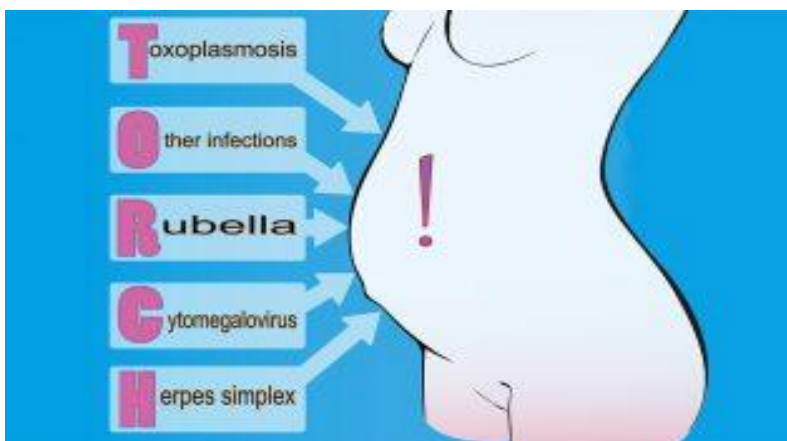


М. М. Мішина, О. В. Кочнева, О. В. Коцар

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА TORCH-ІНФЕКЦІЙ

*Навчальний посібник
з дисципліни "Мікробіологія,
вірусологія та імунологія"
для студентів II–III курсів медичного
та стоматологічного факультетів*

За ред. М. М. Мішиної



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

М. М. Мішина, О. В. Кочнєва, О. В. Коцар

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА
TORCH-ІНФЕКЦІЙ

Навчальний посібник
з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія»
для студентів II–III курсів медичного та
стоматологічного факультетів

За редакцією М. М. Мішиної

Харків
ХНМУ
2019

УДК 616.9-078(072)
М71

Затверджено вченою радою ХНМУ.
Протокол № 9 від 17.10.2019 р.

Рецензенти:

Філімонова Н. І. – д-р мед. наук, професор (НФаУ)

Маланчук С. Г. – канд. біол. наук, доцент (ХНУ ім. В. Н. Каразіна)

Мішина М. М., Кочнєва О. В., Коцар О. В.

М71 Лабораторна діагностика TORCH-інфекцій : навч. посібник з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» для студентів II–III курсів мед. та стомат. фак-тів / за ред. М. М. Мішиної. – Харків : ХНМУ, 2019 – 36 с.

Навчальний посібник укладено згідно з програмою, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України, призначений для студентів медичних та стоматологічних факультетів вищих навчальних закладів III-IV рівня акредитації.

У навчальному посібнику міститься інформація про морфологію та ультраструктуру збудників, що належать до TORCH-групи, наведено сучасну таксономію та класифікацію, розглянуто питання патогенезу, епідеміології, клініки, імунної відповіді, йдеться про методи лабораторної діагностики та профілактики інфекційних захворювань, викликаних TORCH-інфекціями.

УДК 616.9-078(072)

© Харківський національний
медичний університет, 2019

© Мішина М. М., Кочнєва О. В.,
Коцар О. В., 2019

Актуальною проблемою сучасної медицини є TORCH-інфекції, які є справжньою загрозою для виникнення серйозної акушерської та педіатричної патології при ante- і перинатальному інфікуванні плода.

Абревіатура TORCH-інфекції запропонована в 1971 р, і означає наступне: Т (Toxoplasma) – токсоплазмоз, О (other) – інші, R (rubella) – краснуха, С (Cytomegalovirus), CMV – цитомегаловірусна інфекція, Н (Herpesviridae) – герпес. До інших інфекцій належать такі захворювання як сифіліс, гонорея, хламідіоз, уреоплазмоз, гепатит В, ВІЛ-інфекція/СНІД та ін.

Незважаючи на те, що ці збудники належать не тільки до різних видів, але навіть до різних класів мікроорганізмів (серед них є і найпростіші, і бактерії, і віруси), для всіх цих інфекцій характерні:

- можливість довічного персистування їх збудників в організмі людини при відсутності будь-яких клінічних проявів цього процесу;
- убіквітарність – всі вони досить поширені у різних регіонах Землі серед різних груп населення;
- різноманітність клінічних проявів маніфестних форм інфекції, тобто відсутність характерної для кожної з них клініки, а також наявність прихованих, безсимптомних, латентних форм інфекції;
- можливість вертикальної передачі збудників – від матері плоду через плаценту і можливість інфікування дитини під час пологів;
- провідна роль лабораторних досліджень у постановці остаточного діагнозу.

Зазначені особливості перелічених інфекцій з очевидністю визначають провідний принцип боротьби з ними – в першу чергу необхідність контролю за групами ризику (вагітні, жінки дітородного віку, ново народжені), основним елементом якого повинно бути регулярне лабораторне обстеження (моніторинг) зазначених контингентів для своєчасного виявлення маркерів активної та латентної інфекції.

З урахуванням особливостей збудників та перебігу інфекцій TORCH-групи основними методами лабораторного обстеження є серологічні дослідження виявлення в сироватці/плазмі крові специфічних маркерів збудників – імуноглобулінів класів М і G до їх антигенів. Основним серед них на сьогодні є імуноферментний аналіз (ІФА) на твердофазних носіях, що поєднує високу чутливість і специфічність з можливостями його практичного використання якщо не в усіх, то в переважній більшості клінічних лабораторій.

Лабораторна діагностика інфекцій TORCH-групи актуальна на всьому часовому (перинатальному) проміжку ризику можливого зараження ними як організму майбутньої матері, так її плода та новонародженого. При цьому потрібно мати на увазі три основних періоди: перший – до зачаття (5 міс), другий – від зачаття до пологів (9 міс.), третій – після пологів (1 міс). На першому (5 міс.) обстежуються обидва майбутні батьки. На другому (9 міс) – обстежується майбутня мати, на останньому (1 міс.) – новонароджений.

Таким чином, регулярне лабораторне обстеження вагітних, жінок дітородного віку, новонароджених дасть змогу своєчасно виявити і попередити розвиток важкої патології.

Збудник токсоплазмозу

Токсоплазмоз – зоонозна інфекційна хвороба, що спричиняється внутрішньоклітинним паразитом *Toxoplasma gondii*, супроводжується паразитемією, ураженням різних органів. У людини клінічні прояви поліморфні або перебіг захворювання є безсимптомним. Особливого значення токсоплазмоз набуває в зв'язку зі збільшенням вторинного імунodefіциту, що є однією з причин смерті хворих на СНІД. Водночас йому надається важлива роль у формуванні акушерської та дитячої патології. Слід відзначити зниження інтересу до даного захворювання з боку лікарів загальної практики, терапевтів, неврологів, офтальмологів, що пов'язано з недостатнім рівнем знань з цієї проблеми. За даними ВООЗ – токсоплазмозом уражено майже 25–50 % населення Землі, хоча захворювання з вираженими клінічними симптомами спостерігаються, не часто, особливо в місцевостях з теплим, вологим кліматом. Встановлено, що частота інфікованості вагітних в різних регіонах планети в залежності від застосовуваних методик і тест-систем варіює від 22 % (Ізраїль), до 83,5 % (Мадагаскар), складаючи в середньому 40 %. Існує єдина думка про загрозливий вплив на вагітність гострої форми токсоплазмозу. При інпаратному перебігу інфекції ураження плода відбувається з такою самою частотою. Вроджений токсоплазмоз є прихованою проблемою, пов'язаною зі складністю діагностики. Токсоплазмоз небезпечний своїми проявами у дорослому віці (симптоми хоріоретиніту або неврологічні симптоми). Хронічний токсоплазмоз (ХТ) характеризується ознаками хронічної інтоксикації, ураження нервової, серцево-судинної та ретикулоендотеліальної систем, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухового апарату та органу зору, в основі яких лежить персистуюча антигенемія. Слід зазначити, що в період загострення захворювання паразитемія короткочасна. Це обумовлено феноменом імунологічної пам'яті, яка запускає механізми швидкої фіксації збудника в тканинах, його фагоциткування часткової елімінації і формування псевдоцист. Важливо підкреслити, що діагноз ХТ може бути встановлений тільки після виключення інших захворювань (хламідіоз, хронічна вогнищева інфекція, герпесна інфекція, онкологічні захворювання, хвороби сполучної тканини та ін.) При наявності клінічної картини хвороби та встановлення факту інфікованості *T. gondii* за результатами серологічних проб (реакція зв'язування комплементу, імуноферментний аналіз та ін.) або внутрішньошкірної проби з токсоплазміном.

Збудник належить до царства Protozoa, типу Apicomplexa, класу Sporozoa, роду *Toxoplasma*. Відкрито в 1908р. французькими вченими Ш. Ніколем і Л. Мансо.

