

УДК: 616-053.4/.7:616.98

Пікуль К.В.

ВРОДЖЕНІ ІНФЕКЦІЇ З РОДИНИ ГЕРПЕСУ В ДІТЕЙ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У роботі представлений аналіз, спираючись на літературні дані, причин виникнення та клінічних проявів найбільш частих форм вроджених інфекцій на сьогодні. Відомо, що в переважній більшості випадків вроджені інфекції різної етіології у новонароджених мають подібні клінічні прояви. Найбільш типові симптоми таких інфекцій: гепатоспленомегалія, жовтяниця, екзантема, дихальні розлади, серцево-судинна недостатність, важкі неврологічні порушення, тромбоцитопенія, анемія і гіпербілірубінемія зустрічаються з перших днів життя. Спроби встановити етіологію вродженої інфекції тільки на підставі клінічних симптомів рідко бувають вдалимими, тому автор зупиняється на найбільш поширених інфекційних збудниках сім'ї герпесу. Особливо приділяється велика увага цитомегаловірусній інфекції як одній з нетипових проявів захворювань в дитячому віці. Європейським регіонарним бюро ВООЗ ЦМВ-інфекція віднесена до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології. Найбільш небезпечним є інфікування цитомегаловірусом в періоди внутрішньоутробного розвитку та раннього дитячого віку. ЦМВІ заражається до 2,5% новонароджених і 50-60% дітей грудного віку. При лікуванні цитомегаловірусної інфекції в якості етіотропної терапії застосовують цимівен. При лікуванні герпетичної інфекції використовують ацикловір, гевіран, фоскарнет, гіпорамін («Еребра»), а також цитомегаловірусної інфекції в якості етіотропної терапії застосовують цимівен, гропрінозин.

Ключові слова: діти, вроджені інфекції, лікування.

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів (від 13.01.11).» №0111U002060.

Актуальність проблеми вроджених інфекцій у дитячому віці викликає значну стурбованість у неонатологів, педіатрів та дитячих інфекціоністів на теперішній час. Дані вітчизняної та зарубіжної літератури мають доволі систематизовану інформацію про TORCH-інфекції. Але сучасними особливостями внутрішньоутробних інфекцій є зміни клінічного перебігу під впливом асоціацій мікроорганізмів та використання антибіотиків. У світі за даними ВООЗ близько 10% дітей мають вроджені інфекції.

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) - група інфекційно-запальних захворювань плоду та новонародженого, викликаних різними збудниками, але характеризуються загальними епідеміологічними закономірностями і нерідко мають схожі клінічні прояви. Для позначення внутрішньоутробних інфекцій, що виникають з першого дня життя, використовують термін «TORCH-синдром». Даний термін утворений першими літерами латинських назв найбільш часто виникаючих вроджених збудників: Т - токсоплазмоз (Toxoplasmosis), R - краснуха (Rubella), С - цитомегалія (Cytomegalia), Н - герпес (Herpes) і О - інші інфекції (Other). До останніх відносять сифіліс, лістеріоз, вірусні гепатити, хламідіоз, ВІЛ-інфекцію, мікоплазмоз тощо. В теперішній час відомо більше 100 мікроорганізмів, здатних викликати ВУІ.

За даними сучасної літератури, переважними збудниками антенатальних ВУІ є мікоплазми і віруси (цитомегалія, простий герпес, ентеровіруси, грип, РС-віруси, ВЕБ-інфекція), а також інтранатальних - хламідії та мікробна інфекція (стрептокок групи В, лістерії, умовно-патогенні мікроорганізми). Це підтверджує статистика: при обстеженні вагітних цитомегаловірус виявляють у 13-91% випадків, ентеровірус Коксакі - у 2-

74%, герпесвірус II типу - у 7-47%, хламідії - у 25-40%, мікоплазми - у 17-50%, стрептококи групи В - до 35%. Частота зараження плоду при цьому складає від 5 до 70%, залежно від характеру збудника, терміну вагітності, напруженості гуморального та клітинного імунітету та інших факторів. ВУІ впродовж останніх років займають перші місця в структурі причин смертності новонароджених, оскільки питома вага їх складає від 2 до 65%, а також їм належить суттєва роль у патогенезі багатьох патологічних станів [1,10,16]. За нашою статистичною оцінкою, що ми проводили 2005-2010рр. серед дітей Полтавської області, на першому році життя антитіла до вірусів з родини герпесу (ВЕБ-інфекція) знаходили у 15% малюків [18]. Насторожує той факт, що серед студентської молоді репродуктивного віку за даними, проведеними дослідниками у 2013р., 53% - мали поширеність захворюваності на герпетичну інфекцію середньої тяжкості, з них 98% - фіксували різні хронічні хвороби [3,8].

Європейським регіонарним бюро ВООЗ ЦМВ-інфекція віднесена до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології. Найбільш небезпечним є інфікування цитомегаловірусами в періоди внутрішньоутробного розвитку та раннього дитячого віку. Цитомегалією заражається до 2,5% новонароджених і 50-60% дітей грудного віку. Встановлено, що ЦМВ-інфекція в 7 разів частіше є причиною інфікування плоду, а ніж вірус краснухи.

Відомо, що в переважній більшості випадків вроджені інфекції різної етіології у новонароджених мають подібні клінічні прояви. Найбільш типові симптоми таких інфекцій: гепатоспленомегалія, жовтяниця, екзантема, дихальні розлади, серцево-судинна недостатність, тяжкі неврологічні порушення, тромбоцитопенія, анемія і гі-

пербілірубінемія з перших днів життя. Спроби встановити етіологію вродженої інфекції тільки на підставі клінічних симптомів рідко бувають вдалимими, тому згадаємо особливості найбільш поширених інфекційних збудників родини герпесу [10,12,16].

