

**Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»**

**Каськова Л.Ф., Хміль О.В., Сіркович І.О.**

**Герпетична інфекція в дитячій стоматології  
Навчальний посібник**

**Полтава – 2011**

УДК 616.31– 053.3: 616.98(07)

**Каськова Л.Ф., Хміль Е.В., Сіркович І.О. Герпетична інфекція в дитячій стоматології**

Навчальний посібник. – Полтава, 2011.

У навчальному посібник, розглянуто етіологію, імунопатогенез, клініку, лабораторну діагностику та основні принципи комплексної терапії та профілактики герпетичної інфекції у дітей. Приводяться особливості клініки та лікування герпесвірусної інфекції в дитячій терапевтичній стоматології. Подана інформація про нові лікарські засоби, які використовуються для загального та місцевого лікування простого герпесу.

Посібник рекомендований для студентів вищих учбових закладів III-IV акредитації, субординаторів, лікарів-інтернів, викладачів стоматологічних факультетів медичних вузів, дитячих лікарів-стоматологів

Рецензенти: **О.В. Деньга** – завідувачка кафедри стоматології дитячого віку  
Одеського державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор.

**Р.С. Назарян** – Завідувачка кафедри стоматології дитячого віку,  
дитячої щелепно-лицьової хірургії та імплантології  
Харківського національного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор.

## Прийняті скорочення

ВВВ - вірус вітряної віспи (VZV або HHV-3)  
ВДШ - верхні дихальні шляхи  
ВГЛ - вірус герпесу людини (HHV)  
ВЕБ - вірус Епштейна-Барр (EBV або HHV-4)  
ВІЛ - вірус імунодефіциту людини  
ВПГ - вірус простого герпесу (HSV-1; HSV-2)  
ГРЗ - гостре респіраторне захворювання  
ІМН - інфекційний мононуклеоз  
ІФА - імуноферментний аналіз  
ЛВ - лімфатичні вузли  
РГС - рецидивуючий герпетичний вірус  
ГГС - гострий герпетичний стоматит  
ОГ - оперізувальний герпес  
ПРЛ - полімеразна ланцюгова реакція  
РГГА - реакція гальмування гемаглютинації  
РА - радіоімунологічний аналіз  
РІФ - реакція імунофлюорисценції  
РІГА - реакція пасивної гемаглютинації  
СО - слизова оболонка  
СОПР - слизова оболонка порожнини рота  
ШКТ - шлунково-кишковий тракт  
ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів  
ЦМВ - цитомегаловірус (CMV або HHV-5)  
VZV - вірус оперізувального герпесу людини третього типу (VZV або HHV-3)  
ІФН - інтерферон  
I<sub>n</sub>ІФН - індуктори інтерферону  
ФПН - фактор некрозу пухлин  
ЛАП - лімфоаденопатія  
РЦС - рання цитокінова реакція  
НК - натуральні (природні) кілери  
ТФР - трансформуючий фактор росту  
ЦТЛ - цитотоксичні лейкоцити  
ІДС - імунодефіцитний стан

## Зміст

1. Загальна характеристика герпесвірусів	7
2. Етіологія та епідеміологія простого герпесу	12
3. Імунопатогенез герпетичної інфекції	14
3.1. Патогенез простого герпесу.	19
3.2. Реакція цитокінів на вірусну інфекцію	21
3.3. Динаміка розвитку протівірусного захисту	24
4. Лабораторна діагностика герпетичної інфекції	27
5. Клінічна картина герпесвірусної інфекції	30
5.1. Клініка простого герпесу	34
6. Принципи терапії герпесвірусної інфекції	40
6.1. Лікування простого герпесу	44
6.2. Використання циклоферону в терапії герпесвірусної інфекції	50
7. Гострий герпетичний стоматит	54
8. Рецедивуючий герпетичний стоматит	75
9. Вітряна віспа	84
10. Оперізувальний герпес	89
11. Інфекційний моноклеоз	97
12. Література	110

## ВСТУП

В даний час найбільш розповсюдженою інфекцією дитячого віку є герпетична, що пояснюється не лише широкою поширеністю вірусу простого герпесу, а й особливостями становлення і розвитку імунної системи в організмі дитини. Одна третина населення земної кулі вражена герпетичною інфекцією (ГВІ) і більше половини таких хворих за рік переносять кілька атак інфекції, у тому числі нерідко з проявами в порожнині рота. За даними ВООЗ, захворювання, що викликають герпесвіруси, займають 2-е місце (15,8%) після грипу, 35,8% серед причин смерті від вірусних інфекцій та визначатимуть як інфекційну, так і соматичну патологію у 21 столітті. Встановлено, що інфікованість дітей вірусом простого герпесу у віці від 6 місяців до 5 років складає 60%, а до 15 років - 90%. Аналогічна ситуація характерна і для стоматології, тому що з кожним роком збільшується захворюваність дітей гострим (первинним) герпетичним стоматитом.

Вперше на роль вірусу простого герпесу при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота вказав ще на початку ХХ ст. Н.Ф. Філатов (1902). Він припустив можливу герпетичну природу найпоширенішого у дітей гострого афтозного стоматиту. Але докази були отримані пізніше, коли в епітеліальних клітинах уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота стали виявляти антигени вірусу простого герпесу. За міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям останнього десятого перегляду (МКХ-10, Женева, 1995), це захворювання реєструється як гострий герпетичний стоматит.

При герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях з персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи та її нездатністю елімінувати вірус із організму.

Зберігаючись протягом усього життя, іноді в досить високих титрах, віруснейтралізуючі антитіла хоча і перешкоджають поширенню інфекції, але й не попереджають виникнення рецидивів.

Виділені від людини герпесвіруси мають усі характерні риси збудників інфекційних хвороб: патогенність, інвазивність, токсигенність, тропність, вони мають певні шляхи передачі інфекції, інкубаційний період, здатні викликати гарячку, інтоксикацію, місцеві та генералізовані запальні процеси, під їх впливом утворюються антитіла.

Спектр клінічних проявів герпетичної інфекції (ГІ) відрізняється значною різноманітністю. Він залежить від локалізації патологічного процесу і його поширеності, стану імунної системи хворого і антигенного типу вірусу. Так, більш тяжкий перебіг захворювання відмічається після первинного інфікування, коли відсутні специфічні антитіла до вірусу герпесу, у дітей раннього віку з незрілою імунною системою, при імунодефіцитних станах різного генезу (Баринській І.Ф. та ін. 1986; Ісаков В.А. та ін 1998).

Для ГІ характерно присутність в організмі у вигляді трьох станів: інфікованості, персистенції, активного інфекційного процесу.

### ***Інфікованість***

Починається ще внутрішньоутробно, у періоді новонародженості і в дитячому віці, досягаючи 70-95% населення. Причому в періоді новонародженості клінічні прояви виявляються тільки у 5% випадків, а у більш старшому віці - 10-30%.

### ***Персистенція***

При потраплянні ННУ в клітини шкіри або слизових оболонок відбувається його реплікація, яка закінчується накопиченням віріонів, котрі потім уражають інші клітини організму. Вже на етапі реплікації вірусу можлива вірусемія, але у імунокомпетентних дітей вона швидко припиняється під впливом факторів гуморального імунітету.

Новоутворені ж віруси проникають в чутливі нейрони і по них вірусний нуклеокапсид переноситься до тіла нейрона в найближчий ганглії, яким для HSV-1 є тригемінальний. У ганглії вірусна ДНК вбудовується в ядро нейрона, де і відбувається латентно-асоційована транскрипція. Тут вірус абсолютно недоступний для впливу клітин імунної системи.

При реактивації, під дією генної експресії, в ядрі нейрона утворюються вірусні нуклеокапсида, які переносяться в закінчення аксонів і потім залишають їх. Це знову може призводити до нових уражень клітин шкіри і СОПР та їх потраплянню в кров. Цей процес і є персистенцією.

Проникаючи в кров, віруси контактують з клітинами імунної системи, після чого відбувається спочатку утворення специфічних імуноглобулінів класу М, потім - IgG. Після досягнення певного рівня специфічних антитіл в крові віруси знову повертаються до місця своєї первинної локалізації.

### ***Активний інфекційний процес***

Клінічні форми герпесвірусна інфекції досить добре описані в літературі. Наказ МОЗ України № 354 від 09. 07. 2004 р. та ін. Загально визнано, що лікування хворих на герпес є досить складним завданням для практичного лікаря, вимагає від нього професійних навичок ведення таких хворих, диференційованого підходу в залежності від клінічної форми захворювання, а також від стану імунної системи пацієнта.

Під час лікування хворих ГІ виникають певні труднощі через відсутність чіткого розуміння патогенезу захворювання, тривалий (безсимптомний) або рецидивуючий перебіг, а також у зв'язку з обмеженою доступністю високоефективних хіміопрепаратів (висока їх вартість, перебої в постачанні) в широкій мережі закладів охорони здоров'я.

В терапії ГІ використовують противірусні препарати, імуномодулятори, інтерферони та їх індуктори, антиоксиданти в різних співвідношеннях. Доводиться констатувати, що навіть комплексна терапія хворих ГІ в частині випадків, на жаль, не запобігає рецидивам хвороби і не завдає істотного впливу на їх кількість та перебіг (Коломієць А.Г. та ін.1988; Хахалін Л.Н. та і ін. 1997) .

# 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВІРУСІВ

Серед вірусних захворювань герпесвірусна інфекція (ГВІ) займає одне з провідних місць. Це обумовлено розповсюдженістю герпесвірусів (ГВ), різноманітністю клінічних проявів захворювання, як правило, хронічним перебігом і різними шляхами передачі збудника інфекції (Барінській І. Ф. та ін, 1986).

Герпетична інфекція - це група інфекційних захворювань, які викликають віруси сімейства *Herpesviridae* - герпесвірусів (від грецького "Herpes" - повзуча хвороба).

До них входять три підродини: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae* (таб.2). Віруси поділяють у залежності від типу клітин, які залучені до інфекційного процесу, тривалості персистенції у природних хазяїв. Вони патогенні, їм властива латенція (таб.1, 2).

**Альфа-герпесвіруси** характеризуються коротким циклом репродукції у клітинних культурах і здатністю спричинити чіткий цитопатичний ефект. Ці віруси зазвичай персистують в центральній нервовій системі, підтримуючи латентну інфекцію, яка може проявлятися періодичними загостреннями. У більшості випадків вони є причиною шкірно-слизових форм захворювання, а також уражень верхніх дихальних шляхів. До них відносяться: віруси простого герпесу - ВПГ-1, ВПГ-2 (HSV-1; HSV-2), вірус сумнівного сказу і вірус вітряної віспи-оперізувального герпесу - ВВВ-ОГ або Варіцела-Зостервірус (VZV або HHV-3).

**Бета-герпесвіруси** характеризуються вираженою патогенністю для одного виду господарів, часто викликають генералізовані форми хвороб у новонароджених дітей і у дорослих при імунодефіцитних станах. До них відносяться цитомегаловіруси – ЦМВ людини (CMV або HHV-5) і ЦМВ миші.

**Гамма-герпесвіруси** характеризуються тропізмом до В і Т-лімфоцитів, в яких вони довгостроково персистують. Вони нерідко є причиною важких, смертельних лімфом і лейкемій при наявності додаткових факторів (екзогенних, генетичних) у хворих зі змішаними інфекціями. До цієї групи належать вірус Епштейна-Бара - ВЕБ (EBV або HHV-4) і вірус герпесу людини 6 типу (ВГЛ-6), який має онкогенний ефект.

ВГЛ-6 був виділений в 1986 році групою американських дослідників з лімфоцитів периферичної крові хворих, що страждали лімфопроліферативними захворюваннями (у тому числі і від хворих на СНІД). Він характеризується вибірковою дією на свіжі культури людських В-лімфоцитів з трансформацією їх у великі одно- або двоядерні клітини з елементами включень у ядрах або цитоплазмі, пізніше встановлений його тропізм і до Т-лімфоцитів.

В останні роки отримані дані про участь вірусу герпесу 8-го типу (HHV-8) у патогенезі саркоми Капоші, яка посідає перше місце серед злویкісних пухлин (до 40-60%), що вражають хворих на ВІЛ-інфекцією. У зв'язку з цим, рекомендовано саркому Капоші зараховувати до вірусних уражень (табл.1)

### Характеристика герпесвірусів людини

Герпесвіруси людини	Позначення	Основні захворювання, асоційовані за даним типом герпесвірусів
Вірус простого герпесу 1-го типу	ВПГ – 1 або HSV – 1	Лабіальний герпес. Герпес шкіри та слизових оболонок. Офтальмогерпес. Генітальний герпес. Герпетичні енцефаліти. Герпетичні пневмонії
Вірус простого герпесу 2-го типу	ВПГ – 2 або HSV – 2	Генітальний герпес. Неонатальний герпес
Вірус (Варицела-Зостер) оперізувального лишая	ВВВ- ОГ або ВГЛ - 3 VZV або HHV- 3	Вітряна віспа. Оперізувальний герпес
Вірус (Епштейна – Бара)	ВЕБ або ВГЛ - 4 EBV або HHV- 4	Інфекційний мононуклеоз. Нозофарингеальна карцинома Лімфома Беркіта.
Цитомегаловірус	ЦММ або ВГЛ - 5 CMV або HHV - 5	Вродженні ураження ЦНС. Ретинопатії. Пневмопатії. Гепатити.
Вірус герпесу людини 6 і 7 типів	ВГЛ - 6 або HHV- 6 ВГЛ - 7 або HHV-7	Лімфотропні віруси. Вірогідний етіологічний зв'язок ВГЛ – 6 з непередбачуваною екзантемою, а ВГЛ – 7 – з синдромом хронічної втоми.
Вірус герпесу людини 8 типу	ВГЛ - 8 або HHV- 8	Саркома Капоші у ВІЛ – серонегативних людей. Саркома Капоші, асоційована з ВІЛ – інфекцією й СНІДом

Розмір віріону герпесвірусів коливається від 100 до 300 нм. Різні представники ГВ мають ряд загальних особливостей будови віріонів. Для них характерна сферична форма і наявність 4 структурних компонентів: серцевини, капсиду, внутрішньої оболонки (tegument), зовнішньої оболонки (envelope). Серцевина містить лінійну дволанцюгову вірусну ДНК, молекулярна маса якої варіює від 80 - 100 x 10<sup>6</sup> дальтон (вірус простого герпесу) до 145 x 10<sup>6</sup> дальтон (цитомегаловірус людини). У складі



віріонів виявлено більше 30 білків (глікопротеїдів), сім з яких (gB, gC, gD, gE, gF, gG і gX) знаходяться на поверхні і викликають утворення віруснейтралізуючих антитіл. Шість глікопротеїдів входять до складу капсида. Багато десятків білків, у тому числі тимідинкіназа, є неструктурними і утворюються в ході життєвого циклу вірусу. Серед інших білків, характерних для ГВ, слід назвати ДНК-полімеразу - білок, пов'язаний з ДНК. Проникнення ГВ у клітину хазяїна є складним багатоступінчастим процесом, який включає в себе прикріплення віріонів до клітинних рецепторів, ендоцитоз і злиття мембран віріонів та клітини. У результаті цього капсид звільняється від білків зовнішньої оболонки, а комплекс ДНК-білок вірусу проникає в ядро. Віріонна ДНК виходить в нуклеоплазму і тут транскрибується клітинною РНК-полімеразою. Розрізняють надранню, ранню та пізню транскрипції. У результаті відбувається ряд послідовних процесів: процесинг м-РНК, синтез продуктів, які кодується, частковий зворотній транспорт їх в ядро, реплікація ДНК і формування дочірніх молекул. Утворені в ядрах клітин незрілі капсиди шляхом брунькування проникають через ядерну мембрану в цитоплазму, а в цистернах ендоплазматичного ретикулуму закінчується формування зрілих капсидів і зовнішньої оболонки вірусів з наступним транспортом до поверхні та виходом їх з клітини.

Синтез вірусних білків, починається через 2 години після зараження, і максимальна їх кількість накопичується приблизно через 8 годин. Інфекційні віріони з'являються через 10 годин і досягають найвищих титрів через 15 годин. При цьому істотно пригнічується синтез власних білків клітини. В реплікації вірусної ДНК основну роль відіграють білковосинтетичні структури клітинної ДНК. Разом з тим у її здійсненні важливе значення мають вірусні гени та їхні продукти синтезу.

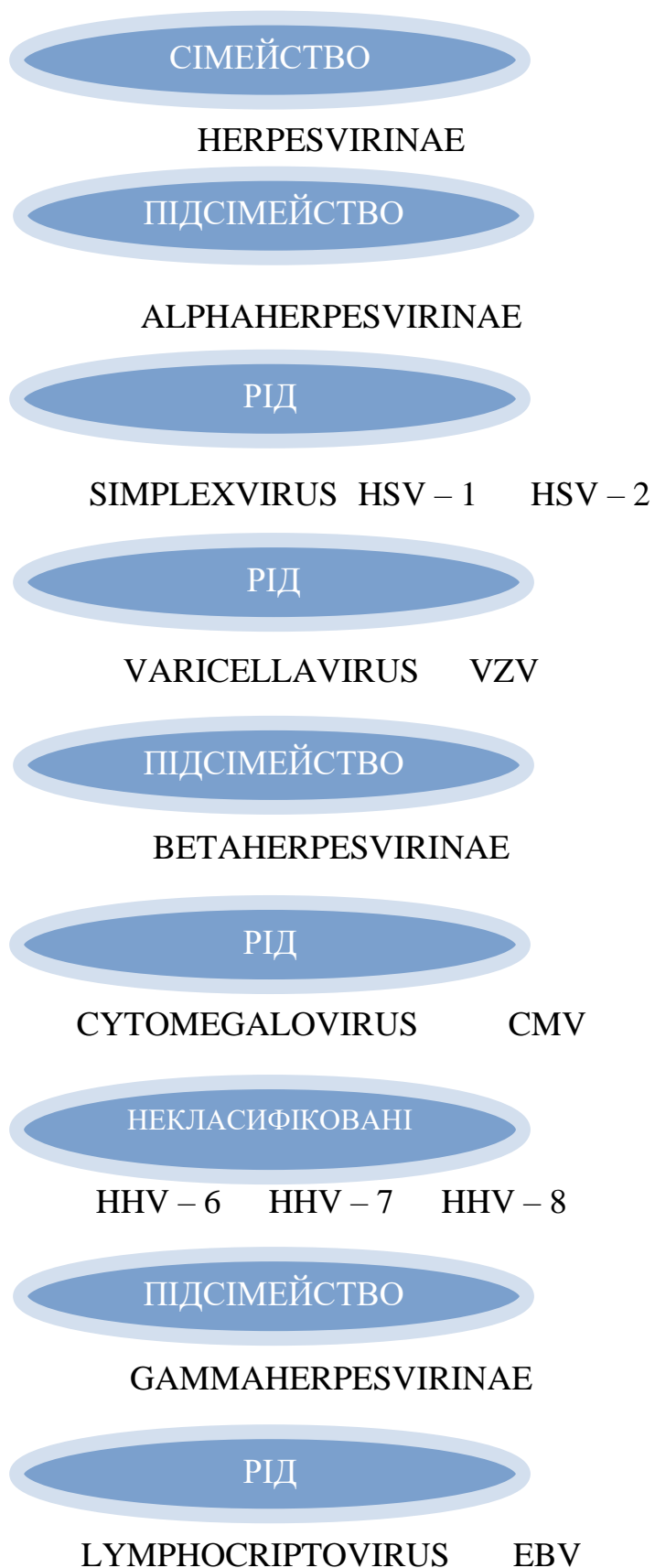
Вірусна ДНК, яка складається з 80 генів, поділяється на підгрупи генів:  $\alpha$ ,  $b$ ,  $g$ . Експресія цих груп генів і відповідно синтез кодованих ними білків схильні до каскадної регуляції.  $\alpha$ -гени - перша група генів, які транскрибуються РНК-полімеразою і не вимагають для транскрипції присутності синтезованих *de novo* білків. В даний час картований ряд  $\alpha$ -генів, вивчені властивості кодованих білків герпесвірусів. Так, наприклад,  $\alpha$ -білок ICP бере участь у встановленні латентного стану ВПГ-1 і його реактивації, а білок ICP-4 необхідний для експресії другої групи - генів- $b$ . Продукти  $b$ -генів - це вірусспецифічна ДНК-полімераза і тимідинкіназа, необхідні для біосинтезу ДНК ГВ. Інші  $b$ -білки вимикають експресії генів клітини-хазяїна і  $\alpha$ -генів ГВ та ініціюють роботу третьої групи - генів -  $g$ .

Білки, які кодується групою  $g$ -генів, є структурними поліпептидами віріона і в основному представлені мембранними глікопротеїнами А, В, С, D, Е, F, G, які відіграють важливу роль в імунопатогенезі ГВ. У дослідженнях Norrild В. продемонстрована їх важлива роль у процесі проникнення ВПГ в клітину хазяїна. Наприклад, глікопротеїн D (gD) несе групо- і типоспецифічні антигенні детермінанти, будучи найбільш антигеннезначущим білком. У відповідь на імунізацію gD утворюються специфічні антитіла, які відрізняються високою афінністю та виконують основну роль у нейтралізації ВПГ. Другий білок - gC функціонує, як рецептор для C<sub>3</sub>-фракції комплементу, блокуючи альтернативний і класичний шляхи активації комплементу та перешкоджаючи лізису інфікованої ГВ клітини. Деякі дослідники вважають, що gC ВПГ-1 відіграє головну роль у адсорбції вірусу на клітині-мішені, а також у інфекційності вірусу. Глікопротеїн Е здатний зв'язувати

Fc-фрагмент імуноглобулінів класу G (IgG) та перешкоджає здійсненню антитілозалежного лізису клітини-мішені.

Таким чином, глікопротеїди ВПГ експресуються в інфікованих вірусом клітинах (у тому числі і клітинах імунної системи), призводячи до зміни їх фенотипічних властивостей, тобто до трансформації. Трансформація клітин викликає розвиток певних імунопатологічних реакцій, спрямованих проти власного організму і є одним з механізмів вірусіндукованої імуносупресії. Тому ГВ можуть призводити до розвитку первинного імунодефіциту, але найбільш важкі клінічні форми ГВІ спостерігаються у осіб з імунодефіцитними станами, обумовленими іншими причинами, в тому числі ВІЛ-інфекцією (Ісаков В. А., Сафронова М. М., 1997).

## Класифікація герпесвірусів



## 2. ЕІОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ

Збудники герпетичної інфекції - Herpes simplex virus type 1 та 2 (HSV-1, HSV-2 або ВПГ-1, ВПГ-2) відносяться до роду Simplexvirus, під родини Alphaherpesvirinae, родині Herpesviridae (таб. 2). За антигеною структурою віруси простого герпесу поділяються на два типи. Їх геноми на 50% гомологічні.

ВПГ-1 частіше обумовлює ураження респіраторних органів і шкіри, а ВПГ-2 - розвиток генітального герпесу та генералізованої інфекції у новонароджених, хоча останнім часом вже встановлена можливість розвитку генітального герпесу, викликаного ВПГ-1.

ВПГ характеризуються коротким циклом реплікації, розвитком латентної інфекції у сенсорних гангліях, здібністю до ефективного руйнування інфікованих клітин. Вони мають лінійну дволанцюгову ДНК, упаковану в капсид, який складається з 162 капсомерів. Діаметр капсида становить 100 - 110 нм. Навколо капсиду знаходиться зона, непробивна для променів електронного мікроскопа, яка має назву тегумент, а весь вірус вкритий глікопротеїновою оболонкою. Діаметр зрілої вірусної частки складає від 120 до 320 нм.

Вірус має 30-35 структурних білків. Основні поверхневі глікопротеїди представлені білками gB, gC, gD, gE, gG. Капсид складається, принаймні, з шести поліпептидів, функції та розташування інших білків не розшифровані.

Глікопротеїни вірусу відповідальні за прикріплення й проникнення вірусної частки усередину клітини, а також за індукцію утворення віруснейтралізуючих антитіл. ВПГ - термолабільний, він інактивується при 50-52°C протягом 30 хвилин, при 37°C - протягом 10 годин. Стійкість до дії високої температури прямо пов'язана з рН середовищем. Віруси найбільш термолабільні при значеннях рН 6,5-6,9, вони тривалий час можуть зберігатися при низьких температурах, особливо при мінус 70°C, чутливі до спиртів та інших органічних розчинників.

Джерелом зараження є люди, інфіковані ВПГ, незалежно від того, протікає у них інфекція безсимптомно чи маніфестно. У залежності від локалізації ураження вірус виявляють у інфікованої людини в секретах носоглоткового слизу, слізній рідині, вмісті везикул, ерозій, виразок, менструальній крові, вагінальному та цервікальному секретах, навколоплідних водах, спермі.

У період вірусемії ВПГ циркулює в крові та виділяється з сечею. Найбільша концентрація вірусу визначається при маніфестних формах інфекції. При її безсимптомному перебізі збудник може бути присутнім в біологічному матеріалі, але в менших концентраціях. Так, наприклад, у 5% дорослих людей, які не мають клінічної симптоматики, ВПГ можна виявити в носоглотці.

Зараження сприйнятливої людини відбувається при безпосередньому контакті з джерелом інфекції (повітряно-крапельній, орально-оральний, сексуально-трансмисивний шляхи) або опосередковано - через контамінований вірусом посуд, рушники, зубні щітки, іграшки тощо (табл. 3). Окрім того, інфекція може передаватися вертикально - від матері до плоду.

Простий герпес є однією з найбільш поширених інфекцій, яка передається статевим шляхом.

Передача ВПГ від матері до плоду відбувається різними шляхами. Найчастіше плід інфікується інтранатально під час проходження плоду по родових шляхах, у

випадку коли жінка страждає на генітальний герпес і, особливо, якщо до моменту пологів у матері є клінічні прояви інфекції. При цьому вхідними воротами для вірусу стає носоглотка, шкіра, кон'юнктива ока плоду. Ризик зараження плоду під час пологів при наявності у матері генітального герпесу складає близько 40%.

Слід зазначити, що лише у 1/3 жінок, які страждають на генітальний герпес, він супроводжується везикулярним висипом. У решти жінок має місце безсимптомна або малосимптомна інфекція, яка може стати серйозною загрозою для плоду та новонародженої дитини (Ивановская Т. Е. та ін.1989; Земсков А.М. та ін.1997). При генітальному герпесі у жінок вірус проникає в порожнину матки висхідним шляхом через цервікальний канал з наступним інфікуванням посліду та плоду. Нарешті, плід може бути заражений і трансплацентарно, у період вірусемії вагітної жінки, яка страждає будь-якою формою простого герпеса, в тому числі й лабіальним герпесом за умови, що інфекція, викликана тим самим штамом ВПГ, до якого в її організмі відсутні протективні антитіла (тобто має місце первинна інфекція). При будь-якому варіанті інфікування виникають різні види патології плоду і вагітності. Так, до зараження плоду нерідко інфікуються плодові оболонки, а це призводить до передчасного переривання вагітності. Слід зазначити, що генітальний герпес може бути причиною звичайного невиношування вагітності.

Інфікування на ранніх термінах вагітності небезпечно у зв'язку з можливою антенатальною загибелі плоду і формуванням вад розвитку дитини. При зараженні плоду в пізні терміни вагітності у новонароджених можливі різні варіанти перебігу ГВІ - від народження дитини з безсимптомною інфекцією, до важкого перебігу хвороби навіть з летальним результатом. Необхідно також пам'ятати про те, що можливе постнатальне інфікування дітей ВПГ не тільки від матері, але й від медичного персоналу.

Аспіраційний (аерогенний) механізм зараження реалізується повітряно-крапельним шляхом.

Крім природних шляхів передачі, ВПГ, так як і віруси гепатитів В, С, D та ВІЛ, може бути переданий парентерально, тому і при первинній інфекції, і при рецидивах простого герпесу має місце вірусемія. Фактором передачі інфекції можуть бути консервована кров, трансплантати органів, тканин, сперма (при штучному заплідненні). Але на відміну від вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції, вірусемія при простому герпесі зазвичай короткочасна, оскільки парентеральний шлях зараження зустрічається рідко. У медичних установах можливе зараження при використанні контамінованого вірусами інструментарію, який застосовується в гінекологічній, стоматологічній, отоларінгологічній, офтальмологічній, дерматологічній практиці.

Велика частина людей (майже 80%) заражаються ВПГ-1 у віці до 5 років, причому люди з високим соціально-економічним рівнем життя інфікуються, як правило, в більш пізній період життя, а частина дорослих назавжди залишається неінфікованими.

Зараження ВПГ-2, якщо виключити випадки передачі інфекції від матері до плоду або до новонародженого, зазвичай пов'язане з початком статевого життя.

### 3. ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Вивчення патогенезу вірусних інфекцій, у тому числі і герпесу, показало, що виникають різні форми взаємодії вірусу з організмом господаря в залежності від тривалості перебування збудника в останньому. По-перше, у зв'язку з нетривалою присутністю вірусу в організмі інфекційний процес може протікати у гострій (короткий інкубаційний період з подальшим розвитком характерних симптомів), або в інпаарантній (безсимптомній) формі. Другий тип взаємодії обумовлений тривалою персистенцією вірусу в організмі та проявляється трьома основними формами інфекції: латентною (безсимптомна персистенція збудника, при якій порушується повний цикл репродукції вірусу і він знаходиться в клітинах господаря у вигляді субвірусних структур; вважають, що може відбуватися репродукція зрілого вірусу, з виділенням його у зовнішнє середовище), або хронічної (персистенція вірусу маніфестується клінічною симптоматикою захворювання протягом тривалого часу).

Можливий розвиток повільної вірусної інфекції, яка характеризується тривалим (місяці, роки) інкубаційним періодом з подальшим повільним проградієнтним перебігом, з розвитком важких клінічних симптомів та загибеллю хворого. При цьому необхідно мати на увазі, що форми з короткочасним і тривалим (персистенція) перебуванням вірусу в організмі нерідко тісно пов'язані між собою – одна форма інфекції переходить в іншу (Зуєв В. А., 1988).

Репродукція герпесвірусів в чутливих клітинах - складний процес, що протікає за участю багатьох віріонних, клітинних, вірусіндукованих і вірусомодифікованих ензимів.

На поверхні віріона презентовано 11 білків, 10 з яких глікозовані (gB - gM). Глікопротеїни gB, gD і gE взаємодіють з молекулами рецепторів на зовнішній мембрані клітин-мішеней. Після злиття вірусної і клітинної мембран в цитоплазму вивільняються білки тегумента, що містяться між зовнішньою вірусною оболонкою і капсидом. Один з них, VHS, пригнічує трансляцію клітинних білків, інший,  $\alpha$  - TNF, проникає в ядро і ініціює транскрипцію ранніх  $\alpha$  - генів ВПГ.

Капсиди транспортуються до ядерних пор, де вірусна ДНК (в-ДНК) вивільняється з капсидів, проникає в ядро і замикається в кільце. Білки - продукти трансляції  $\alpha$  - генів ГВ, вони проникають назад у ядро та індують синтез білків  $\beta$ -генів (вірусспецифічна ДНК-полімераза та тимідинкіназа, що необхідні для біосинтезу ДНК ВПГ). На цій стадії хроматин деградує і розподіляється уздовж внутрішньої поверхні ядерної мембрани. Ядерця розпадаються:  $\gamma$ -цикл реплікації призводить до синтезу структурних білків віріонів (відіграють важливу роль в імунопатогенезі ГІ) та до утворення порожніх капсидів, в які упаковується в-ДНК. Такі капсиди покриваються рецепторним білком. Вірусні глікопротеїни і білки тегумента накопичуються в клітині та утворюють "випинання" на клітинних мембранах. Капсиди, що містять ДНК і додаткові білки, прикріплюються до "випинань" і вкриваються оболонкою. Віріони, що сформувалися, акумулюються в ендоплазматичному ретикулумі і транспортуються в позаклітинний простір (Muggeridge M. I., 1990).

Основними етапами розвитку герпетичної інфекції є: первинна інфекція шкіри і слизових оболонок, «колонізація» і гостра інфекція гангліїв з подальшим встановленням латентності, коли тільки вірусна ДНК, яка знаходиться в ядрах

нейронів, свідчить про наявність інфекції. По закінченні гострої фази інфекції, вільний вірус простого герпесу більше не виявляється в чутливому ганглії. Механізми, що визначають перехід з гострої фази інфекції, коли вірус не вдається виявити в гомогенатах ганглія, поки-що не з'ясовані. Цей перехід паралельний розвитку імунних чинників: імунна реакція господаря зменшує розмноження вірусу в шкірі, знімає сигнал і клітини ганглія стають непермісивними тобто встановлюється латентна інфекція.

Виявлення вірусу герпесу в гангліях людей, які перенесли у минулому інфікування ВПГ, говорить про реактивацію інфекції, яка може протікати як безсимптомно, так і з ураженнями шкіри та слизових оболонок.

У людей безсимптомний перебіг, так само як і клінічно виражений рецидив, спостерігається після мікронейрохірургічного втручання на трійчастому нерві. Реактивація ВПГ часто зустрічається також у осіб, що одержують імунодепресанти (такі як циклофосфамід), наприклад, після трансплантації органів або після УФ-опромінення. Активізуючий ефект пов'язаний з порушенням утворення в клітині циклоаденозинмонофосфату(цАМФ). У інфікованій ВПГ клітині різко знижується кількість цАМФ. Порушення рівноваги між клітиною та ВПГ під впливом провокуючих чинників призводить до посилення реплікації вірусу, що клінічно проявляється загостренням хвороби. Потім між вірусом і клітиною встановлюється нова рівновага, і утворення активного ВПГ припиняється до тих пір, поки який-небудь провокуючий фактор знову не порушить цей баланс (Ярославський В. К. та інші, 1996).

Відомі дві альтернативні теорії, запропоновані для пояснення механізмів персистенції простого герпесу, які допускають розвиток рецидивів на основі сталого або динамічного стану вірусу. Згідно *статичної гіпотези*, вірус герпесу знаходиться у клітинах паравертебрального сенсорного ганглія в інтегрованому або вільному непродуктивному стані. Під впливом «пускового фактора» вірус активується і переміщується з ганглія по аксону периферичного нерва до епітеліальної клітини, де реплікується. Відомо, що цьому багато в чому сприяє чутливість клітин та послаблення імунологічного контролю організму.

*Динамічна гіпотеза* передбачає постійну реплікацію і викид із ганглія невеликої кількості вірусу герпесу. Потривляючи по нервових закінченнях до шкіри, ВПГ спричиняє утворення в ній мікрофокусів інфекції, стримуваних механізмами захисту, які попереджають рецидиви або послабляють їх прояви. На розвиток рецидивів впливає стан місцевого імунітету, пригнічення якого сприяє активній реплікації потрапившого до шкіри вірусу.

Первинне інфікування ВПГ викликає латентну інфекцію спінальних та церебральних гангліїв. До нервових гангліїв вірус потрапляє з вхідних воріт інфекції ендоневрально, периневрально, інтрааксонально або по шванівським клітинам. Крім нейрогенного шляху розповсюдження герпетичної інфекції, велике значення має гематогенний шлях її поширення в результаті вираженого еритропізму ВПГ, унаслідок чого відбувається зараження нових клітин. Окрім того, ВПГ тісно взаємодіє з лейкоцитами і навіть тромбоцитами. При цьому спостерігаються суворі ушкодження хромосом та великі скупчення антигена ВПГ у лейкоцитах. Встановлення латентної інфекції пов'язане зі структурними змінами у вірусному геномі. Це принципово важливе положення було доведено методами рестрикційного

аналіза та блот-гібридизації міченими  $^{32}\text{P}$  вірусними ДНК під час порівняння віріонної ДНК еталонного ВПГ-1. Важливу роль у патогенезі герпетичної інфекції має виведення ВПГ зі слиною, сечею, калом. Явище вірусурії встановлене ще в 1937 році Зільбером Л.А.

*Патогенез цитомегаловірусної інфекції* цілком не з'ясований. Джерелом інфекції є людина, яка може інфікуватися ЦМВ у різні періоди життя. Показано, що ЦМВ вражає клітини різних органів і систем, тривало перситує в організмі та періодично виділяється в зовнішнє середовище. Механізм розвитку ЦМВІ залежить від багатьох чинників, зокрема, мають значення шляхи зараження, індивідуальні (генетичні) особливості макроорганізму, стан імунної системи в момент інфікування. Інфекційний процес при ЦМВІ реалізується у вигляді або безсимптомної латентності, або клінічно маніфестними локалізованими чи генералізованими формами.

Вхідними воротами для ЦМВ у ante- чи інтранатальному періоді, можуть бути пошкодження плаценти, плодових оболонок та зовнішніх покривів плоду, дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту. Останні два шляхи проникнення вірусу спостерігаються і у постнатальному періоді. Відомо, що у вагітних з латентною інфекцією плід уражається далеко незавжди. Для інфікування плоду необхідно загострення захворювання у матері з розвитком вірусемії. Ймовірність ураження дитини буде значно вищою при первинному інфікуванні матері під час вагітності. У фазу вірусемії при відсутності антитіл у матері (отже, і у плоду) передача вірусу від матері до плоду здійснюється набагато легше, ніж у раніше імунізованому організмі (до настання вагітності) інфікованої жінки.

Як зазначено вище, вхідними воротами ЦМВІ у дітей та дорослих можуть бути верхні дихальні шляхи, також допускається можливість аліментарного інфікування. Вірус має виражений тропізм до тканин слинних залоз; при локалізованій формі він виявляється переважно лише у тканинах слинних залоз. Прониклий в кров ЦМВ репродукується в лейкоцитах і в клітинах моноцитарно-макрофагальної системи (ММС) або перситує в лімфоїдних органах.

У відповідь на потрапляння ЦМВ починається імунна перебудова макроорганізму. Перехід латентної ЦМВІ у клінічно виражені форми зазвичай провокується будь-якими патогенетичними «послаблюючими» організм чинниками, наприклад, застосуванням кортикостероїдів, інтеркурентними захворюваннями, призначенням цитостатиків та інших імунодепресантів. Під час розвитку вродженої або набутої імунодепресії, яка супроводжується різким пригніченням функцій натуральних (природних) кілерів (НК-клітин), віруси виходять у рідини організму і розносяться струмом крові у різні органи та системи. Віріони ЦМВ адсорбуються на клітинних мембранах та проникають у цитоплазму шляхом піноцитозу або віропексісу, індукуючи цитомегалічний метаморфоз клітин.