Морфологія і культивування. Мікроорганізми мають форму півмісяця, один кінець якого загострений більше за інший. У центрі міститься велике ядро. Довжина паразита 4–7 мкм. Життєвий цикл токсоплазми типовий для спорувиків: в ньому чергуються стадії шизогонії, гаметогонії та спорогонії. Характерну форму мають ендозоїти (трофозоїти) – апельсинова часточка або півмісяць розміром 4–7 × 1,5–2 мкм. При фарбуванні за Романовським-Гімзою цитоплазма має блакитний колір, а ядро – рубіново-червоний (рис. 1). Основні господарі паразита — домашні кішки і дикі види сімейства котячих. Вони заражаються, поїдаючи хворих гризунів, птахів чи інфіковане м'ясо великих тварин. Паразити у них зосереджуються в клітинах кишечника, розмножуються шизогонією, а потім утворюють гамети. Після копуляції гамет формуються ооцисти, які виділяються в зовнішнє середовище. У них відбувається спорогонія, тобто розподіл зиготи під оболонкою. На відміну від трофозоїтів цисти можуть протягом тривалого часу (в ряді випадків довічно) зберігатися в організмі господаря. Усередині цистної оболонки токсоплазми надійно захищені від впливу факторів гуморального імунітету і стійкі до дії хіміотерапевтичних препаратів. Цистна стадія більш стійка й до впливу різних несприятливих факторів і здатна значно довше існувати у трупах. За відповідних температури й вологості повітря, доступі кисню в кожній ооцисті через кілька днів утворюються по дві спороцисти з чотирма спорозоїтами. Такі ооцисти набувають інвазивності. Справжні цисти можуть утворюватися і у внутрішніх органах при хронічному токсоплазмозі. Вони піддаються звапнінню, або руйнуються з виходом токсоплазм і проникненням їх у здорові клітини, що призводить до рецидиву захворювання.

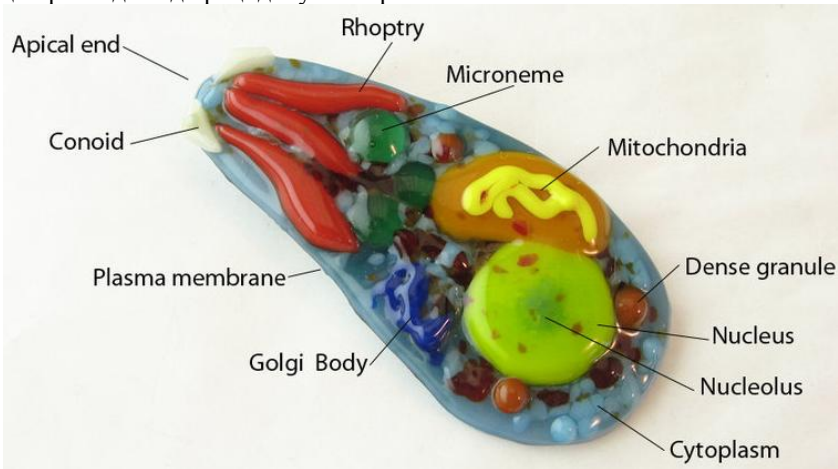


Рис. 1. Будова *Toxoplasma gondii*

Культивування токсоплазм проводиться в курячих ембріонах і на культурах тканин. Для підтримки їх зростання використовують і лабораторних тварин (білих мишей та ін.), їх заражають внутрішньочеревинно. Через 3–6 днів інвазовані тварини гинуть; у їхній черевній порожнині виявляється ексудат з великою кількістю псевдоцист і одиничних паразитів.

Резистентність. Токсоплазми швидко гинуть при температурі 55 °С, чутливі до 50 % спирту, 5 % розчину аміаку.

Епідеміологія. Токсоплазми поширені у всіх регіонах. Джерелом інвазії є різні види домашніх і диких ссавців, а також птахів (рис. 2).

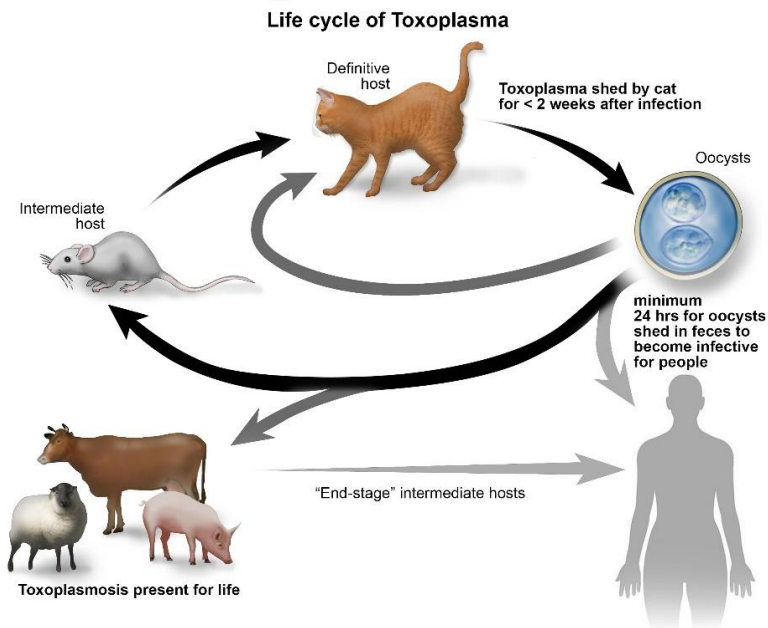


Рис. 2. Токсоплазма: життєвий цикл збудника

Зараження відбувається в результаті вживання в їжу термічно погано оброблених продуктів (м'ясо, молоко, яйця), отриманих від тварин, заражених токсоплазмами. Остаточними господарями токсоплазм є кішки і представники сімейства котячих, які виділяють з випорожненнями ооцисти збудника. Людина, інфікована токсоплазмами, не виділяє їх в навколишнє середовище.

Патогенез і клінічна картина. В організм людини збудники потрапляють аліментарним, рідше контактним (через пошкоджену шкіру і слизові оболонки) або повітряно-пиловим шляхом. При вродженому токсоплазмозі збудник проникає в плід через плаценту.

Токсоплазми, які потрапили до організму, дістаються з рухом лімфи регіонарних лімфатичних вузлів, розмножуються і проникають у кров, розносяться по організму, потрапляючи до клітин ретикулоендотеліальної і центральної нервової систем, де утворюють цисти, що зберігаються десятиліттями. Формується гіперчутливість уповільненого типу.

Інкубаційний період близько 2 тижнів. Клінічна картина різноманітна і залежить від локалізації збудника. При вродженому токсоплазмозі можливі загибель плоду, самовільний викидень або мертвонародження, народження дітей з дефектами розвитку. Для вродженого токсоплазмозу характерна клінічна тетрада: гідроцефалія або мікроцефалія, судомний синдром, наявність кальцифікатів у головному мозку, хоріоретиніт (рис. 3).



Рис. 3. Вроджений токсоплазмоз

Ступінь ураження плода залежить від часу гестації, тривалості та інтенсивності паразитемії, вірулентності токсоплазм, ступеня розвитку захисних механізмів у плода. За класифікацією Сііма (Siim, 1971) з урахуванням переважної органної патології виділяють 5 клінічних форм: лімфонодулярну, генералізовану (екзантемну), міокардитичну, енцефалітичну, очну. В інших класифікаціях також виділяють кишкову (абдомінальну) та легеневу форми гострого токсоплазмозу. При всіх стадіях розвитку хвороби можливі ендокринні порушення. З іншого боку, наявність гормональних порушень є фактором ризику розвитку неадекватної імунної відповіді на проникнення паразита.

Імунітет. При токсоплазмозі формується нестерильний імунітет. Персистуючі в тканинах цисти бразізоїти виділяють речовини, що мають антигенну активність, яка підтримує стан імунітету, якого недостатньо, для знищення персистуючих стадій паразита, однак імунітет захищає організм від рецидивів і реінвазії. Ефективність захисту визначається як гуморальними, так і клітинними факторами імунітету. Утворення специфічних антитіл на тлі нормального стану клітинної складової імунітету обумовлює безсимптомний перебіг процесу у більшості інвазованих, захищає від нового зараження і запобігає трансплацентарну передачу збудника. Зниження активності імунної системи призводить до поступового виходу паразитів із цист та подальшого гематогенного поширення проліферативних форм.

Мікробіологічна діагностика. Діагностика проводиться шляхом мікроскопії мазка, отриманого з патологічного матеріалу, забарвленого за Романовським-Гімзою. Рідше застосовується біологічний метод зараження мишей. Основним в діагностиці є серологічний метод. Застосовують РІФ, ІФА, РСК, ПЛР. Використовують алергічний метод – постановку внутрішньошкірної проби з токсоплазміном. Слід розрізняти носійство і захворювання токсоплазмоз. Тому основним в лабораторній діагностиці є не сам факт виявлення позитивної імунної відповіді (антитіл), а уточнення характеру перебігу процесу – носійство або хвороба.

Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні серологічних маркерів (імуноглобулінів IgM, IgA, IgG і авідності IgG) та молекулярних методів (виявлення методом ПЛР вірусу в різних біологічних матеріалах).

Імунологічна діагностика – основний метод діагностики токсоплазмозу. Дає змогу оцінити давність інфікування, напруженість імунітету.