Герпес (від грецького herpes - гарячка) - найбільш розповсюджена вірусна інфекція людини. У всіх країнах світу 60-90% населення інфіковані тим чи іншим герпес-вірусом. За даними ВООЗ герпетична інфекція (ГІ) займає друге місце, після грипу, як причина смертності від вірусних інфекцій. Герпесвіруси 1 типу передаються повітряно-краплинним та контактним шляхами, а 2 типу - статевим, вертикальним, парентеральним. HCV-3 викликає генітальний і неонатальний герпес. У залежності від механізму ураження виділяють: вроджену та набуту форми. Набута ГІ може бути первинна та вторинна (рецидивуюча), локалізована, генералізована, латентна

До первинних форм ГІ відносять: інфекція новонароджених (генералізований герпес, енцефаліти, герпес шкіри та слизових), гінгівостоматити, герпетична екзема Капоші, первинний герпес шкіри, очей, герпетичний панарицій.

До вторинних форм ГІ відносять: герпес шкіри та слизових, офтальмогерпес; герпес статевих органів та др.

При вродженій герпетичній інфекції, що викликана ДНК-вмісним вірусом, спостерігаються висока летальність у новонароджених (до 90% хворих із генералізованою формою при відсутності адекватної терапії) і тяжкі психоневрологічні наслідки в 50% дітей, які вижили. Встановлено, що в немовлят, які народилися через інфіковані пологові шляхи, ризик зараження цією недугою складає 40-60%, а ризик смерті або розвиток серйозних неврологічних наслідків серед інфікованих - 50%.

Патогенез. Вхідні ворота інфекції є слизові оболонки губ, ротової порожнини, кон'юнктиви, геніталій. Первинне ураження вірусу відбувається у клітинах ектодермального та дермального походження, що призводить до руйнування епітеліальних клітин. Це явище супроводжується появою пухирців внаслідок балонної дистрофії. Існує гіпотеза, що вірус проникає в дендрити нейронів, які інервують шкіру, потім в сенсорні ганглії, де відбувається його основна реплікація. Якщо організм дитини не може обмежити реплікацію, вірус поширюється гематогенним, неврогенним та лімфогенним шляхом. У осіб з порушеннями імунної системи виникає дисемінована інфекція. При генералізованих формах у внутрішніх органах з'являється коагуляційний некроз. Частота і тяжкість рецидивів залежать від імунітету дитини. Активація вірусу пов'язана з недостатньою активністю макрофагів, Т-хелперів, цитотоксичних лімфоцитів, зниженням вироблення медіаторів запалення. Герпетична інфекція належить до індикаторів хвороб СНІДу (внаслідок імунодепресивного стану).

Герпетичний енцефаліт, зумовлений HSV-1, виникає як при первинному інфікуванні (30%), так і при реактивації латентної інфекції (70%). Шляхи проникнення вірусу в мозок гематогенний або ретроаксональний. Поширення вірусу в нервовій системі пов'язане з його проникненням у спинномозкову рідину. Первинна реплікація вірусу відбувається у мезенхімальних клітинах мозкових оболонок, епендими шлуночків з подальшим ураженням нейронів та глії. HSV-1 уражає всі клітини мозку. При енцефаліті, спричиненому HSV-2, зараження дитини відбувається частіше під час її проходження через пологові шляхи матері чи трансплацентарним шляхом. Після проникнення вірусу в шкіру та слизові оболонки починається його реплікація з подальшим поширенням від клітини до клітини, а потім у кров та лімфу. При трансплацентарній передачі інфекції вірус одразу потрапляє в кров і з неї через гематоенцефалічний бар'єр у мозок. HSV-2 належить до цитолітичних вірусів. В інфікованих клітинах розвивається некротичний запальний процес. В головному мозку некрози локалізуються в сірій і білій речовині, часто мають дифузний характер і поширюються в глибокі шари мозку, мозочок.

Клініка неонатальної герпетичної інфекції у 80-90% випадків викликається HSV-2. Це - розповсюджений збудник інфекції жіночих статевих органів. Так, носійство генітального герпесу реєструється в 46% жінок. Інфікування відбувається: 1) контамінаційно - через висхідний шлях (після розриву плодових оболонок - критичний період, який триває 4-6 год.), а також при проходженні через пологові шляхи (у 85% випадків) - інтранатально (інфікована шийка матки, вагіна); 2) трансплацентарно - при вірусемії в матері. Встановлено, що вірусемія під час вагітності призводить до 30% спонтанних абортів у ранньому періоді, більше 50% пізніх викиднів; при зараженні на 20-34-му тижні вагітності в 30% випадків виникають передчасні пологи. За своєю тератогенністю вірус простого герпесу поступається лише вірусу краснухи, а також сприяє формуванню звичного невиношування. Інкубаційний період складає від 2 до 12 днів. Вважають, що у новонароджених та на 1 році життя етіологічним фактором частіше є HSV-2, а у дітей старшого віку та у дорослих HSV-1.