Особливо високою чутливістю до ЦМВ, як зазначалося раніше, мають клітини епітелія дрібних протоків слинних залоз, переважно привушних. ЦМВ, тісно пов'язаний з кров'ю (з лімфоцитами, моноцитами), він не тільки гарно захищений від впливу циркулюючих противірусних антитіл, але і здатний до подальшої репродукції. Попередня інтерстиціальна інфільтрація ініціює проліферативну активність епітелія, в процесі якої, можливо, і відбувається цитомегалічний метаморфоз клітин.



У зв'язку з цим слід згадати гіпотезу, висловлену А. П. Самохіним у 1987 році, відповідно до якої інфікування епітелія слинних протоків відбувається в процесі трансепітеліальної міграції лімфоцитів і гістіоцитів. Можливо, цитомегалічне перетворення проліферуючих клітин епітелія здійснюється в умовах асиміляції ними інфікованих продуктів лімфоцитарного розпаду чи аутолізу, який виникає навколо потрапивших в епітелій сенсібілізованих Т-лімфоцитів. Р. П. П'янов у 1968 році виявив у мозку тварин гігантські цитомегалічні клітини з ядрами фагоцитованих ними клітин. Такого роду знахідки підтверджують дану гіпотезу.

В останні роки з'явилися переконливі докази на користь того, що при хронічних вірусних інфекціях може формуватися довічна імуносупресія. Це, в першу чергу, відноситься до хворих на СНІД, які в більшості випадків гинуть від вторинних інфекцій, що розвиваються на тлі ВІЛ-індукованого імунологічного дефекту. Мабудь, кількість вірусів, що викликають тривалу імуносупресію, буде збільшуватись за рахунок збудників, які мають здатність тривалий час персистувати в клітинах імунної системи. Повною мірою усе вище вказане стосується і вірусів простого герпесу, і цитомегаловірусів. Імунопатологічні реакції при ЦМВІ вельми різноманітні. Багато у чому вони визначають перебіг і кінцевий результат інфекції.

При *оперізувальному герпесі (ВВВ-ОГ)* інфікування реалізується повітряно-крапельним шляхом. Проникнення вірусу здійснюється шляхом його прикріплення до рецепторів плазматичної мембрани клітин господаря. В результаті злиття з мембраною клітини вірусу ВВВ-ОГ, його оболонка і вбудовані в неї білки стають частиною клітинної мембрани, а капсид, що містить генетичний матеріал, звільняється і проникає в цитоплазму, а потім переміщується в ядро. За хвилину у клітину проникає близько 3000 вірусних частинок.

Вірусна ДНК транскрибується в ядрі, а трансляція інформаційних РНК, які утворюються з транскриптів, відбувається в цитоплазмі. Реплікація вірусної ДНК здійснюється в ядрі, після чого вона з'єднується з незрілими нуклеокапсидами. Здатність вірусу інфікувати клітини розвивається по мірі набування капсидами оболонки в результаті брунькування через внутрішні ламели ядерної мембрани. Вихід вірусних часток здійснюється шляхом їх транспорту до поверхні клітини через модифікований ендоплазматичний ретикулум.

Розмноження вірусів простого та оперізувального герпеса відбувається в поліморфноядерних лейкоцитах і моноцитах, що забезпечує їм захист від факторів гуморального імунітета та створює реальні передумови для подальшої дисемінації (Баринський І. Ф. та ін, 1986). Вірус ВВВ-ОГ (VZV) знаходиться також і в еритроцитах, через що в них утворюються включення.

Макрофаги периферичної крові, печінки, селезінки, синусів кісткового мозку, лімфовузлів, плевральних і перитонеальних порожнин, сполучної тканини, респіраторного тракту здатні, на думку ряда авторів, поглинати як вільні вірусні частки, так і частки, пов'язані з клітинами крові, однак при цьому повністю елімінувати ВВВ - ОГ вони не завжди здатні. Це створює умови для персистенції ВВВ – ОГ в організмі хазяїна (Коломієць О. Г. та ін., 1992). Встановлено, що більше половини випадків захворювання ВВВ - ОЛ припадає на пацієнтів старших за 39 років. Також відомо, що реакції гуморального імунітету не є визначальними у боротьбі з рецидивами ВВВ - ОГ і лише частково захищають від екзогенного вірусу.

Ризик реактивації ВВВ - ОГ різко зростає у осіб із захворюваннями, які супроводжуються розвитком імунодефіцитів різного генезу.

Таблиця 3

**Характеристика деяких герпесвірусних інфекцій**

Інфекція		ЦМВ	Вірус ВПГ-1	Вірус ВПГ-2	ЕБВ
Ознаки					
Збудник		Герпес вірус V типу	Герпес-вірус I типу	Герпес вірус II типу	Зостер-вірус IV типу
Інфекційний початок		ДНК	теж	теж	теж
Патогенність		абсолютна	теж	теж	теж
Локалізація		внутріклітинн	теж	теж	теж
Сприйнятливність		загальна	теж	теж	тоже
Інфікованість		60-100%	50-10%	80-90%	80-100%
Носійство		довічне	теж	теж	довічно
Терміни інфікування		Внутрішньо утробний постнатальний	теж	теж	з народження до 3 років
Механізм і шляхи зараження	Фекально - оральний	+	-	-	-
	Повітряно - крапельний	+	+	+	-
	Контактно- побутовий	+	+	+	-
	Статевий	+	+	+	+
	Парентеральний	+	-	-	-
	Через грудне молоко	+	+	+	+
Тропізм (Ураження клітин імунної системи, дерматонейротропність, епітеліотропність)		Лімфоцити, моноцити, поліморфно- ядерні лейкоцити	Дермато-нейротропність. Лімфоцити, моноцити, нервові клітини регіонарних гангліїв чутливих нервів	Дермато-нейротропність. Клітини епітеліального походження	В-лімфоцити. Епітелій ротоглотки, протоків слинних залоз.

<b>Інфекція</b> <b>Ознаки</b>	<b>ЦМВ</b>	<b>Вірус</b> <b>ВПГ- 1</b>	<b>Вірус</b> <b>ВПГ- 2</b>	<b>ЕБВ</b>
Клініка при первинному інфікуванні	у 95% безсимптомна	у 80-90% без- симптомна	у 80-90% без- симптомна	Інтоксика- ційний синдром, гепатоліе- нальний синдром, ангіна
Здатність вислизати від механізмів захисту	так	так	так	так
Елімінація	ні	ні	ні	ні
Розвиток активного імунітету	ні	ні	ні	ні
Перебіг хвороби	рецидивуючий	теж	теж	теж
Активація на тлі інших інфекцій	так, але не в 100% випадків	теж	теж	так
Вплив на імунну систему	призводить до вторинного імунодефіциту	теж	теж	теж

### 3.1. Патогенез простого герпесу

Воротами інфекції є шкіра або слизові оболонки. Після інфікування реплікація вірусу починається у клітинах епідермісу шкіри та в епітелії СО. Незалежно від наявності місцевих клінічних проявів захворювання, реплікація вірусу відбувається в об'ємі, достатньому для потрапляння вірусу в чутливі або вегетативні нервові закінчення. Вважається, що вірус чи його нуклеокапсид розповсюджується по аксонах до тіла нервової клітини в ганглії. Час, необхідний для поширення інфекції від вхідних воріт до нервових вузлів, невідомий.

Під час першої фази інфекційного процесу розмноження вірусів відбувається в нервових гангліях та навколишніх тканинах. Потім по еферентних шляхах, представлених периферичними чутливими нервовими закінченнями, активний вірус мігрує, призводячи до дисемінованої шкірної інфекції. Поширення вірусів відбувається по периферичним чутливим нервам, що пояснює факт залучення нових поверхонь шкіри та СО, а також появу нових елементів висипання, які знаходяться на значній відстані від ділянок первинної локалізації везикул.

Це явище характерне як для осіб з первинним генітальним герпесом, так і для хворих орально-лабіальним герпесом. У подібних випадках вірус можна виділити з нервової тканини, що знаходиться досить далеко від нейронів, які іннервують місце інвазії вірусу в організм. Проникнення вірусу в навколишні тканини обумовлює розповсюдження його по усіх слизових оболонках.

Вірусемія є важливою ланкою патогенезу простого герпесу. Вірус циркулює в крові, переважно у складі її формених елементів. Імовірно, вірус не тільки механічно переміщується з клітинами крові, але й змінює їх. Так, виявлені зміни хромосомного апарату лімфоцитів та їх функціональної активності, що може спричинити імуносупресію. У результаті вірусемії ВПГ потрапляє в різні органи та тканини, але особливий тропізм він має лише до клітин нервових гангліїв. Не виключено проникнення вірусу в нервові ганглії через нервові закінчення та аксони. При нормальній імунній відповіді вірус елімінує з органів і тканин, за винятком паравертебральних сенсорних гангліїв, де він зберігається в латентному стані протягом усього життя господаря.

Поверхневі глікопротеїни ВПГ індукують утворення антитіл: при первинній інфекції - класу JgM, а через 1-3 тижні їх змінюють антитіла класу JgG. Антитіла до ВПГ не захищають організм від інфікування організму вдруге та від рецидивів, але значною мірою попереджають трансплацентарну передачу збудника від матері до плоду.

*Пусковими механізмами рецидивів простого герпесу*, які можуть посилювати існуючі у хворих імунодефіцитні стани, є переохолодження, гострі респіраторні інфекції, загострення хронічних інфекцій, стреси, операції, надмірна інсоляція, порушення харчування, менструації тощо. При дефектах імунної системи, особливо Т-клітинної ланки, макрофагів, зниження продукції інтерферону, починається активна реплікація вірусу.

Віруси по аксонах виходять із нервових гангліїв, вражаючи ділянки шкіри і слизових оболонок, які іннервовані відповідним нейроном.

Знову відбувається ураження клітин, репродукція вірусу, вірусемія та локалізація вірусу в тих самих нервових гангліях із переходом в неактивний (низькореплікативний) стан.

У міру прогресування імуносупресії активація вірусу стає більш частою, в процес втягаються нові ганглії, змінюється локалізація і збільшується кількість ділянок ураження шкіри та слизових оболонок.

Встановлено, що реплікативна інфекція може теж викликати апоптоз активованих CD4+ Т-лімфоцитів в культурі клітин та, цілком імовірно, що лімфопенія *in vivo* має той самий механізм. При важкому формі імунодефіцита уражаються: головний мозок, легені, печінка; процес приймає генералізований характер. Це безпосередньо спостерігається при ВІЛ-інфекції, під час терапії імунодепресантами, променевої терапії.

Слід зазначити, що при проникненні вірусу в шкіру і слизові оболонки (первинна інфекція або рецидив) не завжди виникають характерні везикулярні висипання; місцеві зміни можуть бути взагалі відсутні. Однак ВПГ при цьому знаходиться в різних тканинах, потрапляє в кров і виділяється у зовнішнє середовище зі слиною, слізною рідиною, вагінальним секретом або спермою.

Таким чином, інфекція протікає з періодами рецидивів та ремісій, тривалість яких, залежить від стану імунної системи людини, вірулентності штаму вірусу та його взаємодії з іншими вірусами, особливо із сімейства герпесвірусів. Особливого значення набуває простий герпес у осіб, інфікованих ВІЛ. Встановлено, що ВПГ, потрапляючи в геном клітини, ураженої ВІЛ, активує його, сприяючи реплікації останнього. Це дозволяє вважати ВПГ кофактором прогресування ВІЛ-інфекції.

ВПГ викликає різні клінічні форми хвороби, які визначаються як вхідними воротами інфекції (слизові оболонки та шкірні покриви), так і станом імунної системи. Найчастіше хвороба обмежується вхідними воротами та нервовою тканиною, яка іннервує місце інокуляції. При зниженні активності захисних механізмів організму інфекція набуває рецидивуючий характер. Реактивація герпетичної інфекції спостерігається у хворих на СНІД, у онкологічних хворих, у реципієнтів під час трансплантації органів, які отримують цитостатики.

### 3.2. Реакція цитокінів на вірусну інфекцію

Ранні цитокініві реакції (РЦР) на вірусні інфекції є основою природного імунітету (Єршов Ф. І., Кисельов О. І., 2005). Вироблення інтерферонів (ІФН) відразу після інфікування клітин – це класичний приклад РЦР. Початок внутрішньоклітинної репродукції вірусів супроводжується не тільки утворенням ІФН, але й наступним руйнуванням вірусних геномних РНК і м-РНК, пов'язаних з дією 2'-5'-олігоаденілсинтетази, що призводить до активації ендонуклеази (RNA-аза L). Активована протейніназа фосфорилує  $\alpha$ -субодиницю фактора ініціації трансляції elf-2, після чого блокується синтез вірусних білків. Внаслідок чого відбувається придушення репродукції широкого спектра ДНК- та РНК-утримуючих вірусів у результаті прямої внутрішньоклітинної антивірусної дії. РЦР розвиваються послідовно з урахуванням етапів вірусного інфікування клітин.

*РЦР на 1-ому етапі вірусного інфікування.*  $\alpha/\beta$ -ІФН (ІФН 1-го типу) активують природні кілери (НК-клітини) та цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ). Завдяки чому на 1-му етапі вірусного інфікування локально (у вхідних воротах інфекції) відбуваються взаємозалежні події:

- внутрішньоклітинне інгібування ІФН-репродукції вірусів;
- видалення за допомогою НК-клітин та ЦТЛ інфікованого матеріалу;
- захист незаражених клітин знову синтезованим ІФН.

*РЦР на 2-м етапі вірусного інфікування.* У більшості випадків буває досить цих місцевих реакцій для запобігання подальшого розвитку інфекції (Аріненко Р.Ю. та ін., 1997). Однак при масивному вірусному зараженні, зниженій імунобіологічній резистентності організму, ІФН-дефіциті, а також дії інших несприятливих факторів (екологія, стреси, хронічні захворювання та ін.) розвивається гостра або хронічна інфекція, яка супроводжується продукцією каскаду ранніх цитокінів, активацією CD4+ й CD8+ Т-лімфоцитів з наступним розвитком Т- і В-опосередкованої імунної відповіді. При чому крім  $\alpha/\beta$ -ІФН синтезуються й інші ранні цитокіни - ФНП і  $\gamma$ -ІФН (ІФН 2-го типу), утворюються ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-18, а також трансформуючий фактор росту (ТФР). При можливій варіабельності РЦР з урахуванням виду віруса незмінно синтезуються  $\alpha/\beta$ -ІФН, що розглядається як характерна ознака вірусного інфікування (Cocks B. G. et al. 1995).

Слід зазначити, що  $\alpha/\beta$ -ІФН дають цілий ряд так званих непротивірусних ефектів: лейкопенію, лімфаденопатію, міграцію ядровмісних клітин із червоної пульпи в білу пульпу селезінки, тобто відбувається перерозподіл клітин для наступних імунорегуляторних ефектів. Зазначені вище цитокіни продукуються

моноцитами, макрофагами, НК-клітинами, поліморфноядерними лейкоцитами, клітинами різних органів і тканин (табл. 4).

Таблиця 4

### Ранні цитокини, які утворюються у відповідь на вірусне інфікування

Віруси	Цитокинова відповідь
Лімфоцитарного хориоменінгіту	$\alpha/\beta$ -ІФН
Простого герпесу 1-го типу (ВПГ 1)	$\alpha/\beta$ -ІФН, $\gamma$ -ІФН, ІЛ-1а, ІЛ-12, ФНП
Грипу	$\alpha/\beta$ -ІФН, $\gamma$ -ІФН, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП
Респіраторно-синтиціальний	$\gamma$ -ІФН, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10

До цитокинів з прямою противірусною дією відносяться  $\alpha/\beta$ -ІФН і ФНП, які продукуються НК-клітинами. ФНП підсилює залежну від ІЛ-12 продукцію  $\gamma$ -ІФН. *Ефекторні механізми 2-го етапу РЦР* (Єршов Ф. І., Кисельов О. І., 2005):

- продукція  $\alpha/\beta$ -ІФН;
- активація НК-клітин і ЦТЛ;
- продукція  $\gamma$ -ІФН;
- перерозподіл лімфоцитів;
- експресія генів ІЛ-1, ФНП;
- каскадна активація продукції інших цитокинів.

Ці механізми активації вродженого імунітету у відповідь на вірусну інфекцію кардинально відрізняються від реакцій організму на інші види патогенів. ФНП й  $\gamma$ -ІФН активують макрофаги, які беруть участь у противірусному захисті. При прогресуванні вірусної інфекції відбувається регуляція генів, відповідальних за синтез ІЛ-12, що прямо пов'язано з продукцією  $\gamma$ -ІФН.

Якщо інфекційний процес розвивається далі, то продовжується активація неспецифічних компонентів імунної системи, наростає експресія генів-рецепторів цитокинів, триває перерозподіл імунокомпетентних клітин, збільшується цитолитична активність ЦТЛ, зростає продукція  $\gamma$ -ІФН та індукція проліферації НК-, CD8+, Т-клітин пам'яті (Фрейдлін І.С.1998). Таким чином, система ІФН здійснює не тільки першу лінію захисту організму від інфекцій (коли імунна система ще не встигає відреагувати), але й бере участь у подальших (вже імунних) процесах знищення чужорідних об'єктів (табл.5). Якщо імунна система відповідає за незмінність білкового складу організму, то система ІФН стежить за підтриманням генетичного гомеостазу, тобто за збереженням сталості складу організму на рівні генома (Єршов Ф. І. 1996; 2005).

**Антивірусна активність та регуляція активності цитокінів ІФН і його індукторами.**

<b>Індуктор</b>	<b>Антивірусний спектр ефективності</b>	<b>Індукція м-РНК цитокінів</b>	<b>Придушення м-РНК цитокінів</b>
$\alpha$ -ІФН	Грип та ін., ГРВІ, герпес, вірусні гепатити	ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8	$\gamma$ -ІФН, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП
Кагоцел	Грип та інші ГРВІ, герпес	$\alpha$ -ІФН, $\gamma$ -ІФН, ІЛ-2	$\alpha$ -ІФН, $\gamma$ -ІФН, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18
Циклоферон	Грип і та ін., ГРВІ, герпес, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція	$\gamma$ -ІФН, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10	$\gamma$ -ІФН, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12

Антивірусна дія індукторів ІФН (циклоферону) реалізується через механізми активації ними цитокінів, які пригнічуються при вірусному інфікуванні. Вважають, що здатність «заборони вимикання» цитокінів при вірусних інфекціях може стати методом відбору нових антивірусних препаратів.

Індукцію або супресію цитокінових м-РНК можна отримати залежно від типу використаних клітин та виду препарату, який здатний розрізняти особливості механізмів їхньої противірусної дії (табл.5). Виявлені розходження можуть бути використані для регуляції активності різних цитокінів, індукцією або супресією цитокінових сигналів, які спрямовані на запобігання інфекції або нівелювання імунодефіцитних станів (Єршов Ф. І., Кисельов О. І., 2005).

Таким чином, РЦР безпосередньо пов'язана з противірусними ефектами цитокінів. Вони можуть реалізуватися на рівні інфікованих клітин і(або) активувати неспецифічний клітинний імунітет, при чому кінцевим етапом РЦР є участь у специфічній імунній відповіді.

Як зазначалося вище, велике значення у противірусному захисті організма надається системі інтерферонів (ІФН). Для хронічних вірусних інфекцій (герпес, гепатит В), а також захворювань не вірусної природи характерним є значне придушення інтерферогенезу. Найбільше пригнічується продукція ІФН у хворих з важким перебігом хронічних хвороб. Фонові показники сироваткового ІФН співвідносяться з різко зниженою здатністю імунітетів синтезувати  $\alpha$ -ІФН і  $\gamma$ -ІФН.

### 3.3. Динаміка розвитку противірусного захисту.

ІФН 1-го типу відіграють основну роль у місцевому та системному противірусному захисті. Ефективність індукторів ІФН тим вище, чим своєчасніше вони використовуються для профілактики і терапії вірусних інфекцій. Розділяють декілька стадій у процесі індукції при оптимальній силі сигналу або дозі індуктора (Єршов Ф. І., Кисельов О. І., 2005):

- взаємодія індуктора з рецептором;
- накопичення кластера рецепторів з лігандом;
- акумуляція сигналу;
- активація каскада протеїнкіназ;
- транслокація активатора транскрипції у клітинне ядро;
- активація транскрипції генів, у даному випадку ІФН 1-го типу;
- транскрипція гена(ів), процесинг, транспорт м-РНК до цитоплазми, трансляція;
- накопичення ІФН, секреція.

Встановлено, що звичайна індукція ІФН займає від 2 до 6 годин. При грипі ІФН в периферичній крові досягає максимального рівня через 12 годин, тобто досить пізно порівняно з темпами розвитку грипозної інфекції (Єршов Ф. І., 1996). Слід нагадати, що  $\alpha/\beta$ -ІФН виявляють не лише пряму противірусну дію, але й запускають реакції специфічного імунітету, контролюють розвиток імунної відповіді Т-h1 типу і, зрештою, забезпечують активацію Т-клітинного противірусного імунітету (Callard R. et al. 1994). В той же час важливий баланс між  $\alpha/\beta$ -ІФН та прозапальними цитокінами (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП), бо локальна прозапальна реакція відіграє важливу роль в дисемінації вірусної інфекції.

Виражена спонтанна продукція ІФН може показувати наявність в організмі таких індукторів ІФН, як реплікуючі віруси або хламідії. Слід підкреслити, що досить повну картину системи ІФН може надати тільки вказана комбінація показників, оскільки кожен з них окремо не дає чіткої уяви про процеси, що відбуваються в організмі.

У таблиці 4 приводяться окремі варіанти ІФН-статусу хворих з різними формами інфекційного процесу та можливі способи їх терапії.

Під час обстеження здорових людей в сироватці крові визначаються дуже низькі концентрації циркулюючого ІФН при високій здатності лейкоцитів продукувати ІФН *in vitro*. При патологічних станах змінюється співвідношення циркулюючого та індукowanego ІФН, а також здатність лейкоцитів периферичної крові продукувати  $\alpha$ -ІФН і  $\gamma$ -ІФН. Аналізуючи зміни в ІФН-статусі на прикладі вірусних інфекцій (табл.6), слід зазначити, що стан системи ІФН відбиває динаміку розвитку цих захворювань.



### Характеристика показників системи інтерферонів при різних формах вірусних інфекцій

Форма інфекційного процесу	Сивороточний ІФН, МЕ/мл	Продукція ІФН in vitro		Терапія
		$\alpha/\beta$ ІФН, МЕ	$\gamma$ ІФН, МЕ	
Здорові люди (норма)	0-10	250-520	110-250	—
Гостра інфекція	25	110	55	ІФН, АТ; реконв.+ інд. ІФН
Гостра інфекція, тяжкий перебіг.	>35	<60	<30	ІФН+ПХ +СЕТ+АТ
Хронічна інфекція, імунодефіцитні стани, ІФН-дефіцит.	12-25	85-250	45-110	ЛХ+ІМ +АТ +СЕТ, потім індуктори ІФН
Виражена депресія активності ІФН-імунної системи (рецидив хрон. інф.)	0-10	40	20	Замісна ІФН тер. +ПХ +СЕТ+АБ

**Позначення:** ІФН - інтерферон; АТ - антиоксиданти, ІМ - імуномодулятори, СЕТ - системна ензимотерапія, АБ - антибіотики, ПХ - противірусні хіміопрепарати.

Гостра вірусна інфекція супроводжується підвищенням вмісту загального сироваткового ІФН на фоні зниження здатності лейкоцитів до продукції різних типів ІФН, що характеризує нормальну реакцію організму на активну вірусну інфекцію. У цій ситуації застосування індукторів ІФН виявиться малоефективним. Доцільне призначення 1-2 курсів сучасних препаратів ІФН (наприклад, віферону або реаферону у поєднанні з антиоксидантами), а в періоді реконвалесценції показане використання індукторів ІФН (циклоферон).

Важкий перебіг гострої інфекції характеризується порушенням балансом системи ІФН. Необхідна замісна ІФН-терапія в поєднанні з етіотропною та патогенетичною терапією.

При хронічній вірусній інфекції (вірусно-бактеріальній, персистируючій) на тлі зниження рівня ІФН відзначається більш висока здатність лейкоцитів до продукції індукованого  $\alpha/\beta$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у порівнянні з гострими вірусними захворюваннями (таб. 6). У таких випадках рекомендують етіотропну терапію в комплексі з ІФН та імуномодуляторами. Підвищення продукції  $\alpha/\beta$ -ІФН і  $\gamma$ -ІФН є свідчить за застосування індукторів ІФН і класичних імуномодуляторів.

У разі вираженої депресії ІФН та імунної систем (рецидив хронічної інфекції, активна репродукція вірусу) можна виявити поглиблення порушеного балансу системи ІФН: значне зниження ІФН поєднується з різким зниженням індукованої

продукції лейкоцитами  $\alpha/\beta$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН до 5-10% від рівня норми. Система ІФН не в змозі нормально виконувати свої захисні функції та адекватно реагувати на стимуляцію. Можливо це сприяє генералізації інфекційного процесу. У таких випадках призначається замісна ІФН-терапія, яка може передувати призначенню антибіотиків, хіміопрепаратів та ензимотерапії і надалі з ними поєднуватись.

На думку Г. Т. Сухих із співавт. (1997) загальна схема імунної відповіді на герпетичну інфекцію може бути представлена таким чином. Імунна відповідь організму людини на вірусну інфекцію ділиться на дві фази - фаза локалізації вірусу на обмеженій анатомічній площі і фаза пізньої специфічної дії, протягом якої локалізована інфекція видалається.

Активність макрофагів, характер вірусної інфекції та доставка вірусспецифічного антигена до В-лімфоцитів на індуктивній стадії герпесу визначає резистентність організму до цієї інфекції. З іншого боку, вирішальним вплив на ГІ спричиняє специфічний клітинний імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами.

Стан клітинного імунітету людини значною мірою визначає характер перебігу ГІ, частоту та інтенсивність рецидивів. Від продукції В-лімфоцитами антитіл та від взаємодії Т-лімфоцитів з інфікованими клітинами залежить розвиток і стан набутого імунітету.

## **4. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

**У лабораторній діагностиці герпетичної інфекції використовуються:**

- вірусологічні методи,
- мікроскопічні методи,
- молекулярно-генетичні методи,
- імунохімічних (серологічні) методи.

Результати лабораторних досліджень багато в чому залежать від виду досліджуваного матеріалу, техніки збору матеріалу, умов зберігання та транспортування досліджуваних зразків.

### **1. Вірусологічні методи дослідження**

Зразок клінічного матеріалу використовують для зараження культури клітин; наявність у зразку ВПГ визначається за цитопатогенною дією вірусу на клітини.

Вірусологічні дослідження найбільш специфічні і чутливі. Однак вірусологічні методи діагностики трудомісткі, тривалі, вимагають для свого проведення спеціального обладнання та умов, не завжди доступні в клінічних лабораторіях. Результати вірусологічного дослідження потребують обов'язкового підтвердження іншими методами, в тому числі серологічними або молекулярно-генетичними. Крім того, вірусологічне дослідження є марним через 5 діб після появи елементів ураження. Так, наприклад, при генітальному герпесі на стадії пухирців ВПГ виділяється в 94% випадків (Рахманова А.Г, та ін 2003).

### **2. Мікроскопічні методи дослідження:**

#### **а) цитологічна діагностика**

Цитологічні методи, засновані на дослідженні під мікроскопом тканинних препаратів, забарвлених за методом Райт-Гімзо, Папаніколау, значно більш експресні, ніж вірусологічні, і ряд авторів рекомендує їх для діагностики герпетичної інфекції статевих шляхів і порожнини рота. Спостерігаємо при цьому цитологічні зміни полягають у збільшенні окремих клітин, формуванні гігантських багатоядерних клітин, акцентуванні зони ядерної оболонки; у деяких випадках виявляються внутрішньоядерні включення. Встановлено, що перші із зазначених проявів можуть бути виявлені під час первинної інфекції, тоді як внутрішньоядерні включення - тільки при повторних ураженнях. Однак, цитологічні методи є неспецифічними. Чутливість їх невелика (50%), дослідження пофарбованих препаратів не дозволяють проводити диференціювання інфекції, викликаной ВПГ і вірусом вітряної віспи (ВВВ - ОГ).

#### **б) електронна мікроскопія**

Цей метод також відносять до методів швидкої діагностики. Він може бути використаний для виявлення ВПГ у вмісті везикул, тканинних екстрактах,

носоглоткових змивах або в заражених індикаторних культурах. Однак потрібно мати на увазі, що виявити вірус можна тільки при високій концентрації віріонів, тому діагностичне значення має тільки позитивний результат. Метод електронної мікроскопії не дозволяє віддиференціювати віруси вітряної віспи та простого герпесу один від одного, оскільки їх морфологія однакова. Крім того, використання методу обмежується необхідністю мати у лабораторії електронний мікроскоп.

### **3. Виявлення вірусних антигенів:**

#### **а) молекулярно-генетичні методи ( ПЛР-діагностика ) полімеразно - ланцюгова реакція**

Ці методи засновані на здатності одноланцюгових комплементарних ланцюгів нуклеїнових кислот формувати двуланцюгове структурування. Реакція може здійснюватися на твердій фазі, в розчині, *in situ*. Методи високо чутливі і дозволяють виявляти послідовність нуклеїнових кислот у будь-якому біологічному матеріалі. Вони високо інформативні при вивченні зв'язків вірусної інфекції з пухлинним процесом, особливо при проведенні паралельних морфологічних та імуногістохімічних досліджень.

За допомогою ПЛР можливо виявити як активний вірус, так і латентно присутній у матеріалі на рівні чутливості одного вірусного геному на мільйон клітин. Позитивний результат ПЛР у крові, сечі, лікворі свідчить про активну інфекцію, яка може передувати розвитку відповідного клінічного синдрому. На активну реплікацію ВГ вказує тільки наявність генів ранньої та пізньої транскрипції (Schochetment G et al 1988).

Однак, широке практичне використання ПЛР-діагностики в лабораторній дослідженні суттєво обмежує висока вартість відповідних наборів реактивів та необхідного обладнання для проведення досліджень.

#### **б) метод флюоресцюючих антитіл (МФА)**

Метод заснований на використанні імуноглобулінів, мічених флюоресцюючими при ультрафіолетовому опроміненні барвниками, наприклад, ізотіоціанатом натрія флюоресцина або родаміном, що дають зеленувато-жовту або червону флюоресценцію відповідно. Результати МФА враховують при люмінісцентній мікроскопії препаратів, оброблених міченими антитілами.

МФА використовують у двох варіантах: прямій імунофлюоресценції (ПІФ) і непрямій імунофлюоресценції (НІФ). При прямому методі мітять антитіла, які безпосередньо взаємодіють з досліджуваним антигеном. У непрямому методі з досліджуваними антитілами спочатку взаємодіють специфічні до них антитіла, а вже потім - антивидові антитіла, мічені флюорохромами.

Оскільки локалізація антигену залежить від особливостей репродукції вірусу і є одним із діагностичних признаков, то для МФА дуже важливо, щоб структура досліджуваних клітин не була порушена.

Доведена ефективність цього методу для виявлення ВПГ у клінічних матеріалах – мазках-відбитках з клітин кон'юнктиви ока, слизової оболонки порожнини рота та шийки матки, під час дослідження гістологічних зрізів в ретроспективній діагностиці генералізованої інфекції.

#### **4. Імунологічні методи дослідження:**

Ці методи засновані на виявленні в досліджуваних зразках вірусних антигенів або імуноглобулінів до них і в теперішній час найбільше підходять для використання в клінічній лабораторній діагностиці ВПГ тому, що вони поєднують високу чутливість і специфічність, експресність, простоту виконання та відносну дешевизну аналізу.

Найбільш поширеними з них є імунофлюоресцентний та імуноферментний аналізи. Вони використовуються для виявлення в зразках як антигенів ВПГ, так і специфічних до них імуноглобулінів (Мазинг Ю.А. та ін. 1989, Парадзе Т.В. та ін. 1985).

##### **а) імуноферментний аналіз (ІФА)**

Метод заснований на використанні специфічних імуноглобулінів, мічених ферментом, активність якого при утворенні відповідних комплексів «антиген-антитіло» визначається за кольоровою реакцією з субстратом цього ферменту, внесеним у реакційне середовище (Егоров А.М. та ін. 1991). Для виявлення антигену аналогічно МФА метод ІФА також може бути прямим (активним ферментом антитіла до вірусу) або непрямим (активним ферментом антивидових антитіл).

Чутливість і МФА, і ІФА при виявленні антигенів ВПГ істотно залежить від стадії патологічного процесу. Вона найбільш висока (до 85%) на стадії везикул. На стадії епітелізації виявити вірусний антиген, як правило, не вдається.

##### **б) визначення антитіл до ВПГ**

Для лабораторної діагностики герпетичної інфекції в досліджуваних зразках за наявності специфічних антитіл використовують такі реакції: реакцію нейтралізації (РН), реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА), реакцію пасивної гемаглютинації (РПГА), ІФА, імунний блотинг. Всі ці методи дозволяють з різним ступенем достовірності встановити факт даного або попереднього контакту пацієнта зі збудником (Кибардин В.М. та ін. 1989).

Діагностика при цьому ґрунтується або на виявленні ІgМ-антитіл (свідоцтво початкової фази первинної інфекції), або на підвищенні титру ІgG-антитіл (свідоцтво поточної первинної інфекції або її рецидиву).

Деякі автори рекомендують використання цих методів взагалі тільки для підтвердження первинної інфекції або при обстеженні хворих з важкими ускладненнями, оскільки вважається, що тільки у 5% хворих з рецидивуючою герпетичною інфекцією шкіри і слизових оболонок можна виявити значне підвищення рівня протигерпетичних антитіл.

## 5. КЛІНІЧНА КАРТИНА ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Спектр клінічних проявів ГІ дуже різноманітний. Він залежить від локалізації патологічного процесу, його поширеності, стану імунної системи, вірулентності та антигенного типу вірусу. Так, найважчий перебіг захворювання відзначається після первинного інфікування, тоді коли ще відсутні специфічні антитіла до вірусу герпеса у дітей раннього віку з незрілою імунною системою, а також при імунодефіцитних станах різного генезу. Відомі різні клінічні форми ГІ: ураження шкіри різної локалізації, слизової оболонки порожнини рота, статевих органів, очей (до 60-65% патології рогівки пов'язані з герпесвірусами), центральної та периферичної нервової системи, герпетичні ГРЗ, а також вісцелярні форми інфекції (пневмонія, гепатит, енцефаліт тощо). Крім того, виділяють генералізований герпес, ГІ новонароджених та ВІЛ-інфікованих.

Однак найчастіше термін "герпетична інфекція" вживається стосовно захворювань, які викликають *віруси простого герпесу (ВПГ 1 - та 2-го типів)*. Вони клінічно проявляються висипаннями на шкірі або слизових оболонках у вигляді згрупованих пухирців і можуть протікати з ураженням внутрішніх органів. Інфікування ВПГ-1 клінічно проявляється у вигляді уражень шкіри обличчя, слизових оболонок порожнини рота, очей, геніталій, може викликати неонатальний герпес.

ВПГ-2 викликає генітальний герпес, генералізований герпес новонароджених, менінгоенцефаліт. Інфікування одним типом вірусу не перешкоджає інфікуванню іншими вірусами. ВПГ-2 у даний час відносять до збудників захворювань, що передаються статевим шляхом. Обидва типи вірусу відіграють важливу роль в патології, у тому числі і в формуванні патології плоду та новонародженого.

Разом з цим серйозною проблемою практичної офтальмології є герпетичний кератит. Він пов'язаний з рецидивуючим перебігом ГІ, що нерідко призводить до зниження зору і навіть до сліпоти. Ураження рогівки можуть ускладнюватися супутньою інфекцією, метаболічними порушеннями тканин очей, підвищенням внутрішньоочного тиску та розвитком катаракти. Захворювання, викликані іншими вірусами родини, мають нозологічну самостійність.

Герпетична інфекція викликає різні клінічні форми хвороби, які визначаються вхідними воротами інфекції (слизові оболонки та шкірні покриви), а також станом імунної системи. Найчастіше вона обмежується вхідними воротами та нервовою тканиною, яка іннервує місце інокуляції. При зниженні активності захисних механізмів інфекція набуває рецидивуючий характер. Реактивація ГІ спостерігається у хворих на СНІД, у онкологічних хворих і у реципієнтів, які отримують цитостатики після трансплантації органів.

Найбільш поширені герпетичні ураження шкіри та слизових оболонок (порожнини рота, кон'юнктиви, шлунково-кишкового та урогенітального трактів), які обумовлені інфікуванням ВПГ-1, ВПГ-2 і ВВВ-ОГ. При ураженні шкіри ВПГ типові висипання найчастіше локалізуються в ділянці червоної облямівки губ, периорально, в ділянці крил носа, повік і щік, на вухах, на кистях рук, на сідницях. Герпетичне ураження слизової оболонки порожнини рота може проявлятися у формі так званого гострого герпетичного стоматиту (ГГС), гінгівіту, фарингіту. На місці пухирцевих висипань утворюються болючі поверхневі ерозії, виникає

гіперсалівація. Іноді з'являються шкірні герпетичні ураження, які можуть бути схожі на невеликі за площею везикулярні висипи, котрі утворюються переважно на межі шкіри та червоної облямівки губ. Іноді висип розповсюджується на більш поширені ділянки шкіри і супроводжується вираженим регіонарним лімфаденітом, інтоксикацією, і, як правило, генералізованими формами інфекції, які виникають на фоні набутого або вродженого імунодефіцитних станів. На фоні ІДС характерним є розвиток важких виразково-некротичних уражень статевих органів, у тому числі і при СНІДі. Часто зустрічається регіонарний лімфаденіт, іноді – лімфостаз і, як результат, слоновість статевих органів.

Як відомо, віруси герпесу можуть уражати різні органи і тканини. Так, 16% вірусних ГРЗ обумовлені вірусами герпесу. Вірус грипу А та аденовірусна інфекція можуть бути кофактором активації ГІ. Частіше активація латентної ГІ відзначається у осіб старше 35 років, причому у цих хворих клінічні прояви більш виражені і тривалі. Доведена участь вірусів герпесу в патогенезі езофагітів, що є частою причиною геморагій верхніх відділів травного тракту, гострого ретинального некрозу. ВПГ може викликати вроджені вади розвитку.

Віруси простого герпесу уражають печінку, викликаючи герпетичні гепатити у новонароджених і дітей до 3-х років, а також у літніх людей. Рідкісними формами герпетичного ураження внутрішніх органів є герпетичний панкреатит, гломерулонефрит, ідіопатична тромбоцитопенія, ентероколіт.