Toxoplasma gondii, антитіла IgM. Антитіла IgM зазвичай виявляються у пацієнтів з первинним недавнім інфікуванням, також можуть спостерігатися також у осіб з вторинним інфікуванням або реактивацією інфекції. Антитіла IgM до *Toxoplasma gondii* з'являються в крові в гострий період інфекції (на першому тижні захворювання), досягають піку до 2–3 тиж захворювання, зберігають можливість персистувати в низьких титрах до 2 років. У деяких хворих IgM антитіла можуть зникати протягом 3 тиж після початку захворювання. У зв'язку з цим виявлення IgM не може бути

достовірним критерієм гострої первинної інфекції або реактивації інфекційного процесу. Діагноз первинної інфекції може бути встановлений за наявності антитіл IgM, наявності низькоавідних IgG і підвищення концентрації антитіл IgG в динаміці (4-кратне збільшення з інтервалом 10–14 днів).

Авідність– характеристика міцності зв'язку специфічних антитіл з відповідними антигенами (визначається числом зв'язуючих ділянок і силою зв'язування).

При вагітності виявлення IgM до *Toxoplasma gondii* у раніше серонегативних жінок може вказувати на недавню інфекцію, яка може призводити до вродженого токсоплазмозу. При визначенні IgM та IgG антитіл під час вагітності часто з різних причин спостерігаються хибнопозитивні реакції. У таких випадках проводяться дослідження з визначення IgG в динаміці з інтервалом 10–14 днів, а також визначення авідності IgG.

У хворих з порушеною імунною функцією результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки для них характерна наявність низьких титрів IgG, а IgM антитіла можуть не виявлятися.

***Toxoplasma gondii*, антитіла IgA.** Сироваткові антитіла класу IgA до *Toxoplasma gondii* виробляються через 2–3 тижні після інфікування і зберігаються в крові протягом тривалого часу. Зниження титру антитіл IgA говорить про перехід захворювання в латентну фазу, а підвищення – про активізацію процесу. У невеликої частини інфікованих антитіла IgA не визначаються.

***Toxoplasma gondii*, антитіла IgG.** Антитіла IgG виробляються організмом через кілька тижнів після первинного інфікування, можуть довго персистувати в крові. Рівень IgG наростає під час прогресування інфекції. Тест може бути використаний поряд з аналізом на IgM для підтвердження наявності гострого або минулого інфікування *Toxoplasma gondii*. Наростання титрів у 4 і більше разів буде підтверджувати наявність гострої інфекції.

Щоб уникнути ускладнень під час вагітності, рекомендується проводити оцінку імунного статусу до зачаття. Серопозитивні жінки до настання вагітності захищені з точки зору майбутнього зараження плода, серонегативні – схильні до ризику зараження інфекцією під час вагітності.

***Toxoplasma gondii*, авідність антитіл IgG.** Даний тест дає змогу оцінити давність інфікування: низькоавідні антитіла циркулюють близько 3 міс після первинного інфікування й надалі змінюються високоавідними антитілами. Виявлення низькоавідних антитіл IgG не є безумовним підтвердженням свіжого інфікування, проте слугує додатковим підтверджуючим серологічним тестом при підозрі на токсоплазмоз у вагітних або в складних клінічних ситуаціях, пов'язаних з необхідністю визначення фази патологічного процесу. При реактивації інфекції виявляють антитіла класу IgG до *Toxoplasma gondii* високою авідності.

Діагностика вродженого токсоплазмозу. Антитіла IgG потрапляють до дитини від матері (вертикальний шлях передачі). Їх концентрація різко знижується до 4-го місяця життя. Тому збільшення рівня IgG можна розглядати як діагностичний маркер тільки після 6-го місяця життя. При цьому, як правило, навіть за наявності явних клінічних ознак збільшення титру IgG виражено не різко або не спостерігається. Концентрація IgM може швидко збільшуватися, так як плід самостійно продукує ці антитіла. Однак відсутність IgM на тлі IgG не дає підстав для виключення внутрішньоутробного інфікування, так як IgM втрачають своє діагностичне значення через 3 місяці після розвитку інфекції.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) має високе діагностичне значення, особливо при гострому і вродженому токсоплазмозі, а також у ВІЛ-інфікованих осіб. Обмеження пов'язані з короткочасною паразитемією. Використання його для скринінгу вагітних як методу вибору (без оцінки специфічного імунітету) недоцільно. Діагностична цінність ПЛР підвищується при поєднанні з серологічними методами.

Лікування і профілактика. Розглядаючи будь-які прояви токсоплазмозу, як "гострі", так і хронічні, багато авторів рекомендують (за відсутності вагітності) проводити тривалі (до 5–6 міс.) курси антипротозойної терапії (тиндурин, сульфаніламідні препарати, макроліди, фолінова кислота). Проте частота рецидивів висока – до 25–35 %. У лікуванні застосовують хлоридін. Найбільш ефективним є застосування піриметаміну (дарапріма) з сульфаніламідними препаратами. Під час вагітності рекомендується замість піриметаміну застосовувати спіраміцин, який не здатен проходити через плаценту.

До заходів профілактики належать гігієнічні вимоги, зокрема миття рук перед вживанням їжі; необхідна ретельна термічна обробка м'яса; слід уникати контактування з безпритульними кішками.

Вірус краснухи

Краснуха – гостре вірусне захворювання, що характеризується дрібноп'ятнистою екзантемою, генералізованою лімфаденопатією, помірно вираженою лихоманкою і ураженням плода у вагітних. Вірус вперше виділений у 1961 р. Зазвичай, діагноз краснухи ставлять на підставі клінічних симптомів, епідеміологічних даних і результатів лабораторної діагностики. У типових випадках клінічний діагноз поставити неважко. Однак останніми роками краснуха в ряді випадків набула іншої форми (змінився інкубаційний період, вираженість симптомів інтоксикації, характер висипу, вік хворих). Складний клінічний діагноз при стертій формі краснухи. Ускладнена, а іноді навіть неможлива, особливо у випадку стертих форм, диференціальна діагностика краснухи і кору. В цьому випадку діагноз краснуха чи кір ставлять за допомогою епідеміологічних даних і, перш за все,

з урахуванням відомостей про контакти. Однак зараз в умовах стерості клініки краснухи і кору, епідеміологічний метод поступово починає втрачати своє першорядне діагностичне значення.

Таксономія. РНК-вірус належить до сімейства *Togaviridae* (від лат. *Toxa* – плащ), роду *Rubivirus* (від лат. *Rubrum* – червоний).

Морфологія, антигенна структура. Віріони мають сферичну форму діаметром 60–70 нм і складноорганізовану структуру, поверхня має рідкісні ворсинки довжиною 8 нм, містять РНК. Вірус містить комплекс внутрішніх і зовнішніх антигенів, антигенні варіанти відсутні, має гемаглютинуючу активність (рис. 4). На відміну від інших тогавірусів вірус краснухи містить нейрамінідазу.

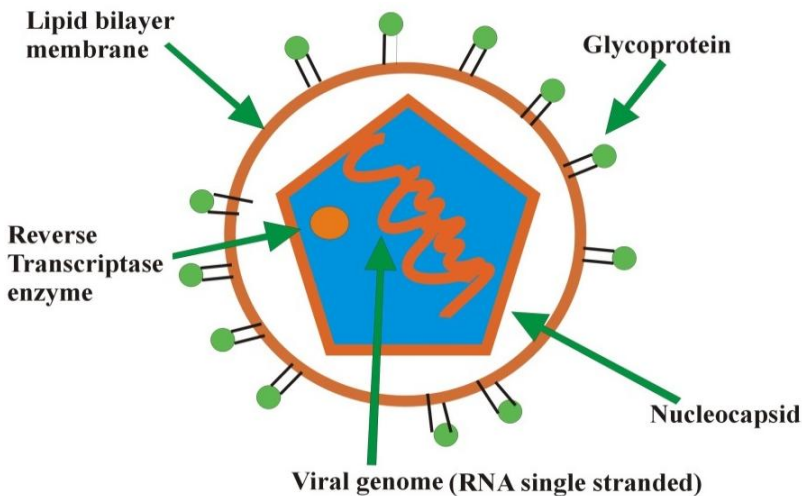


Рис. 4. Будова вірусу краснухи.

Культивування. Вірус розмножується в первинних і перешеплюваних клітинних культурах з утворенням цитоплазматичних включень, іноді цитопатичного ефекту.

Резистентність. Вірус краснухи є термолабільним. Він інактивується протягом 30 хв за температури 56 °С, впродовж 4 хв – за 70 °С і 2 хв – за 100 °С. При звичайному заморожуванні – 20 °С вірус краснухи швидко руйнується, але зберігає стабільність при – 60 °С і нижче, а також при ліофільному висушуванні за наявності стабілізатора. За наявності білка в якості стабілізатора вірус краснухи може повторно заморожуватися і розморозуватися без втрати титру вірусу. Розчинники жирів, слабкі кислоти і луги, а також ультрафіолетові промені інактивують вірус краснухи. Вірус також чутливий до широкого спектра дезінфікуючих речовин, його

можна інактивувати 1 % розчином гіпохлориту натрію, 70 % етиловим спиртом або формальдегідом.

Сприйнятливість тварин. Експериментально інфекцію вдається відтворити на деяких видах мавп. Вірус здатний розмножуватися на багатьох клітинних культурах, але цитопатична дія виявляється на небагатьох, зокрема на культурі ВНК-21 (хом'ячкові). Вірус краснухи аглютинуює еритроцити голубів, гусей, має гемолітичні властивості.