Клінічно захворювання проявляється у вигляді генералізованої (летальність без лікування становить 90%) і локалізованої форм - із переважним ураженням центральної нервової системи (летальність без лікування складає 50%), шкіри й слизових (летальність без лікування становить 18%). Локалізована форма інфекції з переважним ураженням нервової системи у вигляді енцефаліту проявляється на 1-4 тижні життя синдромом пригнічення (летаргія, в'ялість, ступор) до розвитку коматозного стану або гіперзбудливості (мозковий крик, неспокій, гіперестезія, тремор) до судом, змінами в спинномоз-

ковій рідині. При ехоенцефалографії характерними є такі морфологічні зміни: 1) набряк і набухання головного мозку, клітинна інфільтрація; 2) зниження мозкового кровотоку, інфільтрат, некроз ділянок мозку; 3) кісти, кальцифікати в лобній і скроневих долях, венрикуломегалія; 4) атрофічні, рубцеві зміни, гліоз, поренцефалічні кісти. Тяжкі ураження нервової системи зумовлюють несприятливі наслідки - дефекти в психомоторному розвитку, ДЦП, парези, епілепсію. Часто ураження нервової системи поєднується з ураженням шкіри (типові везикулярні, еритематозно-плямисті висипи), ураженням слизових рота (афтозний стоматит) або очей (кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, хоріоретиніт, катаракта, атрофія зорового нерва). Генералізована форма проявляється на 1-2 тижні життя картиною септичного процесу з розвитком ДВЗ-синдрому, типовим ураженням нервової системи, шкіри, слизових оболонок (рота, очей), жовтяницею, гепатоспленомегалією, дихальними розладами з розвитком пневмонії, геморагічним синдромом, розвитком інтоксикаційним синдромом [4,6,15]. При типовому перебігу герпетичного енцефаліту виділяють 5 періодів:

1. Загально-інфекційний (1-21 день) - підвищення температури тіла, катар верхніх дихальних шляхів, можливий пухирцевий висип на шкірі та слизових оболонках.

2. Енцефалічний (1-10 днів) - головний біль, блювання, психічне збудження, марення, галюцинації, афазія, апраксія, агнозія, пірамідні розлади.

3. Енцефалітичний (коматозний) (1-50 днів) - розлади свідомості, судоми, ознаки коми.

4. Ранньої реконвалесценції (1-12 міс.) - ретроградна і фіксаційна амнезія, апраксія, агнозія, регрес фізичного розвитку.

5. Залишкових явищ - психічні розлади, гіперкінези, парези кінцівок (роки).

Герпетичний менінгіт розвивається як серозний і часто поєднується з первинним генітальним герпесом. Герпетичний менінгіт має затяжний перебіг, при цьому існує загроза виникнення таких ускладнень як енурез, полірадикулонейропатія, мієліт, рецидивуючий менінгіт, необхідна своєчасна діагностика і раннє специфічне етіотропне лікування.

Вісцеральні форми герпетичної інфекції проявляються гострим паренхіматозним гепатитом, пневмонією, нефритом. Виникають вони частіше у новонароджених, але можуть бути і у дітей старшого віку.

Герпетичний гепатит частіше буває проявом первинної герпетичної інфекції у новонароджених та дітей перших місяців життя. Супроводжується він високою гарячкою, вираженими симптомами інтоксикації, блюванням, збільшенням печінки, селезінки, жовтяницею, геморагічним синдромом. Часто має затяжний перебіг з вираженим холестазом та розвитком гострої печінкової енцефалопатії, печінкової недостатності,

можливий летальний кінець.

Герпетична пневмонія та вогнищевий нефрит клінічно не відрізняються від ураження легенів та нирок іншої етіології. Герпес у ВІЛ-інфікованих розвивається частіше як результат активації латентної герпетичної інфекції. При цьому захворювання набуває генералізованого характеру. Ознаками генералізації є поширення вірусу по слизових оболонках з наступним виникненням герпетичної пневмонії, розвитком хоріоретиніту, менінгоенцефаліту. Герпетичний висип не зникає, а на його місці формуються виразки. Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих не має тенденції до самовільного виліковування.

Клінічні симптоми вродженої герпетичної інфекції залежать від часу інфікування, вірулентності вірусу та стану захисних сил вагітної і плоду. Деякі дослідники вказують на можливість формування вад розвитку у разі інфікування в ранні терміни вагітності (мікроцефалія, мікроофтальмія, хоріоретиніт тощо). Але більшість авторів відмічають, що HSV не має тератогенної дії.

Активізація HSV у майбутньої матері після 32-тижня вагітності призводить до інфікування плода в 10% випадків, а на передодні пологів - в 40-60%. При цьому можуть розпочатися передчасні пологи або дитина захворіє в перші години після народження.

Лабораторна діагностика [9,11,20]:

1. Вірусологічний метод. Досліджують кров, ліквор, слину, зішкріб з рогики, вміст пухирців, цервікальний секрет на курячих ембріонах.

2. Імунофлюоресцентний метод. Знаходять внутріклітинні скупчення ГІ в зішкребах із везикул у вигляді специфічного світіння.

3. Серологічний метод. Виявлення методом ІФА в крові специфічних антитіл класу Ig G, Ig M.

4. ПЛР.

5. Цитологічний метод. Знаходять в мазках-відбитках ураженої ділянки шкіри чи слизових оболонок багатоядерні гігантські клітини з внутріклітинними включеннями.

Не завжди відсутність клінічних проявів збігається з серологічними маркерами реплікативної активності герпес-вірусів (ВПГ 1, 2 типу, ЦМВ, ЕБВ), які ми можемо виявити навіть і в латенції, ремісії та реактивації. Показники імуноглобулінів класу G до герпесів в осіб з (ВПГ 1, 2 типу, ЦМВ, ЕБВ) в стадії ремісії визначаються вищими, чим у хворих з латентною формою, тоді як імуноглобуліни класу M при рецидиві не визначаються [5].