Слід зазначити, що атипові форми герпесу частіше зустрічаються у осіб з ІДС різного генезу. Ми вважаємо, що знайомство з класифікаціями ГІ допоможе лікарям правильно оцінити клінічну форму і ступінь тяжкості хвороби, а також призначити раціональну терапію.

Клінічні прояви ГІ відрізняються значною різноманітністю. Залежано від локалізації патологічного процесу, його поширеності, стану імунної системи, вірулентності та антигенного типу віруса, а також від механізму зараження, способу та місця перебування збудника в організмі.

З урахуванням механізмів зараження ГІ поділяють на вроджену і набуту форми. Остання може бути первинною і вторинною (рецидивуючою).

Іноді виникає зостериформне розташування пухирців з локалізацією висипу на одному боці по ходу великих нервових стволів. Інфікування новонароджених ВПГ-1 відбувається в постнатальному періоді при контакті з членами родини, які страждають латентною або манифестними формами захворювання, а також у результаті внутрішньолікарняної передачі вірусів у період знаходження в стаціонарі. Генералізована герпетична інфекція розвивається не лише у новонароджених, а і у дорослих людей з імунодефіцитними станами, що страждають на лімфогранулематоз, онкологічні хвороби, тривалий час приймають глюкокортикоїди та цитостатики, ВІЛ- інфіковані тощо.

Встановлений етіологічний зв'язок різних серцево-судинних захворювань з інфекційними агентами, причому не лише класичних форм внутрішньосерцевих інфекцій (ендокардит, міокардиту). Також висловлюється думка про інфекційну природу атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (Corey L. 1996; Gilden D. 1998). Хронічна вірусна або бактеріальна інфекція ( ВПГ-1,2, ЦМВ, *S. pneumoniae*, *S. trachomatis*) стимулює локальні та системні запальні процеси, які в свою чергу ініціюють і підтримують пошкодження судинного ендотелія, відіграючи при цьому

важливу роль в атерогенезі.

**Оперізувальний герпес.** Альфагерпесвіруси, до яких належить вірус вітряної віспи – оперізувального герпесу (*ВВВ-ОГ*), характеризується коротким циклом репродукції з цитопатичним ефектом в клітинах інфікованих культур. Він служить причиною ураження покривних тканин і респіраторного тракту природних хазяїв, здатний персистувати в центральній нервовій системі, підтримуючи латентну інфекцію, яка нерідко супроводжується періодичними загостреннями. ВВВ тісно асоційований з інфікованими клітинами і виходить з них вкрай важко.

Інфекікування людини ВВВ, проявляється клінікою вітряної віспи, потім настає латентна стадія з персистенцією вірусу в організмі. Але за певних умов відбувається реактивація вірусу з появою різноманітних клінічних форм, одною з яких є оперізувальний герпес (ОГ). У зв'язку з цим слід говорити про хронічну інфекцію, обумовлену ВВВ-ОГ (Dubreuil-Lemaire M. et al.1993; Okke J.1993).

Відомо, що реакції гуморального імунітета не є визначальними в боротьбі з рецидивами ОГ і вони лише частково захищають організм від екзогенного вірусу. Ризик реактивації вірусу ОГ різко зростає у осіб, що мають імунодефіцити різного генезу (Келі Е.І. та ін. 1985; Jacobson M.et al.1990)

*Виділяють наступні клінічні форми оперізувального герпесу :*

- англошкірні;
- вушні та очні;
- гангренозну (некротичну);
- оперізувальний герпес з ураженням вегетативних гангліїв;
- менінгоенцефалітну;
- дисеміновану.

В клініці оперізувального герпесу важливе значення має синдром постзостерної невралгії (ПЗН), патогенез якої є нерозкритим. Показано, що ПЗН нечутлива до антивірусної терапії, але добре купується при використанні протигерпетичних імуноглобулінів направленої дії. Це заперечує участь вірусу в патогенезі ПЗН і підтверджує важливість імуноопосередованих механізмів розвитку постзостерної невралгії.

Особливо прогностично несприятливим є пригнічення клітинноопосередкованих імунологічних реакцій, оскільки ризик активізації ВВВ-ОГ істотно зростає. Так, зокрема, відомо, що чим довше відбувається нормалізація Т-клітинної ланки імунітету, тим сильніший гострий зостериформний біль. Раннє призначення протигерпетичних препаратів на 30% знижує ризик розвитку синдрому ПЗН.

**ВЕБ-інфекція.** Інфекційний мононуклеоз. Клінічні форми інфекційного мононуклеозу (*ІМН*) дуже різноманітні. Інкубаційний період триває від 4-14 діб до одного місяця. Зазвичай ІМН має гострий початок (підвищення температури тіла, головний біль, м'язові і суглобові болі). Також виникає біль у горлі, якої посилюється при ковтанні, гіперплазія лімфатичних вузлів, ускладнюється носове дихання. Інтенсивність клінічних симптомів наростає від 4-го до 6-го дня; з 3-4-ої доби спостерігається гепатолієнальний синдром (показники печінкових проб залишаються підвищеними до 15-20-ої доби хвороби), у крові - атипові мононуклеари (McGuire T. 1993; Nicholson L.1994). В окремих випадках можливий



підгострий початок хвороби з продромальними симптомами. Основними симптомами ІМН є висока температура тіла, тонзиліт, генералізована лімфоаденопатія (ЛАП), гепатоспленомегалія, висипи на СОПР і шкірі (у 30% хворих можливі еритематозні, розеолезні та папулезні висипання).

З перших днів хвороби у крові відмічається лейкопенія, а саме нейтропенія, відносний лімфоцитоз, з'являються плазматичні клітини. Характерні зміни в периферичній крові виникають після 5-ої доби хвороби: розвивається лейкоцитоз до  $10-13 \times 10^9/\text{л}$  (можливе підвищення до  $18-20 \times 10^7/\text{л}$ ), лимфомоноцитоз, зростає кількість плазматичних клітин, з'являються атипові моноцити (10-60% і вище).

Одужання настає через 2-4 тижні, але можуть зберігатися ЛАП гепатоспленомегалія, атипові мононуклеари, що вказує на затяжний перебіг ІМН. При хронічному ІМН відзначаються персистуюча ЛАП, гепатит, спленомегалія, гіпоплазія кісткового мозку, інтерстиціальна пневмонія (Капо М. et. al.1992: Nicholson L.1994.).

**Лімфома Беркіта** поширена в Центральній Африці і деяких інших регіонах у дітей 3-7 років, проте у хворих із зниженим імунним статусом вона зустрічається скрізь. Лімфому виявляють у нирках, яєчниках, позачеревних лімфовузлах, щелепах, надниркових залозах, у шлунку, в мозкових оболонках і білій речовині головного мозку (Рахманова А. Г. та ін., 1990). При огляді хворих спостерігають одиничні або множинні утворення в щелепі з дифузним розповсюдженням на слинні залози та щитоподібну залозу. Пухлина швидко росте і викликає деформацію носа та щелеп, руйнує кістки обличчя, порушує дихання та ковтання, також значно підвищується температура тіла. Під час важкого перебігу хвороби вражаються кістки опорно-рухового апарату, з'являються неврологічні розлади, порушуються функції тазових органів.

**Назофарингеальна карцинома** - це злоякісна пухлина з локалізацією на латеральній стороні порожнини носа, яка проростає в носоглотку та метастазує в підщелепні лімфоузли. Риноскопія виявляє пухлину горбкоподібної форми або пухлину, яка нагадує поліп. При збільшенні розмірів пухлини у хворих різко знижується слух, з'являється біль з ірадіацією в скроневу зону. Виникають загальнотоксичні симптоми, а також невралгія гілок трійчастого нерву.

Для *лейкоплакії слизових оболонок* язика, порожнини рота, червоної облямівки губ, ураженні слизової оболонки вульви, клітора, піхви, шийки матки, головки статевого члена характерним є поява на СОПР ділянок білого або біло-сірого кольору до 2-3см в діаметрі з чіткими межами, які легко кровоточивість при травмуванні.

Назофарингеальна карцинома та лейкоплакії часто виявляються у хворих з важкими формами імунодефіцитів (онкологія, онкогематологія, ВІЛ-інфекція та СНІД).

**ВГЛ-6 і ВГЛ-7.** Виражений тропізм ВГЛ - 6 до лімфоїдних і гліальних клітин, вказує на його можливе етіологічне значення в індукції лімфопроліферативних та гематологічних захворювань, а також імунодефіцитних станів. Доведено участь ВГЛ-6 у розвитку непов'язаного з ВЕБ інфекційного мононуклеозу (мононуклеозоподібний синдром), запальних захворювань з генералізованою лімфоаденопатією, раптовим висипом тощо. ВГЛ-6 – сприяє розвитку енцефалітів у осіб з імунодефіцитними станами, злоякісної В-клітинної лімфоми,

лімфогрануломатоза, синдрому хронічної втоми. У сучасній літературі є відомості, які вказують на вірогідність участі ВГЛ-6 у виникненні саркоїдозу, синдрому Шегрена, хвороби Крона, аутоімунного тиреоїдиту. У частини хворих з цими захворюваннями в клітинах уражених органів виявлені генетичні послідовності ВГЛ-6. Доведено значення ВГЛ-6 у механізмах розвитку лімфопроліферативних уражень з моноклональною проліферацією В-клітин. Виявлена причетність ВГЛ-6 до розвитку гострих гепатитів у дорослих і дітей, у тому числі й до злоякісних форм хвороби з фульмінантним перебігом і загибеллю дитини через тиждень після появи перших симптомів. З ВГЛ-6 зв'язують появу пурпурового висипу новонароджених, фатального гемофагоцитарного синдрому.

**Синдром хронічної втоми (СХВ)** - уперше описаний у дорослих. СХВ характеризується тривалим субфебрилітетом, нічною пітливістю, катаральними явищами, м'язовою слабкістю та міалгіями, артралгіями, поширеною лімфаденопатією (шийні, потиличні, пахові лімфовузли). При синдром хронічної втоми виникають прогресуючі неврологічні змінами, серед яких провідне місце займає наростаюча хронічна слабкість, яка швидко призводить до втрати працездатності. Також зростає частота загострень хронічних бактеріальних і вірусних захворювань. У більшості випадків розвиток СХВ пов'язують з ВГЛ-6 або ВГЛ-7.

Значний внесок у дослідження по психонейроімунології у хворих з СХВ і СНІДом зробили американські учені Д. Гольдштейн та Дж. Соломон. Вони висунули теорію виникнення СХВ як мультипричинного розладу нейроімуних механізмів, які активуються під дією інфекційних агентів у генетично схильних до нього людей. Автори наводять докази дисрегуляції ЦНС, переважно її скронево-лімбічної ділянки. Під час дії цілого ряду факторів, таких як важкий емоційний стрес, несприятлива екологія, інтоксикації, травми, хірургічні втручання, реактивація латентних вірусів, головним чином сімейства герпесвірусів (ВПГ- 1, 2, ВГЧ- 6, 7, 8, ВЕБ, ЦМВ), СХВ може розвинути у 85% хворих (Asano Y. et al. 1996; Koichi Yamanishi. 1995).

Клінічні прояви інфекції ВГЛ-7 ще вивчаються. Є докази, що ВГЛ-7 спільно з ВГЛ-6 можуть викликати СХВ, а також екзантематозні та лімфопроліферативні захворювання (Foa-Tomasi L. 1994.).

**Інфекція, що асоціюється з ВГЛ-8. Саркома Капоші (СК)** - злоякісне пухлинне захворювання ретикулогістіоцитарної системи з переважним ураженням шкіри, внутрішніх органів та лімфатичних вузлів. Уперше це захворювання описав М. Капоші у 1872 році. Згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин 1974 року саркому Капоші відносять до злоякісних пухлин кровоносних судин (Fehviz T. F. et al. 1995). Морфологічна структура різних клінічних форм СК ідентична і досить характерна, має свої кардинальні ознаки: а) безсистемне новоутворення судин; б) проліферація веретеноподібних клітин; в) наявність екстравазатів еритроцитів і відкладень гемосидерину. Латентні віруси герпесу, активуючись в умовах імунного дисбалансу, можуть відігравати роль кофактора в процесі пухлинної трансформації мезенхімальних клітинних елементів судинної стінки. Нині виділяють 4 основних клінічних форми СК: класичну (ідіопатичну), епідемічну (пов'язану з ВІЛ-інфекцією), ендемічну (африканську) та імуносупресивну (ятрогенну).

## 5.1. Клініка простого герпесу

Клінічні прояви герпетичної інфекції надзвичайно різноманітні як за локалізацією, так і за ступенем тяжкості хвороби. При типовому клінічному перебізі встановлення діагнозу труднощів не викликає. Дуже складно встановити діагноз при атипичних формах хвороби. Для рецидивуючого герпесу, незалежно від місця локалізації процесу, характерний хвилеподібний перебіг. Встановлення остаточного діагнозу нерідко ускладнюється наявністю інших збудників інфекцій в організмі (ЦМВ, хламідій, уреа- та мікоплазм, стафілококів, стрептококів, гонококів та ін.). Залежно від локалізації патологічного процесу, його поширеності, стану імунної системи, вірулентності та антигенного типу вірусу, а також від механізму зараження, способу та місця перебування збудника в організмі виділяють наступні класифікації ВПГ.

### Клінічна класифікація простого герпесу (Ісаков В. А. та ін., 1999)

#### 1. Залежно від тривалості присутності вірусу в організмі:

##### 1.1. Нетривала циркуляція ВПГ в організмі:

- а) гостра форма;
- б) інапарантна (безсимптомна) форма.

##### 1.2. Тривала персистенція ВПГ в організмі:

- а) латентна форма;
- б) хронічна форма (з рецидивами);
- в) повільна форма інфекції.

#### 2. З урахуванням механізму зараження:

##### 2.1. Вроджена;

##### 2.2. Набута:

- а) первинна;
- б) вторинна (рецидивуюча).

#### 3. Форми простого герпесу з урахуванням поширеності процесу:

- а) локалізовані;
- б) поширені;
- в) генералізовані.

#### 4. Залежно від клініки і локалізації патологічного процесу:

##### 4.1. Типові форми:

- 1. Герпетичні ураження слизових оболонок ротової порожнини, шлунково-кишечного тракту (стоматит, гінгівіт, фарингіт та ін.);
- 2. Герпетичні ураження очей: офтальмогерпес (кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт та ін.);
- 3. Герпетичні ураження шкіри ( губ, крил носа, щік, рук, сідниць та ін.);
- 4. Генітальний герпес (ураження слизових оболонок статевих членів, вульви, піхви, цервікального каналу, промежини і та ін.);
- 5. Герпетичні ураження нервової системи (менінгіт, енцефаліт, менінгоенцефаліт, неврит та ін.);
- 6. Генералізований простий герпес (пневмонія, гепатит, езофагіт, сепсис).

## 4.2. Атипові форми:

1. Набрякова;
2. Зостериформна (нагадує висип приоперізувальному герпесі);
3. Герпетиформна екзема Капоші (варіцелоформний пустульоз Капоші);
4. Виразково-некротична;
5. Геморагічна;
6. Геморагічно-некротична.

За поширеністю проявів доцільно виділити три форми інфекції:

**1. Локалізовані форми**, які диференціюють за локалізацією осередків ураження (шкіра, слизові оболонки, очі та ін.).

*Ураження шкіри* - найбільш поширена форма герпетичної інфекції. Пухирцеві висипання мають фіксований характер і при первинній інфекції розташовуються в місці проникнення вірусу, а при рецидивуючій - у зоні іннервації. Зазвичай висипання локалізуються в ділянці червоної облямівки губ і крил носа, проте можуть виникати на будь-якій ділянці шкіри обличчя, тулуба і кінцівок. Виразково-некротичні ураження шкіри зберігаються понад 3 місяці і відносяться до числа СНІД-індикаторних захворювань.

*Ураження слизових оболонок*. Найчастіше реєструється гострий герпетичний стоматит (ГГС). Початок захворювання гострий, температура тіла підвищується до 39-40°C, з'являються явища інтоксикації. На гіперемійованій і набряклій слизовій оболонці щік, язика, піднебіння, ясен, а також на мигдаликах і в носоглотці виникає безліч пухирців, які через 1-2 доби лопаються, на їх місці утворюються поверхневі ерозії, а потім афти. Характерне інтенсивне слиновиділення, біль в зоні ураження. Одуjuanня настає через 2-3 тижні. У 40% хворих на гострий герпетичний стоматит потім формується рецидивуючий герпетичний стоматит.

*Офтальмогерпес* протікає переважно дуже важко і має схильність до генералізованого перебігу, оскільки частіше зустрічається у дітей і дорослих, які не мають специфічних антитіл до збудника. Рецидивуючий офтальмогерпес протікає у вигляді блефарокон'юнктивіта, везикульозного кератиту, рецидивуючої ерозії рогівки, епісклериту або іридоцикліту. Офтальмопатологія стає все більш поширеною серед ВІЛ-інфікованих.

*Генітальний герпес* – одна з найбільш частих клінічних форм інфекції, особливо у дорослих. Найчастіше протікає безсимптомно. ВПГ може персистувати у чоловіків в сечостатевому каналі, а у жінок - в каналі шийки матки, в піхві й уретрі. Основним місцем первинної інфекції ВПГ у жінок є шийка матки. Локальна реплікація ВПГ в епітеліальних клітинах триває 1 -3 тижні.

Клінічно виражений генітальний герпес має особливо важкий перебіг при первинному інфікуванні, нерідко супроводжуючись гарячкою і ознаками інтоксикації. Висипання, як правило, дуже рясні, завжди супроводжуються регіональним лімфаденітом. Наявність у вагітних запальних захворювань генітального тракту одночасно з герпетичними висипаннями є одним з головних факторів ризику інфікування плоду, оскільки у даному випадку знижується трансплацентарна передача плоду материнських протигерпетичних антитіл.

У людей з імунodefіцитом, у тому числі і у хворих на ВІЛ-інфекцією та СНІД, рецидиви герпесу можуть супроводжуватися важкими місцевими проявами

ерозивно-виразкового характеру, поширенням процесу на найближчі ділянки шкіри, гострим регіональним паховим лімфаденітом.

Іноді виразки можуть супроводжуватися некролітичними змінами, а на місці їх утворення залишаються келоїдні рубці. У мазках-відбитках зі свіжих пухирців у перші 10 днів захворювання виявляються багатоядерні гігантські клітини з внутрішньоядерними включеннями. З 11-ої до 20-ої доби захворювання ступінь гістологічних змін значно зменшується.

Реплікація ВПГ у сенсорних гангліях може викликати неврити, що є причиною сильного болю. Може мати місце болісне сечовипускання або його затримка за рахунок інфекування уретри та слизової оболонки сечового міхура.

**2. Поширена форма.** При цій формі захворювання висипання з місця первинного осередку поширюються на інші ділянки шкіри і слизових оболонок, нагадуючи вітряну віспу. Виразково-ерозивна форма розцінюється як СНІД-індикаторне захворювання. Іноді такий герпес – майданчик для приєднання стафілокової або стрептокової мікрофлори. Герпетичні ураження шкіри і слизових оболонок мають фіксований характер, при черговому ураженні вони з'являються на колишньому місці. Іноді елементи мігрують, рідше набувають дисемінованого характеру. Міграція та дисемінація простого герпесу розцінюється як ознака наростаючого імунodefіциту.

**3. Генералізовані форми** розділяються на вісцеральні та дисеміновані. Вісцеральні: а) серозний менінгіт; б) енцефаліт; в) хронічний дифузний енцефаліт; г) герпетичні гепатити; д) інтерстиціальні пневмонії.

Дисеміновані форми супроводжуються гарячкою, ураженням внутрішніх органів і мають найбільш несприятливий прогноз. Ознаки дисемінованої інфекції з'являються зазвичай на 4-5-у добу. Уражаються зазвичай печінка, мозок і наднирники.

У 60-75% новонароджених з цією формою інфекції є енцефаліт. У 20% - шкірних пухирців взагалі не буває. Діагностика захворювання вкрай важка, оскільки нагадує прояви неонатального сепсису.

*Герпетичний енцефаліт (ГЕ)* - складає від 10-20 до 40-46% від загального числа енцефалітів і зустрічається з частотою 0,3-1,8 на 100 000 населення. У більшості випадків (95%) герпетичні енцефаліти обумовлені ВПГ- 1 (Коломієць А.А. та ін., 1992; Canessa A. 1990). Захворювання найчастіше зустрічається у віці від 5 до 30 років, а також у людей старше 50 років. У структурі вірусних енцефалітів ВПГ (50,6%) переважає у дітей перших років життя, а у дошкільнят (25%) - вірус вітряної віспи. У дітей і молодих людей ГЕ може розвиватися при первинному інфікуванні, а також бути одним з уражень організму при генералізованому інфекційному процесі. У загальній захворюваності людей серозним менінгітом герпетичний менінгіт складає 0,5-3%. Зазвичай, захворювання розвивається у осіб з первинним генітальним герпесом. Можливе проникнення ВПГ в мозок гематогенним або ретроаксональним шляхами (з гангліїв трійчастого, нюхового, язикоглоткового та блукаючого нервів, рідше - зорового або окорухового черепних нервів)(Рахманова А. Г., 2003). Висип може бути петехіальним, ледь помітним, поступово зростає анемія, дихальна та печінкова недостатність. Вісцеральні та дисеміновані форми – маркери імунodefіциту.

**Первинний простий герпес** виникає при першому контакті людини з вірусом. Інкубаційний період триває від 2 до 14 діб. Первинний простий герпес спостерігається переважно у дітей віком від 6 місяців до 5 років і значно рідше у старшому віці. У дітей у перші 6 місяців життя інфекція зустрічається вкрай рідко, оскільки у крові дитини є протигерпетичні антитіла, які передаються трансплацентарно від матері. До кінця першого року титри цих антитіл знижуються, що робить дитину більш чутливою до ВПГ.

У 80-90% первинно інфікованих дітей захворювання протікає в безсимптомній формі і лише у 10-20% заражених є клінічні прояви хвороби (маніфестна форма). Найбільш частою формою первинного герпесу є гостре респіраторне захворювання (ГРЗ). Інша, також вельми поширена форма хвороби, - гострий герпетичний стоматит, який зустрічається переважно у дітей молодшого віку. Первинний герпес також може проявлятися різними ураженнями шкіри, кон'юнктиви або рогівки ока.

Первинний генітальний герпес виникає в більш пізньому віці з разом з початком сексуального життя.

Для будь-якої форми герпесу, що протікає з клінічними проявами, характерний виражений загальноінфекційний синдром, який супроводжується значним підвищенням температури тіла та ознаками інтоксикації організму. Це пояснюється відсутністю у хворих специфічних протигерпетичних антитіл.

Особливо важко протікає захворювання у новонароджених і у людей з імунодефіцитом різної природи. Внаслідок гематогенної дисемінації вірусу в них розвивається генералізована форма хвороби з ураженням багатьох органів, що нерідко закінчується навіть смертю дитини.

**Вторинний (рецидивуючий) простий герпес** виникає під час реактивації наявного в організмі вірусу. Рецидиви простого герпесу в порівнянні з первинною інфекцією протікають зазвичай з помірними ознаками інтоксикації, які іноді взагалі відсутні, іноді з незначними осередками уражень у вигляді набряку, гіперемії пухирців тощо.

Незважаючи на деякі відмінності патогенетичних механізмів та клінічних проявів, первинний і вторинний герпес мають однакову локалізацію уражень та форми хвороби.

**Герпетичні ураження шкіри.** Типовими є пухирчасті висипання, найчастіше вони локалізуються у ділянці червоної облямівки губ, на щоках та крилах носа. Також виникають ураження шкіри чола, шиї, тулуба, кінцівок тощо. У багатьох пацієнтів висипанням передують відчуття печії, з'являється шкірний біль, гіперемія, набряк. Потім висипають везикули, наповнені серозним вмістом. Через кілька днів вміст пухирців каламутніє, вони розкриваються і перетворюються на мацеровані ерозії або підсихають і перетворюються на кірки з подальшою епітелізацією уражень під ними. На місці відторгнутих кірок залишається поступово зникаюча пігментація.

Одночасно з утворенням везикул можуть помірно збільшуватися регіонарні лімфовузли. Весь процес протікає протягом 7-14 діб.

**Вроджений простий герпес.** Вроджена інфекція зустрічається відносно рідко, але може бути причиною загибелі плоду (в основному, під час зараження вагітної первинною інфекцією в першому триместрі) (Вестморленд Д., 2000). У інших випадках вона, так само як і набута, може протікати у локалізованій та генералізованій формах.

Дисемінована інфекція характеризується розвитком гепатиту, енцефаліту, пневмонії з ураженням шкіри та слизових оболонок або без них.

Встановлено, що інфікування в першому триместрі вагітності призводить до розвитку в плоду мікро- або гідроцефалії, катаракти, глухоти, вад серця, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), сечостатевої системи, скелету тощо. Інфікування в другому і в третьому триместрах призводить до гепатоспленомегалії, анемії, жовтяниці, гіпотрофії, менінгоенцефаліта, пневмонії, сепсису.

При висхідному шляху інфікування (через шийку матки) нерідко спостерігається багатоводдя, не виношування вагітності, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, набряковий синдром тощо. Але таке ураження плоду має менш тяжкий характер, ніж при трансплацентарній передачі інфекції.

Загроза переривання вагітності зустрічається в 5 разів, а багатоводдя - в 10 разів частіше у вагітних, які є серопозитивними до ВПГ-2, у порівнянні з серонегативними жінками. Невиношування вагітності (ранні та пізні викидні, не виношування вагітності) відзначаються у 29% серопозитивних вагітних (Ісаков В.О.1997).

Існують відомості, що при невиншуванні вагітності та наявності запальних процесів у придатках та матці, герпетична інфекція зустрічається в 4-8 разів частіше, ніж у здорових жінок (Адаскевич В. П.1997). Інфікування також може відбуватися інтранатально, особливо за наявності генітального герпесу у матері.

Однак, потрібно пам'ятати, що у 70% матерів, діти яких народилися з генералізованим внутрішньоутробним герпесом, у період пологів не було ніяких ознак генітального герпесу, а у 52% - його не було навіть в анамнезі. Проте 31% цих жінок або їхні чоловіки під час вагітності мали клінічні прояви генітального шкірного герпесу.

**Дисемінована інфекція (ВПГ-сепсис)** зазвичай розвивається через 9-11 діб після пологів; при цьому ураження мають, мультиорганный характер з втягненням в патологічний процес головного мозку, печінки, інших внутрішніх органів і шкіри. При відсутності лікування 80% новонароджених з дисемінованою інфекцією гинуть, а ті, що вижили - страждають від важких наслідків інфекції. Навіть при проведенні противірусної терапії летальність у таких випадках складає 15-20%, а у половини дітей, що змогли вижити виникають різні ускладнення.

Локалізоване неврологічне захворювання помічають лише через 15-17 діб після пологів; у третини новонароджених з неврологічними симптомами герпетичної інфекції не знаходять ніяких шкірних уражень.

Летальність при відсутності лікування становить 17%, а приблизно у 60% дітей, що вижили спостерігаються ускладнення тривалого характеру.

Локалізоване ураження шкіри і слизових оболонок розвивається приблизно через 10-11 діб після пологів. У 25% дітей в подальшому можуть виникати неврологічні ускладнення, навіть у тих випадках, коли зовсім відсутні симптоми ураження центральної нервової системи.

Безсимптомна інфекція в перинатальний період, зустрічається вкрай рідко, хоча є повідомлення про виділення вірусу в новонароджених, що зовсім не мали симптомів інфекції.

Внутрішньоутробна інфекція у більшості важкохворюючих дітей може виявлятися одразу після народження та характеризуватися тріадою ознак: пухирці

або рубці на шкірі, захворювання очей, мікроцефалія чи гідроцефалія. У невеликого відсотка дітей виявляються пошкодження шкіри або очей (частіше вони народжуються від матерів, у яких був тривалий безводний період у період пологів).

## **6. ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Відкриті за допомогою методів молекулярної біології механізми реплікації ВПГ, а також широке вивчення взаємодії герпесвірусів з чутливими клітинами організму дозволили створити цілий ряд ефективних хіміотерапевтичних засобів, які мають протигерпетичну активність.

Клінічний досвід їх застосування таких засобів показав, що швидко та ефективно блокуючи гострі прояви ГІ, протигерпетичні препарати повністю не запобігають повторному рецидиву хронічної ГІ. А у ряді випадків навіть не здатні знизити частоту рецидивів. При герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях з тривалою персистенцією вірусу в організмі хазяїна, у багатьох хворих розвивається імунодефіцитний стан, який обумовлений недостатністю різних ланок імунної системи організму. Тому для підвищення ефективності лікування, в схему терапії необхідно включати імунобіологічні (імунокорегуючі) препарати, які сприяють корекції імунного статусу хворого.

Проте навіть при застосуванні сучасних схем комплексної терапії ГІ не завжди вдається уникнути повторного рецидивування захворювання, а у ряді випадків зовсім не можливо нормалізувати імунологічні показники у хворих з цією недугою. Тобто необхідно продовжувати лікування також і в міжрецидивний період за для закріплення отриманого терапевтичного ефекту, з метою корекції залишкових імунологічних порушень та створення сприятливих умов для проведення завершального етапу лікування.

Така тактика терапії дає виражений протирецидивний ефект. За для цього застосовують протигерпетичні вакцини.

Іншими словами, хворі з рецидивуючими ГІ вимагають лікування, як в гострому періоді (під час рецидиву), так і в періоді реконвалесценції та в міжрецидивному (під час ремісії) періоді хвороби.

### **Принципи етапного лікування і профілактики герпетичної інфекції (Ісаков В. А. 2003,2004)**

#### **1 ЕТАП - ЛІКУВАННЯ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД ХВОРОБИ (РЕЦИДИВ).**

1. Базова терапія - протигерпетичні препарати (внутрішньовенно, перорально, місцево). Обов'язкове збільшення дози хіміопрепарату (в 2 рази в порівнянні з особами з нормальною імунною системою) і більша тривалість курсу лікування та профілактики (тижні, місяці) у осіб з ІДС.
2. Антивірусні (етіотропні) хіміопрепарати з різним механізмом дії застосовуються у поєднанні з імунобіологічними засобами: препарати ІФН або його індуктори, імуномодулятори. системна ензимотерапія (про- або пребіотики).
3. Природні антиоксиданти (вітамін Е, С), курс 10-14 днів.
4. У разі вираженого ексудативного компоненту показані інгібітори



простагландинів (індометацин та ін.), курс 10-14 днів.

## **2 ЕТАП - ТЕРАПІЯ У СТАДІЇ РЕМІСІЇ, ПІСЛЯ ЗГАСАННЯ ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ (РАННЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦЯ) (8-15-й день рецидиву).**

*Основна мета* - підготовка хворого до вакцинотерапії.

1. Імуномодулятори (можливо тіж, що і в гострому періоді).
2. Адаптогени рослинного походження.
3. При вираженій імуносупресії - гормони тимусу (тималін та ін.) коротким курсом.

Триває корекція ферментативних порушень, відновлення нормальної мікрофлори кишківника (системна ензимотерапія, про- або пребіотики).

## **3 ЕТАП - СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОТИГЕРПЕТИЧНИХ ВАКЦИН (інактивованих, рекомбінантних, через 2-3 місяці після закінчення рецидиву).**

*Мета вакцинації* - активація клітинного імунітету, його імунокорекція і специфічна десенсибілізація організму. Цей етап настає після досягнення стійкої клініко-імунологічної ремісії (якщо це виявляється можливим). Задовільний ефект, отриманий при використанні інактивованої вакцини "Вітагерпевак" (Москва) у поєднанні з циклофероном.

## **4 ЕТАП - ДИСПАНСЕРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.**

Активне спостереження з клініко-лабораторним моніторингом, санація хронічних осередків інфекції, імунореабілітація. Симптоматична (патогенетична) терапія з урахуванням стану пацієнта (системна ензимотерапія, пребіотики, імуномодулятори та ін.). Повторне використання вакцини з метою профілактики рецидивів ГВІ.

Викладені вище загальні принципи терапії зумовлюють комплексний системний підхід до лікування ГІ, причому у разі хронічного рецидивуючого герпесу, необхідною умовою боротьби з цим захворюванням є проведення терапії в чотири взаємопов'язані між собою етапи, детально описані нижче. Тривалість, інтенсивність та об'єм терапевтичних втручань визначається клінічною формою захворювання, ступенем тяжкості його перебігу, а також періодом хвороби, віком, наявністю ускладнень і супутньої патології.

### **Переваги комплексної терапії герпетичної інфекції**

1. Поєднане застосування протигерпетичних хіміопрепаратів та імунобіологічних засобів забезпечує аддитивний або синергійний ефект.
2. Зниження дози протівірусного хіміопрепарату, вірогідність розвитку побічних ефектів, зменшення токсичної дії на організм хворого.
3. Зниження вірогідності виникнення стійких штамів герпесвірусів до препарату.
4. Досягнення імунокоригуючого ефекту.
5. Скорочення тривалості гострого періоду хвороби та строків лікування.

Критеріями оцінки ефективності лікування є:

- а) зменшення часу утворення пухирців;

- б) зменшення часу епітелізації;
- в) зменшення площі ураження;
- г) зменшення(зникнення) синдрому загальної інтоксикації;
- д) збільшення тривалості ремісії в 1,5-2 рази і більше;
- е) зменшення частоти ускладнень: гангліоніт, менінгіт тощо (у разі оперізувального герпесу).

### **Особливості лікування первинної інфекції (первинного епізоду).**

В основі лікування хворих з первинним простим герпесом лежить використання противірусних препаратів, найчастіше - ацикловіру, який має високий ступінь спорідненості та селективності по відношенню до ВПГ-1 і ВПГ-2.

Загальноновизнана рекомендована схема лікування первинного (теgmentального) простого герпеса у імунокомпетентних осіб - 200 мг ацикловіру 5 разів на добу протягом 5 днів.

### **Особливості лікування рецидивуючого (вторинного) простого герпесу.**

Існує 4 основних методи терапії рецидивуючого простого герпесу:

1. епізодичне лікування кожного рецидиву (так звана терапія «до запитання»);
2. епізодичне лікування, яке запобігає ініціальним проявам шкірних форм рецидиву (превентивна терапія, яка не дозволяє повною мірою розвинути рецидиву);
3. тривала противірусна терапія (з метою запобігання рецидивів);
- етапне лікування з використанням засобів комбінованої (противірусної та імуноорієнтованої) терапії, як під час рецидиву, так і в міжрецидивний період, з метою запобігання або значного зменшенню кількості подальших рецидивів.

Етапне лікування з використанням засобів комбінованої терапії як під час рецидиву, так і в міжрецидивний період, має на меті запобігти або призвести до значного зменшення кількості подальших рецидивів. У таблиці 7 представлена стратегія і тактика етапного лікування простого герпесу.

Таблиця 7

### **Стратегія і тактика етапного лікування хворих з часто рецидивуючим простим герпесом**

<i>Стратегія</i>	<i>Тактика</i>
<b>А. Гострий період</b>	
<b>1. Етіотропна терапія</b>	
<b>1.1. Загальна противірусна терапія.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Противірусні препарати (аномальні нуклеозиди або інгібітори з різними механізмами дії). Препарат вибору - ацикловір: 200-400 мг 5 разів на добу. Курс 5-14 днів.</li> <li>2. Гіперімунні та поліспецефічні імуноглобуліни (в/м, в/в)</li> </ol>

<i>Стратегія</i>	<i>Тактика</i>
1.2. Місцева противірусна терапія.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5% крем, 3% очна мазь ацикловіру (або інші противірусні мазі, гелі і тому подібне).</li> <li>• При сильній мацерації часті зрошування (або апплікації) розчинами ДНК-ази ( РНК-ази, трипсина або хімотрипсину), лейкоцитарного інтерферону, ацикловіру;</li> </ul> <p>Надалі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• використання підсушуючих водних суспензій (бовтанок) з окислом цинку, противірусними препаратами, антигістамінними та антисеротоніновими засобами, НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби);</li> </ul> <p>у важких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• з антибактеріальними засобами;</li> <li>• ефективним в таких випадках є застосування епігену.</li> </ul>
<b>2. Патогенетична терапія</b>	
2.1. Протизапальна	<p>1.НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби.</p> <p>2.Системні ензими: бобензим 5-7 таб. 3 рази на добу. Курс 2 тижні</p>
2.2.Гіпосенсибілізуюча	Антигістамінні і антисеротонінові засоби.
2.3. Імуноорієнтована	<p>1. <u>Системна</u>: індуктори інтерферону (циклоферон, неовір та ін.), стимулятори макрофагів (карбонат літію 0,1г 3 рази на добу, 10 днів, лікопід 10 мг 2 рази на добу під язик 10 днів, антиоксиданти (вітаміни Е, С, рутин тощо). У осіб з торпідним перебігом рецидивів перспективне використання беталейкіну, поліоксидонію.</p> <p><u>Місцева</u>: індуктори інтерферону (полудан, ларифан, ридостин та ін.), інтерферонова мазь, бетаприм (мазь з інтерлейкіном–1);</p> <p>Флерензим (крем з супероксиддисмутазою).</p>
2.4. Дезінтоксикаційна	<p>1. Ентеросорбенти : ентеросгель (ентеросорб) 5 г в 100 мл води 3 рази на добу.</p> <p>2. Пероральне введення додаткового (до раціону) об'єму рідини (у вигляді фруктових і овочевих соків, мінеральної води в кількості до 2 л на добу.</p> <p>3. Антиоксиданти.</p>
<b>Б. Рецидив: підгострий період</b>	
1. Етіотропна терапія - продовження системної і місцевої противірусної терапії з метою запобігання новим рецидивам.	

Стратегія	Тактика
<b>2. Патогенетична терапія</b>	
2.1 Протизапальна.	Системні ензими: бобензим (продовження курсу).
2.2. Імуноорієнтована.	Продовження раніше початої терапії.
2.3. Стимулююча регенераторно-репаративні процеси.	1. Солкосерил адгезивна дентальна паста. 2. Флорензим. 3. Засоби, що містять ненасичені жирні кислоти (аекол, обліпихове масло, каротолін, масло шипшини).
<b>В. Міжрецидивний період</b>	
<b>1 . Етіотропна терапія.</b>	
1.1. Системна протівірусна терапія (спрямована на запобігання рецидиву на тлі імунокорекції, що проводиться)	1. Ацикловір 800 мг на добу (400 мг 2 рази або, що прийнятніше, - 200 мг 4 рази на день). 2. Гіперімумні та поліспецефічні імуноглобуліни (в/м, в/в).
<b>2. Патогенетична терапія.</b>	
<b>Продовження раніше початої терапії</b>	

При неможливості вказаними в таблиці 7 способами продовжити міжрецидивний період більш ніж на 2 місяці призначається вакцинотерапія.