Епідеміологія. Краснуха – висококонтagioзна поширена інфекція, вражає переважно дітей у віці 3–6 років. Можуть хворіти і дорослі. Максимальне число захворювань реєструється в квітні – червні. Під час епідемічного спалаху хворіють не тільки діти, а й дорослі, особливо в організованих колективах. Особливо небезпечною є краснуха для вагітних через внутрішньоутробну інфекцію плода. Вірус краснухи виділяється в зовнішнє середовище за тиждень до появи висипу і протягом тижня після висипання. Джерелом інфекції є хвора людина з клінічно вираженою або безсимптомною формою інфекції. Віруси виділяються зі слизом з верхніх дихальних шляхів, з фекаліями і сечею. Механізм передачі збудника – аерогенний (повітряно-крапельний шлях), у вагітних – трансплацентарний.

Патогенез і клінічні прояви. Вірус краснухи проникає в організм людини через слизові оболонки дихальних шляхів, хоча в експерименті на добровольцях вдавалося викликати захворювання і при інтрадермальному введенні вірусу. Надалі настає вірусемія. Гематогенно вірус розноситься по всьому організму, має дерматотропні властивості, викликає зміни у лімфатичних вузлах, які збільшуються вже в кінці інкубаційного періоду. У цей час вірус можна виділити з носоглотки. З появою висипу вірус у крові і в носоглотці не виявляється, але в деяких випадках виділення його триває 1–2 тиж після висипання. Антитіла в сироватці з'являються через 1–2 дні після висипання. Надалі їх титр зростає. Після перенесеного захворювання антитіла зберігаються протягом усього життя. Титр антитіл комплементзв'язуючих поступово знижується. Імунітет стійкий довічний.

Вірус краснухи має тропізм до ембріональної тканини, значно порушує розвиток плода. Частота уражень плода залежить від термінів вагітності. Захворювання на краснуху на 3–4-у тижні вагітності обумовлює вроджену патологію в 60 % випадків, на 9–12-у тижні – у 15 % і на 13–16-у тижні – у 7 % випадків. При захворюванні вагітних на краснуху під час вірусемії вірус потрапляє до плаценти, там розмножується і інфікує плід. Через потрапляння інфекції виникає порушення мітотичної активності, відбуваються хромосомні зміни, що призводить до відставання у фізичному і розумовому розвитку. Приблизно у половини жінок, які хворіють на краснуху в перші три місяці вагітності, може виникнути викидень або народитися дитина з дуже тяжкими вадами розвитку, такими, як пороки

серця, сліпота, глухота і розумова відсталість. При вродженій краснусі, незважаючи на наявність в сироватці крові антитіл до вірусу, збудник тривалий час (до 31 міс) зберігається в організмі дитини. Дитина протягом усього цього часу може бути джерелом інфекції для інших дітей (рис. 5).

PATHOGENESIS

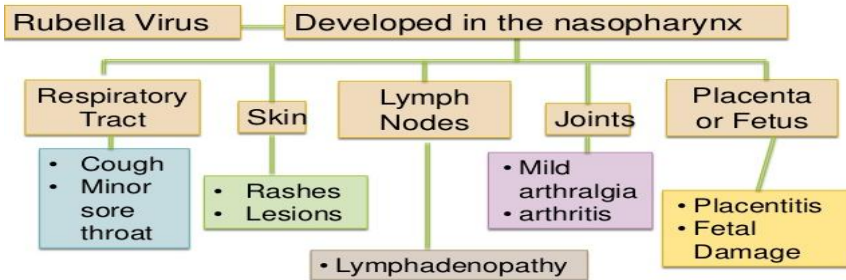


Рис. 5. Патогенез краснухи

Інкубаційний період триває від 11 до 24 днів (частіше 16–20). Загальний стан хворих на краснуху страждає мало, тому часто першим симптомом, що звертає на себе увагу, є висип. Хворі відзначають невелику слабкість, нездужання, помірний головний біль, іноді болі в м'язах і суглобах. Температура тіла частіше залишається субфебрильною, хоча іноді досягає 38–39 °С і тримається 1–3 дні. При об'єктивному обстеженні відзначаються слабо виражені симптоми катару верхніх дихальних шляхів, невелика гіперемія зіва, ін'єкція судин кон'юнктиви. З перших днів хвороби з'являється генералізована лімфаденопатія. Особливо виражено збільшення і болючість шийних і потиличних лімфатичних вузлів. Іноді всі ці симптоми виражені слабо, і хвороба звертає на себе увагу лише при появі висипу. Перебіг захворювання може відбуватися в різних формах. Загальноприйнятій класифікації клінічних форм краснухи немає.

Характерним проявом краснухи є висип. Часто висип з'являється вже в перший день хвороби (40 %), але може з'явитися на другий (35 %), третій (15 %) і навіть на четвертий день (у 10 % хворих). У деяких випадках саме висип звертає на себе увагу, так як легке нездужання перед висипанням не вважалось яким-небудь захворюванням. Найчастіше висип спочатку помічають на обличчі, а потім протягом доби він з'являється на тулубі та кінцівках. На відміну від кору відсутня етапність висипання. Висипання більш інтенсивні на розгинальних поверхнях кінцівок, на спині, попереку, сідницях. На обличчі висип менш виражений, ніж на тулубі (при кору навпаки). На відміну від скарлатини елементи висипу знахо-

дяться на тлі нормальної (негіперемованої) шкіри. Основним елементом висипу є маленька пляма (діаметром 5–7 мм), не піднімається над рівнем шкіри, зникає при натисканні на шкіру або при розтягуванні її. Типовим є дрібноплямистий висип (у 95 %), хоча в окремих хворих він може бути і великоплямистий (діаметр плям 10 мм і більше). Разом із плямами можуть траплятися плоскі розеоли діаметром 2–4 мм, рідше спостерігаються папули. Елементи висипу, як правило, окремі, однак деякі з них можуть поєднуватися, утворюючи більш великі плями з фестончатими краями, але ніколи не утворюється обширні еритематозні поверхні (як це буває під час кору або інфекційній еритемі), дуже рідко виявляються одиничні петехії (у 5 %).

Синдром вродженої краснухи (СВК) – одне з найбільш серйозних наслідків інфекції краснухи. СВК розвивається в результаті внутрішньо-утробного зараження плода в першому триместрі вагітності, що може стати причиною спонтанного аборту, невиношування вагітності, мертвонародження або народження дитини з множинними вадами розвитку. Теоретично можуть бути уражені всі органи і системи. Глухота є найбільш поширеним і часто єдиним проявом СВК. Якщо внутрішньоутробне зараження плода не призвело до розвитку вроджених вад, то такий стан називається вродженою краснушною інфекцією (ВКІ). Ризик виникнення вад розвитку плоду внаслідок зараження матері краснухою коливається від 10 до 90 %. Тяжкість і характер цих порушень залежать від терміну вагітності, в якому відбулося інфікування(рис. 6).

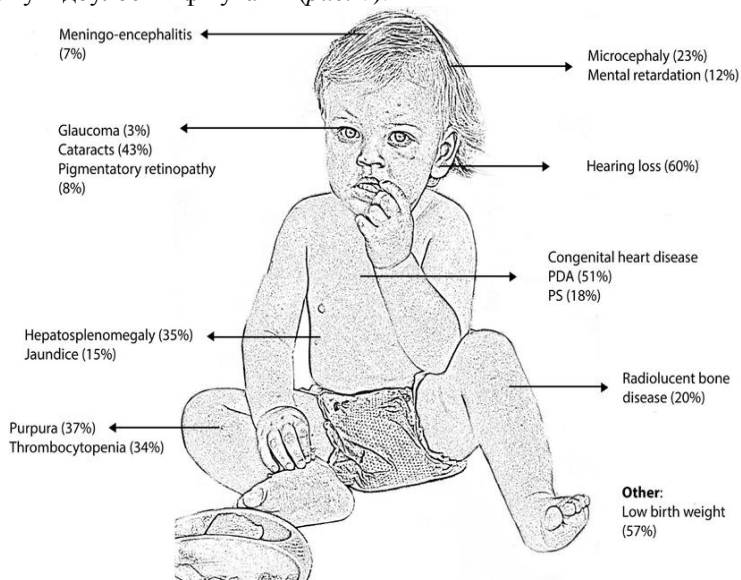


Рис. 6. Синдром вродженої краснухи у дітей

Найбільш небезпечний період – перші 12 тиж вагітності. При зараженні після 20 тиж пороки розвитку виникають рідко. В цілому, специфічність ураження органів залежить від стадії гестації. Однак взаємозв'язок між порушеннями розвитку плода і часом інфікування не завжди чітко визначається. Якщо відбулося зараження, то інфекція може поширитися і викликати ураження різних органів. Патологія очей і серця зазвичай виникає при захворюванні на краснуху в перші 8 тижнів вагітності, тоді як ураження мозку і глухота спостерігаються при інфікуванні в перші 18 тиж. Незважаючи на те, що вагітним жінкам протипоказана вакцинація проти краснухи, жодного випадку СВК не було зареєстровано під час спостереження більш ніж за 1 000 сприйнятливих жінок, які неавмисно отримали вакцину, що запобігає захворюванню на краснуху на ранніх термінах вагітності. Спостереження майже за 19 000 сприйнятливих вагітних жінок, які неавмисно були вакциновані в період масових кампаній імунізації, також не виявили жодного випадку СВК. Таким чином, неавмисна вакцинація проти краснухи під час вагітності не є показанням для її переривання (рис. 7).