Лікування: 1 етап - лікування в гострий період чи під час рецидиву: Протівірусні препарати (ацикловір 10мг/кг на добу в 3 прийоми 10 днів, при герпетичному енцефаліті 30-60 мг/кг в/в крапельне 14-21 день в поєднанні з патогенетичною терапією, згідно протоколу лікування енцефалітів, який затверджено наказом МОЗ України). У порівнянні з іншими протівірусними препаратами ацикловір на багато разів ефективніший. Специфічність його дії полягає в тому, що його

можуть використовувати тільки ферменти герпес-вірусів. Дуже важливим є те, що механізм дії препарату не залежить від стадії хвороби, що робить його універсальним і для профілактики, і для лікування. Чутливість різних видів герпесу до ацикловіру не однакова. Його протівірусна активність знижується таким чином: вірус простого герпесу, вірус герпесу зостер, вірус Ебштейн-Барр, цитомегаловірусу.

Протигерпетичні препарати: ацикловір, ганцикловір, віролекс, гевіран, валацикловір, фамцикловір, соривудин, фоскарнет, трифлуридин, ідоксирудин. Ще одним лікарським засобом для лікування герпесу є гіпорамін. Його механізм дії полягає у блокуванні вірусної нейромінідази і завдяки чому підвищується рівень інтерферону у крові хворих і сприяє швидшому перебігу інфекції [10,14,16].

– Природні антиоксиданти.

– При вираженому ексудативному компоненті запалення – інгібітори простагландинів (диклофенак натрію, індометацин).

– Препарати інтерферону та індуктори ендогенного інтерферону.

Імуноглобуліни.

2 етап – терапія в стадії ремісії (в стадії ранньої реконвалесценції):

Пролонгований прийом протівірусних (ацикловір 0,1- 0,2 г в день на протязі 2-12 місяців в залежності від тяжкості).

– Імуномодулятори.

– Адаптогени рослинного походження.

В педіатричній практиці особливої актуальності набувають лікарські засоби природного походження з високим профілем ефективності та безпечності. Одним з таких препаратів є лікарський засіб «Еребра», що містить гіпорамін [13,22], представлений біологічно-активними компонентами, виділеними з листя обліпихи крушиноподібної: галоелаготанінами (не менше 60%), хлорогеновою, еохлорогеновою, кумаровою, аскорбіновою кислотами, катехіном, епікатехіном, рутином, кверцетинном, ізорамнетином, елеагніном, каротиноїдами, ефірними маслами та ін. Проведений аналіз даних систематичних оглядів ресурсу PubMed свідчить про високу зацікавленість науковців щодо вивчення клінічних ефектів речовин, виділених із листя обліпихи (*Hippophae Rhamnoides L.*) – близько 20 досліджень, які підтверджують великий терапевтичний потенціал з імуномодулюючою, протизапальною, протективною, протипухлинною, антиоксидантною, кардіо- та гепатопротективною, протимікробною і протівірусною активністю [2,7,15,19]. Дослідниками доведено протівірусну активність у відношенні різних штамів вірусів грипу А і В, аденовірусів, параміксовірусів, вірусів простого герпесу, *Varicella zoster*, цитомегаловірусу, респіраторно-синцитіального вірусу. Гіпорамін ("Erebra") - рослинний протівірусний препарат, діє на ДНК-віруси та посилює індукцію ендогенного α - та γ – інтерферону. Пре-

парат використовують у дозі: діти із 3 років – ½таб.(10мг) 2-4 рази на добу, від 6 років – 1таб.(20мг) 3-4 раз на добу, від 12 років та дорослим – по 1таб. (20мг) 4-6 разів на добу. Тривалість застосування 3 тижні [13].

3 етап – при стійкій клініко-лабораторній ремісії:

– Профілактика інтеркурентних захворювань.

– Введення убитої герпетичної вакцини (по 0,1-0,2 мл через 2-3 дні 5 разів, не менше ніж двічі на рік).

Профілактика. При гострій формі герпетичної інфекції, поширених та генералізованих формах дітей треба ізолювати до окремих палат. Новонароджених, які були в контакт з хворими на герпетичну інфекцію, необхідно обстежити на наявність інфекції. У разі підозри у них на герпетичну інфекцію слід розпочати протівірусну терапію.

Дітей з дерматитами, екземою, з імунодефіцитними станами, СНІДом, а також тих, хто отримує імуносупресивну терапію, необхідно ізолювати від хворих з герпетичною інфекцією. У дітей, які відвідують дошкільні дитячі колективи і мають прояви герпесу шкіри, необхідно закрити уражені ділянки одягом, бинтом тощо або ізолювати їх з колективу на час загострення процесу. У дітей, які народились від матерів з підозрою на генітальний герпес, необхідно уникати маніпуляцій на голові. Вагітним, у яких підтверджено діагноз генітального герпесу, рекомендовано кесарський розтин, а дітей, які народилися від таких матерів, необхідно обстежити на наявність герпетичної інфекції. Ультрафіолетове опромінювання може спровокувати рецидиви герпесу, тому хворим з рецидивуючим герпесом слід уникати прямого сонячного світла. Протиепідемічні заходи в осередку не проводять.

Цитомегалія це широко поширена інфекція, а також багато людей є носіями цитомегаловірусу, навіть не підозрюють про це. На сьогодні наявність антитіл до цитомегаловірусу виявляється у 15% населення в підлітковому віці і у 50% дорослих людей. За деякими джерелами, носійство цитомегаловірусу визначається у 80% жінок дитородного періоду. У першу чергу це відноситься до безсимптомного перебігу цитомегаловірусної інфекції. Цитомегалія – інфекційне захворювання вірусного генезу, що передається статевим, трансплацентарним, побутовим, гемотрансфузійним шляхом. Це захворювання має симптоматичний перебіг у формі наполегливої застуди. Відзначається слабкість, нездужання, головний і суглобовий біль, нежить, збільшення і запалення слинних залоз, рясне слиновиділення. Тяжкість захворювання обумовлена загальним станом імунітету. При генералізованій формі важкі вогнища запалення виникають у всьому організмі. Небезпечна цитомегалія у вагітних: вона може викликати мимовільний викидень, вроджені вади розвитку, внутрішньоутробну загибель плода, вроджену цитомегалію [17,21,22].

