Repeated detection of IgM to CMV in blood can be interpreted as a sign of chronic CMV-infection exacerbation. However, an absolute value has CMV genetic material detection in blood (PCR method), but not in saliva. Repeated seroconversion of IgA and IgM to HSV1/2 and also HSV1 DNA in blood or HSV2 DNA in urogenital mucus detection can be interpreted in the same manner. High level of IgG to CMV, HSV1 and HSV2 do not indicate the corresponding chronic herpetic infection reactivation. Avidity of anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG at chronic herpetic infections also is always high. An increase in IgG corresponding levels in 4 times and more in paired serum samples does not occur in the case of herpetic infection reactivation. Complex prevention of congenital herpetic infections targeting women from the risk group should be taken at the stage of pregnancy planning by adding a cytokine-like preparation “Allokin-alpha” to the etiotropic therapy. In contrast to basic treatment only, such combination allows to avoid herpetic infections reactivation (CMV, HSV1 and HSV2) during pregnancy in 100 % of cases.

Conclusions. For detection of CMV reactivation the focus should be primarily on the clinical and other laboratory signs of CMV-infection: temperature rise, liver enlargement, leukocytosis and monocytosis, increase in lymphoblasts number, increase in activity of alanin-, aspartataminotransferase and γ -glutamyltranspeptidase. As distinct from infectious mononucleosis, there are no lymphadenopathy and tonsillitis. Typical lip or perioral vesicular exanthema, aphthae on the mucous membrane of oral cavity and so on (orofacial herpes), vesicular rash on the mucous membrane of vulva, vagina, and cervix uteri (genital herpes) with a local itch, tenderness, burning sensation and general intoxication manifestations are of key importance clinical signs for reactivation of chronic HSV infection diagnostics. Titer of IgG to CMV, HSV1 and HSV2, increase in their level in paired serum samples and also their avidity in chronic herpetic infections are no reliable criteria for reactivation. The women from the risk group at the stage of pregnancy planning are advised to prevent the congenital herpetic infection by means of complex valaciclovir intake 0.5 g 2 times daily for 7–10 days and 6 hypodermic injections of “Allokin-alpha” in a dose of 1 mg on alternate day.

Як відомо, інфекційні агенти TORCH-комплексу вкрай несприятливо впливають на перебіг вагітності, розвиток ембріону та плода, стан здоров'я матері й дитини, продовження репродуктивної функції жінки.

Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я, смертність дітей, зумовлена генералізованими внутрішньоутробними інфекціями, становить 18–20 % – майже 70 із 350 випадків за рік [1]. Доведено, що у структурі смертності новонароджених інфекційна патологія досягає 65–70 %, тобто є однією з основних причин смерті дітей першого місяця життя. Високий відсоток летальності новонароджених підтверджує виняткову важливість своєчасної діагностики й адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які залишилися живими, інвалідність розвивається майже у 50 % випадків [2].

У понад 50 % дітей із вродженими вадами розвитку виявляється реактивація цитомегаловірусної, герпетичної 1 та 2 типів, парвовірусної інфекції В19 і токсоплазмозу з їх морфологічними маркерами [3].

У половини новонароджених дітей України, які

оперовані з приводу вроджених вад серця, у тканинних біоптатах серцевих м'язів виявляли ДНК герпесвірусів. Це підтверджує їхнє значення в розвитку внутрішньоутробних порушень органогенезу. Зростання рівня цієї патології зумовлене зниженням імунітету жінок унаслідок негативних змін екологічного стану, стресогенних факторів у побуті та на роботі, погіршенням харчування, зниженням якості організації медичної допомоги цій групі жінок [4].

Перинатальне інфікування відбувається різними шляхами: трансплацентарно, висхідним шляхом (трансцервікально), при проходженні дитини через інфіковані пологові шляхи та через материнське молоко.

Головні критерії ризику розвитку внутрішньоутробної інфекції, що асоціюється з герпесвірусами: перенесений інфекційний мононуклеоз, гепатит, гепатоспленомегалія, загроза переривання вагітності, затримка розвитку плода, хронічна плацентарна недостатність, багатоводдя, кальцинати плаценти, наявність ДНК простого вірусу герпесу (HSV) у крові, специфічних IgM, IgA,

носіїство мутантів алелей генів імунної відповіді. Вірус Епштейна-Барр (EBV) підтверджений у 39,3 % дітей із гідроцефалією, що прогресує. У кожного другого з них встановлені вірусно-вірусні, вірусно-паразитарні асоціації (цитомегаловірус (CMV)+HSV, CMV+*T. gondii*, EBV+*Parvovirus* тощо). Ризик народження дітей у тяжкому стані в 5 разів збільшується при обтяженому акушерсько-гінекологічному анамнезі та інфікуванні в третьому триместрі вагітності [5].

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) найчастіше перебігає латентно, тому вірус може тривалий час виділятися від хворої людини в довкілля. Велика скупченість і тісні контакти між дітьми, що бувають у дитячих садках, яслах, призводять до швидкого поширення збудника в дитячому колективі. При розвитку імундепресивних станів (унаслідок інфекційних захворювань, ВІЛ-інфекції, вживання кортикостероїдів, цитостатиків) ЦМВІ може переходити з латентної у клінічно маніфестну форму. Наявність кількох генетично варіабельних штамів вірусу є причиною суперінфекцій новими штамми протягом життя, що створює постійний ризик для вагітної.