Рис. 7. Симптоми вродженої краснухи

Імунітет. Після перенесеної інфекції імунітет стійкий довічний. При краснушній інфекції розвивається як гуморальний, так і клітинний імунітет. IgG і IgM антитіла з'являються на 14–18 день після зараження, практично одночасно з появою висипу. Рівень краснушних IgM антитіл швидко знижується і через 2 міс вони, як правило, не виявляються, в той час як IgG антитіла зберігаються. Специфічний клітинний імунітет проти

краснухи з'являється через 1 тиждень після гуморального і зберігається довічно. Хоча перенесена краснуха зазвичай призводить до формування довічного імунітету, були відзначені поодинокі випадки повторної, серологічно підтвердженої інфекції в осіб, які раніше переохворіли (або вакцинованих) осіб. Крім того, спостерігалися випадки краснухи внаслідок реінфікування вагітних жінок, які мали післяінфекційний або післявакцинальний імунітет до краснухи, проте такі випадки надзвичайно рідкісні. Материнські антитіла забезпечують захист проти краснухи в перші місяці життя дитини і можуть перешкоджати імунній відповіді на вакцинацію, якщо щеплення робиться в дуже ранньому віці.

Лабораторна діагностика. Вірус краснухи можна виділити зі слизу носоглотки, крові, сечі і цереброспінальної рідини хворих на краснуху чи СВК. З візу вірус може бути виділений впродовж 1 тижня і до 2-х тижнів після появи висипу. Для лабораторного підтвердження випадку СВК можна використовувати зразки виділень носа і горла, кров, сеча, цереброспінальна рідина, а також зразки біопсії або аутопсії.

Серологічні тести містять виявлення IgM антитіл до вірусу краснухи або виявлення IgG антитіл в той період, коли пасивно отримані материнські антитіла вже зникають. У хворих СВК IgM антитіла іноді виявляють впродовж одного року після народження, а персистенція IgG антитіл у віці старше 6 місяців виявляється в 95 % випадків обстежених. Вірус виділяють в культурах клітин. Діагноз краснухи можна підтвердити за допомогою виділення та ідентифікації вірусу або за збільшенням титрів специфічних антитіл. Ідентифікують виділений вірус за допомогою реакції гальмування гемаглютинації (РГГА).

Для серодіагностики використовують реакцію імунофлюоресценції (РІФ), імуноферментний аналіз (ІФА), РГГА. Серологічні реакції ставлять з парними сироватками з інтервалом 10–14 днів. Діагностичним є наростання титру антитіл в 4 рази і більше. Виділення та ідентифікація вірусу досить складні і в практичній роботі майже не використовуються.

Специфічна профілактика та лікування. Основна мета вакцинопрофілактики при краснусі полягає в захисті вагітних жінок і як наслідок – в попередженні інфікування плода і народження дітей з синдромом вродженої краснухи.

Вакцинацію проводять в багатьох країнах. Існують зарубіжні краснушні живі атенуйовані вакцини, що випускаються у вигляді моно-, а також ди- і тривакцини (паротит–кір–краснуха). У більшості країн проводять дворазову імунізацію дітей молодшого та шкільного віку (12 міс і 6 років). Лікування симптоматичне.

Прогноз при краснусі сприятливий, за винятком краснушного енцефаліту, при якому летальність досягає 50 %. При вродженій краснусі

деякі дефекти розвитку (наприклад, глухота) можуть розвинутися пізніше (через рік).

При вивченні впливу інфекцій матері на перебіг та наслідки вагітності особливий інтерес представляють віруси сімейства *Herpesviridae*. Герпесвіруси (від грецького слова herpes – повзучий, і латинської virus – вірус).

За даними ВООЗ, захворювання, викликані герпесвірусами, займають друге місце (15,8 %) після гепатиту (35,8 %), як причина смертності від вірусних інфекцій. Частота генітального герпесу варіює від 7 до 35 %. Антитіла вірусу простого герпесу 1 виявляються у 99 % дорослого населення, типу 2 – у 73 %. Однак більшість дослідників вважає, що справжня ситуація з генітальним герпесом невідома через значну кількість безсимптомних форм. Вважається що близько 90 % населення в світі інфіковані одним або декількома типами вірусів, що належать до сімейства *Herpesviridae*.

Також, за даними ВООЗ наголошується, що імуноглобуліни класу G до цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у крові у різних груп населення Європи, Азії, Америки та Африки виявляються з частотою від 40 до 100 %. У дітей цей показник варіює від 13 до 90 %. У Великобританії і США серед дорослого населення із середнім і високим соціально-економічним рівнем серопозитивні 40–60 % в порівнянні з 80 % в популяції з низьким соціальним статусом. У США у 1–2 % всіх новонароджених ЦМВІ визначається в сечі при народженні. До 1 року життя кількість таких дітей збільшується до 10–20 %, до 35 років у 40 % дорослих є сероконверсія з появою антитіл ЦМВ, а до 50 років майже всі дорослі люди інфіковані ЦМВ. За даними Каражас Н. В. ЦМВ виділяється з каналу шийки матки у 3,5–20 % практично здорових жінок і з сперми приблизно 30 % практично здорових чоловіків.

Унікальними біологічними властивостями всіх герпесвірусів людини є тканинний тропізм, здатність до персистенції та латенції в організмі інфікованої людини. *Персистенція* – це здатність герпес-вірусів безперервно або циклічно розмножуватися (реплікуватися) в інфікованих клітинах тропних тканин, що створює постійну загрозу розвитку інфекційного процесу. *Латенція* герпесвірусів – це довічне збереження вірусів в морфологічно і імунохімічно видозміненій формі в нервових клітинах регіонарних (по відношенню до місця впровадження герпесвірусу) гангліїв чутливих нервів. Штами герпес-вірусів мають неоднакову здатність до персистенції та латенції і чутливість до протигерпетичних препаратів у зв'язку з особливостями їх ферментних систем. У кожного герпесвірусу свій темп персистенції і латенції.

Представлене нещодавно сімейство *Herpesviridae* наприкінці минулого століття поповнено трьома новими герпесвірусами (6, 7, 8-го типів). Через розбіжності з ряду біологічних властивостей, характеру реплікації в клітинних культурах, клінічній картині і патогенезу та захворювань які викликаються, всі герпесвіруси розподілені на три підродини (α , β , γ) (рис. 8).

| Підродина | Назва | Захворювання |
|--------------------|-------------------------------|--|
| Альфа-герпесвіруси | ВПГ-1 ВПГ-2 | Герпетичний кератит Herpes labialis Генітальний герпес Герпес новонароджених Герпетичний енцефаліт Дисемінований герпес Герпетичний менингоенцефаліт |
| | <i>Varicella zoster</i> | Вітряна віспа Оперізуючий герпес |
| Бета-герпесвіруси | Вірус цитомегалії (ВГЛ-5) | Цитомегаловірусна хвороба Вроджені вади розвитку Генералізовані форми з ураженням різноманітних органів і систем Мононуклеозоподібний синдром |
| | ВГЛ-6 ВГЛ-7 | Назальна екзантема Синдром хронічної втоми |
| Гамма-герпесвіруси | Вірус Епштейна — Барр (ВГЛ-4) | Інфекційний мононуклеоз Лімфома Беркітта Назофарингеальна карцинома |
| | ВГЛ-8 | Саркома Капоші у ВІЛ-серонегативних людей, асоційована з ВІЛ-інфекцією та СНІДом |

Рис. 8. Класифікація герпесвірусів

Вірус простого герпеса – одна з найпоширеніших вірусних інфекцій людини. Для нього характерні гарячковий стан та бульбашковий висип, які частіше за все локалізуються на шкірі й слизових оболонках. Важливими особливостями герпетичної інфекції є позиттєве носійство вірусів та часті рецидиви хвороби. Вірусне походження простого герпесу встановлено у 1912 р. У. Грютером (рис. 9).

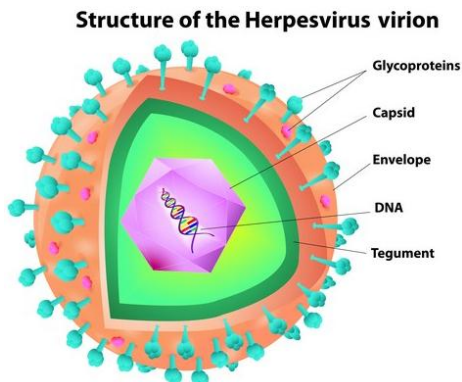


Рис. 9. Будова герпесвірусу

Таксономія, морфологія, хімічний склад. Збудник простого герпесу – ДНК-вірус, належить до сімейства *Herpesviridae*, роду *Simplex virus*. За морфологією і хімічним складом не відрізняється від вірусів вітряної віспи та оперізуючого герпесу.

Вірус герпесу складається з трьох основних компонентів: суперкапсиду, капсиду і генома. Суперкапсид має дві оболонки: зовнішню з глікопротеїновими шипиками і внутрішню – тегумент. Глікопротеїни зовнішньої оболонки відповідальні за інфекційність герпесвірусів і є потужними індукторами які нейтралізують антитіла. Білки тегументу грають важливу роль в процесах репродукції вірусів. Капсид герпесвірусів має ікосаедричний тип симетрії. Геном представлений двонитковою ДНК.