Механізм розвитку цитомегаловірусної інфекції: потрапляючи в кров, цитомегаловірус викликає вироблення захисних білкових антитіл – імуноглобулінів М і G (IgM та IgG) і протівірусну клітинну реакцію – утворення лімфоцитів CD4 і CD8. Утворення імуноглобулінів М, що свідчить про первинну інфекцію, відбувається через 1-2 місяці після зараження цитомегаловірусом. Через 4-5 місяців IgM замінюються на IgG, що виявляються в крові протягом усього подальшого життя. При міцному імунітеті цитомегаловірус не викликає клінічних проявів, перебіг інфекції відбувається безсимптомно, приховано, хоча наявність вірусу визначається у багатьох тканинах і органах.

У 95% випадків внутрішньоутробне інфікування плоду цитомегаловірусом не викликає розвитку захворювання, а перебігає латентно. Вроджена цитомегаловірусна інфекція розвивається у новонароджених, матері яких перенесли первинну цитомегалію. Вона може проявлятися у новонароджених в різних формах: петехіальний висип – дрібні шкірні крововиливи – зустрічається у 60-80% новонароджених, недоношеність і затримка внутрішньоутробного розвитку плоду – зустрічається у 30% новонароджених, жовтяниця, хоріоретиніт – гострий запальний процес в сітківці ока, часто викликає зниження і повну втрату зору. Летальність при внутрішньоутробному інфікуванні цитомегаловірусом досягає 20-30%. З дітей, які вижили, велика частина має відставання в розумовому розвитку або вади по слуху і зору.

Набута цитомегалія у новонароджених та дітей раннього віку. При інфікуванні цитомегаловірусом в процесі пологів або в післяпологовому періоді (при побутовому контакті з інфікованою матір'ю або грудному вигодовуванні) в більшості випадків розвивається безсимптомний перебіг цитомегаловірусної інфекції. Проте у недоношених немовлят цитомегаловірус може викликати затяжну пневмонію, до якої часто приєднується супутня бактеріальна інфекція. Часто при ураженні цитомегаловірусом у дітей відзначається уповільнення у фізичному розвитку, збільшення лімфовузлів, гепатит, висип. У осіб, що вийшли з періоду новонародженості і мають нормальний імунітет, цитомегаловірус може викликати розвиток мононуклеозоподібного синдрому. Перебіг цього синдрому по клініці не відрізняється від інфекційного мононуклеозу, що викликається іншим різновидом герпесвірусу – вірусом Ебштейн-Барр. Перебіг мононуклеозоподібного синдрому нагадує наполегливу ГРВІ. При цьому спостерігається: тривала (до 1 місяця і більше) гарячка з високою температурою тіла, відчуття ниючого болю в суглобах і м'язах, головний біль, слабкість, нездужання, втомлюваність, біль в горлі; збільшення лімфовузлів і слинних залоз, шкірна екзантема, що нагадує висип при краснуці (зазвичай зустрічається при лікуванні ампіциліном). В окремих випадках мононуклеозоподіб-

ний синдром супроводжується розвитком гепатиту – жовтяницею і підвищенням в крові печінкових ферментів. Ще рідше (до 6% випадків) ускладненнями мононуклеозоподібного синдрому є пневмонія, виявлена лише при проведенні рентгенографії легень. Тривалість перебігу мононуклеозоподібного синдрому становить від 9 до 60 днів. Потім зазвичай настає повне одужання, хоча впродовж декількох місяців можуть зберігатися залишкові явища у вигляді слабкості, збільшених лімфовузлів. У рідкісних випадках активізація цитомегаловірусу викликає рецидиви інфекції з гарячкою, пітливістю, приливами і нездужання.

Методи лабораторної діагностики [10,11].

1. Цитоскопічний - виявлення ЦМВ-інфекції (гігантські клітини з великим ядром - "совині очі"). Матеріал для дослідження: слина, сеча, ліквор, заражені тканини.

2. Вірусологічний – виділення ЦМВ-інфекції на чутливих культурах клітин. Матеріал для дослідження: кров, заражені тканини, екскрети.

3. Мікроскопічний (імуно-флюоресцентний, імуноелектронна мікроскопія) - виявлення вірусних антигенів і антитіл. Матеріал для дослідження: сироватка крові й інші біологічні рідини.

4. Імунологічний метод (імуноферментний (ІФА), радіоімуний (РІА)) -виявлення антитіл до ЦМВ-інфекції антигенів. Матеріал для дослідження: сироватка крові й інші біологічні рідини.

5. ДНК-гібридизація – це виявлення вірусної ДНК. Матеріал для дослідження: сироватка крові, заражені тканини, екскрети.

6. Ланцюгова полімеразна реакція - виявлення вірусної ДНК. Матеріал для дослідження: кров, заражені тканини, екскрети.