Частота ЦМВІ залежить від регіону, віку, соціально-культурного рівня населення. Інфікованість дітей до 5 років становить 40–50 %, дошкільного віку – 25–80 %. У країнах, що розвиваються, інфікованість населення віком до 18 років досягає 99 %. У розвинутих країнах ця цифра становить 50 %. Пік первинного інфікування припадає на третій рік життя та в період статевого дозрівання.

Ризик первинного інфікування в жінок репродуктивного віку становить майже 45 % у країнах із високим соціально-економічним статусом, 15 % – із низьким. Щорічно від 2 % до 6 % жінок інфікуються CMV, інфікованість вагітних у середньому досягає 70 % [6].

Перинатальна ЦМВІ є результатом контакту дитини з контамінованими цервікальними виділеннями під час пологів, грудним молоком, препаратами крові. На відміну від вродженої ЦМВІ, ознаки перинатальної інфекції розвиваються через 2 і більше (85 %) тижнів після пологів. Немовлята, які мають материнські специфічні імунoglobуліни проти CMV, або не інфікуються, або хвороба у них перебігає в латентній формі. У недоношених дітей із відсутністю антитіл до CMV контакт із вірусом майже завжди призводить до розвитку тяжких форм недуги. При набутій ЦМВІ в старших дітей енцефаліт майже не розвивається [6].

ЦМВІ відрізняється від інших внутрішньоутробних інфекцій тим, що вона може передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована багато місяців і років тому.

Поширеність інфекції, що зумовлена HSV, згідно зі звітами ВООЗ, майже тотальна. Так, 98–99 % дорослих інфіковані HSV першого типу (HSV1), 73–75 % – другого типу (HSV2). Серед вірусної патології HSV-індукована посідає друге місце (після грипу) за показниками захворюваності та як причина смерті [4].

Найбільш відомими у клінічній практиці різновидами герпес-вірусної інфекції є орофасціальний герпес (частіше спричинений HSV1) та генітальний герпес (як правило, зумовлений HSV2). У США, наприклад, щороку реєструють щонайменше 720 тис. хворих тільки на генітальну форму (встановлено серопозитивність

у 30 млн жителів і 20–30 % вагітних). В Європі серед захворювань, що передаються статевим шляхом, цей варіант інфекції посідає друге місце після трихомоніазу. Не менше ніж 10 % жінок і 15 % чоловіків страждають на герпетичні ураження статевої системи [7].

Неонатальна герпес-вірусна інфекція (1 випадок на 5 тис. пологів, або 0,02 %) проявляється у клінічних формах: ураження шкіри та слизових оболонок (45 %), енцефаліт (35 %), дисемінована форма (25 %) – водночас у процес залучаються печінка, легені, шкіра, надниркові залози (смертність – понад 90 % випадків) [7].

Частота перинатальної герпесвірусної інфекції становить, за різними даними, від 2,5 % до 5,0 % [4]. Найнебезпечнішим є інфікування плода в I триместрі вагітності, у період ембріо- та плацентогенезу, коли відбувається диференціювання та починається формування органів і систем плода.

Труднощі в діагностиці ймовірного інфікування плода пов'язані зі складністю та різноманіттям лабораторної діагностики неуточної цитомегаловірусної (anti-CMV IgM + anti-CMV IgG + anti-CMV IgG авідність + ПЛР) і герпетичної інфекцій (anti-HSV IgM + anti-HSV IgG + anti-HSV IgG авідність + ПЛР) [7]. Невідомо, як правильно оцінювати високий антитілогенез IgG у крові вагітних до CMV і HSV1/2 у жінок із різною авідністю антитіл класу IgG до CMV і HSV. Якщо у протоколах Російської Федерації з діагностики та профілактики внутрішньоутробних інфекцій у дітей зазначають 50 % ризик інфікування новонароджених при появі в матері антитіл класу M у поєднанні з низькою авідністю антитіл класу G до цитомегаловірусу, то у протоколах з акушерства та гінекології з тематики «Перинатальні інфекції» МОЗ України таку групу пацієнток взагалі не вирізняють.

Мета роботи

Оцінити серологічні й молекулярно-генетичні маркери реактивації хронічних CMV-, HSV1- і HSV2-інфекцій, що можуть призвести до внутрішньоутробного ураження плода, а також запропонувати ефективну медикаментозну профілактику відзначених вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 42 жінки, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода. Пацієнток обстежили на етапі планування повторної вагітності. Середній вік жінок становив $22,3 \pm 4,5$ року.

Кінцевий діагноз цитомегаловірусна інфекція, HSV1-інфекція, HSV2-інфекція та їх поєднання встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності клінічних симптомів, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукове дослідження) і розгорнутої серологічної діагностики (виявлення антитіл класу M, G до CMV і HSV2, антитіл класу A, M, G до HSV1 методом ІФА, визначення індексу авідності антитіл класу IgG до досліджуваних герпесвірусів), а також ПЛР-діагностики слини, слизу шийки матки (при HSV2-інфекції) та крові.

Таблиця 1. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до лікування (n = 42)

Показник	Кількість пацієнок	
	абс. число	%
Anti-CMV IgM	7	16,7
Anti-CMV IgG	30	71,4
з них у межах референтного рівня	18	42,8
понад референтний рівень	12	28,6
4-разове наростання рівня anti-CMV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-CMV IgG	30	71,4
ДНК CMV у:		
слині	5	11,9
крові	3	7,1
Anti-HSV1/2 IgA	4	9,5
Anti-HSV1 IgM	18	42,8
Anti-HSV1 IgG:	38	90,5
з них у межах референтного рівня	21	50,0
понад референтний рівень	17	40,5
ДНК HSV1 у:		
слині	18	42,8
крові	5	11,9
ДНК HSV2 у:		
слині	1	2,4
крові	0	0,0
Anti-HSV2 IgM	9	21,4
Anti-HSV2 IgG:	16	38,1
з них у межах референтного рівня	9	21,4
понад референтний рівень	7	16,7
4-разове наростання рівня anti-HSV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-HSV2 IgG	16	38,1
ДНК HSV2 в:		
урогенітальному слизу	9	21,4
крові	0	0,0

З даних акушерсько-гінекологічного анамнезу встановили: синдром втрати плода в попередніх вагітностях – 6 (14,3 %) жінок, передчасні пологи – 4 (9,5 %), аномалії розвитку дітей та їх загибель до 1 року – у 5 (11,9 %). В усіх випадках гістологічне дослідження плода чи мертвої дитини дало можливість діагностувати вроджену ЦМВІ (2 випадки – 13,3 %), HSV-інфекцію (3 випадки – 20,0 %) та їх комбінацію (10 випадків – 66,7 %).

Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою наступною вагітністю 20 жінкам (основна група) рекомендували відкласти дату зачаття на 2–3 місяці та на тлі базисної терапії (щоденне приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб) додатково призначали 6 підшкірних ін'єкцій Алокіну-альфа в дозі 1 мг через день. Контрольна група – 22 жінки, які отримували тільки базисне лікування. Усі групи репрезентативні за віком і показниками TORCH-комплексу. Пацієнтки обох груп підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для статистичної вірогідності всі дослідження виконали на однотипних тест-системах мережі лабораторій Сінево.

Математичне опрацювання результатів виконали за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 із використанням методу варіаційної статистики з визначенням

вірогідності за допомогою критерію Стьюдента, а при кількості спостережень менше ніж 20 застосовували непараметричний метод Вілкоксона для незалежних сукупностей. Для опису вибіркового нормального розподілу ознак розраховували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m).

Результати та їх обговорення

Клініко-лабораторні прояви ймовірної маніфестної форми цитомегаловірусної інфекції виявили в 4 (9,5 %) жінок. У них підвищувалась температура тіла, збільшувалась печінка, що супроводжувалося лейко- та моноцитозом, підвищенням кількості лімфобластів, наростанням активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтранспептидази). Такі прояви нагадували інфекційний мононуклеоз, однак, на відміну від нього, перебігали без лімфаденопатії та тонзиліту.

Водночас, як наведено в таблиці 1, відносні серологічні ознаки реактивації хронічної ЦМВІ (наявність гострофазових імуноглобулінів) були у 7 (16,7 %) із 42 обстежених. Протицитомегаловірусні IgG виявили у 30 (71,4 %) пацієнок, у 12 (28,6 %) з них титр суттєво перевищував референтне значення. Очевидно, що ізольовано високий титр anti-CMV IgG не можна трактувати як ознаку реактивації хронічної ЦМВІ, оскільки їхній рівень не показує активність процесу, а свідчить тільки про наявність імунної пам'яті організму до вірусу. У зв'язку з цим можна очікувати суттєве (мінімум чотириразове) наростання рівня антитіл під час дослідження в парних сироватках, взятих з інтервалом 7–10 діб. Цей симптом зазвичай свідчить про свіже інфікування або реактивацію хронічної інфекції. Цю ознаку не встановили в жодному випадку.

Виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛІР) можна вважати абсолютною ознакою активації ЦМВІ, адже вказує на вірусемію. Однак така знахідка була не частою – у 3 (7,1 %) осіб. Наявність ДНК CMV у слині (5 випадків – 11,9 %) не обов'язково асоціюється з реактивацією ЦМВІ, оскільки свідчить радше про хронічну персистенцію вірусу у слинних залозах.

Відомо, що в майже 90 % інфікованих дорослих ЦМВІ перебігає в латентній локалізованій формі з персистенцією вірусу у слинних залозах. Решта випадків мають гострий перебіг із підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю печінки, які супроводжуються збільшенням кількості мононуклеарів, що нагадує інфекційний мононуклеоз, але перебігає без лімфаденопатії та тонзиліту. Генералізована інфекція в дорослих з ураженням легень, печінки буває рідко, спостерігається при імунодефіциті як опортуністична інфекція, наприклад, на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Із ЦМВІ пов'язують до 30 % гепатитів нез'ясованої етіології.

У відповідь на інфікування вірусом імунна система реагує виробленням специфічних антитіл. При первинному інфікуванні спочатку синтезується велика кількість IgM, які визначаються у крові через 1–2 тижні після проникнення вірусу в організм, досягаючи максимуму на 4–6 тижні. Після цього титр знижується в період від кількох тижнів до 6 місяців і потім не визначається. IgG починають визначати у крові через 2–3 тижні після інфікування, титри наростають протягом кількох тижнів і

за відсутності рецидивів знижуються, але залишаються у крові у позитивних титрах протягом усього життя при латентному перебігу. Реактивація інфекції призводить до збільшення титру IgG, також може підвищуватися титр IgM, але у меншому титрі, ніж при первинному інфікуванні. Наростання титрів спостерігають уже через 7–14 діб після початку загострення хвороби. Вторинне інфікування іншим серотипом вірусу вирізняється суттєвим зниженням вірулентності патогену в 15–250 разів, унаслідок чого клінічні прояви стерті, а рівень антитіл у сироватці крові може вірогідно не змінитись.

Ризик внутрішньоутробного інфікування та особливості ураження плода залежать від наявності антитіл у матері та терміну вагітності. При первинному інфікуванні серонегативної вагітної ризик передачі вірусу до плода високий і становить 30–50 %, мало залежить від терміну вагітності, але знижується з віком матері. У вагітних після 20 років ризик передачі вірусу втричі менший, ніж у молодших жінок. Материнські IgG до CMV не забезпечують повного захисту плода, однак навіть при реактивації хронічної інфекції ризик трансплацентарного проникнення вірусу зазвичай не перевищує 1 % (за різними джерелами фахової літератури, до 8 %). Навіть якщо інфікування плода відбулося, дитина здебільшого народжується без проявів специфічної патології (латентна інфекція). Однак 5–17 % інфікованих дітей можуть мати віддалені наслідки ЦМВІ (порушення слуху, неврологічні розлади). Загалом інфікованість новонароджених становить 0,5–2,5 %, а частота клінічних проявів у них не перевищує 0,1–0,5 %.

Активна форма рецидивної герпесвірусної інфекції проявлялася типовими везикулярними висипаннями на облямі губ чи шкірі довкола них, афтами на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес, 15 жінок), на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес, 6 пацієнток), що супроводжувалися локальним свербіжем, болючістю та відчуттям печіння, нерідко проявами загальної інтоксикації.

Непрямі методи діагностики інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу, наведені в таблиці 1. Так, тільки в 4 (9,5 %) жінок виявили IgA до HSV1/2. Інші гострофазові IgM до HSV1 і HSV2 були у 18 (42,8 %) і 9 (21,4 %) пацієнток відповідно. Як і при ЦМВІ, названі ймовірні серологічні ознаки реактивації герпетичної інфекції виявляли частіше, ніж клінічні симптоми. Вважаємо, що цей вид антитіл може бути надійним маркером гострої стадії інфекційного процесу, особливо у разі наростання рівня IgM під час дослідження парних сироваток. Однак наявність таких імуноглобулінів не може вказувати на реактивацію хронічного процесу. За даними фахової літератури, лише у 56 % пацієнтів з активною формою рецидивної герпесвірусної інфекції підвищується вміст IgM, у них часто фіксують зниження, а не підвищення концентрації IgG, продукція IgA у 54 % різко зменшена (можливо, HSV гальмує послідовне перемикання антитілопродукції з IgM на IgG) [7]. Тому особливу увагу слід звертати передусім на типові клінічні симптоми, що завжди свідчать про загострення хронічної герпетичної інфекції.

Anti-HSV1 IgG виявляли найчастіше – у 38 (90,5 %), а IgG до HSV2 – у 9 (21,4 %) жінок, що не суперечить

даним фахової літератури, адже абсолютна більшість дорослих людей інфікована герпесвірусами. Тому одностороннє визначення цих антитіл не має клінічного значення. Але й кількарядового наростання рівня anti-HSV IgG у парних сироватках пацієнток, яких досліджували, не встановили.

Варто звернути увагу, що авідність відповідних протигерпетичних IgG в усіх випадках була високою. Попри те, що низький індекс авідності є надійним показником свіжого інфікування, він не показує загострення хронічної інфекції.

Молекулярний метод діагностики герпесвірусної інфекції дав змогу виявити ДНК HSV1 у слині 18 (42,8 %) жінок, що, подібно до ЦМВІ, не обов'язково вказує на реактивацію процесу. У слині 1 (2,4 %) пацієнтки був HSV2, що також не є рідкістю, оскільки лабільний і генітальний герпес можуть зумовлювати обидва HSV. Виявлення генетичного матеріалу HSV1 у крові 5 (11,9 %) осіб слід інтерпретувати як ознаку активної інфекції. Потенційну небезпеку висхідного поширення збудника може становити HSV2, наявність якого в урогенітальному слизу підтверджена у 9 (21,4 %) осіб.

Наступний етап роботи – пошук ефективної медикаментозної профілактики вроджених герпесвірусних інфекцій під час планування вагітності. Для цього всіх жінок поділили на 2 групи: 20 представниць основної групи на тлі базисної терапії (щоденне приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб) додатково отримували 6 підшкірних ін'єкцій Алокіну-альфа в дозі 1 мг через день; 22 жінки контрольної групи отримували тільки базисне лікування. У зв'язку з можливою реактивацією герпесвірусних інфекцій усім пацієнткам рекомендували відкласти дату зачаття на 2–3 міс. Ці групи зіставні за віком і показниками TORCH-комплексу. Відстежували перебіг наступної вагітності в кожній жінки, а також стан дитини під час народження.

У жодної представниці основної групи не виникали ознаки клінічного рецидиву досліджуваних герпесвірусних інфекцій під час наступної вагітності. Пізніше кожна така жінка народила здорову доношену дитину.

У таблиці 2 наведено показники герпетичних інфекцій у пацієнток порівнюваних груп до та після лікування. Встановили, що гострофазових антитіл до CMV, HSV1 і HSV2 у представниць основної групи після апробованого лікування (хіміопротекції) не було.

Попри відсутність статистичної відмінності порівнюваних груп, що може бути спричинено недостатньою кількістю спостережень, в 1 жінки контрольної групи (традиційна терапія без імунотропних препаратів) після I триместру наступної планованої вагітності виявили IgM до CMV, у 2 – IgM до HSV1, ще в 1 – IgM до HSV2. Очевидно, що цей маркер є небезпечним передусім з огляду на можливу реактивацію герпетичної інфекції, яка може зумовити ураження плода.