При епізодичному лікуванні (терапія «до запитання») рецидивуючого простого герпесу відбувається незначне скорочення періоду виділення вірусу та поліпшення клінічних параметрів, таких як поява нових уражень, час виліковування, тривалість маніфестного існування симптомів.

Епізодичне лікування, значно зменшує ініціальні прояви рецидивів (превентивна терапія), ініціаторами яких є самі хворі. Отже розпочате в ранні терміни, при перших проявах продромальних симптомів лікування, значною мірою поліпшує клінічні та вірусологічні показники.

### 6.1. Лікування простого герпесу

Терапія дітей хворих на простий герпес індивідуальна і залежить від форми інфекції, ступеня тяжкості, частоти рецидивів. Вона включає етіотропне,

патогенетичне (імуноорієнтовані, протизапальні, дезінтоксикаційні засоби, репаранти) та симптоматичне (знеболюючі, антидепресанти та ін) напрямки лікування.

В етіотропній терапії простого герпесу використовуються такі види протівірусних засобів як:

- ацикловір (зовіракс віролекс), випускається для парентерального застосування у флаконах по 250 мг; для перорального застосування у пігулках та капсулах по 200 мг, 400 мг, 800 мг або в суспензії (в 5 мл 200 мг препарату) ; для зовнішнього застосування у вигляді 5%-ого крему або 3%-ої очної мазі.

Ацикловір інгібує синтез вірусних нуклеїнових кислот за принципом антиметаболізму, тобто за рахунок здатності вступати в біохімічні реакції замість імітуючих ними продуктів.

Хімічна структура АЦ є ациклічним аналогом дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, де кільцева структура цукру заміщена ациклічним бічним ланцюгом. В результаті такої модифікації вірусна ДНК-полімераза сприймає його як субстрат для виробництва вірусної ДНК. Будучи аналогом дезоксигуанозина, АЦ, подібно до інших нуклеозидних аналогів, повинен фосфорилюватися перш ніж стане активним. Фосфорилювання, в результаті якого утворюється ацикловіртрифосфат (АЦТФ) - кінцевий продукт, який порушує синтез ДНК. Він проходить в три етапи з послідовним утворенням моно-, ди- та ацикловіртрифосфату. Основний, перший етап фосфорилювання АЦ відбувається під дією специфічного ферменту ВПГ - тимідинкінази, причому цей процес не спостерігається в скільки-небудь помітній мірі в неінфікованих клітинах. В результаті помилки вірусної ДНК-полімерази АЦТФ вбудовується у вірусну ДНК і перериває синтез вірусної ДНК, блокуючи реплікацію вірусних часток.

Таким чином, дві ключові властивості - висока вибірковість та низька токсичність по відношенню до клітин організму людини, забезпечили ацикловіру успіх серед інших протигерпетичних препаратів. Проте чутливість до АЦ різних герпесвірусів неоднакова. В порядку зниження чутливості до АЦ вони розташовуються таким чином: ВПГ-1, ВПГ- 2, вірус вітряної віспи - оперізувального герпесу, вірус Епштейна-Бара і ЦМВ, ВГЛ-6 і ВГЛ-7, у яких існує недолік вірусспецифічної тимідинкінази, а це вимагає для їх пригнічення більш високих концентрацій АЦ.

Доза та курс ацикловіру залежать від тривалості хвороби, частоти рецидивів, поширеності ураження і складає зазвичай від 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів до 400 мг 5 разів на день протягом 7-14 діб. Дітям старше 2 років таблетований препарат призначають у такому ж дозуванні, як і дорослим, дітям до 2 років - у половинній дозі.

Особливо інтенсивним повинно бути лікування пацієнтів з різними імунодефіцитними станами і постійно рецидивуючим простим герпесом, а також вісцеральними і дисемінованими формами герпесу. Таким хворим (дорослим і дітям старше 12 років) ацикловір призначають внутрішньовенно по 5-10 мг / кг маси тіла кожні 8 годин протягом 7-14 діб.

Встановлено, що лікування пацієнтів з продромальною симптоматикою п'ятиденним курсом ацикловіру в дозі 200 мг 4 рази на день чи 400 мг двічі на добу зупиняє процес або значно знижує тяжкість загострень майже у 80% з них. Найбільший ефект спостерігається в тих випадках, коли після консультації лікаря

лікування всіх подальших рецидивів починали самі хворі, оскільки звернення до лікаря при кожному новому рецидиві віддає початок терапії на 48 годин і більше.

*Тривала противірусна терапія* (вірусосупресивна терапія) повинна призначатися хворим з 6-8 і більше рецидивами в рік. Пацієнтам з меншою кількістю рецидивів, але впевненим, що їх організм буде постійно піддаватися впливові несприятливих факторів, також показаний цей метод лікування. Хворі, які перебувають на вірусосупресивному лікуванні, повинні регулярно з'являтися на обстеження для визначення ефективності терапії, необхідності продовження курсу, а також для обговорення інших проблем.

Хворі повинні починати з добової дози ацикловіру 800 мг, розділеної на 2 або 4 прийоми. Необхідно послідовне зниження дози для визначення найменшої добової дози і оптимального режиму прийому препарату для кожного конкретного хворого. Лікування потрібно щорічно зупиняти для визначення показань до припинення вірусосупресії, оскільки відрізки часу до першого загострення подовжуються з роками і в деяких випадках можлива повна відміна препарату.

Противірусні препарати застосовують нерідко одночасно місцево, парентерально або перорально. Задовільний терапевтичний ефект дає ацикловір, а також препарати другого покоління - валацикловір (валтрекс) і фамцикловір (фамвір). Менш активні полірем, бонафтон, теброфенова або флореналева мазі. Також використовують препарати рослинного походження (флакозид, хелепін, алпізарин). Курс лікування рецидиву ГІ зазвичай складає 5-10 діб (табл.8).

**Таблиця 8. Засоби терапії і профілактики герпесвірусних інфекцій**

<b>ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ  </b>	
<b>А. Аналоги нуклеозидів, пірофосфатів та інші препарати</b>	<b>Б. Інгібітори з іншим механізмом дії</b>
Ацикловір (зовіракс, віролекс), валацикловір (валтрекс), фамцикловір (фамвір, пенцикловір), анцикловір, валганцикловір, відарабін, цитарабін, фомівірсен, фоскарнет, рибавірин, трифтортимідин (трифурідин), цидофовір, лобукавір, соривудин, бривудин.	Алокін-альфа, алоферон, алпізарин, бонафтон, оксолін, ріодоксол, флореналь, теброфен, флакозид, хелепін, тромантадин, дезоксирибонуклеаза, полірем, пандавір, пандавір (Болгарія), епіген (Іспанія).
<b>II. ЗАСОБИ ІМУНОСУМІСНОЇ І ІНТЕРФЕРОНОСУМІСНОЇ ТЕРАПІЇ</b>	
<b>А. Специфічні гамаімуноглобуліни</b>	<b>Б. Інтерферони та їх індуктори</b>

Людський імуноглобулін, циготект (ФРН), інтраглобін (ФРН), пентаглобін (ФРН), везикбулін (Болгарія)	людський лейкоцитарний інтерферон, аміксин, ізоприносин, лікопід, віферон, лейкінферон, ридосин, камедон, неовір, циклоферон, реаферон, риальдерон, роферон-А (Швейцарія) поліоксидоній, вітамедин-М, велферон (Великобританія), кагоцел
<b>ІІІ. ГЕРПЕТИЧНІ ВАКЦИНИ</b>	
а) живі; б) інактивовані («Вітагерпевак»); в) рекомбінантні	

Слід зазначити, що не існує загальноприйнятої класифікації протигерпетичних засобів. Їх можна поєднувати в групи за хімічною структурою, точкою прикладання або механізмом дії. До появи специфічно діючих аномальних нуклеозидів в терапії ГП найчастіше використовували поєднання специфічних інгібіторів синтезу вірусної ДНК з неспецифічними імуномодуляторами або протигерпетичними вакцинами (табл. 8). Нині в терапії ГП пріоритетного значення набули аномальні нуклеозиди, зокрема, АЦ, який став моделлю для створення серії інших синтетичних протигерпетичних препаратів (ганцикловір, фоскарнет, валацикловір, фамцикловір та ін.).

Сьогодні лікар має можливість вибрати протигерпетичний препарат. Але в той же час слід пам'ятати про недоліки, властиві усій групі ациклічних нуклеозидів. Ці препарати пригнічують тільки активну реплікацію герпесвірусів. Тому разове (курсове) використання засобів цієї групи повністю не запобігає розвитку рецидивів хвороби, інфікуванню спорідненим або новим типом герпесвірусів, а також не впливає на показники імунітету (Ісаков В. А. та ін. 2004; Фрейдлин И, С. 1998; Сухих Г.Т. та ін. 1997).

Нещодавно опубліковані дані про відкриття інгібіторів хеліказ і праймаз - перших ненуклеозидних антивірусних з'єднань, які, згідно з доклінічними даними, значно перевищують по силі дії усі сучасні засоби лікування ВПГ - інфекції. Хеліказа і праймаза - це ферменти ГВ, які «розгортають» (розплітають) ДНК, починаючи транскрипцію вірусної ДНК, тобто беруть участь в початкових етапах репродукції вірусів герпесу. Розроблені препарати, котрі інгібірують вказані ферменти, перериваючи цикл розмноження ВПГ.

Крім ацикловіру до групи аномальних нуклеозидів відносяться:

- валацикловір (валтрекс) в пігулках по 500 мг; прийом 2 рази на добу протягом 5-7 днів;
- фамцикловір (фамвір) в пігулках по 250 мг; прийом 3 рази на добу протягом 7 днів;
- рибавірин (віразол, рибамідил) в капсулах по 200 мг; прийом 3-4 рази на добу протягом 7-10 днів; дітям - по 10 мг/кг маси тіла на добу за 3-4 прийоми, 7-10 днів;
- ганцикловір (цимевен) в пігулках по 1 г; прийом 3 рази на добу; при важких, викликаних штамми ацикловіростійких ВПГ, вісцеральних і дисемінованих формах простого герпесу призначається внутрішньовенно з

розрахунку 1-5 мг/кг маси кожні 12 годин, курсом 2-3 тижні, для чого препарат розчиняють в фізіологічному розчині або в 5% розчині глюкози;

- фоскарнет (фоскавір) - аналог пірофосфату - призначається при важких, викликаних штамми ацикловіростійких ВПГ, вісцеральних і дисемінованих формах простого герпесу в дозі 40-60 мг / кг маси внутрішньовенно кожні 8 годин з подальшим переходом на підтримуючу дозу 90 мг/кг/добу протягом 2-3 тижнів.

До перспективних засобів лікування герпетичної інфекції, які мають велику противірусну активність відносяться також пендікловір, флацитобін, цидофовір, зонавір, лабукавір, сорівудин, бривудин та адефовір.

До противірусних засобів, які мають різноманітні механізми інгібуючої дії, відносяться:

- алпізарин в пігулках по 0,1 г або в 2% чи 5% мазі; призначається індивідуально в залежності від форми та перебігу простого герпесу в дозі 0,1-0,3 г 3-4 рази на добу протягом 7 - 10 днів;
- арбідол в пігулках по 0,1 г; прийом 3 рази на добу 5 днів;
- хелепін (хельпін, бривудин) в таблетках по 0,125 г або в 1% або 5% мазі; прийом дорослим - 4 пігулки на добу 4-10 днів, дітям - по 5 мг / кг маси тіла 3 рази на день 5 - 7 днів;
- тромантадин, оксолін, теброфен, флореналь, пандавір використовуються місцево (див. нижче).

*До перспективних препаратів цієї групи відносяться:*

- флакозид (флакоїдний глікозид) в пігулках по 0,1 або 0,5 г, прийом 3 рази на день 5-7 днів;
- полірем - ретардоване адамантанове похідне, що дозволяє використовувати препарат лише один раз на добу в дозі 0,3 г (2 пігулки по 0,15 г) протягом 3-6 днів; випускається також у вигляді 2,5% гелю (віросан).

Серед рослинних препаратів, які мають помітні противірусні властивості, необхідні в лікуванні герпетичної інфекції, найчастіше використовують похідні солодки та звіробою. Ці засоби призначають, в основному, місцево. Так, епіген, вироблений на основі солі гліциризинової кислоти помітно скорочує терміни загоєння шкірно-слизових уражень.

Препарати для перорального та парентерального використання обов'язково поєднують із противірусними засобами для місцевого застосування.

Маззю і кремом починають користуватися при появі перших ознак активації інфекції (відчуття печії, свербіжу та набряку) і продовжують аж до епітелізації ерозій. Рано розпочате місцево лікування може запобігти розвитку везикул. Призначають одну з наступних противірусних мазей або кремів (віддаючи перевагу тій, яка аналогічна призначеним пігулкам):

- ацикловір - 5% крем і 3% очна мазь; 5 разів на день,;
- алпізарин - 2% мазь; 4-6 разів на день;
- пандавір - 1% мазь; 2-3 рази на день;
- теброфен - мазь 2% -3% -5%, 2-4 рази на день;
- тріфлюридин - 0,5% мазь; 2-3 рази на день;
- тромантадин - 1% гель; 3-4 рази на день;



- флореналь - 0,5% мазь; 2-3 рази на день;
- бромурідин - 2% -3% мазь; 2-3 рази на день;
- ізопропілурацил (гевізол) - мазь наноситься на уражені ділянки шкіри 3-5 разів на день.

Патогенетична терапія спрямована на нормалізацію функції імунної системи організму, в тому числі на активацію системи інтерферонового захисту, і проводиться під контролем імунограми.

Так, в лікуванні часто рецидивуючої герпетичної інфекції (після дослідження інтерферонового статусу) використовуються натуральні (природні) та рекомбіновані інтерферони (ІФН).

До числа натуральних (природних) ІФН відносяться альфаферон, велферон, егіферон. Рекомбінантні інтерферони включають: альфа 2а (реаферон, роферон-А), альфа 2b (інтрон - А, реалдирон, віферон - ректальні свічки).

Препарати ІФН зазвичай вводяться підшкірно або внутрішньом'язово в дозі 1-3 млн МЕ на добу. Зручною для застосування формою є ректальні свічки «Віферон», що призначаються в добовій дозі 1-3 млн МЕ.

Ефективність лікування багато в чому залежить від обраної дози препарату. Так, було встановлено, що високі дози ІФН ведуть не до стимуляції, а до придушення активності макрофагів та натуральних кілерів, зменшенню експресії рецепторів до ІФН та погіршенню результатів терапії.

Використовувані в даний час в лікуванні герпетичної інфекції індуктори інтерферону можна умовно розділити на 3 великі групи:

1. Препарати з бавовнику: гозалідон, кагоцел, мегасин, рогасин, саврац, госіпол
2. Препарати дволанцюгової РНК або ті, які складаються з дволанцюгових нуклеотидних послідовностей: ларифан, полігуацил, полудан, ридостин, ампліген
3. Інші: аміксин, камедон (неовір), циклоферон, гепон (для місцевого застосування), поліоксидоній.

Більшість індукторів ІФН застосовується за лікувальною схемою 2 дні на тиждень. Виняток становлять лише рекомендації щодо застосування камсідону і циклоферону (в / м ін'єкції препаратів в 1,2, 4, 6, 8 дні лікування).

В ранній період рецидиву показане введення імуноглобулінів, що містять підвищений титр антитіл до ВПГ по 3 мл внутрішньом'язово щоденно протягом 4 днів. Нерідко також використовують поліспецифічні імуноглобуліни для внутрішньом'язового застосування (донорський гамаглобулін).

В імунокоригуючій терапії часто рецидивуючого простого герпесу використовуються цитомедина (імунофан, тималін, Т-активін та ін), інтерлейкіни (ронколейкін, беталейкін), препарати, які підвищують активність неспецифічних клітинних факторів захисту (поліоксидоній, імуномакс).

Для лікування часто рецидивуючого простого герпесу призначають також інактивовані протигерпетичні вакцини.

Існують кілька варіантів курсів вакцинотерапії.

Перший з них включає два цикли з 5 внутрішньошкірних введень по 0,2 мл вакцини кожне з інтервалом у 3-4 дні. Перерва між двома п'ятиденними циклами - 10 днів. Повторні курси вакцинотерапії, необхідні для отримання стійкого

терапевтичного ефекту проводяться через 3-6-12 міс. або кожні півроку, всього 6-8 разів. Вакцинотерапію проводиться в умовах стаціонару.

*Другий* варіант включає внутрішньошкірне введення 0,2 мл вакцини один раз на тиждень. На курс - 5 ін'єкцій. Ревакцинація - через 6-8 міс. Всього 3-5 курсів ревакцинації.

*Третій* варіант включає 6 внутрішньошкірних ін'єкцій з інтервалом в 20 днів.

Існують й інші варіанти побудови курсів вакцинотерапії. Слід зауважити, що всі вони істотно не розрізняються за результатами лікування, проте другий і третій варіанти значно зручніші для пацієнтів, тому що не вимагають тривалого перебування їх у стаціонарі.

При вираженому больовому синдромі, набряці, гіперемії тощо як патогенетичні ліки використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (індометацин, вольтарен, бутадіон та ін.) При необхідності призначають симптоматичну терапію.

Критеріями ефективності лікування часто рецидивуючого простого герпесу можуть бути:

- збільшення тривалості ремісії в 2 рази і більше,
- зменшення площі ураження,
- зменшення місцевих симптомів запалення (набряк, свербіж тощо),
- зменшення тривалості висипань,
- скорочення часу епітелізації,
- зникнення або зменшення загальноінфекційного синдрому.

Лікування можна вважати успішним, якщо є позитивна динаміка хоча б по одному - двом із зазначених критеріїв. При цьому необхідно обов'язково інформувати батьків хворої дитини про хронічний характер інфекції, що вона не є загрозою для життя, а також про критерії ефективності лікування.

Однак необхідно пояснити хворим та їх батькам, що ацикловір при вірусосупресивній терапії не може повністю усунути рецидиви.

## **6.2 Використання циклоферону в терапії герпесвірусних інфекцій**

Серед численних цитокінів, що мають регуляторні функції, особливе місце відводять інтерферонам (ІФН), які захищають організм від інфікування вірусами, бактеріями, найпростішими, пригнічують розростання злоякісних клітин. Особливе місце ІФН займають ще й тому, що індукція їх синтезу, передусім натуральними кілерами (НК), клітинами моноцитарного ряду, а також дендритними клітинами передують формуванню специфічних імунних реакцій, як це чітко було встановлено при цілому ряді вірусних інфекцій. Подібно до інших цитокінів, специфічні захисні механізми ІФН також реалізуються через проведення каскаду специфічних сигналів.

Застосування ІФН в терапії, як і будь-якого іншого препарату, супроводжується не лише побічними ефектами, а також розвитком резистентності до вже уживаних доз, що призводить до їх постійного підвищення. Так, наприклад, через утворення антиінтерферонових аутоантитіл проти екзогенного рекомбінантного ІФН (табл.9), особливо під час тривалих захворювань, які вимагають частого введення ІФН у досить високих концентраціях. Іншим важливим чинником при використанні рекомбінантних ІФН є висока вартість препаратів, що робить їх недоступними для широкого застосування (Єршов Ф. І., 1996, 1998)

В зв'язку з цим представляється дуже перспективним застосування альтернативного підходу до лікування цілого ряду захворювань (табл. 6,7), при яких ІФН створюють протективний ефект. Індуктори інтерферону ( $I_n$ ІФН) за сучасними уявленнями, є групою речовин природного або синтетичного походження, що здатні індукувати в організмі людини продукцію ендogenous інтерферону. Окрім протівірусної (етіотропної) дії  $I_n$ ІФН, як і самі ІФН, мають високу імуномодулюючу активність, у зв'язку з чим їх відносять до біфункціональних препаратів.

При введенні індукторів ІФН виробляється ендogenous ІФН, що не має антигенності, не виникають негативні ефекти, властиві препаратам екзогенного ІФН. Синтез індукованого ІФН в організмі збалансовується і підпорядковується контрольно-регуляторним механізмам (репресор-трансляція), що забезпечує захист організму від перенасичення ІФН. Одноразове введення в організм індуктора ІФН забезпечує відносно довгу циркуляцію ендogenous ІФН на терапевтичному рівні. Він добре поєднується з різними медикаментозними засобами, чим забезпечує при комбінованому використанні з ІФН або іншими протівірусними засобами аддитивний або синергійний ефект.

Інгібітори інтерферону здатні формувати тривалу резистентність організму (тижні) до вірусів після їх проникнення в організм. На відміну від препаратів рекомбінантного ІФН індуктори його синтезу володіють багатьма перевагами: 1) при введенні  $I_n$ ІФН утворюється ендogenous ІФН, який не має антигенності; 2) активність індукованого ІФН контролюється на різних етапах проведення сигналів, що попереджає появу побічних ефектів, типових для кумуляції рекомбінантного ІФН;

3) вони позбавлені побічних ефектів рекомбінантних ІФН;

4) одноразове введення  $I_n$ ІФН забезпечує відносно тривалу циркуляцію ендogenous ІФН.

Незважаючи на різноманітність генетичного матеріалу вірусів, інтерферони пригнічують їх репродукцію на стадії, обов'язковій для усіх вірусів. Вони блокують початок трансляції, тобто синтез вірусспецифічних білків, розпізнаючи і та дискримінуючи вірусні інформаційні РНК в клітинних. Звідси й універсальність антивірусної дії ІФН. В той же час відомо, що у хворих РГС знижується вміст сироваткового ІФН, а також продукція ІФН клітинами крові, що є одним з чинників, які визначають ступінь тяжкості та частоту рецидивів захворювання, а також служать додатковим обґрунтуванням необхідності ендogenous введення препаратів ІФН (Баринський І. Ф. та ін., 1986; Єршов Ф. И., 1996).

При використанні індукторів (цитокінів), які сприяють зміні імунного статусу, необхідно добре знати основні властивості препарату та механізм його дії, що допоможе точніше визначити показання до застосування індуктора ІФН з максимальною терапевтичною ефективністю. Доведено, що індуктори, які мають різні рецептори на чутливих клітинах, вмикають різні первинні пускові механізми індукції синтезу лимфокінів, а чутливість клітин до цих індукторів на пряму залежить від числа рецепторів на поверхні імунокомпетентних клітин.

Тому, обґрунтованим є комплексне використання індукторів ІФН в терапії хронічних вірусних інфекцій (герпесу та інших) та онкологічної патології людини.

## Індуктори інтерферонів, вживані в клінічній практиці

Хімічна природа	Комерційна назва
<i>Синтетичні з'єднання</i>	
Низькомолекулярні (ароматичні вуглекисневі) -флюоренонін -акриданонін	Аміксин, циклоферон
Полімери (мРНК) -поли (Г), -поли (Ц) -поли (А), - поли (У)	Ампліген, полудан
<i>Природні з'єднання</i>	
Низькомолекулярні поліфеноли (похідні гасіпола) Високомолекулярні	Мегасин, кагоцел,  саврац
<b>Двоспиральні РНК</b>	Ларифан, ридосин

Останнім часом добре вивчені структура та функції так званних Toll (TLR)-подібних рецепторів. Встановлено, що ці рецептори забезпечують передачу сигналів у відповідь на інфекцію, а також активують чинники транскрипції, які керують неспецифічним захистом та розвитком специфічного імунітету (Dunne A. et al, 2003). Такі І<sub>n</sub>ІФН, як циклоферон, ларифан, кагоцел, мають спорідненість до рецепторів альвеолярних макрофагів, котрі стимулюють синтез ІФН в легенях.

Перевагами І<sub>n</sub>ІФН із групи акриданонинів (циклоферон) і поліфенолів рослинного походження (кагоцел) є їх низька токсичність, широкий спектр біологічної активності та імуномодулюючі властивості, задовільна розчинність в біологічних рідинах і легке виведення з організму. Низькомолекулярні І<sub>n</sub>ІФН (циклоферон, аміксин) здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр, завдяки чому їх доцільно використовувати для лікування нейроінфекцій.

Серед І<sub>n</sub>ІФН нового покоління особливої уваги заслуговує препарат циклоферон (ЦФ) (НТФФ "Полісан", Санкт-Петербург). Препарат індукує синтез  $\alpha$ -ІФН. Згідно з проведеними дослідженнями після введення ЦФ високий рівень синтезу  $\alpha$ -ІФН в тканинах та органах, що містять лімфоїдні елементи, відмічається протягом 72 годин, тоді як у сироватці крові нормальної людини вміст високих титрів ІФН зберігається лише 48 годин.

Використання ЦФ не призводить до його кумуляції в організмі; також він не має пірогенних, алергенних, мутагенних, тератогенних, ембріотоксичних, канцерогенних властивостей; не здатний до індукції аутоімунних процесів. Він добре поєднується з традиційними терапевтичними засобами лікування (антибіотиками, вітамінами, імунотропними препаратами тощо), не відомі його побічні дії.

Переваги застосування ЦФ: швидке проникнення в кров, низький рівень зв'язування з білками сироватки, висока біодоступність в органах, тканинах, біологічних рідинах організму; елімінується з організму через нирки (99% введеного препарату) в незмінному вигляді, протягом 24 годин (Ершов Ф. И., Романцев М. Г., 1997).

Таким чином, циклоферон, як представник групи І<sub>Н</sub>ІФН органічно доповнює застосування препаратів рекомбінантних ІФН в клініці.

ЦФ підвищує утворення активних форм кисню фагоцитами, сприяє завершенню фагоцитозу з елімінацією захоплених збудників, викликає підвищення рівня НК- клітин в периферичній крові.

*Вплив ЦФ на клітини специфічного імунітету:*

- 1) підвищення рівня CD<sub>4+</sub> та зниження рівня CD<sub>8+</sub> Т-лімфоцитів, нормалізація імунорегуляторного індексу вже при одноразовому застосуванні;
- 2) зниження рівня В-лімфоцитів у периферичній крові, але до підвищення продукції високоафінних антитіл, що, можливо, відображає його вплив на перемикання синтезу класів імуноглобулінів у В-лімфоцитах;
- 3) індукує синтез α-ІФН у В-клітинах, макрофагах та нейтрофілах.

Вказані вторинні ефекти ЦФ частково можуть бути пояснені за рахунок індукції синтезу різними клітинами імунної та інших систем організму інтерлейкінів (ІЛ-1,2, ІЛ-10), α -ІФН, γ-ІФН, а також пригнічення синтезу ІЛ- 8, ФНП-α. До інших імунокоригуючих ефектів ЦФ можна віднести експериментально встановлений радіозахисний ефект та стимуляцію репаративного остеогенезу (у ділянці перелому трубчастої кістки у тварин).

## 7. ГОСТРИЙ ГЕРПЕТИЧНИЙ СТОМАТИТ

Гострий герпетичний стоматит є найпоширенішим інфекційним захворюванням у дітей і зустрічається майже у 80% випадків, воно дуже контагіозне, часто протікає з явищами загальної інтоксикації організму та місцевими ураженнями слизової оболонки порожнини рота. ГГС не тільки займає перше місце серед всіх уражень СОПР, але й входить до лідируючої групи серед усіх інфекційних захворювань дитячого віку. При чому в кожній 7-10-ій дитині ГГС часто переходить у хронічну форму із періодичним рецидивуванням інфекції. Широке поширення захворювання серед дітей від 5-6 місяців до 3 років пояснюється тим, що в цьому віці діти втрачають антитіла, отримані ними від матері через гематоплацентарний бар'єр та повною відсутністю зрілих систем специфічного захисту.

Серед дітей старшого віку захворюваність значно нижче унаслідок набутого імунітету після перенесеної гострої герпетичної інфекції в її різноманітних клінічних формах.

Для розвитку герпетичної інфекції, яка проявляється переважно в ротовій порожнині, велике значення мають структурні особливості будови слизової оболонки порожнини рота у дітей в різному віці, а також активність місцевого тканинного імунітету СОПР. Найбільша розповсюдженість ГГС у дітей до 3 років обумовлена віковими морфологічними особливостями, які проявляються високою проникністю в цей період гістогематичних бар'єрів, низьким рівнем реакцій клітинного і особливо гуморального імунітету, а також за рахунок тонкого епітеліального покриву з невисоким рівнем глікогена та нуклеїнових кислот, слабкою диференціацією базальної мембрани та волокнистих структур сполучної тканини (її посилена васкуляризація, високий вміст тучних клітин з низькою функціональною активністю тощо).

**Питання патогенезу** ГГС в даний час вивчені недостатньо. В всіх випадках вірусна інфекція починається з адсорбції вірусних часток і проникнення вірусу в клітину. Подальші шляхи проникнення і розповсюдження вірусу в організмі людини складні та мало досліджені. Існує ряд доказів розповсюдження вірусу гематогенним та неврогенним шляхами. В продромальний період стоматиту у дітей виникає вірусемія. Велике значення в патогенезі захворювання мають лімфатичні вузли, а також елементи ретикулоендотеліальної системи. Появі елементів ураження на слизовій оболонці порожнини рота передують лімфаденіт різного ступеня вираженості. При середньотяжкій і тяжкій клінічних формах частіше розвивається двостороннє запалення підщелепних лімфатичних вузлів, але в цей процес можуть залучатися й інші групи шийних лімфовузлів. Лімфаденіт при ГГС не тільки передують висипанню елементів ураження в порожнині рота, але й супроводжує увесь перебіг хвороби і зберігається протягом 7-10 днів після повної епітелізації. У резистентності організму до захворювання, в його захисних реакціях відіграють важливу роль як специфічні, так і неспецифічні фактори імунітету.

Дослідження неспецифічної імунологічної реактивності при ГГС виявили порушення захисних бар'єрів організму, які відображають ступінь тяжкості захворювання і особливості його перебігу. Середньотяжка і тяжка форми стоматиту призводять до різкого пригнічення природного імунітету, який відновлювався лише через 7-14 днів після клінічного одужання дитини.

**Клінічна картина.** ГГС, як і багато інші інфекційні захворювання, протікає в легкій, середньотяжкій і тяжкій формах. Захворювання проходить п'ять періодів: інкубаційний, продромальний, період розпалу хвороби, згасання та клінічного одужання. У період розпалу хвороби виділяють дві фази – катаральну та фазу висипання елементів ураження. У цей період з'являються симптоми ураження СОПР. Спочатку виникає інтенсивна гіперемія всієї слизової оболонки, а через добу, рідше дві в порожнині рота з'являються елементи ураження. Тяжкість ГГС оцінюється за ступенем вираженості проявів інтоксикації та за характером уражень слизової оболонки порожнини рота. Також спостерігаються порушення з боку імунологічної системи, відсутність або пригнічення специфічних і неспецифічних факторів імунітету. Герпетичну інфекцію слід розглядати як серйозне захворювання, що протікає з порушенням не тільки імунної, ретикулоендотеліальної, а перед усім - нервової системи.

Одразу після потрапляння вірусу в організм дитини відбувається його розмноження в клітинах епітелію та найближчих лімфатичних утвореннях, тому появі елементів ураження в порожнині рота передують лімфаденіт різного ступеня вираженості. У процес зазвичай втягуються підщелепні лімфатичні вузли і шийний лімфаденіт супроводжує увесь перебіг хвороби. В інкубаційному періоді спостерігається *первинна вірусемія*, тобто проникнення вірусу до кров'яного руслу. Проходячи через капілярний бар'єр шляхом діapedезу, ВПГ осідають у печінці, селезінці та інших паренхіматозних органах і там швидко розмножується. Після чого виникають ураження тканин, які схожі на осередки некрозу. *Вторинна вірусемія* відповідає продромальному періоду хвороби і першим дням її розпалу, вона характеризується циркуляцією в крові великої кількості вірусу після розмноження в зазначених вище органах. Під час вторинної вірусемії віруси уражають шкіру, слизову оболонку, де і продовжується їх внутрішньоклітинне розмноження. Катаральний період викликаний генералізованим ураженням епітеліальних тканин та розмноженням в них ВПГ. У патологічний процес в залежності від ступеня генералізації залучається слизова оболонка порожнини рота, верхніх дихальних шляхів, очей, геніталій. Чим важче захворювання, тим більше виражена вірусемія та інтенсивність внутрішньоклітинного розмноження ВПГ, триваліше та яскравіше прояви катарального запалення слизових оболонок. На фоні цього процесу відбувається приєднання вторинної інфекції, що може проявлятися ларингітом, нежиттю, кон'юнктивітом. Імунологічний захист організму при агресії ВПГ здійснюється за рахунок неспецифічних та специфічних механізмів: фагоцитозом заражених вірусом клітин; інтерфероноутворенням; утворенням антитіл; підвищенням температури тіла. Діти, які перехворіли гострим герпетичним стоматитом, стають безсимптомними носіями вірусу або страждають на рецидивуючий герпетичний стоматит. Інтерполяція вірусної ДНК з ДНК ядер нейрофілів захищає вірус ВПГ від впливу антитіл, хіміотерапії та клітинних імунних факторів, забезпечуючи тривалу латентність інфекції. Латентність же забезпечує збереження вірусу в організмі господаря до створення умов, сприятливих для активації і переходу вірусу в інфекційну активну форму. А це у свою чергу призводить до виникнення рецидиву, тобто під впливом різних факторів порушується рівновага співвідношення "організм – вірус" на користь вірусу, який реактивується і починається рецидив. До факторів, що призводить до рецидиву

хвороби, відносяться: порушення гуморальної та клітинної ланки імунітету, зниження рівня імуноглобулінів, імунодепресивні та гематологічні порушення, застосування великих доз антибіотиків, імунодепресантів та стероїдів. Загострення викликають і такі фактори, як місцева травма, переохолодження, перегрівання, сонячне опромінення, стресові реакції, гормональні зміни, а також контакт з особою, яка має прояви герпетичної інфекції. При інфікуванні організму ВПГ захисну роль відіграють специфічні та неспецифічні гуморальні й клітинні фактори імунітету, пов'язані з участю антитіл, а також макрофагів, лімфоцитів, лейкоцитів, інтерферону. Рецидивуючий герпетичний стоматит виникає на тлі пригнічення специфічної і неспецифічної імунологічної реактивності організму. Вивчення факторів гуморального імунітету у дітей при рецидивуючому герпетичному стоматиті виявляє значні відмінності в порівнянні з дорослими особами. При рецидивуючому герпесі у дітей на початку хронізації хвороби специфічна імунобіологічна відповідь у вигляді появи в сироватці протигерпетичних антитіл спостерігається не завжди (тільки в 69,6% випадків). Наступні рецидиви захворювання та повторні антигенні подразнення призводять до того, що у переважної більшості хворих дітей (84,7%) з'являються протигерпетичні антитіла, тобто рецидиви виникають на тлі високого титру антитіл.

**Легка форма ГГС.** При легкій формі стан дитини практично не порушується, температура тіла субфебрильна, продромальний період не виражений. Катаральний період також слабо виражений, може виникати гострий катаральний гінгівіт або незначне катаральне запалення слизової оболонки порожнини рота в місці майбутніх висипань. В цей же період можуть бути скарги на біль при прийомі їжі. У період висипань при огляді порожнини рота спостерігається гіперемія, набряк СОПР, окремі ерозії з нерівними краями, діаметром 1-5 мм, які потім перетворюються на афти, вкриті білим фібринозним нальотом з червоною облямівкою. Висипання одноразові, нові елементи більше не з'являються, тривалість захворювання складає 4-5 днів. Як правило, афти виникають на місці швидко розкриваючихся пухирців, виявити які в порожнині рота не завжди вдається в силу швидкоплинності їх існування. Характеризується зовнішньою відсутністю симптомів інтоксикації організму, продромальний період клінічно відсутній. Хвороба починається раптово з підвищення температури тіла до 37-37,5°C. Загальний стан дитини цілком задовільний, іноді виявляються незначні явища запалення слизової оболонки порожнини носа або верхніх дихальних шляхів. В порожнині рота виникає гіперемія СОПР, невеликий набряк, головним чином, в ділянці ясенного краю (гострий катаральний гінгівіт). Тривалість цієї фази 1-2 дні. Стадія утворення пухирців зазвичай непомітна для батьків та лікарів, тому що пухирці швидко лопаються і перетворюються на ерозії, а потім на афти. Афта має округлу або овальну форму з рівними краями і гладким дном з червоною облямівкою навколо (застійна запальна гіперемія). В більшості випадків на тлі гіперемії в порожнині рота з'являються поодинокі або згруповані елементи ураження, число яких зазвичай не перевищує шести. Висипання одноразові. Період згасання хвороби більш тривалий. Протягом 1-2 діб елементи набувають ніби мармурове забарвлення, краї та центр їх розмиваються, вони вже менш болючі. Після епітелізації елементів ураження ще 2-3 дні зберігаються явища гострого катарального гінгівіту, особливо в ділянці фронтальних зубів верхньої та нижньої щелепи. У дітей з цією формою



захворювання, як правило, відсутні зміни в периферичній крові, іноді тільки наприкінці хвороби з'являється незначний відносний лімфоцитоз. Зазвичай добре виражені захисні механізми слини (рН7,4±0,04), що відповідає оптимальним показникам. В період розпалу хвороби в слині з'являється інтерферон у концентрації 8-12 од/мл. Зниження рівня лізоциму в слині не відбувається. Природний імунітет при легкій формі стоматиту практично не страждає, а в період клінічного одужання захисні сили організму дитини знаходяться майже на рівні таких у здорових дітей, тобто при легкій формі ГГС клінічне одужання означає повне відновлення порушених захисних сил організму.

