

妊娠期水痘感染的处理

SOGC

【摘要】 目的 回顾妊娠期水痘带状疱疹病毒感染(水痘)减少产妇并发症和胎儿感染的干预措施以及产前和围产期管理的现有数据。**方法** 回顾水痘带状疱疹病毒感染的母婴结局。比较不同治疗方式对改善母婴后遗症的效果。**证据来源** 在 Medline 上检索了 1970 年 1 月至 2010 年 11 月期间在英国发表的文献和临床指南。**价值** 根据加拿大预防保健专责小组报告(Report of the Canadian Task Force on Preventive Health Care)的标准评定证据质量等级。根据该报告中描述的方法(见表)依次列出临床实践中的以下建议。

1 简介

水痘带状疱疹病毒是一种传染性极强的 DNA 病毒,属疱疹病毒家族。经呼吸道飞沫和直接接触水泡液传播。初期症状为发热、乏力不适、伴瘙痒的皮疹,渐发展为成簇的斑丘疹、水泡、结痂进而愈合。潜伏期持续 10~21 天,发疹前 48 小时开始具有传染性,并持续到水泡结痂^[1]。

水痘(或原发水痘带状疱疹病毒感染)是一种常见的儿童疾病,通常导致轻度感染,在美国病死率较

主要作者: Alon Shrim, Gideon Koren, Mark H. Yudin, Dan Farine

母胎医学委员会主要成员: Robert Gagnon (Co-Chair), Lynda Hudon (Co-Chair), Melanie Basso, Hayley Bos, Joan Crane, Gregory Davies, Marie-France Delisle, Savas Menticoglou, William Mundle, Annie Ouellet, Tracy Pressey, MD, Christy Pylypiuk, Anne Roggensack, Frank Sanderson, Vyta Senikas,

本刊的中文翻译获得 SOGC 的许可。本临床实践指南由母胎医学委员会编写,传染病委员会(Infectious Diseases Committee)及家庭医生咨询委员会(Family Physician Advisory Committee)审查,并通过 SOGC 执行委员会批准通过。本文反映了至截止发稿日期为止的新兴临床和科研进展,今后会有变化。本指南中的诊疗步骤并非不可修改。各地方机构可根据情况修订,但必须明确标示记录。未经 SOGC 事先书面许可,不得以任何形式转载本文任何内容。原文发表于 J Obstet Gynaecol Can, 2012, 34(3): 287-292

低,为百万分之 0.4^[2]。据估计,产前人群中>90% 为血清 VZV(水痘带状疱疹病毒) IgG(免疫球蛋白 G)抗体阳性^[3],因此几乎都具有免疫力。由于这种高免疫率,接触水痘的孕妇很少感染 VZV,每 1000 次妊娠约有 2~3 个感染病例^[4]。在加拿大,每年约 35 万次妊娠^[5],预计每年妊娠孕妇水痘感染约为 700~1050 例。

原发感染后,病毒可能会继续蛰伏在感觉神经根神经节,重新激活后可在皮节分布区引起水泡、红斑、皮疹,即带状疱疹。由于妊娠期带状疱疹与病毒血症不相关,不引起胎儿后遗症,因此本指南不讨论此问题。

2 妊娠期水痘感染可能的母体后遗症

水痘的病死率随年龄的增加而增加,因此成年早期病死率比儿童期高 15 倍^[6]。疾病控制和预防中心数据显示,15~19 岁人群中病死率为 2.7/10 万,30~39 岁人群中病死率为 25.2/10 万^[7]。孕妇病死率高于非妊娠成年妇女,死因通常为呼吸道疾病。据估计,5%~10% 的水痘感染孕妇会发展为肺炎^[8]。发展为水痘性肺炎的风险因素为吸烟、>100 个皮肤病变^[9]。大部分成人水痘的并发症(如肺炎)多发生于第 4 天或以后^[10]。在一个前瞻性研究中^[11],21 个被确诊为水痘性肺炎并分别在孕中晚期予阿昔洛韦治疗的孕妇,有 12 个需要气管插管和机械通气。孕晚期发病与孕妇死亡相关性最大,孕中期发病则无死亡病例。