Для лікування ЦМВ-інфекції пропонують використовувати специфічні протівірусні препарати і патогенетичні засоби імунотерапії. Протівірусні препарати широко застосовуються в лікуванні герпетичних захворювань, проте в лікуванні ЦМВ-інфекції повністю себе не виправдали. Неефективність лікувальної дії відарабіну, віразолу, ацикловіру зумовлена відсутністю певного гена в ЦМВ-інфекції, який детермінує синтез клітинної тімідінкінази, що суттєво відрізняє її від інших герпетичних вірусів. Позитивний ефект спостерігається при використанні ганцикловіру, цитотекту. Цитотект (специфічний антицитомегаловірусний імуноглобулін) - по 2 мл/кг кожних два дні або 4мл/кг кожних 4 дні, до зменшення клінічних симптомів. Застосовують полівалентні імуноглобуліни: пентаглобін, сандоглобін, інтерглобін. Ганцикловір (цимівен) - препарат, який інгібує реплікацію вірусу, пригнічуючи ДНК-полімеразу. Призначається в дозі 5мг/кг двічі на добу в/в протягом 14-21 дня з подальшим переходом на пероральне вживання (5мг/кг/на добу). Фоскарнет (фоскавір) 60мг/кг 3 рази в день в/в впродовж 14-21 дня. Лікування ЦМВ-інфекції патогенетичне. Враховуючи суттєве пригнічення Т-клітинної ланки імунітету при

ЦМВ-інфекції, можна стверджувати, що імуноригуюча та імуностимулююча терапія має важливе значення. У зв'язку з цим, виправдане призначення препаратів групи інтерферону: лаферон (інтрон А, роферон, реальдерон) 50-70-100тис. МО/кг на добу протягом 7-10 днів, циклоферон - з розрахунку 6-10мг/кг маси на добу. Також є публікації про ефективність у лікуванні ЦМВ гіпораміном, дозування вказане вище [23,13].

Вигодувати грудним молоком немовлят, народжених від матерів із цитомегаловірусною інфекцією, забороняється, оскільки ризик зараження при цьому – 58%. Жінкам з обтяженим акушерським анамнезом та верифікованою ЦМВ-інфекцією призначають лікування. У випадку народження хворої дитини наступна вагітність рекомендується не раніше, ніж через 2 роки після проведеного лікування [19,24,25]. Специфічна профілактика пов'язана із створенням цитомегалічних вакцин, доцільність використання яких цілком обгрунтована.

Підсумок. В переважній більшості випадків встановлення діагнозу: ВУІ у дітей є говорить про низьку настороженість лікарів амбулаторної ланки, щодо ранньої діагностики інфекції у вагітної та можливого запобігання як ранніх, так і пізніх ускладнень, що призводить до вроджених вад дитини. Зокрема, немовлятам, які мають спровокований епіданамнез, обтяжений акушерський анамнез у мами, малюкам, що часто хворіють, рекомендовано проводити повне обстеження, включаючи визначення маркерів герпетичної інфекції (ВПГ 1, 2, 6 типів, ЦМВ, ЕБВ). Педіатрам потрібно підходити індивідуально та обережно в кожному окремому випадку з призначенням терапії, включати сучасні протівірусні препарати, з урахуванням механізму дії кожного з них, що допоможе прогнозувати перебіг хвороби.

Література

1. Бережной В. В. Состояние и перспективы снижения смертности детей в возрасте от 1 года до 17 лет в Украине / В.В. Бережной, Р.А. Моисеенко, В.Б. Педан // *Соврем. педиатрия*. – 2003. – № 1. – С. 26–28.
2. Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина – нового фитопрепарата противовирусного действия / В.В. Бортникова // *Биомедицина*. – 2011. – №3. – С. 106-108.
3. Бублий Т.Д. распространенность и течение герпетической инфекции среди студентов V-VI курсов стоматологического факультета / Бублий Т.Д. // *Світ медицини та біології*. – 2013. – №1(36). – 16-18с.
4. Власюк В.В. Морфологическая диагностика внутриутробных инфекций. учеб. пос. / В.В. Власюк. — СПб. - 2010. — 47с.
5. Гринченко Н.В. Серологичні маркери герпетичних інфекцій (ЦМВ, ЕБВ) у пацієнтів з простим герпесом / Н.В. Гринченко // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2005. - Т.5., №4(12). – С.19-22.
6. Езутачан С.Г., Добрянський Д.О. Практичний посібник з неонатології ; За ред. С.Г. Езутачана. — Львів. – Детройт - 2002. — 342с.
7. Знаменская Т.К. Современный взгляд на врожденные пневмонии у новорожденных от матерей с TORCH-инфекциями / Т.К. Знаменская, Л.И. Шевченко, Т.В. Дзядык и др // *Перинатология и педиатрия*. – 2013. - №3(55). – С.25-27.
8. Іщейкін К.С. Герпетична інфекція на слизовій оболонці порожнини рота та шкірі обличчя: частота, структура і клінічні прояви / К.С. Іщейкін, С.О. Білокінь, Л.Г. Павленко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. - №3, Т.3. – С.69-74.

9. Казмирчук В.Е. Принципы интерпретации данных иммунограммы в практике клинического иммунолога / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцева. – К. : - 2007. – 24с.
10. Крамарев С.О. Інфекційні хвороби у дітей (клінічні лекції) / С.О. Крамарев. – К. : Моріон. – 2006. – 479с.
11. Ковальчук Л.В. Иммунология: практикум / [Л.В. Ковальчук и др.] – М. : ГЭОНТАР-медиа, 2010. – 176с.
12. Ковтун І.Ю. Результати раннього і віддаленого катамнезу у дітей, родившихся від матерей з герпесвірусною інфекцією / І.Ю. Ковтун, Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // *Проблеми внутрішньої інфекції плода і новонародженого*. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — С. 273—275.
13. Крючко Т.О. Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями / Т.О. Крючко, Т.В. Кушнарєва, В.П. Остапенко, І.О. Коленко // *Современная педиатрия*. – 2014. - №8(64). – С.65-69.
14. Кривоустов С.П. Антимикробная резистентность микроорганизмов как проблема современной педиатрии / С.П. Кривоустов // *Природная медицина*. - 2012. - №4 (12). - С. 8-11.
15. Мамчур В.И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / В.И. Мамчур, А.Э. Левых // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т.15., №2. – С.315–321.
16. Траверсе Г.М. Диагностика та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених / Г.М. Траверсе, С.М. Цвіренко – Полтава: Верста – 2002. – 106с.
17. Пипа Л.В. Внутрішньоутробне інфікування новонароджених інфекціями групи TORCH / Л.В. Пипа, Р.І. Коваль, Т.П. Косовська, М.В. Дев'яткіна // *Дихальна підтримка і проблеми неонатальних інфекцій: тез. доп. наук.(практ. конф.)*. — Львів. - 2001. — С. 29—30.
18. Пикуль Е.В. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей / Е.В. Пикуль, В.И. Ильченко, Н.Н. Пеший // *Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»*. – Львов. - 2012. – С.265.
19. Шипулина Л.Д. Корреляционный анализ противовирусных агентов: гидролизующих таннинов облепихи крушиновидной. / Л.Д. Шипулина, О.Н. Толкачев, О.П. Шейченко, Т.В. Фатеева, Н.М. Крутикова // *Тез. докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*, (Москва 8-12 апр. 1997 г.). - М. - 1997. - С. 239.
20. Mandell G.L. Principles and practice of Infection diseases seventh editions / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – Churchill. Livigstone. - 2010. – 4011p.
21. Fowler K.W. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status / K.W. Fowler, S. Stagno, R.F. Pass // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 326. — P. 663—667.
22. Remington J.S. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / J.S. Remington, J.O. Klein. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001. — P. 389—424.
23. Suryakumar G., Gupta A. Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). *J.Ethnopharmacol.* 2011 Nov 18;138(2):268-78. (електронне посилання: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963559>).
24. Upadhyay NK, Kumar MS, Gupta A. Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. *Food Chem Toxicol.* 2010 Dec;48(12):3443-8. (електр.посилання: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854873>).
25. Yogendra Kumar MS, Tirpude RJ, Maheshwari DT. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves in vitro. *Food Chem.* 2013 Dec 15; 141(4):3443-50. (електронне посилання: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993505>).

References

1. Berezhnoj V. V. Costojanie i perspektivy snizhenija smertnosti detej v vozraste ot 1 goda do 17 let v Ukraine / V.V. Berezhnoj, R.A. Moiseenko, V.B. Pedan // *Sovrem. pediatrija*. – 2003. – № 1. – С. 26–28.
2. Bortnikova V.V. Jeksperimental'noe izuchenie bezopasnosti giporamina – novogo fitopreparata protivovirusnogo dejstvija / V.V. Bortnikova // *Biomedicina*. – 2011. – №3. – S. 106-108.
3. Bublji T.D. rasprostranennost' i techenie gerpeticheskoj infekcii sredi studentov V-VI kursov stomatologicheskogo fakul'teta / Bublji T.D. // *Svit medicini ta biologii*. – 2013. – №1(36). – 16-18s.
4. Vlasjuk V.V. Morfologicheskaja diagnostika vnutritrubnyh infekcij. ucheb. pos. / V.V. Vlasjuk. — SPb. - 2010. — 47s.
5. Grinchenko N.V. Serologichni markeri gerpetichnih infekcij (CMV, EBV) u pacientiv z prostim herpesom / N.V. Grinchenko // *Aktual'ni problemi suchasnoj medicini*. – 2005. - T.5., №4(12). – S.19-22.
6. Ezutachan S.G., Dobryanskiy D.O. Praktichnij posibnik z neonatologij ; Za red. S.G. Ezutachana. — L'viv. – Detroyt - 2002. — 342s.
7. Znamenskaja T.K. Sovremenyj vzgljad na vrozhdjonnye pnevmonii u novorozhdjonnyh ot materej s TORCH-infekcijami / T.K. Znamenskaja, L.I. Shevchenko, T.V. Dzjadyk i dr // *Perinatologija i pediatrija*. – 2013. - №3(55). – S.25-27.