Культивування. Вірус простого герпесу (ВПГ) культивують в курячих ембріонах, культурах клітин і організмі лабораторних тварин.

На хоріоалантоїсній оболонці курячих ембріонів вірус утворює дрібні білі щільні вузлики-бляшки; в заражених культурах – викликає цитопатичний ефект: утворення гігантських багатоядерних клітин з внутрішньоядерними включеннями.

Антигенна структура. Вірус містить ряд антигенів, пов'язаних як з внутрішніми білками, так і з глікопротеїдами зовнішньої оболонки. Останні є основними імуногенами, індукують вироблення антитіл і клітинний імунітет. Існує два серотипи вірусу: ВПГ типу 1 і ВПГ типу 2.

Резистентність. Вірус може виживати на поверхні предметів при кімнатній температурі протягом декількох годин, чутливий до УФ-променів, звичайних дезінфікуючих засобів, жиророзчинників, термолабільний.

Сприйнятливість тварин. Вірус простого герпесу є патогенним для багатьох тварин, у яких викликає енцефаліт при введенні збудника в мозок або місцевий запальний процес при зараженні в око. У природних умовах тварини не хворіють.

Епідеміологія. Простий герпес – одна з найпоширеніших інфекцій, яка вражає різні вікові групи людей, частіше в осінньо-зимовий період. Відзначаються спорадичні випадки захворювання, іноді невеликі спалахи в сім'ях, дитячих колективах, лікарнях. Епідемій не спостерігається.

Джерелом інфекції є хворі і носії. Основний механізм передавання – контактний, аерогенний. Зараження відбувається під час потрапляння вірусів на пошкоджені шкірні покриви або слизові оболонки.

Епідеміологія герпесу, викликаного вірусами типів 1 і 2, різна. ВПГ типу 1 передається через слину, заражені слиною руки і предмети побуту, також може вражати статеві органи. ВПГ типу 2 передається статевим шляхом. Можливе зараження плода через плаценту.

Активаторами герпесвірусної інфекції можуть бути ендогенні та екзогенні фактори: зниження імунітету, фізичний та емоційний стрес, перегрівання й переохолодження, гормональні порушення, ультрафіолетове опромінення. Вживання кортикостероїдів, цитостатиків та інших препаратів.

Патогенез і клінічна картина. За клінічними проявами розрізняють первинний і рецидивуючий герпес. Вхідними воротами збудника при первинній герпетичній інфекції є пошкоджені ділянки шкіри і слизових оболонок рота, очей, носа, сечостатевого тракту, де репродукуються віруси.

Потім по лімфатичних судинах віруси потрапляють у кров і розповсюджуються по різних органах і тканинах (рис. 10).

Pathogenesis

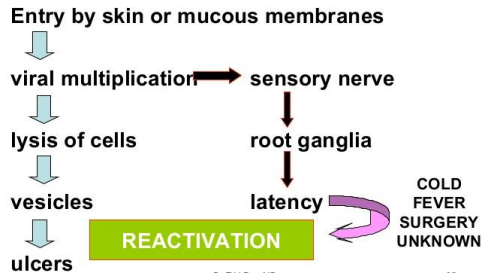


Рис. 10. Патогенез герпесвірусу

Інкубаційний період під час первинного герпесу становить в середньому 6–7 днів. Захворювання починається з печії, свербіння, почервоніння, набряку на обмежених ділянках шкіри і слизових оболонок, потім на цьому місці з'являються бульбашкові висипання, наповнені рідиною. Іноді захворювання супроводжується підвищенням температури тіла і порушенням загального стану. При підсиханні бульбашок рубців не утворюється. Первинний герпес у новонароджених протікає важко і нерідко закінчується смертю. Однак у більшості людей первинна інфекція залишається нерозпізаною, адже перебіг – безсимптомний.

Після первинної інфекції (явної і безсимптомної) 70–90 % людей залишаються довічними носіями вірусу, який зберігається в латентному стані в нервових клітинах чутливих гангліїв. Нерідко у носіїв з'являються рецидиви хвороби в результаті переохолодження, перегрівання, менструації, інтоксикації, різних інфекційних захворювань, стресів, нервово-психічних розладів. Для рецидивуючого герпесу характерні повторні висипання на шкірі і слизових оболонках, нерідко в тих самих місцях. Найбільш частою локалізацією рецидивуючого герпесу, викликаного ВПГ типу 1, є губи, крила носа, порожнина рота, кон'юнктива очей. ВПГ типу 2 вражає сечостатеву систему і викликає герпес новонароджених. Доведено роль ВПГ типу 2 в розвитку раку шийки матки. Досить рідко зустрічаються генералізовані форми рецидивуючого герпесу, зокрема ураження нервової системи і внутрішніх органів.

Слід пам'ятати, що герпесвірусна інфекція є захворюванням всього організму з ураженням у тій чи іншій мірі всіх органів і систем (імунної,

кровотворної, лімфатичної, ЦНС та ін.), які відповідають за гомеостаз організму людини. Ці дані дають підставу вважати, що герпесвірусна інфекція є системним захворюванням з переважним ураженням того чи іншого органу.

Імунітет. В результаті первинної герпетичної інфекції в організмі утворюються сироваткові і секреторні антитіла, які обумовлюють імунітет до первинного герпесу, але не перешкоджають збереженню вірусу і виникненню рецидивів. Рецидивуючий герпес виникає при високому рівні антитіл до вірусу герпесу. Основне значення у розвитку рецидивуючого герпесу має стан клітинного імунітету.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є вміст герпетичних пухирців, слина, зіскрібки з рогової оболонки ока, кров, цереброспінальна рідина, в летальних випадках, шматочки головного і спинного мозку.

Експрес-діагностика полягає у виявленні гігантських багатоядерних клітин з внутрішньоядерними включеннями в мазках-відбитках з висипань, забарвлених за Романовським-Гімзою (проба Цанка). Для диференціації від інших вірусів, що належать до цього роду, використовують РІФ, ІФА, РІА, ПЛР. Виділення вірусу проводять на курячих ембріонах, культурі клітин і на лабораторних тваринах (миші-сисунці), ідентифікують вірус за допомогою РІФ або РН. В останні роки в діагностиці простого герпесу почали застосовувати моноклональні антитіла, що дає можливість визначити серотип вірусу. Для серодіагностики захворювання використовують РЗК, РН, РІФ, ІФА.

Методи лабораторної діагностики герпесвірусних інфекцій поділяють на дві групи: прямі і непрямі. Прямі методи, спрямовані на виявлення збудника (на культурі тканин, лабораторних тварин), виявлення його антигенів, ранніх білків (реакція імуофлюоресценції – РІФ) і/або виявлення вірусного генома – ДНК (методом ПЛР) в різному клінічному матеріалі (тривалість виявлення вірусу при первинній інфекції становить до 1 міс, при рецидиві – 7–10 днів). Культуральний метод не застосовується в установах практичної охорони здоров'я в даний час, так як він досить трудомісткий та має велику вартість. Цитологічне дослідження, метод електронної мікроскопії також не застосовуються через низьку чутливість і специфічність. Завдяки чутливості, специфічності, доступності, відносно невисокій вартості і швидкості отримання результатів ПЛР є найкращим за всі інші методи для використання в діагностичних цілях. Діагностично значущим є виявлення ДНК герпесвірусів в аутопсійному матеріалі у випадках загибелі плодів і новонароджених, при цьому щодо CMV, EVB, HHV-6 важливий кількісний метод. Непрямі серологічні методи: імуоферментний (ІФА) і РІФ спрямовані на виявлення антитіл в сироватці крові, плазмі, спинномозковій рідині; за допомогою цих методів можна встановити форму і стадію інфекції (*рис. 11*).

| Методика | Чутливість, % | Специфічність, % | Термін виконання |
|--|---------------|------------------|------------------|
| Електронна мікроскопія | 10-80 | Низька | 2-3 години |
| Світлова мікроскопія | 10-80 | Низька | 1-2 години |
| Культуральний метод | 80-100 | 100 | 2-7 днів |
| Виявлення антигену ВПГ | 35-75 | 90 | 3 години |
| ПЛР-діагностика | 95-100 | 100 | 2-3 години |
| Дот-гібридизація | 95-100 | 100 | 5-7 днів |
| Серологічні тести на виявлення АТ до ВПГ | 95-88 | 99-100 | 4-9 годин |

Рис. 11. Порівняльна характеристика методів визначення ВПГ
(А. Д. Махацарія, 2002)

Діагностика герпетичної інфекції під час вагітності.

Під час хвороби на генітальний герпес діагноз ставлять за клінічною картиною, враховуючи продромальну больову симптоматику і типові дрібні везикулярні висипи у вагітної. У разі сумніву в діагнозі з цих везикул можна виявити ДНК HSV методом ПЛР. Форми активної стадії герпетичної інфекції 1. Первинна інфекція. Розвивається після зараження вірусом неінфікованої раніше особи. У неінфікованих пацієнтів антитіла не визначаються, первинна інфекція супроводжується сероконверсією, появою специфічних IgM, низькоавідних IgG, наростанням титрів антитіл, виявленням ДНК вірусу в клінічних зразках. Первинна інфекція може розвиватися з вираженими клінічними проявами у вигляді везикулярного висипу або безсимптомного перебігу з секрецією вірусу. Під час первинної генітальної герпетичної інфекції у вагітної жінки особливо високий ризик передачі інфекції плоду, тому для лікаря акушера-гінеколога важлива цілеспрямована робота з виявлення випадків первинної інфекції.

2. Рецидив герпесу: повторно реєструються клінічні прояви герпесу. Виявляються такі лабораторні маркери: високоавідні анти-HSV IgG +, анти-HSV IgM±, виявлення ДНК вірусу в клінічних зразках.

3. Перший епізод герпесу: вперше виявлені клінічні прояви у раніше інфікованих осіб. Лабораторні маркери: високоавідні анти-HSV IgG+, анти-HSV IgM±, виявлення ДНК вірусу в клінічних зразках.

4. Безсимптомна герпетична інфекція. У вагітних з генітальним герпесом в анамнезі або у хворого на герпес партнера виявляються серологічні маркери активізації та/або ДНК вірусу в клінічних зразках.

5. Неактивна стадія герпетичної інфекції – латентна інфекція. Інфекційний вірус не виявляється в клінічних пробах. Вірус зберігається у вигляді ДНК-білкового комплексу в корінцевих гангліях сакральних нервів. Виявляються високоавідні анти-HSV IgG.

Специфічна профілактика і лікування. Для профілактики важких форм рецидивуючого герпесу в період ремісії застосовують багаторазове введення інактивованої, культуральної герпетичної вакцини. Вакцинація, а також застосування імуномодуляторів, наприклад, реаферон, подовжують міжрецидивний період і полегшують перебіг подальших рецидивів. У гострому періоді з лікувальною метою використовують хімотерапевтичні препарати (віразол, ацикловір, оксолінову, теброфенову, флореналову мазі, бонафтон), інтерферони та індуктори інтерферону (рис. 12).



Рис. 12. Антигерпетична мазь "Ацикловір"

Вірус цитомегалії

Цитомегалія – інфекційне захворювання, збудником якого є цитомегаловірус (ЦМВ) Cytomegalovirus hominis (від грец. *cytus* – клітина, *mezas* – великий). Вірус викликає цитомегаловірусну інфекцію людини, що характеризується ураженням майже всіх органів (переважно слинних залоз) з утворенням в них гігантських клітин з внутрішньоядерними включеннями, перебіг якої має різні форми – від безсимптомного носійства до важкої генералізованої форми, що закінчується летальним результатом. Вірус вперше виділений К. Смітом в 1956 р. (рис. 13).

Схема будови ЦМВ

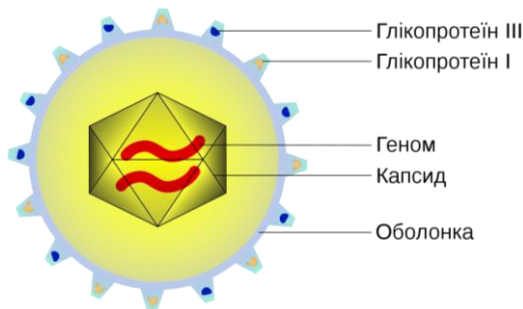


Рис. 13. Будова цитомегаловірусу

Таксономія, морфологія, антигенна структура. Збудник цитомегалії – ДНК-вірус, належить до сімейства *Herpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*.

Морфологія, хімічний склад типові для родини герпесвірусів. Діаметр вірусної частки (віріона) близько 180 нм. У центрі віріона знаходиться дванадцятигранний нуклеокапсид, що містить генетичну інформацію – двуниткову ДНК-вірусу. Встановлено 2 антигенних серотипу вірусу.

Культивування. Цитомегаловірус репродукується в обмеженій кількості первинних та перещеплюваних клітинних культур, викликаючи характерний цитопатичний ефект – утворення гігантських ("цитомегаловірусних") клітин з внутрішньоядерними включеннями (симптом "совиного ока") (рис. 14). Вірус патогенний для мавп.

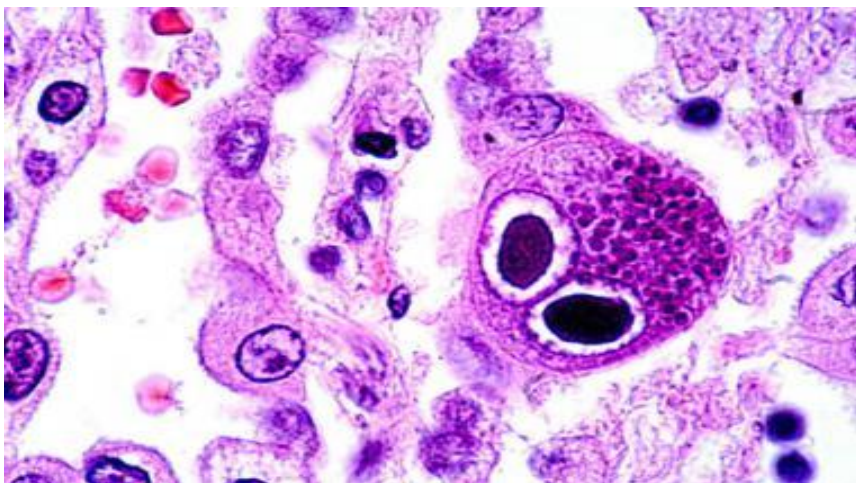


Рис. 14. Цитопатична дія цитомегаловірусу ("совине око")

Резистентність. Вірус термолабільний, чутливий до дезінфікуючих засобів і жиророзчинників.

Епідеміологія. Цитомегаловірусна інфекція досить розповсюджена в усьому світі. Джерелом вірусу є хвора людина або носій.

Вірус виділяється зі слиною, сечею, секретами організму, рідше фекаліями. Передбачається, що *провідний механізм передачі інфекції* – контактно-побутовий, можливі аерогенний і фекально-оральний механізми передачі, також може передаватися під час поцілунків ("хвороба поцілунків") (рис. 15). Цитомегаловірус має високу здатність проникати через плаценту (вертикальна передача), викликаючи внутрішньоутробну патологію плода.

Патогенез і клінічна картина. Патогенез не цілком з'ясований. Інфекція пов'язана з тривалим носінням вірусу, який в латентному стані зберігається в слинних залозах, нирках та інших органах. Активація латентної інфекції відбувається при імунодефіцитних станах, імунодепресивній терапії. Вірус вражає центральну нервову систему, кістковий мозок, нирки, печінку, клітини крові. У вагітних жінок цитомегалія може призводити до недоношеності, мертвонародженню, розвитку аномалій у плода (рис. 16).



Рис. 15. Цитомегаловірусна інфекція ("хвороба поцілунків")

Перебіг вродженої цитомегалії має генералізовану форма з ураженням багатьох органів і систем. Перебіг набутої цитомегалії має тип мононуклеозоподібного синдрому, іноді з переважним ураженням легень, шлунково-кишкового тракту, печінки або як генералізована форма. Вроджена і набута цитомегалія можуть тривати безсимптомно.

Імунітет. У хворих незалежно від клінічної форми інфекції, а також у носіїв утворюються антитіла, які, однак, не перешкоджають збереженню вірусу в організмі і виділенню його в навколишнє середовище. Іntenсивність розвитку хвороби знаходиться під контролем клітинної імунної системи господаря.

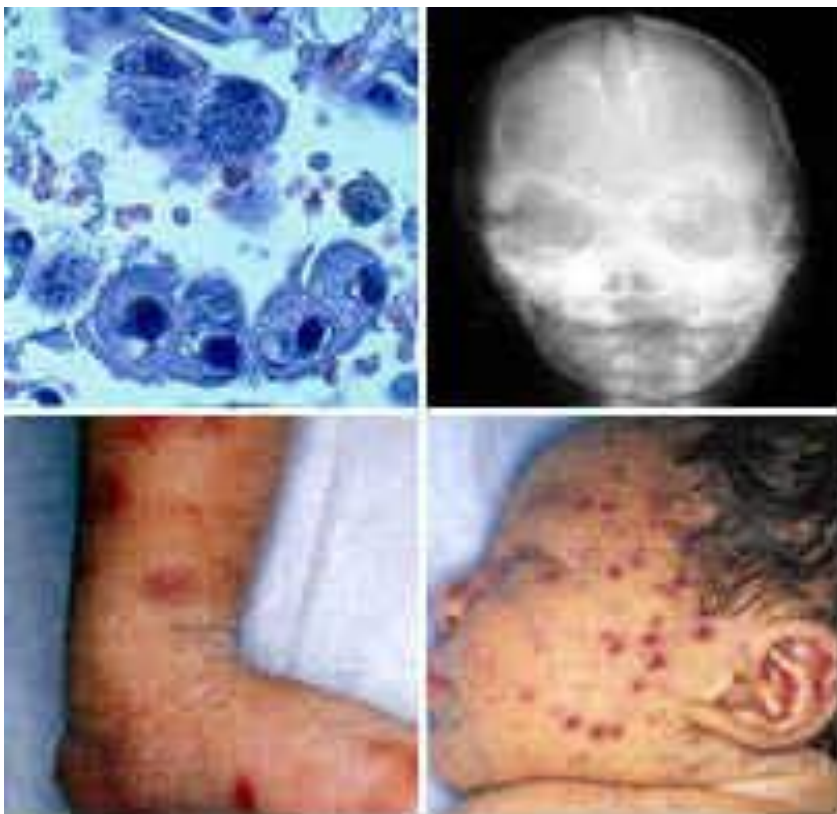


Рис. 16. Вроджена форма цитомегалії

Лабораторна діагностика. Обстеженню на цитомегалію в першу чергу підлягають діти з ураженням центральної нервової системи і вродженими каліцтвами, а також жінки з небезпечним перебігом вагітності. Досліджуваний матеріал – слина, сеча, мокрота, цереброспінальна рідина, кров, пунктат печінки.

Діагностика заснована на виявленні в досліджуваному матеріалі під мікроскопом "цитомегалічних" клітин, а також виявленні антитіл класу IgM за допомогою РІФ, ІФА, РІА. Вірус виділяють в культурі клітин, ідентифікують за морфологічними змінами заражених клітин і за допомогою РН. Експрес-діагностика – РІФ. Застосовують також методи генодіагностики – ПЛР.

Діагностика цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) під час вагітності.

Рутинний серологічний скринінг в даний час не рекомендується. Діагностику ЦМВІ проводять у випадках, коли вагітна перенесла грипоподібне захворювання або захворювання, схоже на інфекційний мононуклеоз. При ЦМВІ розрізняють активні і неактивні стадії. Неінфіковані жінки, у яких немає ні клінічних, ні лабораторних маркерів інфекції, є представниками групи ризику, так як вони можуть бути інфіковані під час вагітності. Отже, таких жінок необхідно повторно обстежувати один раз на 3 міс для виявлення небезпечної для плода первинної інфекції.

Активні форми ЦМВІ.

1. Первинна ЦМВІ. Інкубаційний період становить 2–12 тиж. Процес розмноження вірусу поступово збільшується, тривалість активної стадії первинної інфекції від 2 до 6–8 міс. Лабораторні маркери, що вказують на розмноження CMV: виявлення ДНК CMV в клінічних пробах (крові, в генітальних мазках, сечі, слині, лікворі), виявлення анти-CMV IgM та IgG до надранніх білків EIA, анти-CMV IgM до структурних білків L, низькоавідних анти-CMV IgG, 4-разовий приріст титрів G-антитіл в парних сироватках, сероконверсія. Титри анти-CMV IgG можуть коливатися, їх підвищення або падіння не завжди дозволяє оцінити активність вірусу. Анти-CMV IgM можуть бути відсутніми у хворих з вираженою цитомегалією і, навпаки, визначатися за відсутності інших ознак активації вірусу. Анти-CMV IgM можуть виявлятися за наявності ревматоїдного фактора, активної реплікації інших вірусів герпесу. Низькоавідні анти-CMV IgG виявляються тільки під час первинної інфекції. З розвитком імунної відповіді розмноження вірусу припиняється. Інфекція переходить з активної стадії до неактивної.

2. Реактивація латентної інфекції. При поворотній інфекції під впливом різних екзогенних і ендогенних факторів (інтеркурентних інфекцій, вагітність, застосування імунодепресантів, опромінення, онкогематологічні захворювання, діабет, СНІД) відбувається зниження клітинного імунітету. При цьому персистуючий вірус переходить з неактивної (латентної) в активну фазу (активізація, реактивація, розмноження). З'являються маркери активізації (крім низькоавідних IgG). Активізація може відбуватися як безсимптомно, так і з клінічними проявами.

Неактивна форма ЦМВІ.

Латентна інфекція. На цій стадії вірус не розмножується, персистує в епітеліальних клітинах протоків і паренхіми слинних залоз, лімфоретикулярних клітинах нирок, лейкоцитах периферичної крові. Маркери реплікації вірусу не визначаються. Виявляються лише анти-CMV IgG, останні циркулюють в крові протягом усього життя і мають тенденцію до зни-

ження титру. Ефективність противірусних препаратів може реалізуватися тільки в фазі реплікації вірусу, при активних формах. Програма спостереження за вагітними жінками та їх лікування складається з урахуванням форм і стадій герпес-інфекцій.

Специфічна профілактика і лікування. Розроблена жива атенуйовна вакцина. Для лікування застосовують хіміотерапевтичні препарати (ганцикловір, фоскорнет натрію), імуномодулятори, інтерферон.

З TORCH-інфекцій група O (others) – це інші інфекції, які впливають на розвиток плода, створюють умови для внутрішньоутробного зараження, впливають на життєздатність новонароджених, а також на дітей старшого віку. До них належать такі інфекції, як хламідіоз, уреоплазмоз, гепатит В, гепатит С та ін. До цього переліку також слід додати й ВІЛ-інфекція. Обстеження на others-інфекції призначають вагітним, що входять до групи ризику, за показаннями (рис. 17).

| | | |
|----------|---|---|
| T | = | Toxoplasmosis |
| O | = | Others Infections: Coxsackievirus, Chickenpox, Chlamydia, HIV, Human T-lymphotropic virus & Syphilis |
| R | = | Rubella |
| C | = | Cytomegalovirus |
| H | = | Herpes simplex |

Рис. 17. Збудники TORCH-інфекцій

Теоретичні питання:

1. Характеристика збудника токсоплазмозу. Патогенез, клініка, лабораторна діагностика.
2. Особливості морфології роду *Rubivirus*.
3. Епідеміологія, патогенез і основні клінічні форми краснухи.
4. Методи лабораторної діагностики краснухи.
5. Особливості діагностики краснухи у вагітних і новонароджених.
6. Методи лікування і профілактики краснухи.
7. Морфологія та антигенна структура сімейства *Herpesviridae*.
8. Методи лабораторної діагностики герпесвірусів і цитомегаловірусної інфекції.
9. Методи лікування і специфічної профілактики герпесвірусів і цитомегаловірусної інфекції.

Практичні завдання, які виконуються на занятті:

1. Вивчення демонстраційних препаратів.
2. Розбір схеми лабораторної діагностики токсоплазмозу.
3. Розбір схеми лабораторної діагностики краснухи.
4. Розбір схеми лабораторної діагностики герпесвірусів і цитомегаловірусної інфекції.
5. Замальовка демонстраційних мікропрепаратів в протокол.
6. Оформлення протоколу.

Тестові завдання:

1. До лікаря звернулася вагітна зі скаргами, характерними для токсоплазмозу. Для підтвердження клінічного діагнозу у неї взяли кров. Які серологічні реакції необхідно поставити в цьому випадку?

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| <i>A. Зв'язування комплекменту.</i> | <i>D. Відалля.</i> |
| <i>B. Преципітацією.</i> | <i>E. Вассермана.</i> |
| <i>C. Нейтралізацію.</i> | |

2. Для виявлення антитіл до токсоплазм в сироватці крові вагітної була використана непряма реакція імунофлюоресценції. Для цього спочатку фіксований мазок з токсоплазм обробили досліджуваною сироваткою. Чим потрібно обробити препарат на наступному етапі?

- A. Розчином флюоресцину.*
- B. Люмінесцентною сироваткою проти імуноглобуліну людини.*
- C. Імуноглобуліном людським нормальним.*
- D. Діагностичною сироваткою, яка містить антитіла до токсоплазм.*
- E. Сироваткою, яка містить мічені флюоресцином антитіла до токсоплазм.*

3. У жінки 32 років з безсимптомним перебігом хвороби вдруге народилася мертва дитина з вираженою мікроцефалією. Про яку хворобу, перш за все, слід подумати лікарю?

- A. Токсоплазмоз. C. Бруцельоз. E. Лістеріоз.*
B. Сифіліс. D. Гістоплазмоз.

4. У хворого встановлено попередній діагноз – токсоплазмоз. Який матеріал був використаний для діагностики цього захворювання?

- A. Мокротиння. C. Дуоденальний вміст. E. Сеча.*
B. Кров. D. Фекалії.

5. У жіночу консультацію звернулася жінка 26-ти років, у якої було два самовільних викидня. Яке протозойне захворювання могло зумовити невиношування вагітності?

- A. Токсоплазмоз. C. Лейшманіоз. E. Трипаносомоз.*
B. Трихомоніаз. D. Лямбліоз.

6. У вагітній жінки взяли кров для підтвердження клінічного діагнозу "токсоплазмоз". Яка з наведених серологічних реакцій має діагностичне значення?

- A. Реакція зв'язування комплементу.*
B. Реакція нейтралізації.
C. Реакція гемадсорбції.
D. Реакція аглютинації.
E. Реакція гальмування гемаглютинації.

7. У жіночій консультації обстежується жінка, у якої було кілька мимовільних викиднів. На підставі клініко-епідеміологічного анамнезу запідозрено хронічний токсоплазмоз. Яке лабораторне дослідження буде найбільш ефективним для підтвердження діагнозу?

- A. Мікроскопія мазка крові. D. Серологічні реакції.*
B. Мікроскопія мазка. E. Шкірно-алергічна проба.
C. Мікроскопія мазка фекалій.

8. Лікар, за даними мікроскопії мазків крові, пофарбованих за Романовським, виявив найпростіших у формі півмісяця, протоплазма яких вакуолізована і забарвлена в блакитний колір, а ядро – в червоний. Які найпростіші найімовірніше були в крові?

- A. Токсоплазми. C. Лейшманії. E. Балантидії.*
B. