

Пікуль К.В.

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

### **Вроджені інфекції з родини герпесу в дітей (огляд літератури)**

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

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

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

За даними сучасної літератури, переважними збудниками антенатальних ВУІ є мікоплазми і віруси (цитомегалія, простий герпес, ентеровіруси, грип, РС-віруси, ВЕБ-інфекція), а також інтранатальних - хламідії та мікробна інфекція (стрептокок групи В, лістерії, умовно-патогенні мікроорганізми). Це

підтверджує статистика: при обстеженні вагітних цитомегаловірус виявляють у 13-91% випадків, ентеровірус Коксакі - у 2-74%, герпесвірус II типу - у 7-47%, хламідії - у 25-40%, мікоплазми - у 17-50%, стрептококи групи В - до 35%. Частота зараження плоду при цьому складає від 5 до 70%, залежно від характеру збудника, терміну вагітності, напруженості гуморального та клітинного імунітету та інших факторів. ВУІ впродовж останніх років займають перші місця в структурі причин смертності новонароджених, оскільки питома вага їх складає від 2 до 65%, а також їм належить суттєва роль у патогенезі багатьох патологічних станів [1,10,16]. За нашою статистичною оцінкою, що ми проводили 2005-2010рр. серед дітей Полтавської області на першому році життя антитіла до вірусів з родини герпесу (ВЕБ-інфекція) знаходили у 15% малюків [18]. Насторожує той факт, що серед студентської молоді репродуктивного віку за даними проведеними дослідниками у 2013р., 53% - мали поширеність захворюваності на герпетичну інфекцію середньої тяжкості, з них 98% - фіксували різні хронічні хвороби [3,8].

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

Відомо, що в переважній більшості випадків вроджені інфекції різної етіології у новонароджених мають подібні клінічні прояви. Найбільш типові симптоми таких інфекцій: гепатоспленомегалія, жовтяниця, екзантема, дихальні розлади, серцево-судинна недостатність, тяжкі неврологічні порушення, тромбоцитопенія, анемія і гіпербілірубінемія з перших днів життя. Спроби встановити етіологію вродженої інфекції тільки на підставі клінічних симптомів рідко бувають вдалимими, тому згадаємо особливості найбільш поширених інфекційних збудників родини герпесу [10,12,16].

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

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

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

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

**Патогенез.** Вхідні ворота інфекції є слизові оболонки губ, ротової порожнини, кон'юнктиви, геніталій. Первинне ураження вірусу відбувається у клітинах ектодермального та дермального походження, що призводить до руйнування епітеліальних клітин. Це явище супроводжується появою пухирців внаслідок балонної дистрофії. Існує гіпотеза, що вірус проникає в дендрити нейронів, які іннервують шкіру, потім в сенсорні ганглії, де відбувається його основна реплікація. Якщо організм дитини не може обмежити реплікацію, вірус поширюється гематогенним, неврогенним та лімфогенним шляхом. У осіб з

порушеннями імунної системи виникає дисемінована інфекція. При генералізованих формах у внутрішніх органах з'являється коагуляційний некроз. Частота і тяжкість рецидивів залежать від імунітету дитини. Активація вірусу пов'язана з недостатньою активністю макрофагів, Т-хелперів, цитотоксичних лімфоцитів, зниженням вироблення медіаторів запалення. Герпетична інфекція належить до індикаторів хвороб СНІДу (внаслідок імунодепресивного стану).

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

**Клініка неонатальної герпетичної інфекції** у 80-90% випадків викликається HSV-2. Це - розповсюджений збудник інфекції жіночих статевих органів. Так, носійство генітального герпесу реєструється в 46% жінок. Інфікування відбувається: 1) контамінаційно - через висхідний шлях (після розриву плодових оболонок - критичний період, який триває 4-6 год.), а також при проходженні через пологові шляхи (у 85% випадків) - інтранатально (інфікована шийка матки, вагіна); 2) трансплацентарно - при вірусемії в матері.