Частота виявлення IgG до всіх досліджуваних вірусів залишалася стабільною в кожній групі, хоча після I триместру вагітності їх титр закономірно перевищував референтний рівень у більшості осіб. Це явище можна пояснити фізіологічною реакцією, спрямованою на посилення імунореактивності матері проти потенційних патогенів для плода.

Таблица 2. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до та після різних методів лікування (n = 42)

Показник	Група пацієнток							
	основна, n = 20				контрольна, n = 22			
	до лікування		після I триместру вагітності		до лікування		після I триместру вагітності	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Anti-CMV IgM	3	15,0 ± 8,0	0	0,0 ± 0,0	4	18,2 ± 8,2	1	4,5 ± 4,4
Anti-CMV IgG:	14	70,0 ± 10,2	14	70,0 ± 10,2	16	72,7 ± 9,5	16	72,7 ± 9,5
з них у межах референтного рівня	8	40,0 ± 11,0	2	10,0 ± 6,7	10	45,4 ± 10,6	3	13,6 ± 7,3
вище референтного рівня	6	30,0 ± 10,2	12	60,0 ± 11,0	6	27,3 ± 9,5	13	59,1 ± 10,5
ДНК CMV у:								
слині	2	10,0 ± 6,7	2	10,0 ± 6,7	3	13,6 ± 7,3	3	13,6 ± 7,3
крові	1	5,0 ± 4,9	0	0,0 ± 0,0	2	9,1 ± 6,1	0	0,0 ± 0,0
Anti-HSV1/2 IgA	2	10,0 ± 6,7	0	0,0 ± 0,0	2	9,1 ± 6,1	0	0,0 ± 0,0
Anti-HSV1 IgM	8	40,0 ± 11,0	0	0,0 ± 0,0	10	45,4 ± 10,6	2	9,1 ± 6,1
Anti-HSV1 IgG:	18	90,0 ± 6,7	18	90,0 ± 6,7	20	90,9 ± 6,1	20	90,9 ± 6,1
з них у межах референтного рівня	10	50,0 ± 11,2	3	15,0 ± 8,0	11	50,0 ± 10,7	3	13,6 ± 7,3
вище референтного рівня	8	40,0 ± 11,0	15	75,0 ± 9,7	9	40,9 ± 10,5	17	77,3 ± 8,9
ДНК HSV1 у:								
слині	9	45,0 ± 11,1	7	35,0 ± 10,7	9	40,9 ± 10,5	10	45,4 ± 10,6
крові	2	10,0 ± 6,7	0	0,0 ± 0,0	3	13,6 ± 7,3	0	0,0 ± 0,0
Anti-HSV2 IgM	4	20,0 ± 8,9	0	0,0 ± 0,0	5	22,7 ± 8,9	1	4,5 ± 4,4
Anti-HSV2 IgG:	8	40,0 ± 11,0	8	40,0 ± 11,0	8	36,4 ± 10,3	8	36,4 ± 10,3
з них у межах референтного рівня	4	20,0 ± 8,9	1	5,0 ± 4,9	5	22,7 ± 8,9	2	9,1 ± 6,1
вище референтного рівня	4	20,0 ± 8,9	7	35,0 ± 10,7	3	13,6 ± 7,3	6	27,3 ± 9,5
ДНК HSV2 в урогенітальному слизу	4	20,0 ± 8,9	0	0,0 ± 0,0	5	22,7 ± 8,9	1	4,5 ± 4,4

Метод ПЛР дав змогу підтвердити наявність генетичного матеріалу CMV і HSV1 у слині тих самих жінок до та після лікування, що вказує на хронічну персистенцію вірусу у слинних залозах, яка не становить особливої небезпеки, адже вірусемії CMV і HSV1 не було у жодному випадку. Тільки в 1 пацієнтки контрольної групи, незважаючи на попередню противірусну терапію, під час вагітності виявили ДНК HSV2 в урогенітальному слизу, а це загрожувало трансцервікальним поширенням цього вірусу з наступним його проникненням через плодові оболонки.

Усі 20 жінок основної групи, які на етапі планування вагітності на тлі загальноприйнятої базисної терапії (хіміопрофілактики) герпесвірусних інфекцій додатково отримували Алокін-альфа, народили здорових доношених дітей.

У 2 пацієнток контрольної групи, лікування яких не передбачало апробований препарат, вагітність перебігала з ускладненнями. В однієї жінки вагітність закінчилася передчасними пологам на 26–27 тижні та антенатальною загибеллю плода, в іншої – народженням недоношеної дитини (32 тижні вагітності), яка через 1 міс. 28 днів померла від внутрішньоплощочкового нетравматичного крововиливу у шлуночок головного мозку. В обох випадках патанатомічно як фоновий стан діагностували внутрішньоплощочкову герпесвірусну та цитомегаловірусну інфекції.

Наводимо клінічне спостереження.

Жінка Г.С., 28 років, 2 роки тому в терміні 15–16 тижнів першої вагітності стався самовільний викидень.

Під час взяття на облік у терміні 6–8 тижнів вагітності на підставі наявності згрупованих везикул на малих і великих статевих губах, а також на шкірі перианальної ділянки, що супроводжувалися свербінням, почервонінням і набряком тканин, клінічно діагностували рецидивний генітальний герпес.