**Середньотяжка форма ГГС.** При середнетяжкій і тяжкій формах ГГС температура тіла дитини підвищується до 37-39°C, спостерігаються загальне нездужання, слабкість, головний біль, висипання на шкірі та слизових оболонках, блідість шкірних покривів, нудота, блювота, збільшення піднижньощелепних та шийних лімфатичних вузлів. Виражена інтоксикація вже у продромальний період. Потім приєднуються катаральні явища: уражається слизова оболонка порожнини рота і носа, виникають нежить та кон'юнктивіт. З'являються симптоми гострого катарального гінгівіту: ясенний край гіперемований, верхівки міжзубних сосочків закруглені за рахунок набряку. На СОПР з'являються висипання окремих та згрупованих пухирців діаметром 2-3мм. Кількість везикул варіює від 6-7 до декількох десятків. Пухирці швидко розкриваються, на їх місці утворюються ерозії, а потім вкриті сірувато-білим нальотом - афти. Ерозії зливаються, мають неправильні, полігональні контури. Елементи уражень розташовані на твердому піднебінні, спинці язика, яснах, щоках, губах. Процес супроводжується підвищеною саливація та больовим синдромом. Елементи ураження в порожнині рота можуть з'являтися протягом декількох днів, тому можливо спостерігати їх на різних етапах розвитку (зустрічються і ерозії, і афти). Період висипань триває 2-4 доби. У важких випадках процес розповсюджується ще й на шкірні покриви. На тлі зниженого імунітету після приєднання вторинної інфекції можуть розвиватися важких гнійничкові пустульозні ураження шкіри. Характерна чітко виражена інтоксикація. Вже у продромальному періоді погіршується самопочуття дитини, спостерігаються слабкість, втрата апетиту, можлива катаральна ангіна або інші симптоми ГРЗ. Підщелепні лімфовузли збільшуються, стають болючими, температура тіла підвищується до 37-37,5°C. У міру наростання симптомів хвороби у період розпалу (фаза катарального запалення) температура досягає 38-39°C, з'являються головний біль, нудота, блідість шкірних покривів тощо. На піку підвищення температури посилюється гіперемія та набряк слизових оболонок, висипають елементи ураження, як в порожнині рота, так і на шкірі навколоротової ділянки. У порожнині рота з'являються від 10 до 20-25 елементів ураження. У цей період посилюється саливація, слина стає в'язкою, тягучою. Виникає яскраво виражене запалення та кровоточивість ясен. Висипання нерідко рецидивують, тому при огляді порожнини рота можна бачити елементи ураження, які знаходяться на різних стадіях клінічного і цитологічного розвитку. Після першого висипання температура тіла зазвичай знижується до 37-37,5°C. Проте подальші висипи, супроводжуються підйомом температури до колишнього рівня. Дитина не їсть, погано спить, посилюються симптоми вторинної інтоксикації. ШОЕ підвищується до 20 мм/год, найчастіше виникає лейкопенія, але іноді спостерігається незначний лейкоцитоз. Рівень

паличкоядерних нейтрофілів і моноцитів в межах верхньої межі норми, виявляється відносний лімфоцитоз та плазмоцитоз. Зростання титру протигерпетичних комплементзв'язуючих антитіл виявляється набагато частіше, ніж після легкої форми стоматиту. Тривалість періоду згасання хвороби залежить від резистентності організму дитини, наявності у роті каріозних порожнин і зруйнованих зубів, раціональності проведеної терапії. За несприятливих умов відбувається злиття ерозій, потім утворюються афти, які потім у дітей зі зниженим імунітетом можуть перетворитися навіть у виразки. У таких дітей може розвинутися виразковий-некротичний гінгівіт і тоді епітелізація елементів ураження може затягтися до 4-5 діб. Найдовше зберігаються симптоми гострого катарального гінгівіту та лімфаденіту. При середньотяжкому перебізі ГГС значення рН слини стає більш кислим, досягаючи в період висипань значень рН  $6,96 \pm 0,07$ . Рівень інтерферону в слині нижче, ніж у дітей з легкою формою захворювання і не перевищує 8 од/мл, але він виявляється там не завжди. Вміст лізоциму в слині хворих знижується набагато більше, ніж при легкій формі стоматиту.

**Тяжка форма ГГС.** Зустрічається рідше, ніж середньотяжка і легка. У продромальний період є всі ознаки розпочинаючого гострого інфекційного захворювання у дитини: апатія, адинамія, головний біль, шкірно-м'язова гіперестезія, артралгія та інші ознаки. Нерідко зустрічаються симптоми ураження серцево-судинної системи: браді- або тахікардія, приглушення тонів серця, артеріальна гіпотонія. У деяких дітей спостерігаються носові кровотечі, нудота, блювота, виражений лімфаденіт не тільки підщелепних, але й шийних лімфовузлів. У період розпалу хвороби температура тіла підвищується до  $39-40^{\circ}\text{C}$ . Дитини має скорботний вираз обличчя, звертають на себе увагу страдницькі запалі очі. Іноді може виникати нежить, покашлювання, кон'юнктивіт. Губи сухі, яскраві, спрагли. Слизова оболонка порожнини рота набрякла, яскраво гіперемована, різко виражений гострий катаральний гінгівіт. Через 1-2 доби в порожнині рота починають з'являтися перші елементи ураження (до 20-25). Висипання у вигляді типових герпетичних пухирців виникають на шкірі навколоротової ділянки, на щоках, повіках, кон'юнктиві очей, вухах, на пальцях рук. У порожнині рота висипання рецидивують, і тому в період розпалу хвороби у тяжкохворої дитини їх налічується близько 100. Елементи зливаються, утворюючи великі ділянки некрозу слизової оболонки. Уражаються не тільки губи, щоки, язик, м'яке і тверде піднебіння, але й ясенний край та дно ротової порожнини. Гострий катаральний гінгівіт швидко переходить у виразково-некротичний. Виникає різкий гнилісний запах із рота, посилене слиновиділення з домішками крові. Посилюються запальні явища на слизовій оболонці порожнини носа, верхніх дихальних шляхів, очей. У секретах із носоглотки та гортані також виявляються елементи крові, а іноді виникають сильні носові кровотечі. В такому стані діти потребують активного лікування у педіатра та стоматолога, тому в таких випадках доцільна госпіталізація дитини в ізолятор педіатричної або інфекційної лікарні. У крові дітей з важкою формою стоматиту виявляються лейкопенія зі зсувом лейкоцитарної формули вправо, еозинофілія, зустрічаються поодинокі плазматичні клітини, а молоді форми нейтрофілів повністю відсутні. В останніх рідко виражена токсигенна зернистість. У період реконвалесценції, як правило, виявляють протигерпетичні комплементзв'язуючі антитіла. У слині спостерігається кисле середовище (рН  $6,55 \pm 0,2$ ), яке потім може змінюватися на лужне (рН  $8,1-8,4$ ).

Інтерферон зазвичай відсутній, вміст лізоциму різко зменшений. Тривалість періоду згасання хвороби залежить від своєчасності та оптимально підбраного лікування, а також від наявності в анамнезі дитини супутніх захворювань. Незважаючи на клінічне одужання хворого важкою формою ГГС, у період реконвалесценції залишаються глибокі зміни гомеостазу.

**Діагностика.** Діагноз гострого герпетичного стоматиту встановлюють на підставі анамнестичних та епідеміологічних даних, характерних клінічних симптомів, а також даних цитоморфологічних досліджень. Цитологічно клінічний діагноз підтверджується наявністю в мазках-відбитках, характерних для герпетичної інфекції епітеліальних клітин з еозинофільними внутрішньоядерними включеннями, а також з гігантськими багатоядерними клітинами.

Усім дітям, що знаходилися під спостереженням, проводять комплекс клініко-лабораторних та інструментальних досліджень (клінічний аналіз крові, імунологічні дослідження та ін.).

Відомо, що імуносупресія є одним з основних факторів розвитку герпесвірусної інфекції. У зв'язку з цим вивчається стан місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота: вміст лізоциму, рівень імуноглобулінів, зокрема, секреторного імуноглобуліну А в змішаній слині.

Визначення вмісту секреторних імуноглобулінів в змішаній слині проводять методом радіальної імунодифузії в гелі по Манчині. Матеріалом для дослідження стають мазки-відбитки із слизової оболонки порожнини рота. Позитивними на герпетичний антиген вважаються проби, в яких ядра клітин забарвлені флюоресцином, а також поліморфноядерні нейтрофіли та макрофаги, які специфічно забарвлюються герпетичною антисывороткою. Також визначають наявність вірусоспецифічних нуклеотидних послідовностей ВПГ у змивах із слизової оболонки порожнини рота. З цією метою використовують метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Принцип ПЛР-діагностики полягає у виявленні збудника за допомогою індикації специфічних ділянок геному. Метод забезпечує високу чутливість та специфічність визначення інфекційного агенту, починаючи з самих ранніх стадій інфекційного процесу. Матеріалом для дослідження є мазок-відбиток зі слизової оболонки порожнини рота.

**Діагноз ГГС,** головним чином, встановлюється на підставі клінічної картини захворювання (табл.10). Використання вірусологічних та серологічних методів діагностики в практичній охороні здоров'я є проблематичним. Це пов'язано, насамперед, зі складністю спеціальних методів дослідження. Крім того, за допомогою цих методів можна отримати результати, у кращому випадку, наприкінці захворювання або навіть через деякий час після одужання. Така ретроспективна діагностика не може задовільнити лікаря. Значний відсоток збігів ( $79,0 \pm 0,6\%$ ) діагнозу за даними методу імунофлюоресценції та за результатами вірусологічних і серологічних досліджень робить цей метод провідним в діагностиці ГГС. Можливість отримати відповідь протягом 2,5-3 годин з моменту забору матеріалу свідчить про перспективність даного методу етіологічної експрес-діагностики стоматиту. Відсоток позитивних результатів збільшується, якщо матеріал для імунофлюоресцентного методу дослідження отримують у перші дні висипання елементів ураження в порожнині рота.

**Диференційну діагностику** гострого герпетичного стоматиту слід проводити з медикаментозним стоматитом, багатоформною ексудативною еритемою, стоматитами, що супроводжують інші інфекційні захворювання, з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом (табл. 11). При диференціюванні гострого герпетичного стоматиту та медикаментозного стоматиту необхідно враховувати анамнез - прийом тих чи інших лікарських засобів, який передував появі перших клінічних проявів захворювання. При медикаментозному стоматиті висипання більш поширені, вони можуть бути істинно поліморфними (поряд з плямами, ерозіями, пухирцями спостерігаються папули, пухирі, виразки тощо) на відміну від гострого герпетичного стоматиту, при якому висипання мають характер не справжнього поліморфізму, тобто одні і ті ж елементи ураження знаходяться на різних стадіях свого розвитку. Відомо, що медикаментозний стоматит не схильний до сезонності. Від багатоформної ексудативної еритеми гострий герпетичний стоматит відрізняється характером шкірних проявів та не справжнім поліморфізмом. При БЕЕ на шкірі виникають папульозні кокардоподібні елементи ураження, які мають синюшні вдавлення у центрі на попередньо гіперемійованій ділянці шкірних покривів. Висипання носять характер справжнього поліморфізму, коли з'являється одночасно кілька первинних елементів ураження (плями, папули тощо). Потім вони переходять у вторинні поряд з новими висипаннями первинних. При гострому герпетичному стоматиті поліморфізм не справжній, тобто первинний елемент ураження один - пляма, яка потім перетворюється на пухирець, а той - в ерозію і далі - в афту. Проте всі ці елементи з'являється у різний час, тому одночасно на СОПР при ГГС можуть спостерігатися і плями, і пухирці, й ерозії та афти. При дифтерії на мигдаликах та задній стінці глотки утворюються щільні сіро-білі плівки, які не знімаються при зіскрібанні.

**Лікування.** Слід зазначити, що гострий герпетичний стоматит будь-якого ступеня тяжкості є гострим інфекційним захворюванням і вимагає в усіх випадках уваги педіатра і стоматолога. Необхідно забезпечити комплексне лікування. По можливості повністю виключити контакти хворої дитини зі здоровими дітьми, провести заходи профілактики цього захворювання у дитячих колективах.

Тактика лікаря при лікуванні хворих з гострим герпетичним стоматитом повинна визначатися тяжкістю захворювання, станом імунної системи, загальним станом здоров'я, періодом розвитку ГГС. До комплексної терапії входить як загальне, так і місцеве лікування (табл.12). Під час середнетяжкого та тяжкого перебігу хвороби загальне лікування бажано проводити разом із лікарем-педіатром.

Дитину годують переважно рідкою або напіврідкою їжею, яка не подразнює запалену слизову оболонку ротової порожнини. Велику увагу слід приділяти вживанню достатньої кількості рідини. Це особливо важливо під час інтоксикації.

У зв'язку з особливостями клінічного перебігу гострого герпетичного стоматиту раціональне харчування та правильна організація годування хворого займають важливе місце в комплексі лікувальних заходів. Їжа має бути повноцінною, тобто містити усі необхідні поживні речовини, а також вітаміни. Перед годуванням потрібно знеболити слизову оболонку порожнини рота 2-5% масляним розчином анестезину, 10% аерозольним розчином лідокаїну або лідохлор - гелем.

З перших днів захворювання, враховуючи його етіологію, серйозна увага повинна приділятися противірусній терапії. З цією метою рекомендується місцево

застосовувати мазі - бонафтонову, теброфенову, хелепінову, алпізарінову (0,5-2 %) та розчини лейкоцитарного інтерферону або лаферону. Дія цих засобів заснована на їх хімічній взаємодії з гуаніновими залишками нуклеїнових кислот вірусів. Бонафтон, теброфен, оксолин впливають на вірусну частку в фазі її позаклітинного існування. Гуанінові залишки містяться в усіх нуклеїнових кислотах і не є специфічною частиною вірусів.

*Інтерферон* знижує або повністю пригнічує репродукцію вірусу в клітинах організму. Він є клітинним продуктом, який утворюється за рахунок особливої перебудови клітин імунної системи під дією вірусу.

Ендогенний інтерферон - чинник неспецифічного протівірусного імунітету, що сприяє при вірусних захворюваннях одужанню і значно прискорює його. У дітей з гострим герпетичним стоматитом вміст інтерферону в слині різко знижений, особливо при важкому перебігу захворювання.

*Ацикловір* - сучасний протівірусний препарат. Активний відносно вірусу простого герпесу типу 1 і 2.

Ацикловір проникає тільки в уражені клітини, не зачіпаючи здорових. Завдяки вираженій подібності за хімічною структурою до природних компонентів клітини, яку вірус використовує для відновлення собі подібних. Ацикловір вбудовується в ДНК вірусу, тим самим порушуючи процес його розмноження.

Білок тимідинкіназа інфікованих вірусом клітин активно перетворює ацикловір через низку послідовних реакцій в трифосфат ацикловіру, який здатен уповільнювати реплікацію вірусної ДНК, тим самим затримуючи розмноження вірусів. На основі ацикловіру синтезований препарат «Зовіракс», авеорам якого була присвоєна Нобелівська премія.

*Алпізарін* надає протівірусну, антибактеріальну та бактеріостатичну дію, стимулює клітинний і гуморальний імунітет, індукуючи продукцію гамма-інтерферону; має протизапальну, протинабрякову та седативну активність.

Лікарські препарати треба використовувати багаторазово (5-6 разів на день) не лише під час відвідування лікаря-стоматолога, але й вдома.

*Мундізал - гель*, холісал, піралвекс - це болезаспокійливі та протизапальні засоби на желеподібній основі. До складу препаратів входять похідні ацетилсаліцилової кислоти (холінсаліцитати), поверхнево-активна речовина з антимікробними властивостями (цетаклоніум хлорид), гелева основа. Сукупна дія цих речовин дає болезаспокійливий та протизапальний ефект, який настає через 2-3 хвилини і триває від 30 хвилин до 1 години.

Препарати відрізняються високою адгезією, малою розчинністю в слині, не викликають неприємних смакових відчуттів, не подразнюють слизову оболонку порожнини рота, довгостроково утримуються на ній, швидко не змиваються при вживанні їжі.

До складу препарату «*Піралвекс*» входять натрієвий сухий та очищений екстракт ревеню і саліцилова кислота, які сприяють зменшенню болю і покращують загоєння пошкодженої СОПР.

Дуже важливо, що піралвекс не затримує цукор і може бути застосований у дітей з цукровим діабетом, для яких герпетичні ураження слизової оболонки порожнини рота – одна із значущих проблем. Крім цього, сухий очищений екстракт ревеню при місцевому застосуванні найбільш активний відносно деяких патогенних

мікроорганізмів, особливо стафілококів, стрептококів, протей, а також *Candida albicans*, що має велике значення при одночасному комбінованому ураженні слизової оболонки порожнини рота. Піралвекс випускається у вигляді розчину та гелю.

В період згасання хвороби противірусні препарати та їх індуктори можна скасувати або скоротити їх застосування до одноразового прийому в перші дні згасання хвороби.

Провідне значення у цей період хвороби слід надавати слабким антисептиками та кератопластичним засобам (вінеліну, аевіту, масляним розчинам вітаміну А, каратоліну, олії шипшини, мазі з метилурацилом).

Солкосерил-дентальна адгезивна паста (СДАП), яка містить креон та аліфатичний анестетик для зовнішнього застосування, наноситься тонким шаром на попередньо антисептично оброблену і висушену слизову оболонку. Наступне змочування СОПР водою призводить до утворення желеподібної адгезивної плівки.

Основу пасти «*Полідоканол*» складають желатин, пектин, карбоксиметилцелюлоза, парафінова олія. До її складу входять консерванти (метиловий або пропілловий ефіри параоксибензойної кислоти, вільної бензойної кислоти) та ароматизуючі речовини (м'ятна олія, ментол). Препарат відповідає всім принципам місцевого лікування при гострому герпетичному стоматиті, тобто має знеболюючу, антисептичну та кератопластичну дію.

Дослідження стану місцевого імунітету у дітей з ГГС, довели, що вміст імуноглобулінів класу А (IgA), які відіграють головну роль в місцевому захисті слизової оболонки порожнини рота, корелює зі ступенем тяжкості та характером перебігу патологічного процесу. А вміст лізоциму в слині теж залежить від ступеня тяжкості стоматиту та гінгівіту.

Виявлені певні закономірності динаміки зростання показників місцевого імунітету порожнини рота, які дозволяють вважати патогенетично обгрунтованим включення до комплексної схеми терапії гострого герпетичного стоматиту препаратів, які мають імунокорегуючі властивості (імудон, лікопід).

*Імудон* представляє собою полівалентний антигенний комплекс, ефективно впливаючий на збудників, які найчастіше викликають патогенні процеси у порожнині рота. Цей препарат підсилює фагоцитарну активність за рахунок підвищення якісного та кількісного рівня фагоцитів, збільшує вміст в слині лізоциму, який відомий своєю бактерицидною активністю. Він сприяє збільшенню кількості імунокомпетентних клітин, відповідальних за вироблення антитіл, стимулює та збільшує кількість IgA. Імудон уповільнює окислювальний метаболізм поліморфноядерних лейкоцитів, а також надає подвійний терапевтичний ефект як лікувальний, так і профілактичний. Препарат зручний у застосуванні (пігулки для розсмоктування), має приємний смак, легко поєднується з будь-яким видом терапії. Він не містить цукру, безпечний, оскільки має тільки місцеву дію.

Імудон - активний, протимікробний та протизапальний препарат. Він значно скорочує терміни епітелізації елементів ураження при ГГС, корегуючи деякі ланки місцевого імунітету. Також встановлена нетривала знеболююча дія за рахунок присутності в препараті м'ятної олії.

У зв'язку з високою ефективністю цей препарат рекомендований для лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей не тільки як імунокорегуючий, але і як замісний засіб з метою корекції місцевого імунітету.

Імудон необхідно приймати не раніше ніж через 30-40 хвилин після обробки порожнини рота антисептичними та противірусними засобами. Цей препарат не має адгезивних властивостей, тому після розсмоктування пігулки протягом однієї години не можна приймати їжу та полоскати рот.

Дослідження свідчать про перевагу комплексної терапії гострого герпетичного стоматиту із застосуванням імудона, її високу ефективність, що виявляється у достовірному скороченні термінів епітелізації елементів ураження. На 2-3 день в мазках - відбитках з'являються перші ознаки регенерації.

*Лікопід* має здатність впливати практично на всі основні популяції клітин імунної системи (макрофаги, Т- і В-лімфоцити), він безпечний у застосуванні, добре переноситься хворими дітьми. Це синтезований активний фрагмент бактеріальних клітинних стінок, який надає імуномодулюючий ефект. На фоні прийому препарату позитивна динаміка досягається на багато швидше, ніж при використанні тільки традиційних методів лікування. Після проведення курсу імуномодулюючої терапії лікопідом, знижується частота загострень гнійних інфекцій шкіри та зменшується потреба в призначенні антибактеріальних засобів. Лікопід є справжнім імуномодулятором, оскільки його вплив на імунну систему дитини залежить тільки від її вихідного стану. Він надає коригуючу дію лише на початково змінені показники імунітету і зовсім не впливає на параметри, що знаходяться в межах вікової норми.

Місцева терапія при гострому герпетичному стоматиті спрямована на:

- зняття або послаблення симптомів хвороби в порожнині рота;
- попередження повторних висипань елементів ураження та приєднання вторинної інфекції ;
- прискорення епітелізації елементів ураження.

У продромальному періоді показане наступне місцеве лікування:

- 1) інтерферон - по 3-4 краплі в ніс або під язик кожні 4 години;
- 2) знеболюючі засоби перед їжею - 5-10% розчин анестезину у персиковій олії, лідохлор-гель, топік-анестетики;
- 3) обробка порожнини рота після кожного прийому їжі 2% розчином мірамістину, 2% розчином гексоралу, корсодилу, тощо, розчинами ферментів (трипсин, хімотрипсин);

У період висипань:

- 1) противірусні мазі (флореналеву, теброфенову, хелепінову, алпізарінову);
- 2) розчини реоферону, інтерферону або лаферону наносять на слизову оболонку після гігієнічної та антисептичної обробки порожнини рота 3-4 рази на добу;
- 3) імудон через 30-40 хвилин після обробки порожнини рота антисептичними та противірусними засобами або лікопід по 1 пігулці 3 рази на добу протягом 10 діб;

У період згасання хвороби використовують кератопластичні засоби:

- 1) олію шипшини, олію обліпихи;
- 2) солкосерил-дентальну адгезивну пасту, вінелін;
- 3) мундізал-гель, піралвекс (гель або розчин);
- 4) імудон, лікопід.

В комплекс загального лікування входять:

- 1) неподрозднюча слизову оболонку порожнини рота їжа, велика кількість питва;
- 2) гіпосенсибілізуюча терапія: діазолін по 0,02-0,05 г 2-3 рази на добу, фенкарол

по 0,02-0,05 г наніч, тавегіл у вигляді сиропу, кларатин до 1 г (2,5 мл на прийом);

3) жарознижуючі, протинабрякові, болезаспокійливі засоби: ефералган (пігулки, сироп), панадол (сироп), калпол (сироп), цефекон у вигляді свічок (по 5-10 мг/кг маси тіла 3-4 рази на добу), тайленол (сироп, пігулки), тощо;

4) протівірусні препарати: ацикловір, алпізарін, бонафтон - дітям від 1 до 6 років по 1/2 пігулки 3 рази на добу; з 6 до 12 років - по 1 пігулці 3 рази на добу; з 12 років по 1-2 пігулці 3-4 рази на добу протягом 5 діб;

5) імуномодулятори: імудон - по 1 пігулці 6 разів на добу до повного розсмоктування протягом 10 діб; лікопід - по 1 мг (1 пігулка) 3 рази на добу протягом 10 діб.

При тяжкому перебізі ГГС елементи висипань на шкірі змазують саліцилово-цинковою пастою для утворення тонкої плівки з метою попередження ускладнень (стрептостафілокової піодермії).

Призначають також фізіотерапевтичну процедури - УФО та опромінення гелій-неоновим лазером (для прискорення епітелізації).

З метою припинення розповсюдження інфекції у дитячих садках необхідно провести дезінфекцію приміщень, посуду, предметів вжитку, іграшок тощо, регулярно кварцувати приміщення.

Всім дітям, які перебували в контактi з хворими, профілактично обробляють слизову оболонку порожнини носа і рота 0,25% оксоліновою або 0,5% бонафтоною мазями, закачують у ніс розчин лейкоцитарного інтерферону або лаферону, призначають вітамін С (аскорбінову кислоту).



## Діагностика гострого герпетичного стоматиту

Порядок обстеження	Виявлені симптоми	Патогенетичне обґрунтування симптомів
<b>Гострий герпетичний стоматит</b>		
Скарги.	<u>Продромальний період</u> Загальне нездужання, печія, біль на місці майбутніх висипань, біль в піднижньощелепній ділянці.	Надходження ВПГ у клітину і його розмноження. Інтوكсикація організму продуктами некрозу клітин. Захисна реакція лімфатичних вузлів.
	<u>Легка форма</u> Печія слизової оболонки порожнини рота, біль під час прийому їжі, одиничні пухирці, які лопаються утворюють ерозії, а потім афти на окремих ділянках гіперемійованої СОПР та на червоній облямівці губ, біль в піднижньощелепній ділянці, нездужання, апатія, підвищення температури тіла до 37-37,9 °С.	Незначна запальна реакція слизової оболонки порожнини рота, поява акантолізу в епітелії, захисна реакція лімфатичних вузлів на інтоксикацію організму продуктами розпаду клітин.
	<u>Середньотяжка форма</u> Біль в порожнині рота під час прийому їжі та при розмові, підвищена саливація, множинні висипання на гіперемійованій слизовій оболонці порожнини рота, іноді на червоній облямівці губ, шкірі крил носа або щік. Біль в піднижньощелепній ділянці. Підвищення температури тіла до 38-38.5°С, головний біль.	Виражена запальна реакція слизової оболонки ротової порожнини, вихід біологічно активних речовин, що призводять до подразнення нервових закінчень, через стискання їх ексудатом. Рефлекторне порушення слиновиділення, захисна реакція лімфатичних вузлів, інтоксикація організму продуктами розпаду клітин, уражених вірусом.

	<p><u>Тяжка форма</u> Різкий біль при розмові, під час прийому їжі, множинні висипання на гіперемійованій слизовій оболонці порожнини рота та постійна поява нових висипань на шкірі та СОПР, сухість у роті, біль в піднижньощелепній ділянці та шиї, підвищення температури тіла до 39- 40°C, адинамія, апатія, різка слабкість, астеничний синдром, головний біль, диспепсичні явища.</p>	<p>Різко виражена запальна реакція слизової оболонки порожнини рота, стискання ексудатом нервових закінчень, порушення цілісності епітелія, явища акантолізу в нім, виражена реакція лімфатичних вузлів, інтоксикація організму, енцефалотропні прояви вірусної інтоксикації, можуть бути уражені всі слизові оболонки організму.</p>
Анамнез стать, вік.	<p>Хворіють особи обох статей, частіше діти у віці до 6 років (96%).</p>	<p>У патогенезі гострого герпетичного стоматиту відіграють роль клітинні та гуморальні чинники місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота. При первинній герпетичній інфекції в сиворотці крові хворих з'являються специфічні антитіла, які зберігаються протягом життя .</p>
Перенесені та супутні захворювання	<p>ГРВІ, стресові ситуації, пневмонія, захворювання, що вимагають застосування імунодепресантів.</p>	<p>Пригнічують імунітет і створюють сприятливі умови для розвитку захворювання.</p>
Розвиток теперішнього захворювання	<p>Контакт з тими, хто хворіє застудними захворюваннями Після загальних захворювань, хірургічних втручань тощо.</p>	<p>Гострий герпетичний стоматит висококонтагіозне захворювання для неімунних осіб (нестерильний, нестійкий імунітет), згодом настає реактивація ВПГ.</p>
Загальний огляд.	<p>Виражена блідість шкірних покривів, характерне збільшення та болючість при пальпації лімфатичних вузлів залежить від ступеня тяжкості захворювання.</p>	<p>Захисна реакція лімфатичних вузлів на інтоксикацію організму продуктами некрозу клітин.</p>

<p>Огляд порожнини рота.</p>	<p><u>Легка форма</u> Слизова оболонка порожнини рота набрякла, гіперемійована, на різних ділянках з'являються майже одночасно протягом доби поодинокі або згруповані невеликі пухирці, вони лопаються, потім з них утворюються ерозії, котрі після їх інфікування перетворюються на афти. Епітелізація настає швидко; нових висипань не спостерігається.</p> <p><u>Середньотяжка форма</u> Виражені явища гострого катарального стоматиту та гінгівіту, слина стає в'язкою, тягучою. На 4-5-й день захворювання з'являються множинні висипання, які виникають поступово в 2-3 етапи. Елементи ураження знаходяться на різних етапах розвитку (несправжній поліморфізм). Пухирці, лопаючись зливаються, утворюють ерозії з нерівними фестончастими краями. Потім через 2-3 години після інфікування з них утворюються афти, вкриті фібринозним нальотом.</p>	<p>Випотівання ексудату з нижніх шарів СОПР, явище акантолізу, утворення внутрішньоепітеліальних порожнин. Пухирці, розташовані внутрішньоепітеліально, швидко лопаються. Ерозії знаходяться у поверхневих шарах епітелію, відбувається випотівання фібрину в осередок запалення.</p>
------------------------------	--	---

	<p><u>Тяжка форма</u> Слизова оболонка набрякла, гіперемійована, постійно рецидивуюча маса пухирців зливається, розкриваючись утворює безліч зливних ерозивних або навіть виразкових поверхонь неправильної полігональної форми, які потім вкриваються біло-сірим нальотом. Язик обкладений, симптом Нікольського негативний або слабопозитивний. Можливе виникнення ускладнень у вигляді виразково-некротичного гінгівіту.</p>	
<p>Додаткові методи обстеження: <i>загальний аналіз крові;</i>  <i>цитологічне дослідження;</i>  <i>полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР);</i>  <i>імунофлюоресцентний аналіз (ІФА).</i></p>	<p>Лейкопенія, зменшення кількості незрілих форм нейтрофілів, підвищення ШОЕ в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Поліморфноядерні нейтрофіли в різній мірі некробіозу, а також лімфоцити різної міри дистрофії, спонгіоз, акантолітично-балонна дистрофія в шипоподібному шарі епітелія, яскраво виражені гігантські багатоядерні клітини. Дослідження вмісту пухирців тканинних культур для визначення природи вірусу  Досліджують кров для визначення класу імуноглобулінів</p>	<p>Пригнічення лейкопоезу токсинами вірусу, гостре запалення та інтоксикація організму.  Результат первинного контакту з ВПГ та первинна імунна відповідь організму на потрапляння вірусу.  Виявляється безпосередньо фрагмент ДНК герпесу  При гострому герпесі виявляються Ig M, які зберігається протягом 3 тижнів, потім їх титр падає.</p>

## Диференційна діагностика гострого герпетичного стоматиту

Захворювання	Загальні клінічні ознаки	Відмінні клінічні ознаки
Гострий герпетичний стоматит		
Рецидивуючий герпетичний стоматит.	На слизовій оболонці ротової порожнини болючі ерозії та афти.	Загальний стан не порушений. Скарги на скупчення пухирців з каламутним вмістом на межі шкіри та червоної облямівки губ. Локалізовані одиничні ерозивні висипання на твердому піднебінні, перехідній складці, язиці. Виникають часті рецидиви. Провокуючими чинниками можуть бути переохолодження, стресова ситуація, інсоляція тощо. При ІФА виявляються Ig G.
Оперізувальний герпес.	Гіперемія слизової оболонки порожнини рота, висипання пухирців, ерозії та афти.	Різкий невралгічний біль, передуючий висипанням або з'являється одночасно з ними. Висипання пухирців на шкірі обличчя та слизовій оболонці порожнини рота з'являються за напрямками гілок трійчастого нерва (односторонні висипання). Вірус нейротропний, схожий з вірусом вітряної віспи. Перебіг тривалий, можуть бути ускладнення у вигляді парестезій, втрати смаку. Хворіють переважно дорослі. Можливе зараження від дітей, хворих на вітряну віспу.

Ящур.	Ураження слизової оболонки у вигляді ерозій, розташованих на гіперемійованій слизовій оболонці порожнини рота, підвищена саливація.	Посилена пароксизмальна саливація. Висипання пухирців навколо ротової порожнини, в міжпальцевих проміжках, на підшва ніг. Пухирці розташовані субепітеліально, довго зберігаються на слизовій оболонці порожнини рота. Після їх розкриття залишаються неглибокі виразки. Зараження людей відбувається від великої рогатої худоби та через продукти харчування (від хворих тварин). Для остаточної діагностики мають значення серологічні лабораторні дослідження. Лікування тільки в умовах стаціонару інфекційних лікарень.
Грип.	Гіперемія СОПР. Можливі точкові ерозії на яснах, твердому піднебінні.	Вражається переважно слизова оболонка твердого та м'якого піднебіння. Характерна сухість слизової оболонки ротової порожнини, дрібнозернистий лімфоїдний висип на тлі гіперемії і набряку СОПР. Захворювання викликають різні штами вірусу грипу. Клінічні прояви на СОПР можуть бути після перенесеної грипозної інфекції, що призводить до загострення катарального гінгівіту. Іноді може виникати невралгічний біль, який помилково приймають за зубний біль (пульпіт).

Багатоформова ексудативна еритема.	Загальна слабкість, підвищення температури тіла до 39°C. Біль при прийомі їжі та розмові. Посилена саливація, різко болючі ерозії на СОПР.	Розлита еритема на шкірі та в порожнині рота. Великі ерозивні поверхні на СОПР і шкіраі. СОПР вкрита білим нальотом і залишками покриву пухиря (пухирі утворюються субепітеліально). Уражається шкіра обличчя, кистей рук, передпліч та гомілок (кокарди). На губах кров'янисті кірки. Можливі рецидиви.
Алергічний стоматит (медикаментозний).	Гіперемія СОПР, різко болючі ерозії та виразки в порожнині рота. Може порушуватися загальний стан хворого.	Шкірні висипання по типу кропив'янки. На шкірі та СОПР пухирцевих висипань немає. Сухість слизової оболонки порожнини рота, її різкий набряк. Діагностиці допомагає анамнез (виникнення уражень після прийому лікарських засобів). Встановленню діагнозу допомагають спеціальні алергологічні проби.
Герпангіна.	Гострий початок: підвищення температури тіла в перші дні до 38°C, а в наступні дні до 39-40°C; сильний біль у горлі. На помірно гіперемійованій слизовій оболонці м'якого піднебіння, піднебінних дужках, язичку, задній стінці глотки дрібні ерозії.	Збудник-ентеровірус Коксаки А. Запальні елементи локалізуються тільки на стінках глотки, м'якому піднебінні, піднебінних дужках та язичку. Частіше хворіють маленькі діти в літній період. Піднижньощелепні лімфатичні вузли при пальпації безболісні, злегка збільшені. Болючі ерозії зберігаються тільки у перші дні. Одужання настає через 4-6 днів без ускладнень.

## Лікування гострого герпетичного стоматиту

Етапи лікування	Засоби лікування	Спосіб застосування	Мета використання
Гострий герпетичний стоматит			
<i>Легка форма</i>			
<b>Загальне лікування:</b>			
<i>протівірусна терапія;</i>	Ацикловір і його аналоги	200 мг 5 раз на день протягом 5-10 днів	Протівірусний препарат, вбудовується в ДНК збудника і пригнічує його реплікацію
<i>вітамінотерапія;</i>	Комплексні вітамінні препарати; вітаміни, що містять, вітаміни А, С, Е та мікроелементи (тріовит і тому подібне)	Лікувальні дози препаратів 1-2 рази на день протягом 2-3 тижнів	Для регуляції окисно - відновних процесів, стимуляції регенерації тканин, активізації фагоцитозу і синтезу антитіл, як протизапальний, імуностимулюючий, антиоксидантний засіб, що покращує трофіку тканин, з метою стимуляції синтезу білків, зниження проникності капілярів
<i>імуномодулююча терапія;</i>	Кіпферон, віферон (містять альфа-інтерферон, імуноглобулін, вітаміни А, Е, Р, С)	1500 МЕ в ректальних свічках кожні 12 год протягом 10 днів	Для профілактики рецидивів і корекції рівня ендogenous інтерферону



<p><b>Місцеве лікування:</b></p> <p><i>знеболення;</i></p>	<p>0,5-1% розчини анестетиків (новокаїн, трімекаїн, лідокаїн і тому подібне)</p>	<p>Аплікація розчинів анестетиків на болючі ерозії та афти протягом 5 хвилин у вигляді ротових ванночок</p>	<p>Гальмують проведення збудження по нервовим закінченням</p>
<p><i>антисептична обробка;</i></p> <p><i>протівірусна терапія;</i></p> <p><i>епітелізуюча терапія.</i></p>	<p>Протеолітичні ферменти (0,2% розчин дезоксирибонуклеази, розчини трипсину, хімотрипсину) 1% розчин перекису водню 0,02% розчин перманганату калію 0,06% розчин хлоргексидину</p> <p>Епіген (0,1% розчин гліциризинової кислоти в аерозолі)</p> <p>Масляні розчини вітамінів А або Е, масло шипшини і тому подібне</p>	<p>Змочені розчином стерильні серветки накладають на болючі ерозії</p> <p>Ротові ванни протягом 15 хвилин</p> <p>Зрошування ділянок поразки слизової оболонки порожнини рота 6 разів на день протягом 5 днів</p> <p>Змочені в масляному розчині стерильні марлеві серветки накладають на ерозії</p>	<p>Для очищення ерозій від некротизованих тканин</p> <p>Профілактика вторинної інфекції</p> <p>Здійснює протівірусну, протисвербїжну і імуномодулюючу дію</p> <p>Покращують обмінні процеси в епітелії, що прискорює епітелізацію ерозій</p>

<i>Середньотяжка і тяжка форми</i>			
<b>Загальне лікування:</b>			
<i>протівірусна терапія;</i>	Ацикловір і його аналоги.	200 мг 5 разів приймати протягом 5-7 днів.	Протівірусні препарати, вбудовуються в ДНК збудника і пригнічують реплікацію.
<i>гіпосенсибілізуюча терапія;</i>	Супрастин 0,025 г, тавегіл 0,001 г, кларитин 0,01 г, задітен 0,001 г, кетотифен 0,001.	Препарати призначаються всередину або парентерально в загальноприйнятних дозах залежно від вираженості інтоксикації.	Усувають або пригнічують дію гістаміну, зменшують проникність капілярів та набряк тканин.
<i>вітамінотерапія;</i>	Комплексні вітамінні препарати, вітаміни, що містять, А, С, Е і мікроелементи (тріовит і тому подібне).	Лікувальні дози препаратів 1 -2 рази в день протягом 2- 3 тижнів.	Для регуляції окисно-відновних процесів, стимуляції регенерації тканин, активізації фагоцитозу та синтезу антитіл, як протизапальний, імуностимулюючий, антиоксидантний засіб, що покращує трофіку тканин, для стимуляції синтезу білків та зниження проникності капілярів.
<i>імуномодулююча терапія;</i>	Кіпферон, віферон (містять альфа-інтерферон, імуноглобулін, вітаміни А,Е,Р,С).	1500 МЕ в ректальних свічках кожні 12 год протягом 10 днів.	Для профілактики рецидивів і корекції рівня ендogenous інтерферону.
<b>Місцеве лікування таке ж, як при легкій формі</b>			

## 8. РЕЦЕДИВУЮЧИЙ ГЕРПЕТИЧНИЙ СТОМАТИТ

Діти, які перехворіли гострим герпетичним стоматитом, стають безсимптомними носіями вірусу або страждають рецидивуючим герпетичним стоматитом. Інтерполяція вірусної ДНК з ДНК ядер нейрофілів захищає вірус ВПГ від впливу антитіл, хіміотерапії та клітинних імунних факторів, забезпечуючи тривалу латентність інфекції. Латентність же забезпечує збереження вірусу в організмі господаря до створення умов, сприятливих для активації та переходу вірусу в інфекційну активну форму, що призводить до виникнення рецидиву. Тобто під впливом різних факторів порушується рівновага співвідношення «організм - вірус» на користь вірусу, який реактивується і починається активація інфекції - рецидив. До факторів, що призводить до рецидиву хвороби, відносяться: порушення гуморальної та клітинної ланки імунітету, зниження рівня імуноглобулінів, імунодепресивні та гематологічні порушення, застосування великих доз антибіотиків, імунодепресантів та стероїдів. Загострення викликають і такі фактори, як місцева травма, переохолодження, перегрівання, сонячне опромінення, стресові реакції, гормональні зміни, а також контакт з особою, яка має прояви герпетичної інфекції.

В останні роки у 30-50% дітей, хворих герпесом, спостерігається рецидив герпетичної інфекції протягом перших 2-3 років. В анамнезі у багатьох дітей спостерігається перенесений раніше ГГС. Рецидив може проявлятися під час захворювання різними інфекційними та не інфекційними захворюваннями, при переохолодженнях, травмах, посиленій інсоляції тощо. Встановлена достовірно висока розповсюдженість герпесвірусної інфекції серед дітей, які постійно проживають на територіях, забруднених радіонуклідами, в зоні ЧАЕС.

Рецидивуюча (вторинна) герпетична інфекція реєструється в будь-якому віці у осіб, які раніше перенесли безсимптомну або клінічно виражену форму герпесу. Рецидиви частіше виникають на тлі циркулюючих противірусних антитіл і проявляються помірно вираженою гарячкою та симптомами інтоксикації. Висипання можуть виникати на тлі гострого респіраторного захворювання, менінгококової, стафілококової та інших інфекцій. Причиною рецидиву можуть бути й ендокринні порушення.

Реактивація вірусу є процесом, при якому знімається регуляторне блокування, і реплікація вірусу повертається на звичайний активний рівень. Реактивується ВПГ відносно часто і переходить знову в слизову оболонку. Під час реактивації вірусу включається деметилування вірусної ДНК (Бикбулатов Р. М. та ін.1982, Plettenberg A. et al.1993, Wildy P. et al. 1986). Іноді вірусна реплікація переривається на довгий період. Первинна та поворотна інфекції в середині нервової системи можуть зрідка викликати швидкопротікаючі фатальні енцефаліти.

Рецидивуючий герпес - це СНІД-індикаторне захворювання, за рахунок ураження імунної системи відбувається активація ВПГ з маніфестацією латентної інфекції. Рецидивуючий герпетичний стоматит виникає на тлі пригнічення специфічної і неспецифічної імунологічної реактивності організму.

Вивчення факторів гуморального імунітету у дітей при рецидивуючому герпетичному стоматиті виявляє значні відмінності у порівнянні з дорослими особами. При рецидивуючому герпесі у дітей на початку хронізації хвороби

специфічна імунобіологічна відповідь у вигляді появи в сироватці протигерпетичних антитіл спостерігається не завжди (тільки в 69,6% випадків). Наступні рецидиви захворювання та повторні антигенні подразнення призводять до того, що у переважній більшості хворих дітей (84,7%) з'являються протигерпетичні антитіла, тобто рецидиви виникають на тлі високого титру антитіл.

Рецидиви герпесу виникають з різною частотою. Появу герпетичних уражень 1 раз на кілька років або не частіше 2-х разів на рік можна розцінювати як сприятливу прогностичну ознаку, якщо висипання фіксовані на одному і тому ж місці та помірно виражені. При інфікуванні організму ВПГ захисну роль відіграють специфічні та неспецифічні гуморальні та клітинні фактори імунітету, пов'язані з участю антитіл, лімфоцитів, інших форм лейкоцитів, макрофагів та інтерферону.

Рецидиви, які виникають частіше 1-го разу в 3-и місяці, щомісяця або навіть кожні 2-а тижні, свідчать про недостатність імунної системи, що вимагає ретельного обстеження та проведення лікування.

**Клінічна картина.** У дітей до 3 років рецидивуючий герпетичний стоматит протікає, як гострий герпетичний стоматит, але в більш легкій формі. Рецидиви виникають 1-2 рази на 3 роки при легкій формі; 1-2 рази на рік - при середньотяжкій формі; 4 рази на рік і більше – при тяжкій формі. У таких випадках температура тіла підіймається вище 38°C, виражені симптоми загальної інтоксикації організму (головний біль, нудота, біль у суглобах тощо).

Окремі пухирці можуть утворюватися на червоній облямівці губ, шкірі навколоротової ділянки, щоках, крилах носа, зовнішніх статевих органах, згодом на їх місці з'являються кірки (мал.6). Після розкриття пухирців на СОПР виникають болючі ерозії, потім з них формуються одиничні афти, які епітелізуються протягом кількох днів. Локалізація рецидивів залежить від певної локалізації інфекції.

У дітей 4-6 років з легким та середньотяжким перебігом РГС загальний стан майже не порушений, температура субфебрильна або зовсім відсутня. Висипання з'являються на червоній облямівці губ, шкірі обличчя, твердому та м'якому піднебінні, язиці, перехідних складках, на дні ротової порожнини тощо. Їх кількість коливається від 1 до 3 штук, вони можуть бути згрупованими по 2-3 і більше (мал.5).

Регіонарні лімфатичні вузли збільшені та болючі. Диференціальний діагноз проводять з гострим герпетичним стоматитом на підставі даних анамнезу. З віком ступінь вираженості симптомів знижується.

**Діагностика** передбачає застосування вірусологічних, імунофлюоресцентних і цитологічних методів дослідження. Мають значення анамнез, кількість пухирців на шкірі приротової ділянки, їх згрупованість, кількість рецидивів у рік (після травм СОПР або інших хронічних захворювань).

**Лікування** хворих рецидивуючим герпесом (у тому числі і генітальним герпесом) представляє собою досить складне завдання для практичного лікаря і вимагає від нього професійних навичок ведення таких хворих, диференційованого підходу залежно від клінічної форми захворювання, а також стану імунної системи пацієнта. Важливим етапом комплексного лікування таких хворих є санація від супутніх бактеріальних інфекцій. Доводиться констатувати, що навіть комплексна терапія хворих на ГГС в значній частині випадків, на жаль, не запобігає рецидивам хвороби і не чинить істотного впливу на їх частоту.

Використання комбінацій противірусних препаратів, які мають різноманітну

хімічну структуру і принципово різний механізм дії, може призводити до посилення антивірусного ефекту аддитивного або синергідного характеру. Крім того, комбінування застосування протівірусних засобів, які мають різний механізм дії з інтерферонами, індукторами ІФН, імуномодуляторами, антиоксидантами, вакцинами, знижує або запобігає ймовірним появам мутантних вірусів герпесу.

Активне вироблення ендogenous інтерферону - запорука стійкості організму до виникнення захворювань і до швидкої локалізації осередку інфекції, тоді як знижений імунний статус та імунодефіцит, що розвивається на тлі різних хронічних захворювань, перешкоджає виробленню інтерферону в організмі. Регулювальниками клітинного гомеостазу в організмі є інтерферони, наділені різними біологічними ефектами. Циклоферон дає початок ланцюжку “індукція – продукція – дія – ефект”. У зв'язку з цим дуже перспективним є застосування альтернативного підходу до лікування багатьох захворювань, при яких ІФН мають протективний ефект.

Індуктор цитокінів – циклоферон має високу протівірусну та імуномодулюючу активність, він відноситься до біфункціональних препаратів, які легко поєднується з основними лікарськими засобами, добре переноситься хворими, високоефективні при місцевому та системному застосуванні як монотерапія, а також при поєднанні з протівірусними хіміопрепаратами і вакцинами, що посилюють та пролонгують терапевтичний ефект.

Рекомендовано проводити терапію РГС згідно з принципами етапного лікування і профілактикою герпетичної інфекції (Ісаков В. А. 2003,2004) (табл.7).

У ранній період рецидиву показане уведення імуноглобулінів, що містять підвищений титр антитіл до ВПГ по 3 мл внутрішньом'язово щоденно протягом 4 днів. Також нерідко використовують поліспецифічні імуноглобуліни для внутрішньом'язового застосування (донорський гамаглобулін).

В імунокоригуючій терапії часто рецидивуючого простого герпесу використовуються цитомедіни (імунофан, тималін, Т-активін та ін.), інтерлейкіни (ронколейкін, беталейкін), препарати, які підвищують активність неспецифічних клітинних факторів захисту (поліоксидоній, імуномакс).

Для лікування рецидивуючого простого герпесу призначають також інактивовані протигерпетичні вакцини.

### Діагностика хронічного герпетичного стоматиту

Порядок обстеження	Виявлені симптоми	Патогенетичне обґрунтування симптомів
Скарги.	На наявність скупчених пухирців з мутним вмістом та кірок на червоній облямівці губ на межі з шкірою, на крилах носа. На болючі ерозії на слизовій оболонці твердого піднебіння і ясен, бічних поверхнях язика	Латентна герпетична інфекція може бути активована секрецією адреналіну, який виділяється під час стресових ситуацій, алергії, пригніченні імунітету при ГРВІ, інфекційних захворюваннях
Перенесені та супутні захворювання	Часті рецидиви ГРВІ, стреси, пневмонії, захворювання, які вимагають застосування імунодепресантів	Пригнічують імунітет і створюють сприятливі умови для розвитку захворювання
Професійні шкідливості.	Робота в несприятливих метеорологічних умовах (підвищена інсоляція, переохолодження), перевтома, тривала робота за комп'ютером	Порушується біологічна рівновага між вірусом і макроорганізмом
Розвиток теперішнього захворювання	Рецидив з'являється після ГРВІ, загальних захворювань, після травм під час стоматологічних втручань ( в місці ін'єкції, накладенні матриці), після переохолодження, під час загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту в прямому зв'язку з менструальним циклом.	Залежить від стану імунної системи

Частота рецидивів.	Виникають в різні періоди року, не залежать від сезону, бувають від 1-2 раз на рік до 3-4 разів на місяць (перманентний перебіг)	Інтенсивність провокуючих чинників, зниження імунітету, супутня патологія внутрішніх органів
<p>Огляд: <i>Зовнішній огляд.</i></p> <p><i>Огляд порожнини рота, характеристика елементів ураження.</i></p>	<p>На набряклій і гіперемійованій червоній облямівці губ одиничні або розташовані групами пухирці (везикули) або кірки. Можливо ураження шкіри, слизових оболонок очей і носа, збільшені, болючі підщелепні лімфатичні вузли</p> <p>Локалізовані одиничні висипання на твердому піднебінні, яснах, бічних поверхнях язика, при злитті яких утворюються болючі ерозії з полігональними краями, а потім афти.</p>	<p>Розширення судин мікроциркуляторного русла, стаз і тромбоз судин, порушення їх проникності, вихід за межі судин формених елементів крові, спонгіоз, акантоліз. Помутніння вмісту пухирця за рахунок фібринозного випоту, розрив пухирця, потім підсихання ексудату та утворення кірок, захисна реакція лімфатичних вузлів.</p> <p>При реактивації вірусу знімається регуляторне блокування і реплікація вірусу повертається на звичайний рівень. Вірус герпесу знову розмножується в клітинах шипуватого шару епітелію і викликає їх гідроскопічне переродження (спонгіоз, балонну дистрофію, акантоліз), що призводить до утворення пухирця, після розкриття якого утворюється ерозія, а з приєднанням вторинної інфекції – афта.</p>





## Лікування рецидивуючого герпетичного стоматиту

Етапи лікування	Засоби лікування	Спосіб застосування	Мета використання
Противірусна терапія.	Період рецидиву: валоцикловір, ацикловір.  Рослинні противірусні препарати: алпізарин (скнара жовта), хелепін (бавовник).	500 мл 3 рази на день протягом 5-7 днів.  100 мл 5 разів приймати усередину.	Противірусний препарат вбудовується в ДНК збудника, пригнічує його реплікацію і сприяє тривалій ремісії. Противірусна і імуномодулююча дія.
Вітамінотерапія.	Комплексні вітамінні препарати, вітаміни, що містять, А, С, Е та мікроелементи (тріовіт і тому подібне).	Лікувальні дози препаратів 1 -2 рази на день протягом 2-3 тижнів.	Для регуляції окисновідновних процесів, стимуляції регенерації тканин, активізації фагоцитозу і синтезу антитіл, як протизапальний, імуностимулюючий антиоксидантний засіб, що покращує трофіку тканин, з метою стимуляції синтезу білків, зниження проникності капілярів.
Імуномодулююча терапія.	Кіпферон, віферон (містять альфа-інтерферон, імуноглобулін, вітаміни А, Е, Р, С).	1500 МЕ в ректальних свічках кожні 12 г протягом 10 днів.	Для профілактики рецидивів і корекції рівня ендogenous інтерферону.
Місцеве лікування: <i>знеболення;</i>	0,5-1% розчини анестетиків (новокаїн, тримекаїн, лідокаїн і тому подібне).	Аплікація розчинів анестетиків на болісні ерозії протягом 5 хв. у вигляді ротових ванночок.	Гальмують проведення збудження по нервових волокнах.

<i>антисептична обробка;</i>	Протеолітичні ферменти (0,2% розчин дезоксирибонуклеази, розчини трипсину, хімотрипсину) 1% розчин перекису водню, 0,02% розчин перманганату калію, 0,06% розчин хлоргексидину.	Змочені розчином стерильні серветки накладають на ерозивні поверхні.  Ротові ванночки протяго 15 хвилин.	Для очищення ерозій від некротизованих тканин.  Профілактика вторинної інфекції.
<i>протівірусна терапія;</i>	Епіген (аерозоль 0,1% розчину гліциризинової кислоти).  Протівірусні мазі (зовіракс, бонафтон, виірумерц і т.п ).	Зрошування ділянок ураження слизової оболонки порожнини рота 6 раз на день протягом 5 днів.  Змазування червоної облямівки губ і шкіри навколо неї кілька разів в день.	Здійснює протівірусну, протівоздушну і імуномодулюючу дію.  Протівірусна дія, блокує реплікацію вірусу в нервових закінченнях.
<i>епітелізуюча терапія;</i>	Масляні розчини вітаміну А або Е, масло шипшини і тому подібне	Змочені в масляному розчині стерильні марлеві серветки прикладають до ерозій.	Покращують обмінні процеси в епітелії, що прискорює епітелізацію ерозій.  Протизапальна і анальгезуюча дія.
<i>фізіотерапія.</i>	Гелійнеоновий лазер та інші види фізіолікування.	За призначенням фізіотерапевта.	

Перманентний перебіг			
Противірусна терапія.	Циклоферон.	2 мл 12,5% розчину в/м 2 дні щоденно, потім через день; на курс 5-10 ін'єкцій залежно від інтенсивності уражень.	Противірусний препарат, що вбудовується в ДНК вірусу, пригнічує його реплікацію і сприяє більш тривалій ремісії.
	Панавір (рослинний препарат - полісахарид з паростків картоплі).	В/в 0,2 мл активної речовини на 5,0 мл ізотонічного розчину хлориду натрію дворазово з інтервалом 24 год. Місцево панавіру для змазування ураженої поверхні 4-6 разів на день.	Біологічно активний полісахарид рослинного походження, що належить до класу гексозонних глікозидів, Здійснює противірусну і імуномодулюючу дію.

## 9. ВІТРЯНА ВІСПА

**Вітряна віспа** – гостре інфекційне захворювання, що характеризується лихоманкою і появою висипання на шкірі, слизових оболонках у вигляді дрібних пухирців з прозорим вмістом.

**Етіологія.** Збудник вітряної віспи (ВВВ - ОЛ) позначений як вірус вітряної віспи (Varicella-Zoster Virus (VZV або HHV - 3).

Прийнято вважати, що вітряна віспа – прояв первинної інфекції в сприйнятливому до ВВВ-ОЛ організмі, тоді, як оперізувальний герпес - реактивація ендогенної інфекції, обумовленої тим же вірусом, в організмі з ослабленою імунною системою.

Вірус малостійкий у зовнішньому середовищі і не патогенний для тварин. Добре культивується в культурах клітин людини і мавп. Уражає ядро і цитоплазму клітин, при цьому формуються еозинофільні внутрішньоядерні включення. Вірус може викликати утворення гігантських багатоядерних клітин.

Сприйнятливість до вітряної віспи винятково висока, становить 100%. Вітряна віспа належить до найбільш поширених захворювань у дитячому віці. Нею хворіють практично всі діти у віці до 14 років, переважно від 6 місяців до 7 років. Діти, які не відвідують дитячих дошкільних закладів (ДДЗ), найчастіше переносять її в шкільні роки. За даними Веммер У. (1998), 30% випадків захворювання вітряною віспою спостерігається у віці від 1 до 4-х років, 40-50% - у віці від 5 до 9 років. Таким чином, близько 90% всіх дітей до десятирічного віку переносять вітряну віспу. На дітей грудного віку припадає 5% випадків захворювання. За відсутності імунітету у матері можуть захворіти і новонароджені діти. Однією із сучасних клініко-епідеміологічних особливостей вітряної віспи, як і інших "дитячих інфекцій", є «подорослішання».

Єдиним джерелом зараження вітряною віспою є хвора людина, яка є небезпечною за 1-2 доби до появи перших елементів висипання і до 5-го дня після появи останніх пухирців. Особливо заразні хворі в перші дні висипання. Збудник міститься у вмісті пухирців і не виявляється в кірочках. Джерелом зараження на вітряну віспу можуть бути також хворі на оперізуючий герпес.

Інфекція передається повітряно-краплинним шляхом, при цьому можливе зараження на великі відстані, рідше – контактним шляхом. Доказана трансплацентарна передача вірусу від матері до плоду.

**Патогенез.** Вхідними воротами інфекції є слизова оболонка верхніх дихальних шляхів, в яких починається первинне розмноження вірусу. По лімфатичних шляхах він потрапляє у кров, внаслідок чого виникає первинна вірусемія. Потому віруси реплікуються в печінці і селезінці (вторинна вірусемія). З током крові збудник заноситься і фіксується в епітеліальних клітинах шкіри і слизових оболонках, утворюючи пухирці, наповнені серозним вмістом, в яких знаходиться вірус у високій концентрації. Збудник вітряної віспи володіє тропізмом до нервової тканини, при цьому можуть вражатись паравертебральні ганглії, кора головного мозку, підкоркова область, особливо кора мозочка. Рідко уражаються вісцеральні органи.

Основні морфологічні зміни при вітряній віспі відбуваються в шкірі і слизових оболонках. Первинні елементи висипання – пухирці - формуються при ураженні клітин шипуватого шару епідермісу. Дном пухирця є базальний шар. Рідина, що

скупчилася, піднімає роговий шар, який є кришкою пухирця. Уражені клітини в стані гіперплазії, в них утворюються внутрішньоядерні і внутрішньоцитоплазматичні оксифільні включення, що призводить до формування багатоядерних гігантських клітин. В цих клітинах відбувається балонна дистрофія, аж до повного некрозу. В осередках найбільшого ураження накопичується міжтканинна рідина, утворюються типові пухирці. Дерма при цьому набрякла, з помірною лімфомоноцитарною інфільтрацією. Зворотній розвиток пухирців починається з резорбції ексудату, при цьому пухирець спадає і утворюється коричнева кірочка. Оскільки некроз епітелію не розповсюджується нижче базального шару, загоєння проходить без рубців. При генералізованих формах везикульозна висипка, ерозії і невеликі виразки можуть появлятися на слизових оболонках ШКТ, трахеї, сечового міхура тощо. У внутрішніх органах і ЦНС виявляються дрібні вогнища некрозу з крововиливами по периферії. Генералізовані форми вітряної віспи зустрічаються рідко, як правило, у дітей з імунодефіцитом.

**Клінічна картина.** Інкубаційний період триває 11-21, в середньому 14 днів. Захворювання може починатись з короткочасного продромального періоду, який проявляється субфібрильною температурою і погіршенням загального стану. У окремих хворих в цей період може з'явитись скарлатино- або кіркоподібне висипання, яка швидко зникає. Як правило, захворювання починається гостро, з підвищення температури тіла до 37,5 – 38,5<sup>0</sup>С. Загальноінтоксикаційні прояви різного ступеня тяжкості іноді передують висипці, а при підсиханні везикул зникають.

Первинний елемент висипання – дрібна пляма-папула через декілька годин перетворюється на везикулу розміром 2-5 мм в діаметрі. Везикули мають круглу або овальну форму, розташовуються поверхнево на інфільтрованій основі, оточені вінчиком гіперемії. Стінки везикул напружені, вміст прозорий. Окремі везикульозні елементи мають пупковидне вдавлення в центрі. Пухирці зазвичай однокамерні, при проколі спадаються. В кінці першої, рідше на другу добу від появи висипання вміст пухирців мутніє. Вони підсихають, спадаються і перетворюються на коричневу кірочку, що відпадає на 1-3 тижні захворювання. На їх місці ще довгий час (до 2-3 міс.) можна бачити пігментні плями, що поступово регресують без рубців. Висипання розташовується на обличчі, волосистій частині голови, тулубі і кінцівках, крім долонь і підшов. Плями-папули, а потому і везикули з'являються на СОПР і інших слизових оболонках одночасно з екзантемою: на язичку, м'якому і твердому піднебінні, внутрішній поверхні щік, рідше на яснах, губах, кон'юнктиві очей, слизовій гортані, статевих органах.

Елементи висипання на слизових оболонках ніжні, нестійкі, швидко лопаються і перетворюються на поверхневі круглі ерозії сірувато-рожевого кольору, що нагадують афти, оточені червоним запальним обідком. Ерозії заживають на 3-5 день після їх появи. На червоній каймі губ на місці таких елементів утворюються кірочки.

При вітряній віспі висипання з'являються не одночасно, а з проміжками в 1-2 дні (“феномен підсихання”), що обумовлює помилковий поліморфізм висипання. На шкірі можна одночасно спостерігати макуло-папули, пухирці, кірочки, тобто всі стадії висипання (по виразу Neubner – “зоряне небо”). Такий же характер висипання на СОПР. Кожний новий елемент висипання супроводжується новим підвищенням температури тіла, тому температурна крива має неправильний вигляд. На висоті

захворювання, що зазвичай співпадає з максимально вираженою висипкою, діти скаржаться на загальне нездужання, відсутність апетиту, порушення сну. Діти раннього віку стають дратівливими, капризними, їх турбує свербіж шкіри. Захворювання у них перебігає тяжче і характеризується рясним висипанням.

На 3-4 доби хвороби елементи висипання підсихають. Загальний стан хворого покращується. Через 5 днів від появи останнього елемента висипання хворий незаразний. Весь період висипання може тривати 7-8 днів.

При нагноєнні елементів висипання розвивається помірний лейкоцитоз, а при класичному перебігу вітряної віспи показники периферичної крові практично не змінені.

Розрізняють типову і атипову (рудиментарну або стерту, геморагічну, гангренозну, генералізовану, вісцеральну) форми вітряної віспи.

Типова форма може перебігати в легкій формі: підвищення температури тіла до 37,6-38°C, відсутність симптомів інтоксикації, висипка не рясна, температура нормалізується на 3-5 день захворювання.

Середньотяжкий перебіг вітряної віспи: підвищення температури до 39°C, помірно виражені симптоми інтоксикації, рясна висипка, у тому числі на слизових оболонках.

Тяжка форма вітряної віспи: висока температура тіла до 39,5-40°C, елементи висипання рясні, великі, "застигають" на одній стадії. Висипка і лихоманка тривають 7-10 днів, кірочки відпадають на 7-14-й день хвороби.

Атипові форми хвороби зустрічаються рідко – у ослаблених дітей, дітей з лейкозами і іншою онкопатологією.

При рудиментарній формі вітряної віспи, яка спостерігається, в основному, у дітей перших місяців життя, елементи висипання одинокі – малі папули з ледь помітним пухирцем. Загальний стан дитини не порушений, температура нормальна або субфібрильна.

Генералізована (дисемінована або вісцеральна) форма зустрічається рідко, у дітей з імунодефіцитними станами, перебігає дуже тяжко і часто закінчується летально. Хвороба супроводжується високою лихорадкою, тяжкою інтоксикацією, рясною висипкою на шкірі, слизових, внутрішніх органах.

При геморагічній формі вміст пухирців має геморагічний характер, pojawiaються крововиливи в шкіру, внутрішні органи, слизові оболонки, розвиваються носові кровотечі, блювота кров'ю, кровохаркання, гематурія.

Гангренозна форма характеризується появою на шкірі поряд із типовими елементами висипання участків некрозу чи сухої гангренни, вкритих струпами, після відпадання яких формуються глибокі виразки.

В процесі утворення кірочок часто приєднується вторинна стрептококова або стафілококова флора, іноді розвивається інтерстиційна пневмонія чи нефрит. На 5-10 тис. захворювань на вітряну віспу припадає 1 випадок менінгоенцефаліту. Іноді може розвиватись артрит або остеомієліт. Рідко зустрічається тромбоцитопенія із петехіальними кровотечами із слизових оболонок. Особливо часто ускладнення вітряної віспи розвиваються у хворих з імунодефіцитними станами (лейкоз, ВІЛ-інфекція).

У дорослих перебіг вітряної віспи може бути дуже тяжким, із інтерстиційною пневмонією, енцефалітом. Особливо небезпечна вітряна віспа у вагітних жінок.

Перенесена в перші 3 місяці вагітності, вона може призвести до тяжкої антенатальної патології або загибелі плода, а в кінці вагітності – до передчасних пологів чи розвитку у дитини вродженої вітряної віспи. Прогноз в таких випадках серйозний – діти помирають від паренхіматозної дисемінації збудника. Вітряна віспа у дітей перших 2 місяців життя зустрічається рідко, часто в легкій чи стертій формі. У дітей віком від 2 місяців до 1 року вітряна віспа часто перебігає тяжко, з різними ускладненнями (отит, пневмонія, піодермія і ін.). Ускладнення в основному виникають у зв'язку з приєднанням вторинної інфекції (бешиха, піодермія, абсцес, флегмона, сепсис тощо). Іноді на 5-7 день захворювання розвивається менінгоенцефаліт вірусно-алергічного походження. Також описані окремі випадки нефриту, вогнищового міокардиту.

**Діагностика.** Діагноз вітряної віспи ставиться на підставі типової везикульозного висипання по всьому тілу, у тому числі на волосистій частині голови. Характерна своєрідна еволюція та хибний поліморфізм висипання.

Імунофлуоресцентний аналіз дозволяє визначити антиген вірусу в мазках-відбитках із вмісту везикул. Вірус можна виділити на ембріональних культурах клітин людини. Після перенесеної вітряної віспи в сироватці крові виявляють специфічні антитіла.

**Диференційний діагноз.** Раніше вітряну віспу диференціювали, в першу чергу, з натуральною віспою, яка є прикладом везикульозного висипання. Захворювання ліквідовано завдяки тотальній вакцинації. Слід пам'ятати, що деякі віруси віспи тварин (корів, мавп) патогенні для людини, причому, переносити їх можуть представники інших видів тварин, а при віспі мавп можливе інфікування людини. На шкірі однієї і тієї ж ділянки тіла хворої дитини можна знайти плями, папули, пухирці і сухі кірочки. За цією ознакою можна відрізнити вітряну віспу від натуральної віспи. Виключити натуральну віспу дозволяють відсутність продромального періоду, поява висипання одночасно з підвищенням температури, одночасність висипання на обличчі, голові, тулубі, кінцівках, різне розташування елементів в порожнині рота (при натуральній віспі вражається передній відділ порожнини рота). Труднощі можуть виникати при диференціації вітряної віспи від імпетіго, генералізованих форм герпетичної інфекції, в окремих випадках – від скарлатини і інших захворювань з висипкою на шкірі.

Імпетіго від вітряної віспи відрізняє переважна локалізація висипання на обличчі і руках, при цьому пухирці із жовтуватим-гнійним вмістом швидко лопаються і перетворюються на товсті кірки.

Вітряну віспу диференціюють від генералізованих форм герпетичної інфекції. Дисеміновані форми простого герпесу виникають у дітей раннього віку, перебігають тяжко і характеризуються появою згрупованих пухирців переважно на відкритих ділянках тіла, що мають тенденцію до злиття і утворенням масивних кірок. При цьому часто збільшуються розміри печінки і селезінки, характерна реакція з боку лімфатичних вузлів.

Скарлатиноподібна висипка, яка іноді з'являється при вітряній віспі, відрізняється від скарлатини відсутністю типової локалізації тонзиліту, „малинового язика”, блілого носогубного трикутника.

Виключити гострий герпетичний стоматит дозволяють: зовнішній вигляд шкірних покривів, наявність в порожнині рота пухирців з прозорим вмістом і

аналогічного везикульозного висипання на шкірі, що супроводжується свербіжем.

**Лікування.** Новонародженим, матері яких захворіли за 5 днів до пологів або через 48 годин після пологів, призначають імуноглобулін. Висипання на шкірі змазують 5-10% розчином перманганату калію. Для зменшення свербіжу використовують антигістамінні препарати. При підвищенні температури тіла використовують парацетамол. Гематологічним хворим, ВІЛ-інфікованим призначають протівірусні препарати: ацикловір, віролекс, ганцикловір тощо. Призначення їх в середньодобовій дозі дає позитивний ефект в лікуванні вітряної віспи.

**Місцеве лікування СОПР.** Ретельний догляд за СОПР попереджує розвиток вторинної інфекції і виразкового стоматиту. Враховуючи, що в пухирцях завжди міститься вірус вітряної віспи, для обробки порожнини рота в перші дні хвороби застосовують протівірусні препарати: інтерферонову, оксолінову, теброфенову або флореналеву мазі. Елементи висипання обробляють 1% розчином борної кислоти або 0,1% розчином риванолу. Призначають ванночки з штучним лізоцимом на 0,25% розчині новокаїну. Рекомендують полоскання рота дезинфікуючими розчинами після їди. Для зменшення болючості під час їди використовують анестезинову емульсію, ксилонор-гель, інстилагель, облатки для анестезії (Anaesthetic tabs), розчин цитралю і ін. Після кожного прийому їжі проводять антисептичну обробку порожнини рота з подальшим змазуванням елементів кератопластичними засобами (масло шипшини, обліпіхи, каротолін і ін.). Елементи на червоній каймі губ обробляють підсушуючими засобами (1-2% водними розчинами діамантового зеленого або метиленового синього).

**Прогноз.** Період висипання при вітряній віспі може тривати 7-8 днів. Ерозії заживають через 3-4 дні без утворення рубців. Тривалість захворювання до повного відпадання кірочок не перевищує 3 тижнів.

У дорослих захворювання перебігає тяжче, ніж у дітей: з високою і тривалою лихоманкою, інтоксикацією, переважанням пустул серед елементів висипання, тривалим періодом відпадання кірочок.

Після перенесеної інфекції залишається міцний нестерильний імунітет. Рецидиви зустрічаються рідко – менше, ніж у 3% випадків. Після хвороби вірус вітряної віспи може довільно зберігатися в організмі і латентно персистувати в спінальних гангліях. Якщо вірус реактивується, то виникає клінічна картина оперізувального лишаю - Herpes Zoster, в якій на перший план виступають не стільки епітеліотропні, скільки нейротропні властивості вірусу: розвивається гангліоневрит з ураженням паравертебральних гангліїв, гангліїв черепних нервів, уражаються задні корінці спинного мозку.

**Профілактика.** Попередити зараження вітряною віспою можна щепленням живою атенуйованою вакциною. Щоб запобігти захворюванню, контактним особам вводять специфічний гамаглобулін не пізніше 6-го дня після контакту з хворим.



## 10. ОПЕРІЗУВАЛЬНИЙ ГЕРПЕС

Оперізувальний герпес (ВВВ - ОГ, синонім – *оперізувальний лишай*) був відомий древнім грекам. В 1862 році Береншпруг перший вказав на зв'язок між обмеженими ділянками висипання і відповідними міжхребцевими гангліями. В 1888 році угорський лікар Бокай встановив епідеміологічну спільність вітряної віспи і оперізувального лишая. Інфекційна природа останнього доведена в 1925 році Кундратітцем шляхом зараження добровольців вмістом пухирців хворих на оперізувальний лишай. При цьому у деяких розвинулась клінічна картина не тільки оперізувального лишая, але і вітряної віспи. Подальші вірусологічні дослідження підтвердили етіологічну єдність цих захворювань.

**Етіологія.** Збудник ВВВ - ОГ – вірус герпесу людини 3 типу – позначається в даний час як *Varicella-ZosterVirus (VZV або HHV-3)*. Він є збудником двох різних по клініці захворювань – вітряної віспи і оперізувального лишая. VZV відноситься до родини *Herpesviridae*, підродини  $\alpha$ -герпесвірусів, містить ДНК.

Згідно із сучасними дослідженнями, вітряну віспу слід розглядати як гематогенну дисемінацію вірусу у осіб, що не мають імунітету до VZV, а оперізувальний герпес виникає в результаті активації вірусу, що персистує в організмі, при неврогенному його розповсюдженні у людей з наявністю імунітету до VZV. Після проявів гострого захворювання (вітряної віспи) вірус довічно зберігається в організмі у вигляді латентної інфекції, реактивація якої проявляється у вигляді оперізувального лишая. Циркуючі гуморальні антитіла, як і реакції клітинної цитотоксичності, не здатні повністю елімінувати внутрішньоклітинно паразитуючий вірус, який до того ж інтегрований в геном клітин. Сам вірус створює стан імунодепресії, можливо, унаслідок пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів. При різкому ослабленні може наступити активація VZV, яка проявляється у вигляді локального процесу, пов'язаного із зоною інервації уражених сенсорних гангліїв.

Джерелом інфекції є людина, хвора на вітряну віспу або оперізувальний лишай. Хвороба передається повітряно-краплинним і контактним шляхом, не виключається трансплацентарна передача вірусу. Контагіозність при ОГ значно нижча, ніж при вітряній віспі. ОГ може зустрічатись в будь-якому віці, проте, вірогідність його виникнення зростає з віком і при імунодефіцитних станах.

Частіше на ОГ хворіють діти старшого віку і дорослі, які раніше перенесли вітряну віспу. Діти віком до 7 років хворіють на це захворювання дуже рідко. Оперізувальний лишай частіше розвивається на тлі різкого ослаблення захисних сил організму як самостійне захворювання чи як ускладнення пневмонії, хвороб крові, інших виснажуючих захворювань.

Після контакту з хворим на ОГ неімунні діти можуть захворіти на вітряну віспу. Дорослі, які контактують з дитиною, хворою на вітряну віспу, можуть захворіти на ОГ. Захворювання має спорадичний характер, практично відсутня сезонність, хоч частіше ОГ виникає в холодний період року (восени і взимку).

**Патогенез.** Вірус ВВВ-ОГ нейродерматотропний, з великою експансією в клітини центральної і периферичної нервової системи. Вважають, що первинно вражаються міжхребцеві і черепні ганглії, а потому вірусний гангліоніт поєднується з ураженням регіонарних або прилеглих ділянок шкіри і слизових оболонок.

Первинне інфікування VZV дуже рідко залишається безсимптомним і клінічно проявляється у вигляді вітряної віспи. Вірус проникає в організм повітряно-краплинним шляхом і після первинної реплікації в епітелії верхніх дихальних шляхів потрапляє в кров і розповсюджується по всьому організму. Головною мішенню вірусу стають клітини базального шару епідермісу. Як правило, інфікування відбувається в дитячому віці, хоч можливе і у дорослих. Після одужання вірус не залишає організм, він довічно персистує в нейронах гангліїв всіх рівнів спинного мозку, а також черепномозкових нервів (частіше трійчастого, лицевого).

Після перенесеної вітряної віспи імунітет до повторного екзогенного зараження вірусом, обумовлений специфічними антитілами, зберігається все життя і забезпечує відсутність рецидивів захворювання (А.Н. Маянский, 1999). Проте специфічні антитіла не перешкоджають реактивації ендогенного вірусу. Причиною розвитку ОЛ є реактивація ендогенного VZV унаслідок пригнічення специфічного клітинного імунітету (B. Rentier, 2003; D. Gilde et al., 2003). Вважають, що стримуючим фактором реактивації VZV є Т-лімфоцити. Активації вірусу і виникненню клінічних маніфестних форм хвороби сприяють стани, що супроводжуються зниженням клітинного імунітету: тяжкі соматичні та інфекційні захворювання, лейкоз, імуносупресивна терапія, ВІЛ-інфекція, переохолодження, ультрафіолетове опромінювання, травматичні ураження нервової системи. Вірус поширюється по чутливих нервах, це супроводжується розвитком невритів. Тому захворювання починається з болю, а через 3-4 дні, іноді тільки через 10-12 днів, на шкірі і слизових оболонках у відповідному дерматомі з'являється характерна висипка.

Майже все населення старше 20 років інфіковане VZV і є серопозитивним, але вірогідність розвитку ОЛ протягом життя становить тільки 10-20%. Рецидиви ОГ розвиваються рідко (менше, ніж в 1% випадків), зазвичай на тлі тяжкого імунодефіциту.

Патоморфологічно виявляють балонуючу дистрофію епітеліальних клітин шипуватого шару, утворення внутрішньоепітеліальних порожнин, лейкоцитарну інфільтрацію в сполучнотканному шарі.

**Клінічна картина.** Оперізувальний лишай вражає шкіру і слизові оболонки асиметрично, односторонньо по ходу ураженого нерва. Дуже рідко при ОГ виникають симетричні ураження. Найчастіше вражаються міжреберні нерви, що і зумовило назву хвороби "оперізувальний герпес". У 10-50% випадків (в середньому - 10-20%) зустрічається ураження шкіри лиця, СОПР і глотки відповідно іннервації одного або декількох невральних сегментів трійчастого, рідше лицевого нерва. Ізольовані ураження СОПР у край рідкісні.

Тривалість інкубаційного періоду невідома. Можна вважати, що він триває роки - від моменту захворювання вітряною віспою, коли вірус вперше потрапляє в організм.

При ураженні другої і третьої гілок трійчастого нерва висипка у вигляді пухирців, що швидко лопаються, розташовується на шкірі лиця і СОПР, а при ураженні першої гілки можливі явища кон'юнктивіту, кератиту, іриту, іридоцикліту.

Захворювання має гострий початок. Із анамнезу вдається з'ясувати, що часто висипці за 1-4 доби передували підвищення температури тіла до 38-39°C, нездужання, загальна слабкість, головний біль, нудота і блювота. Для цього періоду характерне виникнення парестезій і болю різної інтенсивності в ураженому

дерматомі. Біль пронизливий (що коле, пече, сверлить, стріляє, смикає), поширюється по ходу нервового сегменту. Парестезії у вигляді свербіжу, поколювання, паління передують висипці в середньому на 3-5 діб (від 1 до 14 днів). У зв'язку з відсутністю висипання в перші дні захворювання біль різної інтенсивності може розцінюватись як прояв різних захворювань. В окремих випадках на цій стадії захворювання може зупинитись. Проте, як правило, на шкірі і СОПР з'являється одна або декілька плям (набряк і еритема), які іноді зливаються в смуги, що локалізуються по ходу трійчастого нерва з одного боку, на яких до кінця першої доби або через декілька годин висипає група пухирців. Вони можуть розташовуватись на шкірі підборіддя, шиї, лоба, волосистої частини голови, потилиці, щоки, по ходу гілок нервів. Улюбленою локалізацією пухирців на СОПР є мигдалики, тверде піднебіння, щока, губи, язик. Ця одностороння висипка супроводжується сильним пекучим болем, що поширюється по ходу нервових сегментів. Розвивається регіонарний лімфаденіт. Неврологічна симптоматика характеризується сегментарністю, гіперестезіями в зоні висипання і герпетичною невралгією.

Прояви на шкірі. Пухирці розміщуються на шкірі групами по ходу нерва. Біля 3-5 таких груп і більше утворюють контур у вигляді дуги, ланцюжка, гірлянди чи гілки винограду на незмінній і дещо набряклій шкірі. Розміри пухирців сягають 1-3 мм в діаметрі і більше. Вони наповнені прозорою рідиною, рідше - геморагічним вмістом. Висипка має схильність до злиття (рис. 12, див. кол. вкл.). Іноді пухирці поодинокі, розташовуються на значній відстані від осередку ураження на тлі незміненої шкіри. Через декілька днів їх вміст стає мутним, а еритематозний фон блідне. Починаючи з 6-8 дня, пухирці підсихають, утворюються кірочки. Іноді пухирці лопаються з утворенням болючих яскраво-червоних ерозій, які в подальшому епітелізуються. Кірочки відпадають, залишаючи легку пігментацію. Іноді період висипання затягується, спостерігаються свіжі пухирці у вигляді послідовних підсипань. Тому на одному участку шкіри можна спостерігати елементи висипання на різних етапах їх розвитку (хибний поліморфізм). Кількість осередків ураження різна, нерідко вони зливаються, утворюючи суцільну стрічку і займаючи велику площу. При геморагічній формі ерозії перетворюються на різко болючі виразки, які поволі заживають поверхневими рубцями.

**Прояви на СОПР.** Як і на шкірі лица, на СОПР з'являються парестезії і біль по ходу однієї або двох гілок трійчастого або лицьового нерва. Потому виникає еритема у вигляді плям, що зливаються в смуги. На їх тлі утворюються групи дрібних множинних пухирців, наповнених серозним або геморагічним вмістом. Висипка одностороння, різко обмежена, розміщується по ходу уражених нервів. Вона найчастіше локалізуються на одній стороні твердого піднебіння, губи, щік. На СОПР пухирці швидко розриваються, утворюючи болючі ерозії з фестончастими контурами. Поверхня ерозій чиста, яскраво-червоного кольору, потім вона покривається фібринозним нальотом. Такі ерозії нагадують афти, заживають без рубців. У людей з ослабленою резистентністю ерозії можуть трансформуватися в некротичні виразки, покриті сіро-зеленим нальотом (гангренозна форма). У таких випадках посилюється слиновиділення, приєднується дисфагія і гнильно-некротичний запах з рота. Ерозії можуть зливатися і утворювати досить великі ділянки ураження епітелію слизової оболонки спинки язика, твердого піднебіння,

щік, створюючи картину виразкового стоматиту. Ураження одностороннє. Висипка супроводжується різким болем. Пухирці, як правило, з'являються одночасно і знаходяться на одній стадії розвитку. Щока в зоні ураження може бути набрякла, інфільтрована, підщелепні лімфовузли збільшені, болючі. У зоні уражених нервів можуть бути розлади температурної, больової і тактильної чутливості, а також парези м'язів.

Тяжкі клінічні форми ОГ: бульозна (великі пухирці), геморагічна (вміст пухирців геморагічний), гангренозна (чорні струпи на місці пухирців з подальшим виразкуванням), дисемінована (пухирці на різних ділянках тіла, окрім типово розміщених по ходу чутливих нервів), менінгоенцефалітна (рідко), при якій спостерігаються менінгеальні і енцефалітичні симптоми, ригідність м'язів потилиці, позитивний синдром Керніга, парестезії, патологічні зінічні реакції.

Іноді ОГ має стерту картину: по ходу окремого нерва з'являються групи пухирців на гіперемійованій основі без загальних токсичних явищ, навіть без виражених болевих відчуттів.

Захворювання іноді перебігає у вигляді абортівних форм: типові пухирці не утворюються, спостерігаються лише згруповані папули, розташовані на еритематозних плямах. Перебіг захворювання варіює залежно від поширеності висипання, ступеня ураження, вираженості загальних симптомів. Зазвичай свіжі елементи висипання спостерігаються 2-5 днів, а через 2-3 тижні процес завершується.

Своєрідною формою ОГ є синдром Ханта, коли до процесу залучається колінчастий вузол. Герпетична висипка з'являється на шкірі вушної раковини, зовнішнього слухового проходу, іноді на СОПР. Розвивається неврит вушного і лицьового нервів, сильний невралгічний біль в області вуха, параліч лицьового нерва. Прогноз в більшості випадків сприятливий. Захворювання триває 3-6 тижнів.

Як правило, висипка на СОПР супроводжується одночасною висипкою на шкірі лица і шиї. Дуже рідко зустрічається ізольована локалізація ОГ в порожнині рота без одночасної висипання на відповідній половині шкіри лица, що обумовлює труднощі при диференційній діагностиці. В літературі описана ізольована локалізація ОГ на твердому піднебінні без одночасної появи пухирців на відповідній половині шкіри лица, а також випадки появи висипання тільки на шкірі щоки, губі, в ділянці кута ока.

Основний суб'єктивний симптом ОГ, особливо у дорослих, - біль, який починається за декілька днів або годин до появи висипання, досягає максимальної інтенсивності під час гострої фази захворювання і може довго зберігатись після загоєння елементів ураження. Біль при ОГ – головна причина втрати працездатності і різкого зниження якості життя. Найчастіше ОГ супроводжується болем перед і впродовж висипання. Гостра фаза болу, часто нестерпного, триває 3-4 тижні. Зазвичай біль обмежується певною ділянкою і дуже рідко розповсюджується на сусідні сегменти. Біль може бути постійним або приступоподібним. В деяких випадках виникає поверхневе ледь відчутне паління, в інших – глибокий нестерпний біль по ходу нервового стовбура, що посилюється при русі, охолодженні, найменшому дотику. Через декілька днів біль минає, але іноді зберігається тривалий час. Біль, що продовжується після зникнення висипання, трактується як постгерпетична невралгія (найбільш часте ускладнення ОГ). Такий біль погано

знімається анальгетиками, що може призвести до поведінкових порушень і депресивних станів. Механізм постгерпетичної невралгії недостатньо вивчений. Можливо, провідна роль в її розвитку належить механізмам системного і місцевого імунітету (D. Gilden et al., 2003). У деяких пацієнтів больовий синдром відсутній. У дітей ОГ рідко супроводжується невралгією, ще рідше вона залишається після висипання. У дорослих невралгія в ураженій зоні інтенсивна і може тривати багато місяців.

**Діагностика.** Діагностика герпетичних уражень СОПР, у тому числі і оперізувального лишая базується на їх клінічних проявах і даних лабораторних досліджень.

До появи висипання діагноз представляє труднощі. Висипка у вигляді характерних згрупованих пухирців на ериматозних плямах по ходу гілок трійчастого нерва, односторонній і мономорфний характер висипання, що супроводжується вираженою невралгією, вік хворих – все це на користь ОГ.

Труднощі в діагностиці виникають при ізольованих ураженнях СОПР і при нечітко виражених елементах висипання. З цією метою використовують виділення вірусу в культурі клітин, методи ПЛР, імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл, цитологічні і серологічні методи. Провідним методом лабораторної діагностики є виділення вірусу з вмісту везикул. VZV в ембріональних тканинних культурах людини викликає утворення вогнищ округлих клітин на тлі незмінених фібробластів. Для встановлення специфічності виділеного вірусу, як і при вітряній віспі, використовується РЗК. Комплементзв'язуючі антитіла при ОГ з'являються раніше, ніж при вітряній віспі, і зберігаються протягом 3 місяців. Наростання титрів антитіл до VZV трудно використовувати для діагностики, так як вони можуть бути показником раніше перенесеної інфекції (вітряної віспи).

**Диференційна діагностика.** ОГ необхідно диференціювати з іншими герпетичними ураженнями СОПР (первинною герпетичною інфекцією, рецидивуючим герпесом, герпетичним тонзилітом), із захворюваннями, які супроводжуються пухирцевими, ерозивними і афтоподібними елементами висипання (пухирчатка, багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ), пемфігоїдна форма червоного плоского лишая, ерозивний стоматит, герпетичний тонзиліт, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит), а також з синдромом Ханта (ураження g. geniculi, n. intermedius), виразково-некротичним стоматитом.

Диференційний діагноз ґрунтується на лінійному розташуванні згрупованих пухирців у відповідних невральних сегментах. Від звичайного герпесу ОГ відрізняється інтенсивним іррадіюючим болем і відчуттям паління, одностороннім розташуванням патологічних елементів, відсутністю, як правило, рецидивів захворювання.

При діагностиці ОГ з локалізацією тільки в порожнині рота слід мати на увазі, що, на відміну від герпетичного стоматиту, при ОГ спостерігається різкий біль, одностороння локалізація уражень, бурхливий початок і часта невралгія за типом болю при пульпіті.

**Лікування.** Попередження ускладнень ОГ і лікування в періоді гострих клінічних проявів були і залишаються загальномедичною проблемою у зв'язку з достатньо високою поширеністю захворювання. Среднетяжку і тяжку форми ОГ лікує педіатр спільно із стоматологом.

Об'єм і послідовність застосування лікарських засобів визначається періодом хвороби, тяжкістю її перебігу. Класичною терапією ОГ є використання протигерпетичних препаратів з метою пригнічення реплікації вірусу. Доцільно використовувати препарати із групи ациклічних нуклеотидів, найвища ефективність яких спостерігається впродовж перших 2-3 днів захворювання.

Найбільш ефективною є терапія, яку починають при перших ознаках захворювання. Розпочата не пізніше за 48-72 години від моменту появи перших елементів висипання, вона максимально ефективна : висипка швидко регресує, зменшується тривалість больового синдрому, знижується ризик розвитку ускладнень. Якщо лікування почати пізніше, то його ефективність знижується, так як на 4-ий день захворювання в ураженому нерві через набряк розвиваються дегенеративні зміни.

В Україні для системної терапії ОГ застосовують ацикловір і валацикловір. Ці противірусні препарати відносно безпечні, добре переносяться хворими. Не дивлячись на те, що ацикловір є першим препаратом із групи ациклічних нуклеозидів, його призначають найчастіше. У європейських країнах він включений в національні посібники з лікування ОГ як препарат номер один (G. Gross et al., 2003). Це обумовлено його помірною вартістю, що важливо як для державної, так і страхової медицини. В Україні ацикловір випускає компанія "Київмедпрепарат" під торговою назвою «Герпевір-КМП» в таблетках по 200 і 400 мг. Для лікування ОГ препарат призначають по 800 мг 3 рази або по 400 мг 5 разів на добу, тривалість лікування - не менше 7 днів. Дітям рісля 2 років призначають герпевір з розрахунку 80 мг/кг добу, кратність прийому - 4 рази, курс лікування не менше 5 діб.

Є дані про ефективність таких противірусних препаратів, як ремантадин, бонафтон, алпізарин, дезоксирибонуклеаза. Успішно використовуються індуктори інтерферону або інтерфероногени – аміксин, неовір, кагоцел, протидіозан, дібазол, арбідол, полудан, циклоферон, рідостин, ларифан. Використовують комбінації індукторів ендogenousного інтерфероноутворення – циклоферон і противірусний препарат протекфлазид для лікування хворих на вірусні інфекції. Циклоферон володіє здатністю стимулювати синтез  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -інтерферонів в організмі і не має алергенної, мутагенної, ембріотоксичної дії, не кумулюється в організмі.

Для нормалізації імунної відповіді, формування повноцінного імунного захисту, профілактики рецидивів застосовують імуномодулятори : лікопід, гропрінозин, імунал, тімалін, нуклеїнат, метилурацил, пентоксил.

Системну протигерпетичну терапію необхідно призначати в комплексі із знеболюючими препаратами і гангліоблокаторами, що зменшують вірогідність структурних порушень в периферичних нервах. В якості анальгетиків застосовують нестероїдні протизапальні препарати : парацетамол, ацетилсаліцилову кислоту, бутадіон, реопірін, напроксен, кетонал, вольтарен, пенталгін.

Одночасно доцільно призначати вітаміни групи В, С і Р, вітамінні комплекси (оліговіт, гексавіт, аеровіт і ін.). При тяжких формах призначають людський імуноглобулін до 10 мл на курс (по 3 мл 2-3 рази через день), лаферон в ін'єкціях, а також внутрішньовенне введення противірусних препаратів.

При приєднанні вторинної інфекції терапію доповнюють антибактерійними засобами. Ренкомендують прийом антибіотиків широкого спектру дії – цифрану, метронідазолу.

За показаннями призначають десенсибілізуючі препарати: супрастин, папаверин, тавегіл, фенкарол (1 табл. 2-3 рази на день). Швидкому зворотному розвитку проявів ОГ сприяє одночасне застосування дезоксирибонуклеази та інтерферонів.

Місцеве етіотропне лікування ОГ полягає в призначенні протівірусних препаратів, які використовують для обробки уражень шкіри і СОПР в перші дні захворювання. Для обробки шкіри лица використовують анілінові барвники : 1-2% спиртовий розчин діамантового зеленого, 1% спиртовий розчин метиленового синього, 0,1% спиртовий розчин етакридину лактату.

Використовують протівірусні засоби для місцевого застосування. В залежності від механізму дії їх розділяють на групи:

- інтерферони та їх індуктори (генферон, віферон, інтрон-А);
- мазеві та аерозольні форми синтетичних нуклеозидів на основі ацикловіру (зовіракс, віролекс, цикловір, медовір);
- похідні амантадину і інших синтетичних сполук : ремантадин, бонафтон, оксолін, теброфен, рідоксол, флореналь, епіген-лабіаль;
- протівірусні препарати рослинного походження: алпізарин, хелепін, мегосин.

**Місцеве лікування СОПР.** Місцеві протівірусні препарати використовують після попередньої обробки слизової оболонки знеболюючими, антисептичними, некролітичними і протизапальними засобами в поєднанні з препаратами, що підвищують імунобіологічні властивості СОПР.

Як знеболюючі засоби використовують 10% аерозоль лідокаїну, 1-2% розчин піромекаїну, 3-5% піромекаїнову мазь, топік-анестетики, а також комплексні препарати (лідохлор-гель, мундізол-гель, холісал, мазь пірометкол), які окрім знеболюючої, мають антисептичну і протизапальну дію. Знеболюючі препарати наносять на уражені ділянки 2-3 рази на добу до або після їди, а також перед сном.

Після знеболення порожнину рота обробляють розчинами антисептиків : перманганату калію (1:5000), 0,25-0,5% перекису водню, 0,05% хлоргексидину, 0,02% фурациліну, 0,5% етонію, 1% йодинолу та ін.

Протівірусними засобами обробляють всю поверхню СОПР, незалежно від кількості елементів ураження : 2,5% мазь «Герпевір» наносять тонким шаром на уражені ділянки кожні 4 години, але не більше 5 разів на добу; 5% мазь ацикловіру наносять на уражені ділянки 5 разів на добу. Застосовують розчин інтерферону (32 Од/мл), 1% рідоксоловую, 1% бонафтонову, 1-2% флореналеву, 2% теброфенову, 1-5% хелепінову, 3% мегосинову мазі, 3% лінімент гопіполу.

За наявності рясного нальоту на елементах уражень його видаляють за допомогою протеолітичних ферментів - трипсину, хімотрипсину, хімопсину, террилітину. З метою зменшення запальних явищ уражені СОПР обробляють протизапальними препаратами: 1% розчином мефенаміату натрію, 10% розчином дімексиду, маззю «Мефенат», 5% бутадіоновою маззю. З 3-4 дня захворювання доцільно обробляти уражені ділянки СОПР кератопластичними засобами: масло шипшини, обліпіхи, каротолін, аекол, аевіт, масляний розчин вітаміну А, препарати солкосерилу (розчин, гель, мазь, адгезивна дентальна пов'язка).

Для зменшення болю показано призначення фізіотерапевтичних процедур – еритемні дози УФО, електрофорез з 2-5% розчином новокаїну, фонофорез з 5% індометациновою маззю, опромінювання гелій-неоновим лазером.

**Прогноз.** Одним з показників одужання є відпадання кірок з більшості елементів уражень. Хвороба закінчується повним одужанням через 4-5 тижнів. Зазвичай захворювання не рецидивує, на відміну від простого герпесу. Іноді може тривалий час зберігатися невралгія по ходу ураженого нерва.

ОГ, як правило, залишає стійкий імунітет. Повторні захворювання іноді зустрічаються при зараженні штамми герпесу 3 типу, що буває у хворих на лейкоз, лімфогрануломатозом, злоякісні новоутвори.

Рецидиви оперізувального лишаю свідчать про значне зниження імунітету. В таких випадках необхідно виключити ВІЛ-інфекцію, злоякісні новоутвори, лейкоз і інші виснажуючі захворювання.

**Профілактика.** Хворого на вітряну віспу і ОГ ізолюють удома до 5 дня з появи останніх елементів висипання. Дітей до 3-х років, які були у контакті з хворими на вітряну віспу і ОГ та не хворіли раніше, ізолюють з 11 по 21 день з моменту контакту. Заключну дезинфекцію в осередку інфекції не проводять через нестійкість вірусу. Достатньо після ізоляції хворого, провітрити приміщення і зробити вологе прибирання.

Діти, хворі ОГ, небезпечні для дітей, що не хворіли на вітряну віспу, але їх контагіозність невелика.

Для пасивної імунізації використовують звичайний донорський імуноглобулін людини в дозі 0,2-0,5 мг/кг. Ефективність його не доказана, оскільки в препараті невідомий вміст специфічних антитіл проти VZV. Ефективніший специфічний VZ-імуноглобулін (VZIG), який виготовляють зарубіжні фірми.

Специфічна профілактика герпесу не розроблена. В даний час існують декілька варіантів живої ослабленої вакцини проти вітряної віспи, але широкого застосування вони не мають через побічні ефекти.

Для попередження постгерпетичної невралгії або скорочення її тривалості, разом з великим арсеналом знеболюючих, нестероїдних протизапальних лікарських засобів, трициклічних антидепресантів, з успіхом використовують системну протигерпетичну терапію, яка залишається золотим стандартом лікування цього захворювання (R Johnson., 2003; H. Lilie, S. Wassilew, 2003).

Головною умовою успішної профілактики постгерпетичної невралгії є своєчасна діагностика ОГ і негайне призначення системної противірусної терапії.



## 11. ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Інфекційний мононуклеоз (хвороба Філатова, моноцитарна ангіна, ідіопатична залозиста лихоманка, хвороба Пфейффера, гострий доброякісний лімфобластоз) – гостре вірусне захворювання викликане вірусом (ЕБВ - EBV або HHV-4), що характеризується генералізованою лімфоаденопатією, гарячкою, інтоксикацією, тонзилітом, гепатоспленомегалією, характерними гематологічними змінами.

За захворювання вперше було описане в 1885 р. Н.Д. Філатовим під назвою «ідіопатичне запалення шийних залоз». Через 4 роки німецький лікар Л. Пфейффер знову описав це захворювання під назвою «залозиста лихоманка», Шульц (1922) назвав цю хворобу «моноцитарна ангіна». Термін «інфекційний мононуклеоз» належить американським ученим Спрану та Евансу, які в 1920 р. описали захворювання, що супроводжується гарячкою, тонзилітом, збільшенням лімфовузлів і лімфоцитозом в периферійній крові. Через рік автори прийшли до висновку, що інфекційний мононуклеоз і залозиста лихоманка Філатова-Пфейффера – одне і теж захворювання.

**Етіологія.** Як і для всіх герпесвірусів, для ЕБВ характерні літичний (реплікативний) і латентний цикли існування. Реплікативний цикл супроводжується лізисом епітелійних клітин носоглотки і частини інфікованих лімфоцитів під час гострої інфекції. Виражена проліферація В- і Т-лімфоцитів спостерігається в різних органах: лімфатичних вузлах, печінці, селезінці, кістковому мозку. При реактивації ЕБВ в латентно інфікованих В-лімфоцитах зростає продукція вірусних білків, частина яких руйнується цитотоксичними Т-лімфоцитами, що призводить до деструкції В-лімфоцитів. По структурі геному і деяких біологічних властивостях (вужке коло природних господарів, лімфотропність) ЕБВ відносять до  $\gamma$ -герпесвірусів. Згідно класифікації герпесвірусів, патогенних для людини, ЕБВ називають також герпесвірусом 4 типу.

Як і інші герпесвіруси, ЕБВ існує в латентному стані і виявляється в слизових оболонках і різних органах. Основна мішень ЕБВ – В-лімфоцити. Останні літературні дані містять інформацію про можливе інфікування вірусом Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, макрофагів/моноцитів, гладком'язових клітин, ендотелію.

ЕБВ є імунопатологічним агентом і тропний до епітелійних клітин слизової оболонки рото- і носоглотки, ШКТ, викликаючи їх метаплазію.

У ліпополісахаридній капсулі вірусу виділяють специфічні антигени: вірусний, капсидний (VCA), ядерний (EBNA), ранній (EA) і мембранний (MA). Ядерний антиген першим з'являється в крові, оскільки він передує синтезу вірусних частинок. Виявлення раннього і ядерного антигенів свідчить про гостру інфекцію.

Властивості EBV відрізняються від інших герпесвірусів, відомих своєю "внутрішньоклітинною" агресивністю. Так, збудники цитомегаловірусної інфекції (CMV), оперізувального герпесу, простого герпесу практично завжди руйнують клітини, в які проникають. EBV поводить себе "обережніше": він паразитує в клітинах імунної системи (В-лімфоцитах), позбавляючи їх можливості виконувати властиві їм функції. Подібна властивість вірусу при певних обставинах може викликати в інфікованому організмі некеровані лімфопроліферативні процеси.

ЕБВ вражає 2 типи клітин: 1) епітелій ротоглотки, верхніх дихальних шляхів і

травного тракту; 2) В-лімфоцити, які під впливом вірусу здатні нескінченно розмножуватись (феномен "безсмертя"). Достовірно відомо, що ЕБВ є причиною двох самостійних захворювань – інфекційного мононуклеозу і лімфоми Беркітта. Існує думка, що ЕБВ викликає такі захворювання, як злоякісні новоутворення, аутоімунні захворювання, вторинні імунодефіцити.

Попадання ЕБВ в дитячий організм найчастіше не супроводжується жодними клінічними симптомами (безсимптомне інфікування) або перебігає під маскою ГРЗ з так званим "мононуклеозоподібним синдромом". Коли вірус потрапляє вперше в організм дітей старшого віку, в 45% випадків виникає типова клінічна картина інфекційного мононуклеозу.

У загальній захворюваності на долю дітей припадає 70-80%. В останні роки зросла захворюваність на ІМН в Україні, особливо серед дітей - віком до 5 років і 14-17 років. Частіше хворіють хлопчики.

Для ІМН характерна сезонність: кількість випадків захворювання зростає в зимово-весняний час. В південних районах України найчастіше ріст захворювання припадає на першу половину літа і осені (у теплу пору року – з липня по жовтень), що пов'язують із зниженням популяційного імунітету під впливом інсоляції на тлі малих доз радіації. На клінічний перебіг ІМН у дітей в Україні істотно впливають наслідки аварії на ЧАЕС. За даними Харченко Ю.П. і співавт. (2005), за останніх 20 років захворюваність на ІМН зросла в 60 разів, зросла кількість випадків тяжкого перебігу захворювання.

Джерелом інфекції при ІМН є хворі з безсимптомними і маніфестними формами хвороби, а також вірусоносії. Доведено, що 70-90% людей, які перенесли ІМН, періодично виділяють вірус в зовнішнє середовище з ротоглотки (2-18 місяців після первинного інфікування).

Маніфестні форми ІМН спостерігаються тільки в 20% інфікованих людей. Після інфікування, незалежно від проявів гострого періоду інфекції, спостерігається персистенція вірусу в епітелієвих клітинах рото- і носоглотки впродовж всього життя (Vabeock G.J. et al., 1998, Гранатов В.М., 2001).

Інфекція передається повітряно-краплинним шляхом, оскільки вірус стійкий в зовнішньому середовищі. Нерідко зараження відбувається при близьких контактах за допомогою інфікованої слини, у зв'язку з чим інфекційний мононуклеоз названий «хворобою поцілунків». Діти нерідко заражаються через іграшки, забруднені слиною хворої дитини і вірусоносія. Можливі гемотрансфузійний (з донорською кров'ю) і статевий шляхи передачі ЕБВ. Передача інфекції через воду і харчові продукти маловірогідна, але і цей шлях виключити повністю не можна. Описані випадки вертикальної передачі ЕБВ від матері плоду. Вважають, що ЕБВ разом з вірусом червонички, цитомегаловірусом, токсоплазмами є причиною природжених аномалій.

Найчастіше захворювання зустрічається у вигляді спорадичних випадків, але можливі епідемічні спалахи захворювання в дитячих колективах. Поширенню інфекції сприяє скупченість дітей, користування спільним посудом, білизною. Розвитку інфекції сприяють чинники, що зумовлюють зниження загального і місцевого імунітету.

З 1990 року в Україні проводиться реєстрація випадків захворювання на ІМН. Частіше хвороба реєструється в містах у вигляді спорадичних випадків.

Інфекційному мононуклеозу властиві наступні епідеміологічні особливості:

- циклічність захворюваності з тривалістю епідемічних хвиль 6-7 років;
- сезонність з вираженим весняним піком і незначним підйомом в жовтні місяці;
- розвиток епідемічного процесу в основному за рахунок стертих і безсимптомних форм хвороби;
- переважна захворюваність осіб чоловічої статі;
- найбільша захворюваність серед дітей дошкільного віку в організованих дитячих колективах.

**Патогенез.** В даний час ІМН розглядають як захворювання імунної системи. Деталі взаємовідношення вірусу з людським організмом до теперішнього часу повністю не відомі. Можливо, форма інфекції багато в чому залежить як від генетичних особливостей людини, так і від безлічі умов довкілля - дози інфекта, шляхів передачі, стану макроорганізму на момент інфікування і вірулентності самого вірусу.

ІМН - яскравий приклад захворювання, патогенетичною основою якого є тривалий цитодеструктивний вплив збудника на імунокомпетентні клітини крові. Доведено, що в основі патогенетичних змін при ІМН лежить лімфопроліферативний процес, наслідком якого є збільшення імунокомпетентних органів (лімфовузлів, печінки, селезінки) з вираженою проліферацією Т-і В-лімфоцитів. EBV інтегрує власну ДНК в геном людських В-лімфоцитів, в цих клітинах вірус реплікується. Під впливом вірусу В-лімфоцити проліферують і перетворюються на великі атипові лімфоцити (мононуклеари). У відповідь на фіксацію вірусу на поверхні В-лімфоцитів активуються Т-супресори, а також натуральні кілери (НК) і включаються механізми антитілозалежного К-клітинного цитолізу. Ці механізми, з одного боку, гальмують проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів, а з іншого – викликають лізис інфікованих В-лімфоцитів, сприяючи виходу вірусу і його вільній циркуляції з подальшою елімінацією специфічними антитілами. Таким чином, ЕБВ здатний не вбивати інфіковані лімфоцити, а забезпечувати їх довготривалу проліферацію. У періоді реконвалісценції кількість уражених В-лімфоцитів хоч і знижується, але зовсім вони не зникають, а персистують невизначено довго. Аналогічно, імунні комплекси, що утворилися, не виводяться з організму. Велика частина їх циркулює в кров'яному руслі, підтримує персистенцію збудника, сприяє сенсibiliзації і виникненню аутоантитіл до різних тканин і органів.

Вхідними воротами для ЕБВ є лімфоїдні утворення рото- і носоглотки. Адгезія і проникнення збудника відбуваються за допомогою спеціальних рецепторів, розташованих на поверхні епітелійних клітин. Тут відбувається первинна репродукція і накопичення вірусного матеріалу. У ротоглотці виникають запальні зміни, що супроводжуються гіперемією і набряком слизової оболонки, гіперплазією всіх лімфоїдних утворень. Розвивається "гранульозний" фарингіт. Потому вірус гематогенним (можливо лімфогенним) шляхом потрапляє в інші органи, в першу чергу, в периферичні лімфовузли, печінку і селезінку. Патологічний процес у всіх перерахованих органах починається майже одночасно. Симптоми інтоксикації і лихоманка обумовлені дією токсинів, а катар верхніх дихальних шляхів, порожнини рота і глотки - безпосередньою дією вірусу.

У людей без дефектів імунної системи EBV викликає субклінічний перебіг

хвороби з позитивними серологічними реакціями. І лише при масовому надходженні вірусу в організм або при імунодефіцитному стані інфікованої людини розвивається клінічно виражений ІМН. У патогенезі ІМН велику роль відіграє бактерійна флора. Так, на 3-4 день з'являється фолікулярний або лакунарний тонзиліт за рахунок активації бактерійної флори. Такий тонзиліт слід розглядати як результат дії вірусно-бактерійних асоціацій (Учайкин В.Ф., 1998). В розвитку захворювання велику роль відіграє попередня сенсibiliзація, при цьому респіраторні віруси, що виявляються, розцінюють як антигени другого порядку, які обумовлюють особливості клінічного перебігу ІМН (Карабанов В.Р. і Трінус Е.К., 1991).

Крім ІМН можливі інші клінічні варіанти гострої первинної ЕБВ-інфекції: гострі неврологічні захворювання (синдром Гійєна-Барре, параліч лицьового нерва, менінгоенцефаліт), апластична анемія, набута гіпогамаглобулінемія, ізольований тонзилофарингіт і тромбоцитопенія.

Хронічна ЕБВ-інфекція відіграє важливу роль в патогенезі хронічних захворювань верхніх відділів органів травлення (Вольнец Г.В. та ін., 2004). З хронічною ЕБВ-інфекцією асоціюються лімфопроліферативні захворювання (лімфоми у імунокомпроментованих хворих, лімфома Беркітта, назофарингеальна карцинома, гемофагоцитарний синдром, Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, синдром хронічної втоми, аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, СЧВ, хвороба Шегрена), волосиста лейкоплакія при СНІДі.

Після перенесеного захворювання вірус тривало персистує в організмі і при певних обставинах знову активується. Хворі, які перенесли ІМН, є групою ризику розвитку лімфопроліферативних і аутоімунних захворювань.

При ІМН гістологічно виявляють процеси універсальної гіперплазії ретикулярної тканини всіх органів і систем, а також дифузну або вогнищеву інфільтрацію моноклеарного характеру (Тер-Григорьева Е.Н., 1960). Ранні зміни в носоглотковому і піднебінних мигдаликах, в лімфоїдному глотковому кільці обмежуються проліферацією ретикулярних і лімфоїдних клітин з утворенням великих моноклеарних форм. На висоті клінічних проявів клітинна інфільтрація досягає максимальної напруженості, структура органу змінюється, у тяжких випадках розвиваються вогнищеві або поширені некрози, явища клітинної дистрофії.

**Клінічні прояви.** Для ІМН характерний поліморфізм клінічних проявів, а також різний ступінь вираженості симптомів. В середньому інкубаційний період триває 15 днів, але може затягуватись до 2 місяців.

*Варіанти клінічного перебігу ІМН:*

- неускладнений;
- ускладнений;
- рецидивуючий;
- хронічний.

Початок хвороби може бути поступовим, підгострим і гострим.

Типові форми захворювання ділять на легкі, середньої тяжкості і тяжкі. Тяжкість перебігу визначається вираженістю синдрому загальної інтоксикації, ступенем збільшення лімфовузлів, змінами в ротоглотці і носоглотці, гепатолієнальним синдромом, змінами в периферійній крові.

Атипові форми ІМН характеризуються відсутністю якого-небудь симптому

(тонзиліту, лімфаденопатії, гепатоспленомегалії) або переважанням і незвичайною вираженістю одного з проявів, або виникненням незвичайних симптомів, наприклад, уражень серця, нирок, печінки, нервової системи.

ІМН перебігає у вигляді добре вивченого симптомокомплексу, який включає: лихоманку, збільшення розмірів всіх периферійних лімфовузлів, особливо шийних (97,8%), ураження рото- і носоглотки, збільшення розмірів печінки (98,1%) і селезінки, кількісні і якісні зміни мононуклеарів в периферійній крові, рідше – екзантему і енантему діарею і інші.

Для класичного перебігу ІМН характерна тріада: лихоманка, тонзиліт, генералізована лімфаденопатія.

У більшості хворих захворювання починається гостро з підвищення температури тіла до 39-41°C. Рідко спостерігаються продромальні явища у вигляді нудоти, блювоти, головного болю, болю в животі. Хворі скаржаться на біль в горлі, збільшення лімфовузлів, затруднене носове дихання. На 2-4 дня хвороби лихоманка і симптоми інтоксикації сягають піку. З 4-5 дня збільшуються печінка і селезінка, в крові з'являються атипові мононуклеари (АМ).

Іноді захворювання починається поступово : температура тіла підвищується в перших 3 дні від початку захворювання і досягає максимальних цифр на 4-7 день. Лихоманка триває від 5 до 25 днів (в середньому 6-10 днів).

У дітей раннього віку температура підвищується до високих цифр в перші дні захворювання і тримається довше, ніж у дітей старшого віку, супроводжується помірною інтоксикацією. Температурна крива постійного, ремітуючого або хвилеподібного типу і утримується на висоті від 3-4 до 20 і більше діб. Нормалізація температури відбувається поступово і співпадає з покращенням загального стану і зникненням інших симптомів хвороби.

Лімфоаденопатія – найважливіший симптом інфекційного мононуклеозу. Ступінь збільшення лімфовузлів залежить від тяжкості перебігу ІМН і віку дитини. Практично у всіх дітей виявляють збільшення нижньощелепних і шийних лімфатичних вузлів, особливо задньошийних, які розташовуються у вигляді ланцюжка позаду грудинно-ключично-сосковидного м'яза і навіть виявляються візуально. Лімфовузли при пальпації щільні, еластичні, не спаяні між собою і навколишньою клітковиною, малоболючі, розміром від дрібної горошини до волоського горіха або курячого яйця, шкіра над ними не змінена. Нерідко збільшення лімфовузлів є першим симптомом захворювання. В окремих випадках шийні лімфовузли пальпуються у вигляді "пакетів" розмірами від 4 до 6 см, за рахунок чого візуально згладжуються контури шиї. Іноді навколо шийних лімфовузлів з'являється набряк клітковини. Одночасно можуть збільшуватися потиличні, пахові і пахвинні лімфовузли. Збільшення лімфовузлів зберігається впродовж 1-2 тижнів, потім вони поступово зменшуються, але повне "зникнення" відбувається лише на 4-5 тижні від початку хвороби. Нагноєння лімфовузлів при ІМН не буває.

Зміни СОПР при ІМН не є специфічними. Тонзиліт може розвиватися на різних стадіях хвороби, має стійкий тривалий перебіг і погано піддається антибіотикотерапії. Іноді мигдалики при інфекційному мононуклеозі так збільшені, що стикаються між собою. У 85% дітей при ІМН на піднебінних і носоглоткових мигдаликах з'являється різної величини наліт у вигляді острівків, які суцільно

покривають мигдалики. Наліт на мигдаликах може з'являтися в перші дні хвороби, рідше - через 3-4 дні. При його появі зазвичай підвищується температура тіла і значно погіршується загальний стан. В 93% випадків наліт розташовується в межах мигдаликів, в 7% - розповсюджується на задню стінку глотки. Наліт білувато-жовтуватий або брудно-сірого кольору, рихлий, горбистий, легко знімаються. Слизова мигдаликів після зняття нальотів зазвичай не кровоточить. Налюти іноді можуть мати фібринозний характер : щільні, неповністю розтираються предметними склами. У деяких хворих нальоти з ротоглоткового мигдалика вільно звисають у вигляді плівки, їх видно між язичком і задньою стінкою глотки.

Гостре запалення язичного мигдалика може перебігати за типом фолікулярного або флегмонозного тонзиліту з відповідними клінічними проявами : порушенням загального стану хворого, підвищенням температури до 39-40°C, різким болем при ковтанні і висовуванні язика, значною болючістю при пальпації переднього відділу шиї в підщелепній ділянці. При огляді спостерігають : різку гіперемію і інфільтрацію язикового мигдалика (більше виражену з одої сторони ), коллатеральний набряк слизової оболонки зовнішнього кільця гортані. Задня стінка глотки набрякла, гіперемована, зерниста, з гіперплазією лімфоїдної тканини, покрита слизом.

Якщо уражаються носоглоткові мигдалики, то спостерігають виражену закладеність носа, затруднене носове дихання, змінений тембр голосу, дихання напіввідкритим ротом. Виділень з носа в гострому періоді ІМН не буває. При ураженні носової частини глотки збільшуються глоткові і тубарні мигдалики, їх поверхні вкрита жовтуватим нальотом. При ковтанні отвори слухових труб не відкриваються, об'єм носової частини глотки зменшений, збільшуються лімфовузли позаду жувальних м'язів. Порушення вентиляції слухових труб веде до зниження слуху.

В період розпалу захворювання у поєднанні з тонзилітом або самостійно розвивається стоматит: катаральний, герпетичний або виразково-некротичний. Виразково-некротичний процес в порожнині рота характеризується млявим перебігом: язик обкладений сірувато-білим налетом, виражена гіперплазія грибоподібних сосочків і язикового мигдалика, гнильний неприємний запах з рота. В окремих випадках на різних ділянках блідо-рожевої СОПР виявляються одинокі виразки діаметром 3-5 мм, болючі при пальпації. Краї виразки м'які, елементи не підносяться над рівнем слизової оболонки, оточені віночком гіперемії, не кровоточать, іноді покриті щільним фібринозним нальотом сірого кольору, що важко знімається. Такий стоматит нагадує початкову стадію лейкоемічного гінгівостоматиту з виразково-некротичними ураженнями ясе і інших ділянок СОПР. Гінгівіт і стоматит обтяжують перебіг основної хвороби. Виразкові руйнування десного краю призводять до руйнування кругових зв'язок зубів, порушують їх стійкість.

На 3-4 добу на межі твердого і м'якого піднебіння з'являється енантема у вигляді петехій. При тяжких формах захворювання розвивається геморагічний синдром : петехії з'являються на слизовій оболонці порожнини рота і ротоглотки, одночасно на шкірі виникає петехіальна висипка, можливі носові кровотечі.

Весь клінічний комплекс, властивий ІМН, розвивається зазвичай до кінця першого тижня: в цей час вже пальпуються збільшена печінка і селезінка, в крові з'являються атипові мононуклеари. Гепатит виникає в 30-60% випадків і зазвичай

перебігає в безжовтяничній і субклінічній формах. Розміри печінки збільшуються на початку хвороби, досягають максимуму до 10-14 дня і поступово нормалізуються протягом 3-х місяців. Іноді з'являється помірна жовтяничність склер і шкіри, що зберігається до 2-х тижнів. Збільшення селезінки відмічають у 60% дітей з ІМН. Можуть розвиватися симптоми міокардиту.

У 20-30% дітей з ІМН в розпал хвороби на шкірі появляється висипка, які характеризуються значним поліморфізмом. Елементи висипання можуть варіювати від розеолезних до геморагічних і макулопапулезних. Як правило, вони локалізуються на кінцівках і тулубі (рис.25).

Клінічна картина ІМН залежить від віку хворого. У дітей раннього віку переважають катаральні симптоми, лімфатичні вузли збільшуються до 1-2 см, значно вражаються печінка і селезінка, частіше появляється екзантема. У дітей до 4 років часто відсутній наліт на мигдаликах, лихоманка виникає не завжди. У дітей від 4 до 6 років спостерігають більш виражені і тривалі, ніж в інших вікових групах, збільшення лімфовузлів і печінки, абдомінальний больовий синдром. У підлітків різко збільшуються печінка і селезінка, спостерігається виражена лімфаденопатія.

В периферійній крові при ІМН виявляють помірний лейкоцитоз, прискорену ШОЕ, лімфоцитоз, атипові мононуклеари (95,5%).

ІМН у більшості хворих закінчується повним одужанням через 2-4 тижні. Впродовж наступних 1-2 тижнів можуть розвинути симптоми астенизації. В період реконвалісценції зберігаються залишкові клінічні прояви : збільшені шийні лімфовузли, печінка, селезінка, адинамія. Період реконвалісценції в окремих випадках триває до півроку.

Ускладнення при ІМН рідкісні, але можливі у вигляді синуситів, отитів, пневмоній, стоматитів, гемолітичної анемії, невритів, полірадикулоневритів, печінкової і дихальної недостатності, міокардиту. Описані випадки розриву селезінки.

**Діагностика.** ІМН діагностують на основі епідеміологічних даних, клінічних проявів, виявлених змін в периферійній крові.

Лабораторна діагностика ЕБВ-інфекції базується на гематологічних змінах в периферійній крові, які виявляють, в основному, в гострому періоді хвороби.

На початку захворювання розвивається помірний лейкоцитоз (до 15-30 x 10<sup>9</sup> л, іноді – значніший). Рідко захворювання перебігає з нормальною і навіть зниженою кількістю лейкоцитів. Для ІМН характерна поява плазматичних клітин, збільшення кількості одноп'ядерних елементів крові (понад 15% в порівнянні з віковою нормою), помірно підвищена ШОЕ (до 20 мм/година) і значне зниження змісту сегментоядерних нейтрофілів.

У розпалі захворювання моноцити і лімфоцити складають 60-70% клітин білої крові, число тромбоцитів зменшується до 40,0 x 10<sup>9</sup>/л, ШОЕ помірно підвищена. Еозинофіли практично відсутні, вміст гемоглобіну і еритроцитів близький до норми.

Найхарактернішою ознакою ІМН є наявність в периферійній крові атипових мононуклеарів – клітин Пфейффера, які у мазках периферійної крові хворих на ІМН виявляють в 95,5% випадків. АМ не є специфічними маркерами ІМН. Їх можуть виявляти при ЦМВ-інфекції, псевдотуберкульозі, герпетичній інфекції 1 і 6 типу, токсоплазмозі, ГРВІ, вірусному гепатиті.

АМ ще називають «широкоплазменними лімфоцитами», «моно лімфоцитами», «клітинами Філатова». АМ – це клітини округлої або овальної форми розмірами від середнього лімфоцита до великого моноцита. Ядра деформовані, губчастої структури, із залишками нуклеол. Протоплазма широка, голубуватого кольору, зі світлим поясом навколо ядра і значною базофілією до периферії. В цитоплазмі зустрічаються вакуолі.

В більшості випадків АМ виявляють вже в перші дні захворювання, особливо в розпалі, і тільки у деяких хворих АМ з'являються у більш пізні терміни - через 1-1,5 тижнів. Кількість АМ в крові хворих коливається в межах від 10 до 50% і залежить від тяжкості хвороби. Мононуклеарна реакція може зберігатися 3-6 місяців і навіть декілька років. В деяких випадках при ІМН атипові мононуклеари не виявляють в лейкоцитарній формулі, тоді необхідне проведення пункції кісткового мозку. При цитологічному дослідженні відбитків з мигдаликів виявляють лімфоїдні клітини, у частини пацієнтів –АМ.

Посилення мітотичної активності клітин лімфоїдної і ретикулярної тканини веде до появи в периферичній крові атипових мононуклеарів, які обумовлюють своєрідну гематологічну картину ІМН. Певне значення мають і алергічні реакції у зв'язку з сенсibiliзацією макроорганізму продуктами розпаду білків вірусу і мікробної флори. Клінічними проявами інфекційно-алергічного процесу є: арталгія, висипання на шкірі, набряк і тому подібне, хвилеподібний перебіг хвороби.

Найбільш чутливими, специфічними, доступними для скринінгової діагностики ЕБВ-інфекції є ТІФА (виявлення специфічних антитіл і антигенів), ПЛР (ідентифікація вірусу) і реакція імунофлюоресценції (РІФ).

Для динаміки серологічних маркерів ЕБВ-інфекції властива фазовість синтезу антитіл до специфічних антигенів, що відображають стадію інфекційного процесу. В гострій фазі захворювання або під час загострення хронічного процесу в сироватці крові з'являються специфічні нейтралізуючі ІgМ-антитела до вірусного капсидного антигену, які зникають, як правило, через 4-6 тижнів. У гострій фазі визначаються також ІgG-антитела - ранні поверхневі, які є маркерами активної реплікації вірусу. При одужанні вони зникають. Через 2-3 місяці після гострої ЕБВ-інфекції в сироватці крові виявляють ІgG-антитела – пізні антитела до ядерного антигену; які зберігаються протягом всього життя.

Результати ІФА оцінюють таким чином:

- виявлення тільки VCA-IgM свідчить про ранню первинну інфекцію;
- виявлені VCA-IgM і EBNA-IgG свідчать про активну інфекцію;
- наявність тільки EBNA-IgG розцінюється як латентна інфекція. Використання сучасних методів діагностики, зокрема ПЛР, значно збільшило можливості етіологічної розшифровки випадків ІМН, обумовленого ЦМВ і ЕБВ.

У крові 50% дітей з ІМН виявляють підвищення активності ферментів (АЛАТ, АСАТ), зниження рівня холестерину, збільшення кількості β-ліпопротеїдів.

**Диференційний діагноз.** Діагностика ІМН складна, тому можлива велика кількість діагностичних помилок. Всі захворювання, що супроводжуються тонзилітом, необхідно диференціювати від дифтерії носоглотки і мигдаликів, при якій спостерігаються нальоти на мигдаликах і збільшення лімфовузлів. Для дифтерії характерний поступовий початок, а при тяжкій формі – різке збільшення і болючість



регіонарних лімфатичних вузлів (група задньошийних вузлів залишається інтактною). ІМН відрізняється від дифтерії характером і кольором нальотів на мигдаликах, невідповідністю ураження ротоглотки і ступеня збільшення лімфовузлів (зміни в ротоглотці можуть бути незначними, а збільшення лімфатичних вузлів різко виражене), а також збільшенням розмірів печінки і селезінки. При ІМН спостерігають типові зміни у крові - наявність атипичних мононуклеарів. Загальний стан при ІМН, не дивлячись на виражене утруднення носового дихання і високу температуру тіла, порушений мало. Має значення і триваліший гарячковий період при ІМН, на відміну від дифтерії, при якій підвищена температура тіла тримається не більше 3-4 днів, після чого знижується, на тлі прогресу локальних змін в ротоглотці. Для виключення дифтерії необхідний посів матеріалу з порожнини носа, піднебінних мигдаликів.

При диференційній діагностиці ІМН необхідно виключити розвиток гострого або хронічного лейкозу, оскільки клітини Пфейффера дуже подібні до злоякісних лімфобластів, а панцитопенія і тромбоцитопенія свідчать про ураження кісткового мозку.

Стрептококовий тонзиліт може симулювати клінічні прояви ІМН. Інфікування цитомегаловірусами, токсоплазмою, вірусами паротиту і червонички можуть викликати гостру лімфоаденопатію і збільшення селезінки.

**Лікування.** Загальне лікування хворих на ІМН проводить педіатр або дитячий лікар-інфекціоніст. Призначають консультацію гематолога. Госпіталізація хворих не обов'язкова, за винятком тяжкого перебігу або загрози ускладнень. Ліжковий режим рекомендований за наявності ускладнень.

Специфічна терапія при ІМН недостатньо розроблена. Комплексне лікування спрямоване на пригнічення бактерійної інфекції, підвищення імунної реактивності організму, ліквідацію ускладнень. При неускладненому перебігу ІМН призначають симптоматичне лікування.

Противірусні препарати (ацикловір, ганцикловір, лаферон, реаферон, віферон) рекомендують призначати тільки при тяжких формах ІМН. Ацикловір і ганцикловір пригнічують реплікацію вірусу, впливають на реплікативну фазу ЕБВ-інфекції шляхом інгібіції ДНК-полімерази. Ці препарати не впливають на геном вірусу, інкорпорований в геном клітини господаря. Як показують дослідження, ацикловір або валацикловір у деяких випадках знижують рівень вірусного навантаження, але істотно не впливають на перебіг захворювання. Більшість учених вважають, що лікування хворих на ІМН не вимагає призначення противірусної терапії, бо тимідинкіназа вірусу не фосфорилує ацикловір. В лікуванні хворих на ІМН використовують людський лейкоцитарний інтерферон для інтраназального введення, індуктори інтерферону, що забезпечують системну продукцію ендogenous інтерферону. Індукований в організмі інтерферон володіє унікальною здатністю пригнічувати реплікацію нуклеїнових кислот вірусу, не здійснюючи токсичного впливу на клітини господаря (Єршов Ф.І. і співавт., 1996; Баринский Ф.І. і співавт., 1986).

У комплекс лікувальних заходів включають препарати гама-глобулінів (імуноглобуліни). Питання про застосування специфічного імуноглобуліну залишається дискусійним і вимагає детального вивчення, оскільки основним

протівірусним механізмом при ЕБВ-інфекції є клітинна ланка імунної системи.

Антибіотики і антибактерійні препарати використовуються при розвитку бактерійних ускладнень (окрім ампіциліну, що викликає у 70% хворих тяжкі алергічні реакції – токсико-алергічну висипку, набряк Квінке). При цьому мова йде не про алергію, а про біотропізм.

Згідно показань призначають жарознижуючі і гіпосенсибілізуючі засоби, при функціональних порушеннях з боку печінки – гепатопротектори і вітаміни.

Є повідомлення про високу ефективність метронідазолу, що знімає інтоксикацію і температуру. У тяжких випадках призначають кортикостероїди (КС), імунокоректори (левамізол, метилурацил). КС використовують коротким курсом, для посилення ефекту їх поєднують з віфероном, що сприяє зменшенню тривалості лімфопроліферативного синдрому. Такий же ефект досягається при застосуванні неовіру, який нормалізує функціональну активність лімфоцитів, стимулює гуморальний імунітет, зменшує кількість атипових мононуклеарів. Лікування необхідно проводити під контролем імунограми.

Диспансерне спостереження за реконвалісцентами здійснюють протягом 6 місяців з клінічними і біохімічним контролем функції печінки через 1, 3 і 6 місяців.

**Місцеве лікування СОПР.** При ІМН необхідно проводити заходи, спрямовані на попередження активації вторинної інфекції в порожнині рота і/або на її ліквідацію. Проводять антисептичну обробку порожнини рота кілька разів в день. Використовують зрошування і полоскання ротоглотки і порожнини рота розчинами антисептиків (стопангіну, колустану, риванолу, фурациліну, етонію, мікроциду, ектерициду, 0,25% розчином хлоргексидину, відварами лікарських трав, преднізолоновою емульсією). При необхідності використовують кератопластичні засоби.

При виразково-некротичних ураженнях після анестезії і обробки осередку ураження антисептиками і протеолітичними ферментами видаляють зубний наліт і камінь. Ретельно промивають міжзубні проміжки, використовуючи засоби протимікробної і протизапальної дії. Виразково-некротичні ураження на СОПР лікують як стоматит Венсана.

Необхідно дотримуватись гігієни порожнини рота. Після кожного прийому їжі полоскати рот розчином міцного чаю.

**Прогноз.** Наслідки гострого ІМН: одужання, безсимптомне вірусоносійство, латентна інфекція, хронічна рецидивуюча інфекція, розвиток онкологічних (лімфопроліферативних) і аутоімунних захворювань.

Найближчий і віддалений прогноз у хворих на ІМН залежить від ступеня вираженості імунної дисфункції, а також від наявності чинників середовища, які уражають імунну систему і сприяють хронічному перебігу захворювання.

Як правило, гострий ІМН перебігає сприятливо, але не завершується елімінацією збудника. Подальший перебіг інфекції набуває латентного характеру. За наявності імунодефіциту можлива реактивація латентної інфекції з тяжким ураженням органів і систем, що клінічно проявляється менінгоенцефалітом, менінгітом, арахноїдитом, полірадикулоневритом.

Впродовж тривалого часу характерні гематологічні зміни при ІМН (збільшення

кількості лімфоцитів і моноцитів в периферійній крові, якісні зміни мононуклеарів) розцінювалися як лейкемоїдна реакція без малігнізації. В даний час розглядається питання про вірогідність онкотрансформації, при цьому необхідно враховувати одночасне ураження людини декількома збудниками родини герпесвірусів при інфікуванні у вигляді ко- або суперінфекції. Так, в літературі наводяться дані про розвиток гострого лімфобластного лейкозу у 3% пацієнтів через 5-7 років після перенесеного ІМН (Дранкин Д.І. і співавт., 1982; Ронін В.С., 1992).

***Профілактика.*** Специфічна профілактика ІМН не розроблена.

## ВИСНОВКИ.

Для ГВІ характерні загальні закономірності.

1. Тисячолітня історія.
2. Загальна сприйнятливість організму
3. Високий ступінь інфікованості населення, яка досягає 80 - 90% вже в ранньому дитячому віці. Це дозволяє стверджувати, що немає людей, які б не були інфіковані хоча б одним із герпесвірусів.
4. Невідворотність зараження, про що свідчить участь усіх можливих механізмів інфікування, притаманним інфекційним хворобам, в тому числі, і тим, протистояти яким людина не в змозі.
5. Довічне носійство герпесвірусів, які по стратегії паразита не зацікавлені в загибелі господаря, оскільки з загибеллю господаря загинуть і самі віруси
6. Відсутність, у переважній більшості хворих, маніфестації клінічних симптомів під час зараження. Тобто ні організм, ні збудники ГВІ не зацікавлені в залученні уваги до факту інфікування, що обов'язково призвело б до противірусного лікування хворих.
7. Переважне ураження клітин імунної системи - В-лімфоцитів, Т-і НК- клітин, що супроводжується персистенцією вірусів в цих клітинах протягом усього життя. І, що дуже важлива, кількість В-лімфоцитів, що несуть вірусну ДНК, наприклад при ЕБВ-інфекції, постійна і складає приблизно  $1 \times 10^5 - 10^6$ . При цьому застосування будь-яких, у тому числі і противірусних засобів, не впливає на кількість інфікованих лімфоцитів, яка залишається незмінною.
8. Уміння вислизати від імунної відповіді.
9. Вироблення специфічних білків (наприклад, при ЕБВ-інфекції - ІЛ-10-подібний білок), що пригнічують Т-клітинний імунітет, функцію цитотоксичних лімфоцитів, макрофагів, природних кілерів, а також інгібування апоптозу цими білками. Синтез таких білків, поряд з постійними імунохімічними та імунологічними змінами в будові ДНК ГВІ, створюють в організмі умови для уповільнення і та хаотичності імунної відповіді.



Мал.5. Рецидивуючий герпетичний стоматит



Мал.6. Рецидивуючий герпетичний стоматит  
Ураження червоної облямівки губ



Мал.7. Вітряна віспа



Мал.8. Інфекційний мононуклеоз.  
Ураження мигдаликів

## ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А.А. Герпесвирусная инфекция. / В кн.: Частная эпидемиология (руководство для врачей под ред. Черкасского Б.Л.), М., 2002. Том 1, - С.25-34.
2. Адамасевич В. П. Заболевания, передаваемые половым путем. Витебск, 1997. - 308 с.
3. Ариненко Р. Ю., Аникин В. В., Малиновская В. В., Головкин В. И. Система интерферона: первая линия защиты организма // Terra Medica, 1997. №4. -С.11-14.
4. Баринский И. Ф, Шубладзе А К, Каспаров А К, Гребенюк В. Н. Герпес: этиология, диагностика, лечение. —М.: Медицина,1986. - 272 с.
5. Баринский И. Ф. Герпетическая инфекция как вторичный иммунодефицит и пути его коррекции // ВИНТИ, серия «Иммунология». М., 1988. Т. 22, - С.126-146.
6. Баринский И. Ф. и др. Герпес. М.: Медицина, 1986. - 206 с.
7. Баринский И.Ф, Шубладзе А.К. Лейкоцитарные культуры в вирусологических исследованиях - М.: Медицина, 1980.-175 с.
8. Бикбулатов Р. М., Демидова С. А, Лярская АФ.и др. Факторы клеточного иммунитета в патогенезе рецидивов хронической герпетической инфекции // Вопр. вирусол., 1982. Т.27. № 4. - С.104.
9. Богомоллов Б. П, Бахур Е. Г. О трудностях в диагностике опоясывающего лишая // Тер. Архив, 1984. №8. - С.138 - 140.
10. Боровикова Е.В. Герпетическая инфекция. 2000 // [www.infectology.ru / RUK /hcrpes/ index.asp](http://www.infectology.ru/RUK/hcrpes/index.asp).
11. Бочаров А Ф., Кицак В. Я., Бочаров Е. Ф., Трухачев А. А. Вирус простого герпеса.- Новосибирск,1982.-322 с.
12. Вестморленд Д. Вирус герпеса простого. В кн. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. /Под ред. А.Гриноу, Дж.Осборна, Ш. Сазерленд. - М.: Медицина, 2000. -288 с.
13. Вирусология в 3-х томах / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. Перев. с англ. - М.: Мир, 1989.
14. Герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомические проявления). - Сборник научных трудов под редакцией проф. А.В.Цинзерлинга, Ленинград, 1988.-154 с.
15. Герпесвирусная инфекция: Пособие для врачей. / Барнаульский Государственный медицинский институт; сост. О.П. Морозова, Е.Ю. Кожевникова под ред. В.М. Гранитова и Л.В. Султанова. - Барнаул, 1996. – с. 46-63.
16. Глинских Н.П., Некрасова Т.С., Устьянцев И.В., Порываева А.П. Иммунопатологические аспекты рецидивирующей герпетической инфекции и принципы патогенетической терапии. // Материалы 8 всероссийского съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.Том 1 – Москва, 2002. - С.26-27.
17. Громыко Г.Л. //Проблемы репродукции. 1997. №4.- С.13-17.
18. Егоров А.М., Осипов А.П.,Дзантиев Б.В. и др. Теория и практика иммуноферментного анализа — М.: Высшая шк., 1991.- 288 с.
19. Ершов Ф И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР Медиа, 2005. - 356 с.

20. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996. - 240 с.
21. Ершов Ф. И., Жданов В. М. Система интеграция вида. - Вильнюс, 1986. - С.23 - 33.
22. Жданов В. М. Эволюция вирусов. -М.: Медицина, 1990. - 376 с.
23. Землянская Н.О. Выявление специфических антител к ВПГ у различных групп женщин детородного возраста и новорожденных // Материалы 8 Всероссийского съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2002., Том 3., - С.265-266.
24. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Бжозовский Е.Б Специфическая и неспецифическая иммунокоррекция. // Успехи современной биологии. Вып. 3., 1997. С.261-268.
25. Зуев В. А . Медленные вирусные инфекции человека и животных. - М., 1988. -231 с.
26. Зуев В. А. Лабораторная диагностика латентных, хронических и медленных вирусных инфекций. - М., 1979.-183 с.
27. И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспаров, В.Н. Гребенюк. Герпес: этиология, диагностика, лечение. - М.: Медицина, 1986, -272 с.
28. Ивановская Т. Е., Гусман В. С. Заболевания, обусловленные вирусами герпеса // Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей /Под ред. Т. Б. Ивановской, Л. В. Леоновой. - М., 1989. Т. 2. С. 266-271.
29. Исаков В А., СельковС.А., Мошетова Л. К., Черпакова Г. М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб.; М.: ООО «Тактик-Студио», 2004. -167 с.
30. Исаков В. А , Ермоленко Д. К., Черных М. Д. Терапия герпетической инфекции. СПб.: Гиппократ, 1993.- 40 с.
31. Исаков В. А Современные методы лечения герпетической инфекции // Terra Medica, 1997. № 3. С. 2-6.
32. Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Черных М. Д. Терапия герпетической инфекции. - СПб., 1993. 40 с.
33. Исаков В. А., Чайка Н.А., Ермоленко Д. К. Вирус герпеса 6-го типа и СПИД. -Л., 1991. -28 с.
34. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Медико-социальное значение и современная терапия герпесвирусных инфекций // Ж. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2003. -4 (11). С. 19-25.
35. Исаков В.А., Исаков Д.В. Современные средства и перспективы терапии герпесвирусных инфекций // Terra Medica . 2001.-2-е. - С. 6-9.
36. Исаков В.А.,Борисов В.В.,Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. - Руководство для врачей, СПб: «Лань», 1999. - 192 с.
37. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция - типичный представитель оппортунистических инфекций// Российские медицинские вести. №2. 1997. – С. 34-36.
38. Келли Е. И., Шишов А. С. Клинико-морфологический анализ причин летальных исходов у больных опоясывающим герпесом // Актуальн. проблемы медицинсой вирусологии. Тез. докл. конференции. - М., 1985. -252с.

39. Кетлинский С. А., Калинина Н.А. Иммунология для врача. - СПб., 1998. - 155 с.
40. Кибардин В. М. и др. Простой и быстрый метод определения антител к вирусу простого герпеса // Журн. микробиол. 1989. № 1. С. 61.
41. Кокряков В. Н. Клиническая морфология неэозинофильных гранулоцитов. // Сб. научных трудов под ред. В. Е. Пигаревского. — Л., 1988. - С. 12-51.
42. Кокряков В. Н., Пигаревский В. Е., Алешина Г. М., Шамова О. В. Синергические действия катионных белков при фагоцитозе // Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций. — Горький, 1989. - С. 98 - 103.
43. Коломиец А. Г. и др. Генерализованная герпетическая инфекция. Минск: Навука і тэхніка, 1992. - 350 с.
44. Коломиец А.Г., Малевич Ю.К., Коломиец Н.Д. Многоликий герпес. Минск, 1988. - 70 с.
45. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. -Москва, «Медицина», 1989.- 238 с.
46. Лебедев В.В., Никулин Л.А., Александрова О.К., Сивак В.В., Боровикова Е.В. Герпетическая инфекция, 2000 // <http://www.infectology.ru/RUK/herpes>.
47. Лысенко А.Я., Лавдовская М.В. СПИД-ассоциируемые инфекции и инвазии // М.: Медикас, 1992. 320 с.
48. Мазинг Ю.А.Данилова М.А Резорбтивная клеточная резистентность // Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций. - Горький, 1989. - С.103 - 109.
49. Матвеев В. А. Цитомегаловирусная инфекция как фактор иммунодепрессии для детей первого года жизни // Эпидемиология и инфекционные болезни, 1998. - №6. - С. 34-36.
50. Неизвестная эпидемия: герпес. / Под ред. Л.Н. Хахалин. Смоленск: Фармаграфикс, 1997. - 162 с.
51. Островская О.В., Когут Е.П., Сысолетина И.П., Власова М.А. и др. Пренатальная диагностика цитомегаловирусной инфекции. // Клинич. лаборатор. Диагност, 2001.- №2. - С.20-23.
52. Перадзе Т. В., Халонен П. Иммунологическая диагностика вирусных инфекций. - М.: Медицина, 1985. -301 с.
53. Петров Р.В. Иммунология. Москва, «Медицина», 1987. -186 с
54. Петров Р. В., Лопухин Ю. М., Чередеев А Н. и др. Оценка иммунного статуса человека: методические рекомендации. - М., 1984. - 79 с
55. Простой герпес (этиология, диагностика, клиничко-анатомические проявления). / Сборник научных трудов под редакцией проф. А.В. Цинзерлинга. - Ленинград, 1988. -154с.
56. Рахманова А Г., Исаков В. А, Чайка И. А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД: рекомендации для врачей. - Л., 1990. 61 с.
57. Рахманова А Г., Исаков В. А., Чайка Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД. - Л.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1990. - 64 с.
58. Рахманова А. Г. и др. Руководство для врачей общей практики. М.; СПб., 1995. - 304 с.



59. Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Инфекционные болезни: Руководство для врачей общей практики. М.; СПб., 1995. - 302 с.
60. Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций. СПб, 2003.- 47 с.
61. Рахманова А Г., Мальцева И. В., Чайка Н.А. Вирус Эшптейн -Барр и СПИД. - Л. :НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1990. - 48с.
62. Ройт А. Основы иммунологии - М.,1991.
63. Русанова Н.Н., Теплова С.Н., Коченгина С.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. -СПб, 2001.- 58 с.
64. Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.:МЕДпресс-информ, 2002. -160 с.
65. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. М.: Медицина, 1987. - 160 с.
66. Семенов Б. Ф, КауленД. О, Баландин И. Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. М: Медицина, 1982. - С.35 - 47.
67. Сухих Г. Т., Ванько Л. В., Кулаков В. И. Иммунитет и геитальный герпес. -Н. Новгород-Москва, 1997. - 221 с.
68. Тотолян А.А., Марфичева Н.А, Тотолян Н.А Иммуноглобулин в клинической лабораторной диагностике. - СПб., 1996. Вып. 3. - 28 с.
69. Федотов В.П., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии: Пособие для врачей. СПб.: ООО «Тактик-Студио», 2005. -78 с.
70. Фрейдлин И, С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. - 112 с.
71. Циклоферон в клинической практике: Методические рекомендации для врачей / Под ред.проф. В. А. Исаков. СПб., 2002. - 48 с.
72. Цинзерлинг А В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. -СПб.: Сотис, 1993. -287 с.
73. Цитомегаловирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методическое пособие. Москва: ГЕОС, 2001.
74. Шишов А С., Уманский К. Г. Опоясывающий герпес и его генерализованная форма // Клин. мед., 1988. Т.59. № 9. С.66 - 71.
75. Ярославский В. К. и др. Герпетическая инфекция и беременность: Методические рекомендации, СПб., 1996. – 32 с.
76. Ярославский В.К. и др. Простой герпес. Л., 1988. - С. 53-59.
77. Ablashi D. V., Balachandran N., Josephs S.F.etal. Genomic polymorphism, growth properties and immunologic variations in human herpesvires-6 isolates // Virology. 1991. Vol. 184. P.545 - 53.
78. Asano Y., Suga S., Yoshikawa T. et. al. Clinical features and viral excretion in an infant with primary human Herpesvirus 7-infection // Pediatrics. 1995. Vol. 95. № 2. P. 187 - 90.
79. Aurelius E., Johansson B., Skoldenberg B. et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid // Lancet. 1991. Vol. 337. № 8735. P. 189 -192.

80. Bovenzi P., Mirandola P., Secchiero P. et al. Human herpesvirus-6 (varian A) in Kaposi's sarcoma // *Lancet*. 1993, Vol. 341. № 8846. P. 1288 -1289.
81. Buff one G. J., Hine E., Demmler G. J. Detection of mRNK from the immediate early gene of human cytomegalovirus in infected cells by in vitro amplification // *Mol. and Cell. Probes*. 1990. Vol. 4. № 2. P. 143 -151.
82. C. Reyes, C. Pereira, M.J. Warden, Y. Stills Cytomegalovirus enteritis in a premature infant // *Y. of Pediatric. Surgery* - 1997 -V. 32, -p. 1545-1547.
83. Callard R., Gearing A. *The Cytokine Facts Book*. Acad. Press, 1994.
84. Canessa A. Diagnosi delle infezioni da Herpes simplex virus 11 Gaslini. 1990. Vol. 22, № 1. P. 35 - 45.
85. Carrigan D. R, Knox K. K., Tapper M.A. Supression of human immunodeficiency virus type 1 replication by human herpesvirus-6 // *J. Infect. Dis*. 1990. Vol. 162. №4. P. 844-851.
86. Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougateg A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections // *J Perinat Med* ,1999.V.27. N2. P. 116-121.
87. Chou S. Differentiation of cytomegalovirus strains by restriction analysis of DNA sequences amplified from clinical specimens // *J. Infect. Dis*. 1990. Vol. 162. № 3. P. 738 - 742.
88. Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection // *Rev. Infect. Dis*. 1990. Vol. 12. Suppl. 7. P. 727 - 736.
89. Cocks B. G. et al. A novel receptor involved in T-cell activation// *Nature*. 1995. Vol. 376. P. 260 - 263.
90. Dubreuil-Lemaire M., Gray F., Levy Y. Acute Varicella Zoster virus meningo-myelo-radculitis in HIV positive patients // 9 Intern. Conf. on AIDS in affiliation with the 4 STD World Congr.: Abstract book. Berlin, 1993. Vol. 1. P. 427.
91. Evans A. S. *Viral infections of humans: epidemiology and control.*- New-York, London, 1989.
92. Fehviz T. F. et al. HHV - 8 // *Nature*. 1995. Vol. 373. P. 17 – 18.
93. Fluit A. C., van Stijp J. AG., Miltenburg L.AN. et al. The use of a hybridization assay for the study of host deferences against HSV // *J. Virol. Meth*. 1989. Vol. 26. № 3. P. 269 - 278.
94. Foa-Tomasi L., Avitabile E. Polyvalent and monoclonal antibodies identify major immunogenic proteins specific for human herpesvirus-7 infected cells and have weak cross-reactivity with human herpesvirus- 6//*J. Gen. Virol*. 1994.Vol. 75. № 10. P. 2719 - 2722.
95. Fratazzi C. et al. Regulation of human cytotoxic T-lymphocytes development by the synergistioeffect of IL- 7 and CD 23+ // *Clin. Immunol. Immunopathol*. 1998. Vol. 86. №1. P. 34-44.
96. Freneel N., Schirmer T. C., Wyatt L. S. et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1990. 87. P. 748 - 752.
97. Giebel L. B., Zoller L., Bautz E. K. F., Darai G. Rapid defection of genomic variations in different strains of hantaviruses by polymerase chain reaction techniques and nucleotide sequence analysis // *Virus Res*. 1990. Vol. 16. № 2. P. 127-136.

98. Herold B. C. Glycoprotein C of herpes simplex virus type 1 plays a principal role in the adoption of virus to cells and in infectivity // *J. Virol.* 1991. Vol. 65. № 3. P.1090-1098.
99. J.N.Kline, G.M.Hunninghake, B.H.et al. Synergisms activation of the human cytomegalovirus major immediate early promoter by prostaglandin E -2 and cytokines // *Exp. Lung. Res.* - 1998 -V. 24, N 1. - p. 3-14.
100. Jacobson M. A, Berger T. G., Fikrig S. et al. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1990. Vol. 33. № 1. P. 82.
101. Koichi Yamanishi. Human Herpesvirus 6 and 7 Infection 11IHM Herpes. 1995. Vol. 2. №3. P. 69 - 75.
102. Laurence J. Molecular interactions among herpes viruses and human immunodeficiency viruses // *J. Infect. Dis.* 1990. Vol. 162. P. 338 - 346.
103. Lewis R, Mercer BM. Selected issues in premature rupture of the membranes: herpes, cerclage, twins, tocolysis, and hospitalization// *Semin Perinatol*- 1996- V.20, N 5 - p. 451-461.
104. Luppi M., Barozzi P., Marasca R Characterization of human herpesvirus-6 genomes from cases of latent infection in human lymphomas and immunedisorders // *J. Infect. Dis.* 1993. Vol. 168. №4.1074 - 1075.
105. Lusso P., Ensoli B., Markham P., etal. Productive dual infection of human CD-4 T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6 // *Nature.* 1989. Vol. 337. № 6205. P. 370-373.
106. Lusso P., Gallo R G. Human herpes 6 in AIDS // *Lancet.* 1994. Vol. 343. № 8897. P. 555.
107. Martina G.V., GrimaldiL.M.E., Moidla L. etal. Antibody against EBV in CSF from HIV-1 andHTLV-1 infected patients// *Acta neurol.* 1990. Vol. 12. №1. P. 68 - 70.
108. McGeoch D. J. The genome of herpes simplex virus: structure, function and evolution // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* 1986. Vol. 367. P. 477.
109. McGuire T. Chronic active Epstein - Barr virus infection, an AIDS-Co-Factor or predominant infection? // *Med Hypotheses.* 1993. Vol. 40. №1. P. 8 - 14.
110. Mosmanu T. R et al. Functions of CD8+ T-cell secreting different cytokine pot- terns // *Seminars in Immunology.* 1997.Vol. 9. P. 87 - 92.
111. Muggerridge M. I., Wilcox W. C., Cohen G. H. et al. Identification of a site on herpes simplex type 1 glycoprotein D that is essetial for infectivity // *J.Virol.* 1990. Vol. 64. № 8. P. 3617 - 3626.
112. Nago R, Hagashi K,, Ochiai H.etal. Detection of herpes simplex vims type 1 in herpetic diseases by DNA-DNA hebridization using a biotinglaten DNA probe // *J. Med.Virol.* 1988. Vol. 25. № 3. P. 259 - 270.
113. Nicholson L. Epstein-Barr virus persistence in epithel Hal cells // *Lancet.* 1994. Vol. 343. № 8900. P. 789.
114. Norrild B. Immunochemistry of herpes virus glicoproteins // *Curr.Top. Micro- biol. Immunol.* 1980. Vol. 90. P.67.
115. Okano M., Nakanishi M., Taguchi Y. et. al. Primary immunodeficiency diseases and Epstein—Barr virus-induced lymphoproliferative disorders // *Acta Pae - diatr. Jpn.* 1992. Vol. 34. № 4. P. 385 - 92.

116. Okke J. B., Weismann K., Mathiesen L, Klem T. H. Atypical varicella-zoster infection in AIDS // *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*. 1993. Vol. 73. №2. P. 123 -125.
117. Paulus W., Jellinger K., Halias C. et al. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in primary cerebral lymphomas // *Neurology*. 1993. Vol. 43. №8. P. 1591-1593.
118. Peng X. et al. *Cytokine*. 1997. Vol. 9. № 7. P.499 - 500.
119. Plettenberg A, Stoehr A, Meigei W. Skin and mucosal infections caused by viruses of the herpesvirus group in HHV infections // *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1993. Vol. 118. № 1-2. P. 30-10.
120. Pruksananonda P., Breese Hall C., Insel R A et al. Primary human herpesvirus- 6 infection in young children // *N. Engl. J. Med*. 1992. Vol. 326. P. 145 - 150.
121. Resnick L., Hetbst J. H. S., Ablashi D.V. et al Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy // *JAMA*. 1988. Vol. 259. P. 384 - 388.
122. Rather U., Nunnensick C., Muller H. A G. et al. Epstein - Barr virus DNA in human germ cell tumors // *Tumor Diagn. und Ther*. 1989. Vol. 10. № 6. P. 268 - 269.
123. Stasey E., Glenda L., Brown C. M. Identification of homologues to the CMV US22 gene family in HHV-6 // *J. Gen. Virol*. 1992. Vol. 73. № 7. P. 1661 - 1671.
124. Steeper T., Horwitz C., Ablashi D. et al. The spectrum of clinical and laboratory findings resulting from human HHV-6 in patients with mononucleosis-like illnesses not resulting from Epstein-Barr virus of cytomegalovirus // *Amer. J. Clin. Pathol*. 1990. Vol. 93. № 6. P. 776 - 783.
125. Straus Stephen E. Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis and Management // *Annals of Internal Medicine*. 1998. Vol. 118. P. 45 - 58.
126. Tanaka K., Kondo T., Torigoe S. et. al. Human herpesvirus-7: another causal agent for roseola (exanthem subitum) // *J. Pediatr*. 1994. Vol. 125. №1. P. 1 - 5.
127. Torigoe S., Kumamoto T., Koide W. et. al. Clinical manifestations associated with human herpesvirus- 7 infection. // *Arch. Dis. Child*. 1995. Vol. 72. №6. P. 518 - 9.
128. Whitley R J. Varicella zoster virus infections: chronic disease in the immunocompromised host: evidence for persistent excretion of virus // *Pediat. Inf. Dis. J.*, 1989. № 9. P. 584 - 585.
129. Wildy P. Portraits of viruses. Herpes virus // *Intervirology*. 1986. Vol. 25. P. 117 - 140.
130. Zevin S., Hahn T. Antiviral agents and viral diseases of man // *Clin. Exp. Immunol*. 1985. Vol. 60. P. 267 - 273.