Встановлено, що вірусемія під час вагітності призводить до 30% спонтанних абортів у ранньому періоді, більше 50% пізніх викиднів; при зараженні на 20-34-му тижні вагітності в 30% випадків виникають передчасні пологи. За своєю тератогенністю вірус простого герпесу поступається лише вірусу краснухи, а також сприяє формуванню звичного невиношування. Інкубаційний період складає від 2 до 12 днів. Вважають, що у новонароджених та на 1 році життя етіологічним фактором частіше є HSV-2, а у дітей старшого віку та у дорослих HSV-1.

Клінічно захворювання проявляється у вигляді генералізованої (летальність без лікування становить 90%) і локалізованої форм - із переважним ураженням центральної нервової системи (летальність без лікування складає 50%), шкіри й слизових (летальність без лікування становить 18%). Локалізована форма інфекції з переважним ураженням нервової системи у вигляді енцефаліту проявляється на 1-4 тижні життя синдромом пригнічення (летаргія, в'ялість, ступор) до розвитку коматозного стану або гіперзбудливістю (мозковий крик, неспокій, гіперестезія, тремор) до судом, змінами в спинномозковій рідині. При ехоенцефалографії характерними є такі морфологічні зміни: 1) набряк і набухання головного мозку, клітинна інфільтрація; 2) зниження мозкового кровотоку, інфільтрат, некроз ділянок мозку; 3) кісти, кальцифікати в лобній і скроневих долях, вентрикуломегалія; 4) атрофічні, рубцеві зміни, гліоз, поренцефалічні кісти. Тяжкі ураження нервової системи зумовлюють несприятливі наслідки - дефекти в психомоторному розвитку, ДЦП, парези, епілепсію. Часто ураження нервової системи поєднується з ураженням шкіри (типові везикулярні, еритематозно-плямисті висипи), ураженням слизових рота (афтозний стоматит) або очей (кон'юнктивіт, кератокон'юнктивіт, хоріоретиніт, катаракта, атрофія зорового нерва). Генералізована форма проявляється на 1-2 тижні життя картиною септичного процесу з розвитком ДВЗ-синдрому, типовим ураженням нервової системи, шкіри, слизових оболонок (рота, очей), жовтяницею, гепатоспленомегалією, дихальними розладами з розвитком пневмонії,

геморагічним синдромом, вираженим інтоксикаційним синдромом [4,6,15]. При типовому перебігу герпетичного енцефаліту виділяють 5 періодів:

1. Загально-інфекційний (1-21 день) - підвищення температури тіла, катар верхніх дихальних шляхів, можливий пухирцевий висип на шкірі та слизових оболонках.
2. Енцефалічний (1-10 днів) - головний біль, блювання, психічне збудження, марення, галюцинації, афазія, апраксія, агнозія, пірамідні розлади.
3. Енцефалітичний (коматозний) (1-50 днів) – розлади свідомості, судоми, ознаки коми.
4. Ранньої реконвалесценції (1-12 міс.) - ретроградна і фіксаційна амнезія, апраксія, агнозія, регрес фізичного розвитку.
5. Залишкових явищ - психічні розлади, гіперкінези, парези кінцівок (роки).

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

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

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

Герпетична пневмонія та вогнищевий нефрит клінічно не відрізняються від ураження легенів та нирок іншої етіології. Герпес у ВІЛ-інфікованих розвивається частіше як результат активації латентної герпетичної інфекції. При цьому захворювання набуває генералізованого характеру. Ознаками

генералізації є поширення вірусу по слизових оболонках з наступним виникненням герпетичної пневмонії, розвитком хоріоретиніту, менінгоенцефаліту. Герпетичний висип не зникає, а на його місці формуються виразки. Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих не має тенденції до самовільного виліковування.