За результатами ІФА відразу після першого триместру вагітності встановили:

IgM до CMV 0,51 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до CMV 19,6 AI (референтне значення >1,1 AI – позитивний результат);

Авідність IgG до CMV 84 % (референтне значення >60 % – висока);

IgM до HSV 1 типу 0,46 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

IgG до HSV 1 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);

IgM до HSV 2 типу 2,33 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);

IgG до HSV 2 типу 16,8 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);

IgA до HSV1/2 типу 2,25 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

Авідність IgG до HSV 2 типу 82 % (референтне значення ≥50 % – висока);

ДНК HSV2 в урогенітальному слизу виявлено;

IgM до *Toxoplasma gondii* 0,64 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до *Toxoplasma gondii* 78,8 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);

IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до вірусу краснухи 45,68 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);

IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;

IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Отже, клінічна діагностика рецидивного генітального герпесу підтверджена лабораторно – виявленням IgM, IgG до HSV 2 типу при високій авідності відповідних IgG, а також наявністю ДНК HSV2 в уrogenітальному слизу. Цілком імовірно, що це захворювання матері зумовило ураження плода та викидень.

Після цього інциденту дворазово лікувалася у зв'язку з рецидивами генітального герпесу. Отримувала валацикловір по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 діб.

Згодом жінка звернулася до гінеколога для підготовки до наступної запланованої вагітності й була обстежена на наявність TORCH-комплексу.

IgM до CMV 0,62 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до CMV 24,3 AI (референтне значення >1,1 AI – позитивний результат);

Авідність IgG до CMV 90 % (референтне значення >60 % – висока);

IgM до HSV 1 типу 0,58 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

IgG до HSV 1 типу 6,30 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);

IgM до HSV 2 типу 0,26 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

IgG до HSV 2 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);

IgA до HSV1/2 типу 0,39 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);

Авідність IgG до HSV 2 типу 87 % (референтне значення ≥50 % – висока);

IgM до *Toxoplasma gondii* 0,72 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до *Toxoplasma gondii* 43,5 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);

IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);

IgG до вірусу краснухи 39,93 IE/ml (референтне значення >10 IE/ml – позитивний результат);

IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;

IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;

IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;

IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Попри те, що клінічних проявів генітального герпесу на момент огляду не було, враховуючи анамнестичні дані, жінку зараховано до групи ризику щодо герпетичних інфекцій, у зв'язку з чим вона профілактично отримувала черговий курс лікування валацикловіром.

Незважаючи на таке лікування, в першому триместрі наступної вагітності був епізод генітального герпесу з характерними клінічними проявами. У терміні 26–27 тижнів почалася пологова діяльність.

Діагноз клінічний

Пологи II передчасні на 26–27 тижні вагітності. Сідничне передлежання плода. Неспроможність післяопераційного рубця на матці. Антенатальна загибель плода.

Патологоанатомічний діагноз

Основне захворювання. Антенатальна асфіксія плода: численні цяткові крововиливи у слизові та се-

розні оболонки, рідка кров у камерах серця та просвіті великих судин, виражене загальне венозне повнокров'я внутрішніх органів.

Ускладнення основного захворювання. Виражені розлади мікроциркуляції у внутрішніх органах. Геморагічна інфільтрація мозкового шару обох надниркових залоз. Крововиливи в паренхіму легень, нирок. Перивазальний, перичелюлярний набряк головного мозку. Численні екстравазальні крововиливи в головному мозку.

Супутні захворювання. Внутрішньоутробна інфекція – герпесвірусна й цитомегаловірусна: двобічна вогнищева десквамативна пневмонія, вогнищевий паренхіматозно-інтерстиціальний міокардит, вогнищевий енцефаліт, наявність клітин з гіперхромними внутрішньоядерними включеннями та цитомегалія у внутрішніх органах. Акцидентальна інволюція тимуса II ст. Недоношеність.

Клініко-патологоанатомічний епікриз

На підставі зіставлення клінічних і патологоанатомічних даних зроблено висновок, що у мертворожденного породіллі С., народженого у II передчасних пологах у 26–27 тижнів вагітності, виявили внутрішньоутробну асфіксію, що зумовлена недостатністю плаценти. Морфологічними проявами дисфункції плаценти були поширені дистрофічні та дегенеративні зміни, розлади гемодинаміки, явища запалення в посліді. Смерть плода настала антенатально. Певну роль у танатогенезі відіграли супутні захворювання: внутрішньоутробна мікст-інфекція (герпесвірусна і цитомегаловірусна), акцидентальна інволюція тимуса.

Отже, додаткове застосування препарату Алокін-альфа у комплексній профілактиці вроджених герпесвірусних інфекцій у кожної жінки з відповідної групи ризику забезпечувало відсутність реактивації герпесвірусів під час вагітності, що зумовлювало 100 % клініко-лабораторний ефект порівняно з валацикловіром, який призначали в контрольній групі.

Раніше вважали, що імунна система не здатна впливати на вірус, що перебуває всередині нейрона, але останнім часом формується так звана теорія потрібної взаємодії: вірус – нейрон – імунна система. Доведено збільшення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів навколо тіл нейронів і посилення вироблення цитокинів CCL5 (представник ІЛ-8), інтерферон-γ і фактор некрозу пухлин. Інтерферон-γ – найважливіший фактор, що гальмує реплікацію α-герпесвірусів на рівні нейрона через пригнічення надраних вірусних протеїнів [8].

Як відомо, антивірусна дія індукторів інтерферону реалізується через механізми активації ними цитокинів, що пригнічуються при вірусному інфікуванні. Вважають, що здатність «забороняти відключення» цитокинів при вірусних інфекціях може стати методом відбору нових антивірусних препаратів.

Першим представником цієї унікальної групи протівірусних препаратів є препарат Алокін-альфа, в основу створення якого покладена тисячоліттями відшліфована комахами здатність алоферонів (олігопептиди імунної системи комах) «забороняти відключення» цитокинів [9].

Отже, реакції цитокинового ряду безпосередньо пов'язані з протівірусними ефектами цитокинів. Вони можуть реалізуватися на рівні інфікованих клітин і/або активувати неспецифічний клітинний імунітет, при цьому

кінцевим етапом реакції цитокинового ряду є участь у специфічній імунній відповіді [9,10].

Дія Алокін-альфа спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними (природними) кілерами (NK), нейтрофілами та іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу.

Саме такий механізм дії особливо актуальний під час лікування рецидивних герпесвірусних інфекцій. Як показали дослідження останніх років, різні представники *Herpesviridae* захищають інфіковану клітину хазяїна від знищення цитотоксичними лімфоцитами, блокуючи активність Т- і NK-клітин. Цим пояснюється розвиток хронічного процесу при герпесвірусних інфекціях. Алокін-альфа поліпшує розпізнавання уражених клітин і дає змогу пригнітити вогнища реплікації вірусу. Крім того, препарат посилює продукцію інтерферону-γ природними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на стимуляцію ІЛ-12 [10].

Головна ефекторна функція NK-клітин – продукція цитокіну. Вони допомагають обмежувати і контролювати поширення вірусу в перші години, дні після зараження. Враховуючи цю важливу роль NK-клітин у регуляції вірусних інфекцій, не дивно, що багато вірусів виробили механізми для модуляції активності NK-клітин. Розуміючи цей факт, без медикаментозної активації NK-клітин препаратами, що «забороняють відключення» цитокинів (Алокін-альфа), обійтися складно.

Найбільш вивченими ці механізми були у вірусів родини *Herpesviridae*. Оскільки вірус герпесу кодує дуже велику кількість генів, частина вірусного геному може кодувати імуносупресорні білки. Ці імуносупресанти дають змогу вірусу «ховатися» від основних компонентів імунної системи, а отже вірус герпесу може персистувати [10].

Герпесвіруси не тільки персистують, але й репродукуються у клітинах імунної системи. Тим самим вони, зумовлюючи загибель або зниження функціональної активності цих клітин, спричиняють розвиток вторинних імунодефіцитних станів і підтримують тривалу персистенцію вірусу. Так виникає своєрідне порочне коло.

На відміну від відомих індукторів інтерферону, Алокін-альфа є кофактором, даючи змогу лейкоцитам, що продукують інтерферон-α, ефективно реагувати на вірусний антиген. Це дає можливість сфокусувати дію препарату в місці розмноження вірусу й уникнути надлишкової реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції [11].

Дані, що отримали, свідчать про значну імунокорегувальну дію апробованого імунотропного препарату. Позитивні зміни стосуються цитокинової системи: відбувається активація клітинних механізмів природженого імунітету, що призводить до пригнічення системної та місцевої реплікації герпесвірусів, забезпечуючи дієву профілактику вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності в жінок, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації відзначених хронічних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода.

Висновки

1. Для встановлення реактивації CMV варто орієнтуватися передусім на такі клінічні, лабораторні ознаки ЦМВІ: підвищення температури тіла, збільшен-

ня печінки, лейко- та моноцитоз, підвищення кількості лімфобластів, наростання активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтранспептидази. На відміну від інфекційного мононуклеозу, такі прояви не супроводжуються лімфаденопатією та тонзилітом.

2. Визначальне значення для діагностики реактивації хронічної HSV-інфекції мають клінічні прояви: типові везикулярні висипання на облямівці губ чи шкірі довкола них, афти на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофаціальний герпес), везикули на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес) із локальним свербежем, болючістю, відчуттям печіння і проявами загальної інтоксикації.

3. Титр IgG до CMV, HSV1 і HSV2, наростання їх рівня в парних сироватках, а також авідність при хронічних герпесвірусних інфекціях не є надійними критеріями реактивації.

4. Жінкам із групи ризику на етапі планування вагітності рекомендована комплексна профілактика вроджених герпесвірусних інфекцій за допомогою щоденного приймання валацикловіру по 0,5 г всередину двічі на день протягом 7–10 днів та 6 підшкірних ін'єкцій цитокиноподібного препарату Алокін-альфа в дозі 1 мг через день.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку інших надійних об'єктивних критеріїв реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій у жінок, які планують вагітність, та можливості фармакологічної профілактики для запобігання вродженим вадам розвитку плода.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Копча В. С., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна.

Ліпковська І. В., канд. мед. наук, зав. Одеського токсоплазмозного діагностичного кабінету, Україна.

Шпікула Н. Г., лікар Тернопільського обласного перинатального центру «Мати і дитина», Україна.

Сведения об авторах:

Копча В. С., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина.

Липковская И. В., канд. мед. наук, зав. Одесским токсоплазмозным диагностическим кабинетом, Украина.

Шпикун Н. Г., врач Тернопольского областного перинатального центра «Мать и ребенок», Украина.

Information about authors:

Kopcha V. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Lipkovska I. V., MD, PhD, Head of Odesa Toxoplasmosis Diagnostic Cabinet, Ukraine.

Shpikula N. H., MD, Doctor of Ternopil Regional Perinatal Center "Mother and Child", Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 19.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 12.01.2018

Список літератури

- [1] Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні / С.О. Крамарев // *Здоров'я України*. – 2007. – №2/1. – С. 7–8.
- [2] Александрін А.В. Стан протикраснушного імунітету у вагітних і жінок дитородного віку / А.В. Александрін, І.П. Колеснікова // *Сімейна медицина*. – 2010. – №2. – С. 36–38.
- [3] Григорович Л.В. Вплив на внутрішньоутробний плід вірусної та парвовірусної інфекції / Л.В. Григорович // *Журнал практичного лікаря*. – 2006. – №3. – С. 34–38.
- [4] Туряниця С.М. TORCH-інфекції та вагітність [Електронний ресурс] / С.М. Туряниця, О.О. Корчинська, Є.Є. Данканич // *Медпросвіта*. – 2013. – Режим доступу: <https://medprosvita.com.ua/torch-infekciyi-ta-vagitnist/>.
- [5] Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets / M. Guerreiro, I.K. Na, A. Letsch, et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40. – №6. – P. 1566–1576.
- [6] Перинатальные инфекции / Н.И. Жиляев, Н.А. Васильева, Н.Н. Жиляев и др. – Тернополь: Підручники і посібники, 2011. – 320 с.
- [7] Diagnosis of congenital infection / A.S. Martinez, L.A. Martinez, P.M. Teatino, J. Rodriguez-Grander // *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 5. – P. 15–20.
- [8] The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control / A.L. Cunningham, R.J. Diefenbach, M. Miranda-Saksena, et al. // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194(1). – P. S11–18.
- [9] Antiviral and antitumor peptides from insects / S.I. Chernysh, S.I. Kim, G. Bekker, et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99(20). – P. 12628–12632.
- [10] Дуда А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов // *Актуальна інфектологія*. – 2014. – №4(5). – С. 16–24.
- [11] Соколенко М.О. Вдосконалення лікування хворих на ВІЛ-асоційовану герпетичну інфекцію / М.О. Соколенко // *Інфекційні хвороби*. – 2015. – №3. – С. 20–27.

References

- [1] Kramarev, S. O. (2007) Problemi pytannia infektsiinykh khvorob v Ukraini [Problematic Issues of Infectious Diseases in Ukraine]. *Zdorovia Ukrainy*, 2/1, 7–8. [in Ukrainian].
- [2] Aleksandrin, A. V., & Kolesnikova, I. P. (2010) Stan protykrasnushnogo imunitetu u vahitnykh i zhinok ditorodnogo viku [Condition of anti-redness immunity in pregnant women and women of childbearing age]. *Simeina medytsyna*, 2, 36–38 [in Ukrainian].
- [3] Hryhorovych, L. V. (2006) Vplyv na vnutrishnioutrobnyi plid virusnoi ta parvovirusnoi infektsii [Effect on the Fetal Fruit of the Viral and Parvovirus Infection]. *Zhurnal praktychnoho likaria*, 3, 34–38 [in Ukrainian].
- [4] Turianytsya, S. M., Korchynska, O. O., & Dankanych, Ye. E. (2013) TORCH-infektsii ta vahitnist [TORCH Infection and Pregnancy]. *Medprosvita*. Retrieved from: <https://medprosvita.com.ua/torch-infekciyi-ta-vagitnist/>. [in Ukrainian].
- [5] Guerreiro, M., Na, I. K., Letsch, A., Haase, D., Bauer, S., Meisel, C., et al. (2010) Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets. *Eur. J. Immunol*, 40(6), 1566–76. doi: 10.1002/eji.200940000.
- [6] Zhilyaev, N. I., Vasil'eva, N. A., Zhilyaev, N. N., Savula, M. M., Malanchuk, L. M., & Kutsenko, A. V. (2011) *Perinatal'nye infekcii* [Perinatal infections]. Ternopil: Pidruchnyky i posibnyky. [in Russian].
- [7] Martinez, A. S., Martinez, L. A., Teatino, P. M., & Rodriguez-Grander, J. (2011) Diagnosis of congenital infection. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.*, 5, 15–20. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70039-8.
- [8] Cunningham, A. L., Diefenbach, R. J., Miranda-Saksena, M., Bosnjak, L., Kim, M., Jones, C., & Douglas, M. W. (2006) The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control. *J. Infect. Dis.*, 15, 194(1), S11-8.
- [9] Chernysh, S., Kim, S. I., Bekker, G., Pleskach, V. A., Filatova, N. A., Anikin, V. B., Platonov, V. G., & Bulet, P. (2002) Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1, 99(20), 12628–32. doi: 10.1073/pnas.192301899.
- [10] Duda, A. K., Kotsiubailo, L. P., & Okruzhnov, N. V. (2014) Primenenie protivovirusnogo preparata novogo pokoleniya Allokin-alfa v terapii social'no znachimykh virusnykh infekcij [Using antiviral drug of new generation, allokin alfa, in the therapy for socially significant viral infections]. *Aktualna infektologiya*, 4(5), 16–24. [in Russian].
- [11] Sokolenko, M. O. (2015) Vdoskonalennia likuvannia khvorykh na VIL-asotsiovanu herpetychnu infektsiiu [Improve treatment for hiv-associated herpes infection]. *Infektsiini khvoroby*, 3(81), 20–27 [in Ukrainian].