8. Ishhejkin K.C. Gerpetchna infekcija na slizovij obolonci porozhnini rota ta shkiri oblichja: chastota, struktura i klinichni projavi / K.C. Ishhejkin, S.O. Bilokin', L.G. Pavlenko // *Visnik problem biologii i medicini*. – 2011. - №3, T.3. – S.69-74.
9. Kazmirchuk V.E. Principy interpretacii dannyh immunogrammy v praktike klinicheskogo immunologa / V.E. Kazmirchuk, D.V. Mal'ceva. – K. : - 2007. – 24s.
10. Kramarev S.O. Infekcijni hvorobi u ditej (klinichni lekci). / S.O. Kramarev. – K. : Morion. – 2006. – 479s.
11. Koval'chuk L.V. Immunologija: praktikum / [L.V. Koval'chuk i dr.] – M. : GJeONTAR-media, 2010. – 176s.
12. Kovtun I.Ju. Rezul'taty rannego i otdalennogo katamneza u ditej, rodivshisja ot materej s herpesvirusnoj infekciej / I.Ju. Kovtun, N.N. Volodin, D.N. Degtjarev // *Problemy vnutriutrobnoj infekcii ploda i novorozhdennogo*. — M.: GOU VUNMC MZ RF, 2000. — S. 273—275.
13. Krjuchko T.O. Problemni pitanija ambulatornogo vedennja ditej z gostrimi respiratornimi virusnimi infekcijami / T.O. Krjuchko, T.V. Kushnareva, V.P. Ostapenko, I.O. Kolenko // *Sovremennaja pediatrija*. – 2014. - №8(64). – S.65-69.
14. Krivopustov S.P. Antimikrobnaja rezistentnost' mikroorganizmov kak problema sovremennoj pediatrii / S.P. Krivopustov // *Prirodnaja medicina*. - 2012. - №4 (12). - S.8-11.
15. Mamchur V.I. Defenziny – jendogennye peptidy s antiinfekcionnymi i protivopuholevyimi svojstvami / V.I. Mamchur, A.Je. Levyh // *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. – 2012. – T.15., №2. – S.315–321.
16. Traverse G.M. Diagnostika ta likuvannja vnutrishn'outrobnih infekcij u novonarozdzenih / G.M. Traverse, S.M. Cvirenko – Poltava: Verstka – 2002. – 106s.
17. Pipa L.V. Vnutrishn'outrobne infikuvannja novonarozdzenih infekcijami grupi TORCH / L.V. Pipa, R.I. Koval', T.P. Kosovs'ka, M.V. Dev'jatkina // *Dihal'na pidtrimka i problemi neonatal'nih infekcij: tez. dop. nauk.(prakt. konf.)*. — L'viv. - 2001. — S. 29—30.
18. Pikul' E.V. Osobennosti techenija infekcionnogo mononukleozu u ditej / E.V. Pikul', V.I. Il'chenko, N.N. Peshij // *Materialy IV Kongressa pediatrov stran SNG «Rebjonok i obshhestvo: problemy zdorov'ja, razvitija i pitanija»*. – L'viv. - 2012. – S.265.
19. Shipulina L.D. Korreljacionnyj analiz protivovirusnyh agentov: gidrolizuemyh tanninov oblephi krushinovidnoj. / L.D. Shipulina, O.N. Tolkachev, O.P. Shejchenko, T.V. Fateeva, N.M. Krutikova // *Tez. dokl. IV Rossijskogo nacional'nogo kongressa [«Chelovek i lekarstvo»]*, (Moskva 8-12 apr. 1997 g.). – M. - 1997. - S. 239.
20. Mandell G.L. Principles and practice of Infection diseases seventh editions / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – Churchill. Livigstone. - 2010. – 4011p.
21. Fowler K.W. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status / K.W. Fowler, S. Stagno, R.F. Pass // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 326. — P. 663—667.
22. Remington J.S. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / J.S. Remington, J.O. Klein. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001. — P. 389—424.
23. Suryakumar G., Gupta A. Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). *J.Ethnopharmacol.* 2011 Nov 18;138(2):268-78. (elektronne posilannja: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963559>).
24. Upadhyay NK, Kumar MS, Gupta A. Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. *Food Chem Toxicol.* 2010 Dec;48(12):3443-8.(elektronne posilannja: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854873>).
25. Yogendra Kumar MS, Tirpude RJ, Maheshwari DT. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves in vitro. *Food Chem.* 2013 Dec 15; 141(4):3443-50. (elektronne posilannja: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993505>).

Реферат

ВРОЖДЁННЫЕ ИНФЕКЦИИ ИЗ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕСА У ДЕТЕЙ

Пикунь Е.В.

Ключевые слова: дети, герпетическая инфекция, лечение.

В работе представлен анализ, опираясь на литературные данные, причин возникновения и клинических проявлений наиболее часто встречаемых форм врождённых инфекций на сегодня. Известно, что в подавляющем большинстве случаев врожденные инфекции различной этиологии у новорожденных имеют сходные клинические проявления. Наиболее типичные симптомы таких инфекций: гепатоспленомегалия, желтуха, экзантема, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелые неврологические нарушения, тромбоцитопения, анемия и гипербилирубинемия встречаются с первых дней жизни. Попытки установить этиологию врожденной инфекции только на основании клинических симптомов редко бывают удачными, поэтому автор останавливается на наиболее распространенных инфекционных возбудителях семейства герпеса. В особенности уделяется большое внимание цитомегаловирусной инфекции как одной из нетипичных проявлений заболеваний в детском возрасте. Европейским региональным бюро ВОЗ ЦМВ-инфекция отнесена к группе заболеваний, которые определяют будущее инфекционной патологии. Наиболее опасным является инфицирование цитомегаловирусом в периоды внутриутробного развития и раннего детского возраста. ЦМВИ заражается до 2,5% новорожденных и 50-60% детей грудного возраста. При лечении герпетической инфекции используют ацикловир, гевиран, фоскарнет, гипорамин («Эребра»), а также цитомегаловирусной инфекции в качестве этиотропной терапии применяют цимивен, гропринозин.

Summary

CONGENITAL INFECTION of HERPES FAMILY IN CHILDREN

Pikul E.V.

Key words: children, congenital infection, treatment.

The paper presents an analysis obtained from data published in relevant sources on the causes and clinical manifestations of the most common forms of congenital infections nowadays. It is known the vast majority of congenital infection of various etiology in infants have similar clinical manifestations. The most common symptoms of these infections are hepatosplenomegaly, jaundice, rash, respiratory disorders, cardiovascular failure, severe neurological disorders, thrombocytopenia, anemia and hyperbilirubinemia, which may be detected in the first days of newborn's life. Attempts to establish the etiology of congenital infection only on the basis of clinical symptoms are rarely successful, so the author focuses on the most common infectious agents of the herpes family. In particular, the author pays much attention to cytomegalovirus infection as one of atypical manifestations of infection in children. European regional WHO office relates CMV infection to a group of diseases that are determining the future of infectious disease. The most dangerous is an infection with CMV in utero and in early childhood. Up to 2.5% of newborns and 50-60% of suckling children usually become infected with CMV. The therapy of herpes infections includes acyclovir, geviran, foscarnet, hyporamin ("Erebra"), and the therapy of cytomegaloviral infection involves cymevene and gpropinosin and etiotropic medication.