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

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

#### **Лабораторна діагностика [9,11,20]:**

1. *Вірусологічний метод.* Досліджують кров, ліквор, слину, зішкріб з рогівки, вміст пухирців, цервікальний секрет на курячих ембріонах.
2. *Імунофлюоресцентний метод.* Знаходять внутріклітинні скупчення ГІ в зішкребах із везикул у вигляді специфічного світіння.
3. *Серологічний метод.* Виявлення методом ІФА в крові специфічних антитіл класу Ig G, Ig M.
4. ПЛР.
5. *Цитологічний метод.* Знаходять в мазках-відбитках ураженої ділянки шкіри чи слизових оболонок багатоядерні гігантські клітини з внутріклітинними включеннями.

Не завжди відсутність клінічних проявів збігається з серологічними маркерами реплікативної активності герпес-вірусів (ВПГ 1, 2 типу, ЦМВ, ЕБВ), які ми можемо виявити навіть і в латенції, ремісії та реактивації. Показники імуноглобулінів класу G до герпесів в осіб з (ВПГ 1, 2 типу, ЦМВ, ЕБВ) в стадії

ремісії визначаються вищими, чим у хворих з латентною формою, тоді як імуноглобуліни класу М при рецидиві не визначаються [5].

**Лікування:1 етап - лікування в гострій період чи під час рецидиву:**

Противірусні препарати (ацикловір 10мг/кг на добу в 3 прийоми 10 днів, при герпетичному енцефаліті 30-60 мг/кг в/в крапельне 14-21 день в поєднанні з патогенетичною терапією, згідно протоколу лікування енцефалітів, який затверджено наказом МОЗ України). У порівнянні з іншими противірусними препаратами ацикловір на багато разів ефективніший. Специфічність його дії полягає в тому, що його можуть використовувати тільки ферменти герпес-вірусів. Дуже важливим є те, що механізм дії препарату не залежить від стадії хвороби, що робить його універсальним і для профілактики, і для лікування. Чутливість різних видів герпесу до ацикловіру не однакова. Його противірусна активність знижується таким чином: вірус простого герпесу, вірус герпесу зостер, вірус Ебштейн-Барр, цитомегаловірусу.

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

- Природні антиоксиданти.
- При вираженому ексудативному компоненті запалення – інгібітори простагландинів (диклофенак натрію, індометацин).
- Препарати інтерферону та індуктори ендогенного інтерферону.
- Імуноглобуліни.

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

- Пролонгований прийом противірусних (ацикловір 0,1- 0,2 г в день на протязі 2-12 місяців в залежності від тяжкості).
- Імуномодулятори.
- Адаптогени рослинного походження.



В педіатричній практиці особливої актуальності набувають лікарські засоби природного походження з високим профілем ефективності та безпечності. Одним з таких препаратів є лікарський засіб «Еребра», що містить гіпорамін [13,22], представлений біологічно-активними компонентами, виділеними з листя обліпихи крушиноподібної: галоелаготанінами (не менше 60%), хлорогеновою, еохлорогеновою, кумаровою, аскорбіновою кислотами, катехіном, епікатехіном, рутином, кверцетинном, ізорамнетинном, елеагнозидом, каротиноїдами, ефірними маслами та ін. Проведений аналіз даних систематичних оглядів ресурсу PubMed свідчить про високу зацікавленість науковців щодо вивчення клінічних ефектів речовин, виділених із листя обліпихи (*Hipporhae Rhamnoides L.*) – близько 20 досліджень, які підтверджують великий терапевтичний потенціал з імуномодулюючою, протизапальною, протективною, протипухлинною, антиоксидантною, кардіо- та гепатопротективною, протимікробною і противірусною активністю [2,7,15,19]. Дослідниками доведено противірусну активність у відношенні різних штамів вірусів грипу А і В, аденовірусів, параміксовірусів, вірусів простого герпесу, *Varicella zoster*, цитомегаловірусу, респіраторно-синцитіального вірусу. Гіпорамін ("Erebra") - рослинний противірусний препарат, діє на ДНК-віруси та посилює індукцію ендогенного  $\alpha$ - та  $\gamma$  – інтерферону. Препарат використовують у дозі: діти із 3 років – ½таб.(10мг) 2-4 рази на добу, від броків – 1таб.(20мг) 3-4 раз на добу, від 12 років та дорослим – по 1таб. (20мг) 4-6 разів на добу. Тривалість застосування 3 тижні [13].

### **Зетап – при стійкій клініко-лабораторній ремісії:**

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

**Профілактика.** При гострій формі герпетичної інфекції, поширених та генералізованих формах дітей треба ізолювати до окремих палат. Новонароджених, які були в контакті з хворими на герпетичну інфекцію,

необхідно обстежити на наявність інфекції. У разі підозри у них на герпетичну інфекцію слід розпочати противірусну терапію.

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

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

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

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

**Набута цитомегалія у новонароджених та дітей раннього віку.** При інфікуванні цитомегаловірусом в процесі пологів або в післяпологовому періоді (при побутовому контакті з інфікованою матір'ю або грудному вигодовуванні) в більшості випадків розвивається безсимптомний перебіг цитомегаловірусної інфекції. Проте у недоношених немовлят цитомегаловірус може викликати затяжну пневмонію, до якої часто приєднується супутня бактеріальна інфекція. Часто при ураженні цитомегаловірусом у дітей відзначається уповільнення у фізичному розвитку, збільшення лімфовузлів, гепатит, висип. У осіб, що

вийшли з періоду новонародженості і мають нормальний імунітет, цитомегаловірус може викликати розвиток мононуклеозоподібного синдрому. Перебіг цього синдрому по клініці не відрізняється від інфекційного мононуклеозу, що викликається іншим різновидом герпесвірусу – вірусом Ебштейн-Барр. Перебіг мононуклеозоподібного синдрому нагадує наполегливу ГРВІ. При цьому спостерігається: тривала (до 1 місяця і більше) гарячка з високою температурою тіла, відчуття ниючого болю в суглобах і м'язах, головний біль, слабкість, нездужання, втомлюваність, біль в горлі; збільшення лімфовузлів і слинних залоз, шкірна екзантема, що нагадує висип при краснусі (зазвичай зустрічається при лікуванні ампіциліном). В окремих випадках мононуклеозоподібний синдром супроводжується розвитком гепатиту – жовтяницею і підвищенням в крові печінкових ферментів. Ще рідше (до 6% випадків) ускладненнями мононуклеозоподібних синдрому є пневмонія, виявлена лише при проведенні рентгенографії легень. Тривалість перебігу мононуклеозоподібних синдрому становить від 9 до 60 днів. Потім зазвичай настає повне одужання, хоча впродовж декількох місяців можуть зберігатися залишкові явища у вигляді слабкості, збільшених лімфовузлів. У рідкісних випадках активізація цитомегаловірусу викликає рецидиви інфекції з гарячкою, пітливістю, приливами і нездужання.

#### **Методи лабораторної діагностики [10,11].**

1. Цитоскопічний - виявлення ЦМВ-інфекції (гігантські клітини з великим ядром - "совині очі"). Матеріал для дослідження: слина, сеча, ліквор, заражені тканини.
2. Вірусологічний – виділення ЦМВ-інфекції на чутливих культурах клітин. Матеріал для дослідження: кров, заражені тканини, екскрети.
3. Мікроскопічний (імуно-флюоресцентний, імуноелектронна мікроскопія) - виявлення вірусних антигенів і антитіл. Матеріал для дослідження: сироватка крові й інші біологічні рідини.

4. Імунологічний метод (імуноферментний (ІФА), радіоімунний (РІА)) - виявлення антитіл до ЦМВ-інфекції антигенів . Матеріал для дослідження: сироватка крові й інші біологічні рідини.
5. ДНК-гібридизація – це виявлення вірусної ДНК. Матеріал для дослідження: сироватка крові, заражені тканини, екскрети.
6. Ланцюгова полімеразна реакція - виявлення вірусної ДНК . Матеріал для дослідження: кров, заражені тканини, екскрети.

Для лікування ЦМВ-інфекції пропонують використовувати специфічні противірусні препарати і патогенетичні засоби імунотерапії. Противірусні препарати широко застосовуються в лікуванні герпетичних захворювань, проте в лікуванні ЦМВ-інфекції повністю себе не виправдали. Неефективність лікувальної дії відарабіну, віразолу, ацикловіру зумовлена відсутністю певного гена в ЦМВ-інфекції, який детермінує синтез клітинної тімідінкінази, що суттєво відрізняє її від інших герпетичних вірусів. Позитивний ефект спостерігається при використанні ганцикловіру, цитотекту. Цитотект (специфічний антицитомегаловірусний імуноглобулін) - по 2 мл/кг кожних два дні або 4мл/кг кожних 4 дні, до зменшення клінічних симптомів. Застосовують полівалентні імуноглобуліни: пентаглобін, сандоглобін, інтерглобін. Ганцикловір (цимівен) - препарат, який інгібує реплікацію віруса, пригнічуючи ДНК-полімеразу. Призначається в дозі 5мг/кг двічі на добу в/в протягом 14-21 дня з подальшим переходом на пероральне вживання (5мг/кг/на добу). Фоскарнет (фоскавір) 60мг/кг 3 рази в день в/в впродовж 14-21 дня. Лікування ЦМВ-інфекції патогенетичне. Враховуючи суттєве пригнічення Т-клітинної ланки імунітету при ЦМВ-інфекції, можна стверджувати, що імунокоригуюча та імуностимулююча терапія має важливе значення. У зв'язку з цим, виправдане призначення препаратів групи інтерферону: лаферон (інтрон А, роферон, реальдерон) 50-70-100тис. МО/кг на добу протягом 7-10 днів, циклоферон - з розрахунку 6-10мг/кг маси на добу. Також є публікації про ефективність у лікуванні ЦМВ гіпораміном, дозування вказане вище [23,13].

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

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

## **Реферати**

### **ВРОДЖЕНІ ІНФЕКЦІЇ З РОДИНИ ГЕРПЕСУ В ДІТЕЙ**

**Пікуль К.В.**

У роботі представлений аналіз, спираючись на літературні дані, причин виникнення та клінічних проявів найбільш частих форм вроджених інфекцій на сьогодні. Відомо, що в переважній більшості випадків вроджені інфекції різної етіології у новонароджених мають подібні клінічні прояви. Найбільш типові симптоми таких інфекцій: гепатоспленомегалія, жовтяниця, екзантема, дихальні розлади, серцево-судинна недостатність, важкі неврологічні порушення, тромбоцитопенія, анемія і гіпербілірубінемія зустрічаються з перших днів життя. Спроби встановити етіологію вродженої інфекції тільки на

підставі клінічних симптомів рідко бувають вдалими, тому автор зупиняється на найбільш поширених інфекційних збудників сім'ї герпесу.

Особливо, приділяється велика увага цитомегаловірусній інфекції, як одній з не типових проявів захворювань в дитячому віці.

Європейським регіонарним бюро ВООЗ ЦМВ-інфекція віднесена до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології. Найбільш небезпечним є інфікування цитомегаловірусом в періоди внутрішньоутробного розвитку та раннього дитячого віку. ЦМВІ заражається до 2,5% новонароджених і 50-60% дітей грудного віку. При лікуванні цитомегаловірусної інфекції в якості етіотропної терапії застосовують цимівен.

При лікуванні герпетичної інфекції використовують ацикловір, гевіран, фоскарнет, гіпорамін («Еребра»), а також цитомегаловірусної інфекції в якості етіотропної терапії застосовують цимівен, гропринозин.

**Ключові слова:** діти, вроджені інфекції, лікування.

**Врождённые инфекции из семейства герпеса у детей**

**Пикуль Е.В.**

В работе представлен анализ, опираясь на литературные данные, причин возникновения и клинических проявлений наиболее часто встречаемых форм врождённых инфекций на сегодня.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев врожденные инфекции различной этиологии у новорожденных имеют сходные клинические проявления. Наиболее типичные симптомы таких инфекций: гепатоспленомегалия, желтуха, экзантема, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелые неврологические нарушения, тромбоцитопения, анемия и гипербилирубинемия встречаются с первых дней жизни. Попытки установить этиологию врожденной инфекции только на основании клинических симптомов редко бывают удачными, поэтому автор останавливается на наиболее распространенных инфекционных возбудителях семейства герпеса.

В особенности, уделяется большое внимание цитомегаловирусной инфекции, как одной из не типичных проявлений заболеваний в детском возрасте.

Европейским региональным бюро ВОЗ ЦМВ-инфекция отнесена к группе заболеваний, которые определяют будущее инфекционной патологии. Наиболее опасным является инфицирование цитомегаловирусом в периоды внутриутробного развития и раннего детского возраста. ЦМВИ заражается до 2,5% новорожденных и 50-60% детей грудного возраста. При лечении герпетической инфекции используют ацикловир, гевиран, фоскарнет, гипорамин («Эребра»), а также цитомегаловирусной инфекции в качестве этиотропной терапии применяют цимивен, гропринозин.

**Ключевые слова:** дети, герпетическая инфекция, лечение.

### **Congenital infection from the herpes family in children**

**Pikul E.V.**

The paper presents an analysis, based on published data, the causes and clinical manifestations of the most common forms of congenital infections today.

We know that the vast majority of congenital infection of various etiology in infants have similar clinical manifestations. The most common symptoms of these infections: hepatosplenomegaly, jaundice, rash, respiratory disorders, cardiovascular failure, severe neurological disorders, thrombocytopenia, anemia and hyperbilirubinemia are found from the first days of life. Attempts to establish the etiology of congenital infection only on the basis of clinical symptoms are rarely successful, so remember especially the most common infectious agents of the herpes family.

In particular, the author pays much attention to cytomegalovirus infection is not one of the typical manifestations of infection in children.

European a regional WHO office CMV infection is related to a group of diseases that are shaping the future of infectious disease. The most dangerous is an infection with CMV in utero and early childhood. CMV up to 2.5% and 50-60% of newborn infants. In the treatment of herpes infections using acyclovir geviran,



foscarnet, giporamin ("Erebra"), as well as cytomegalovirus infection etiotropnoy therapy used tsimiven, groprinozin.

**Keywords:** children, congenital infection, treatment.

## Література

1. Бережной В. В., Моисеенко Р. А., Педан В. Б. Состояние и перспективы снижения смертности детей в возрасте от 1 года до 17 лет в Украине /Бережной В. В. //Соврем. педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 26–28.
2. Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамина – нового фитопрепарата противовирусного действия /В.В. Бортникова //Биомедицина. – 2011.- №3. – С. 106-108.
3. Бублій Т.Д. распространенность и течение герпетической инфекции среди студентов V-VI курсов стоматологического факультета /Бублій Т.Д. //Світ медицини та біології. – 2013. - №1(36). – 16-18с.
4. Власюк В.В. Морфологическая диагностика внутриутробных инфекций. учеб. пос. /В.В. Власюк. — СПб. - 2010. — 47с.
5. Грінченко Н.В. Серологічні маркери герпетичних інфекцій (ЦМВ, ЕВВ) у пацієнтів з простим герпесом /Грінченко Н.В. //Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2005. - №4(12), Т.5. –С.19-22.
6. Езутачан С.Г., Добрянський Д.О. Практичний посібник з неонатології /За ред. Езутачана С.Г., — Львів. – Детройт - 2002. — 342с.
7. Знаменская Т.К., Шевченко Л.И., Дзядык Т.В. и соавт. Современный взгляд на врождённые пневмонии у новорождённых от матерей с ТОРСН-инфекциями /Знаменская Т.К. //Перинатология и педиатрия. - №3(55). – 2013 – С.25-27.
8. Іщейкін К.Є., Білокін С.О., Павленко Л.Г. Герпетична інфекція на слизовій оболонці порожнини рота та шкірі обличчя: частота, структура і клінічні прояви /Іщейкін К.Є. //Вісник проблем біології і медицини. – 2011. - №3, Т.3. – С.69-74.
9. Казмирчук В.Е., Мальцева Д.В. Принципы интерпретации данных иммунограммы в практике клинического иммунолога /Казмирчук В.Е. – К.: - 2007. – 24с.
- 10.Крамарев С.О. Інфекційні хвороби у дітей (клінічні лекції). /Крамарев С.О. – К.: Моріон. – 2006. – 479с.
- 11.Ковальчук Л.В. Иммунология: практикум /Ковальчук Л.В. [и др.] – М.: ГЭОНТАР-медиа - 2010. – 176с.
- 12.Ковтун И.Ю., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Результаты раннего и отдаленного катамнеза у детей, родившихся от матерей с герпесвирусной инфекцией /Ковтун И.Ю. //Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, - 2000. — С. 273—275.
- 13.Крючко Т.О., Кушнарєва Т.В., Остапенко В.П., Коленко І.О. Проблемні питання амбулаторного ведення дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями /Крючко Т.О. //Современная педиатрия. - №8(64). – 2014. – С.65-69.
- 14.Кривоустов С.П. Антимикробная резистентность микроорганизмов как проблема современной педиатрии. //Природная медицина. -2012. - №4 (12). - С.8-11.

15. Мамчур В.И., А.Э. Левых Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами /Мамчур В.И. //Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15. – № 2. – С.315–321.
16. Траверсе Г.М., Цвіренко С.М. Діагностика та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених /Траверсе Г.М. – Полтава: Верстка – 2002. – 106с.
17. Пипа Л.В., Коваль Р.І., Косовська Т.П., Дев'яткіна М.В. Внутрішньоутробне інфікування новонароджених інфекціями групи TORCH /Пипа Л.В. //Дихальна підтримка і проблеми неонатальних інфекцій: тез. доп. наук.(практ. конф.) — Львів. - 2001. — С. 29—30.
18. Пикуль Е.В., Ильченко В.И., Пеший Н.Н. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей /Пикуль Е.В. //Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Львов. -2012. –С.265.
19. Шипулина Л.Д., Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М. Корреляционный анализ противовирусных агентов: гидролизуемых таннинов облепихи крушиновидной. /Шипулина Л.Д. //Тез. докл. IV Российского национального конгресса [«Человек и лекарство»], (Москва 8-12 апр. 1997 г.). - М. - 1997. - С. 239.
20. Gerald L. Mandell. Principles and practice of Infection diseases seventh editions /Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin. – Churchill. Livigstone. - 2010. – 4011P.
21. Fowler K.W., Stagno S., Pass R.F. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status / Fowler K.W. //N. Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326. — P. 663—667.
22. Remington J.S., Klein J.O. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant /Remington J.S. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001. — P. 389—424.
23. Suryakumar G, Gupta A. Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.). J.Ethnopharmacol. 2011 Nov 18;138(2):268-78. (електронне посилання: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963559>).
24. Upadhyay NK, Kumar MS, Gupta A. Antioxidant, cytoprotective and antibacterial effects of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves. Food Chem Toxicol. 2010 Dec;48(12):3443-8.(електр.посилання: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854873>
25. Yogendra Kumar MS, Tirpude RJ, Maheshwari DT. Antioxidant and antimicrobial properties of phenolic rich fraction of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) leaves in vitro. Food Chem. 2013 Dec 15; 141(4):3443-50. (електронне посилання: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993505>).