3 妊娠期水痘感染可能的胎儿后遗症

水痘对胎儿的影响可以分为先天性水痘综合征(胚胎源性)或新生儿水痘(非胚胎源性,但在出生后 10 天以内感染水痘)。自 1947 年首次病例报道以

来,美国报道的先天性水痘综合征总病例数为41,加拿大为4例,英国和德国各为7例^[12,13]。妊娠前半期水痘感染可能会通过感染胎盘导致先天性畸形或变异。其中包括视网膜炎、脑皮质萎缩、肾积水、皮肤和腿部骨骼缺陷(通常表现为部分肢体缩短)^[14]。在妊娠13周前,感染率约为0.4%,妊娠13~20周感染率约为2%^[4,15]。Motherisk项目(加拿大数据)的一个系统回顾研究中,包括了所有可用的研究队列,妊娠早期感染率为0.7%,中期为2%,晚期为0^[16]。大部分队列中,没有临床证据表明妊娠20周后的感染会导致先天性水痘综合征^[17]。然而,Tan和Koren^[12]回顾文献确定了9例妊娠21~28周发生先天性水痘综合征的病例,在这9例中有8例出现严重中枢神经系统疾病,其发生率高达妊娠早期中枢神经系统的受累率^[13]。

超声可以看到的表现有肌肉骨骼发育异常如肢体不对称缩短或畸形、胸壁畸形、肠道和肝高回声灶、胎儿宫内生长受限、羊水过多、胎儿水肿或胎死宫内;超声可看到的脑部畸形有脑室扩张、脑积水、小头畸形合并多小脑回、脑穿通畸形;先天性白内障和小眼畸形是最常见的眼部病变,但超声并不容易发现^[18]。许多近期的研究表明,超声可提示大部分的感染胎儿存在先天性水痘综合征表现^[19,20]

4 围生期暴露

分娩或接近分娩时胎儿暴露于病毒对新生儿构成严重威胁,可能会导致暴发性新生儿感染(新生儿水痘)。少数情况下可以播及内脏和中枢神经系统,通常会导致死亡。当母体感染症状发生于产前5天至产后2天时,通常会发生新生儿感染^[21]。此期间与母体IgG的产生相关,因时间过短无法经过胎盘为胎儿和新生儿提供被动免疫。当母体注射带状疱疹免疫球蛋白时,仍有30%~40%的新生儿发生感染,然而并发症有所减少^[22]。

5 母体并发症的预防

对成人水痘性肺炎的抗病毒治疗疗效,随机临

床试验存在争议,意见尚未统一^[23]。然而,在一项研究中显示,对于免疫功能低下的儿童和免疫功能正常的成人,在出疹前24小时内开始口服阿昔洛韦比安慰剂能有效地减少发热和水痘感染症状持续时间^[24,25]。因此,通常建议高风险儿童、成人确诊水痘(>100个病变)或(和)有呼吸道感染的共同因素者,应口服抗病毒药物治疗。水痘性肺炎的孕妇务必予口服抗病毒药物,如果病情严重,应静脉使用抗病毒药物。

6 宫内感染的预防

6.1 明显暴露的定义 直接接触暴露指在室内与感染患者直接接触至少持续1小时。实质性医院接触暴露包括与感染病人同住一个病房,与病人长期、直接、面对面接触(如保健工作人员)。与病人简短的接触(如接触X线技师或家政人员)比长时间接触感染水痘带状疱疹病毒的风险小。与家庭成员感染者持续接触感染的风险较大^[7]。

6.2 疫苗 1995年开始准许使用减毒活疫苗(水痘疫苗)。建议为≥13岁的青少年和无水痘感染史的成人间隔4~8周给予2次剂量,这有97%血清转阳率^[27]。并不建议为孕妇或准备一个月内怀孕的妇女注射疫苗。然而,362例接种疫苗的孕妇并无先天性水痘综合征或其他先天性畸形^[28]。因此,妊娠期不慎接种疫苗,不应建议孕妇终止妊娠。

6.3 VZIG(水痘带状疱疹免疫球蛋白) 预防是减少水痘感染者母体并发症的最有效措施,为易感的、暴露的孕妇使用免疫球蛋白进行预防有重要意义^[23]。

已证明暴露后72~96小时内注射VZIG水痘感染率较低^[4]。目前没有评估首次接触96小时后使用VZIG的效果。保护作用估计可持续3周,与免疫球蛋白的半衰期相对应。使用VZIG的主要指征是减少孕妇水痘感染相关成人疾病的并发症^[4]。如果孕妇未感染水痘,即免除了新生儿感染的风险,但由于病例数少,并未作为一个研究终点。VZIG使用剂量为125 U/10 kg,肌肉注射,最大剂量为625 U/10 kg。对所有易感孕妇推荐^[7]使用VZIG^[29]。

要判断一个暴露的孕妇是否感染,应考虑其水痘感染史,如果有感染史,可以认为孕妇是免疫的。如果没有感染史,且孕早期没有检测水痘抗体,应尽可能在使用 VZIG 之前采用酶联免疫吸附法或荧光抗体检测膜抗原。然而,当进行测试为时已晚,和(或)可能无法尽快得到结果时,在检测之前使用 VZIG 抗体比较实际。

VZIG 避免胎儿水痘感染的主要价值是防止母体感染,甚至对一些继续发展为水痘的孕妇,它仍可能降低胎儿感染的风险。对 1373 名妊娠期感染水痘的妇女研究表明,发生 9 例先天性水痘综合征,所有均为妊娠 20 周前感染者。然而,其中暴露后使用 VZIG 预防的 97 名妇女当中无先天性水痘综合征的报告^[4,30,31]。

VZIG 最常见的不良反应是注射部位的局部不适、疼痛、发红和肿胀,发生率约为 1%^[32]。较常见的不良反应包括:胃肠道症状、乏力、头痛、皮疹和呼吸道症状,发生率约为 0.2%。严重的不良反应,如血管神经性水肿和过敏性休克则非常罕见(发生率 <0.1%)。产科工作者需要注意当地的检测和治疗水平。因为检测和治疗是有明显时间依赖性的,要知道在当地实验室测试的周转时间以及如何安排使用 VZIG。因 VZIG 是血液制品,使用时需要征得病人同意。

7 治疗

7.1 阿昔洛韦 是一种人工合成的核苷类似物,抑制人类疱疹病毒的复制,包括水痘带状疱疹病毒。阿昔洛韦可通过胎盘,在胎儿组织、脐带血以及羊水中均能检测到。在产妇出现病毒血症时,它可以抑制病毒的复制,限制病毒通过胎盘^[33,34]。

7.2 安全性 阿昔洛韦妊娠期临床应用后,目前发表的数据并不能表明其增加不良反应的发生^[35]。

7.3 有效性 对于免疫功能低下的儿童和免疫功能正常的成人,在出疹前 24h 内开始口服阿昔洛韦比安慰剂能有效地减少发热和水痘感染症状持续时间^[24,25]。当存在病毒介导的严重并发症(如肺炎),

美国儿科研究院建议静脉注射阿昔洛韦^[7]。妊娠期暴露者不预防性静脉使用。

8 建议(表 1)

8.1 建议所有未经免疫的妇女产前和产后接种水痘疫苗。(II-3B)

8.2 不应在妊娠期接种水痘疫苗。但如妊娠期不慎接种疫苗,不应建议孕妇终止妊娠。(II-3D)

8.3 应记录所有孕妇产前的水痘免疫状态,包括既往感染、接种水痘疫苗或使用血清水痘带状疱疹免疫球蛋白 G。(III-C)

8.4 应告知所有未经免疫的孕妇水痘感染的母婴风险。当其与可疑传染者接触后应指导孕妇寻求医疗帮助。(II-3B)

8.5 在孕妇有水痘病毒感染风险,免疫状态未知的情况下,应行血清检测,如果血清的检测结果是阴性或无法在接触病毒 96 小时以内得到检测结果,应注射水痘带状疱疹免疫球蛋白。(III-C)

8.6 妇女如果在妊娠期感染水痘,应告知其潜在的不良母婴后遗症、胎儿感染的风险,并提供产前诊断的可选方法。(II-3C)

8.7 对妊娠期感染水痘的孕妇进行细致的超声检查以及恰当的随访,以筛查感染胎儿的预后。(III-B)

8.8 孕妇有明显的水痘感染(如肺炎)时,应予以口服抗病毒药物(如阿昔洛韦 800 mg,每日 5 次)。一旦发展为水痘性肺炎,应仔细考虑是否收治入院。当发生严重的妊娠期并发症时,应静脉注射阿昔洛韦(口服给药生物利用度差),剂量通常是 10~15 mg/kg 体重,或 500 mg/m²,IV,q8 h,持续 5~10 d,并且在出疹 24~72 小时内开始治疗。(III-C)

8.9 胎儿在围产期有水痘感染风险时,应告知新生儿科医护人员,以便早期新生儿护理和注射水痘带状疱疹免疫球蛋白、免疫接种。(III-C)

8.10 当产妇发病时间为分娩前 5 天至分娩后 2 天时。应进行新生儿水痘带状疱疹免疫球蛋白注射。(III-C)

表1 加拿大预防保健专责小组的证据和建议分级

证据质量评估*	建议分类**
I: 证据来源于至少一个随机对照试验(RCT)	A. 有良好证据支持临床干预措施
II-1: 证据来源于精心设计的对照试验但不随机	B. 有适度证据支持临床干预措施
II-2: 证据来源于精心设计的队列(前瞻性或回顾性)或病例对照研究, 最好数据来源于一个以上中心或研究组	C. 现有证据是矛盾的, 并不能支持或反对临床干预措施, 但其他因素可影响最终决策
II-3: 证据来源于时间或地点的对照, 不论是否有干预措施。有显著结果的非对照试验(如20世纪40年代的青霉素治疗试验)不属于此分类	D. 有适度证据反对临床干预措施 E. 有良好证据反对临床干预措施
III: 有声望的机构根据临床经验、描述性研究、专家委员会的报告所陈述的看法	F. 没有足够证据(数量或质量上)可以提出建议, 但其他因素可影响最终决策

注 * 本指南的证据质量与加拿大预防保健专责小组的“证据评估标准”一致^[36]; ** 本指南提供的建议与加拿大预防保健专责小组的“建议分类标准”一致^[36]

参 考 文 献

- [1] Tying SK. Natural history of varicella zoster virus [J]. *Semin Dermatol*, 1992, 11: 211-217.
- [2] Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 450-458.
- [3] Glantz JC, Mushlin AI. Cost-effectiveness of routine antenatal varicella screening. *Obstet Gynecol*, 1998, 91: 519-528.
- [4] Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases [J]. *Lancet*, 1994, 343 (8912): 1548-1451.
- [5] Statistics Canada. Births and birth rate, by province and territory [R]. Accessed December 28, 2011.
- [6] Rouse DJ, Gardner M, Allen SJ, et al. Management of the presumed susceptible varicella (chickenpox)-exposed gravida: a costeffectiveness/ cost-benefit analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87: 932-936.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [R]. *MMWR Recomm Rep*, 1996, 45(RR-11): 1-36.
- [8] Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella [J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(24): 1542-1546.
- [9] Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women [J]. *J Infect Dis*, 2002, 185: 422-427.
- [10] Grose C. Varicella infection during pregnancy [J]. *Herpes*, 1999, 6: 33-37.
- [11] Smego RA Jr, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 78: 1112-1116.
- [12] Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited [J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 21: 410-420.
- [13] Koren G. Congenital varicella syndrome in the third trimester [J]. *Lancet*, 2005, 366(9497): 1591-1592.
- [14] Andrews JL. Diagnosis of fetal infections [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004, 16: 163-166.
- [15] Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(13): 901-905.
- [16] Koren G. Risk of varicella infection during late pregnancy [J]. *Can Fam Physician*, 2003, 49: 1445-1446.
- [17] Chiang CP, Chiu CH, Huang YC, et al. Two cases of disseminated cutaneous herpes zoster in infants after intrauterine exposure to varicellazoster virus [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14: 395-397.
- [18] Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61: 329-336.
- [19] Skibsted L. Abnormal fetal ultrasound findings after maternal chickenpox infection [article in Danish] [J]. *Ugeskr Laeger*, 2000, 162(18): 2546-2549.
- [20] Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, et al. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection [J]. *J Ultrasound Med*, 1992, 11: 459-463.
- [21] Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered [J]. *J Infect Dis*, 1974, 129: 215-217.
- [22] Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Chickenpox in pregnancy [R]. RCOG Green-top Guideline no. 13, September 2007. Accessed December 26, 2011.

- [23] Maupin RT. Obstetric infectious disease emergencies [J]. Clin Obstet Gynecol, 2002, 45(2):393-404.
- [24] Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebocontrolled trial[J]. Ann Intern Med, 1992, 117: 358-363.
- [25] Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, et al. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children[J]. J Infect Dis, 1988, 157:309-313.
- [26] ACOG practice bulletin. Perinatal viral and parasitic infections. Number 20, September 2000. (Replaces educational bulletin number 177, February 1993). American College of Obstetrics and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002;76:95-107.
- [27] ACOG Committee Opinion. Immunization during pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2003, 101:207-212.
- [28] Shields KE, Galil K, Seward J, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy; data from the first 5 years of the pregnancy registry[J]. Obstet Gynecol, 2001, 98:14-19.
- [29] Gruslin A, Steben M, Halperin S, et al. SOGC Infectious Diseases Committee. Immunization in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline no. 236, November 2009 [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2009, 31:1085-1101.
- [30] Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases [J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 177:894-898.
- [31] Enders G Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. Varicella-zoster virus: virology and clinical management[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 317-347.
- [32] Koren G, Money D, Boucher M, et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women[J]. J Clin Pharmacol 2002;42:267-274.
- [33] Henderson GI, Hu ZQ, Johnson RF, et al. Acyclovir transport by the human placenta[J]. J Lab Clin Med, 1992, 120:885-892.
- [34] Landsberger EJ, Hager WD, Grossman JH III. Successful management of varicella pneumonia complicating pregnancy. A report of three cases[J]. J Reprod Med, 1986, 31:311-314.
- [35] Spangler JG, Kirk JK, Knudson MP. Uses and safety of acyclovir in New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care [J]. J Fam Pract, 1994, 38:186-191
- [36] Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care [J]. CMAJ, 2003, 169:207-208.

李焱焱 摘译
葛玉纯 校对

读者 · 作者 · 编者

本刊对文稿撰写的要求

文稿应具科学性、实用性,论点明确,资料可靠,数据准确,层次清楚,文字精练,用字规范,文稿附图量不限,提倡多附图片和视频(音频)内容。论著性文章 4000 字左右,综述、讲座 5000 字左右,论著摘要、经验交流、病例报告等一般不超过 2000 字,欢迎以图像为主的来稿,并贯穿文字说明和评析,专家视频讲座为 30~40 分钟(分成 3~4 段)。当报告是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准并得到该委员会的批准,是否取得受试对象的知情同意。文题力求简明,且能反映出文章的主题。中文文题一般不超过 20 个汉字。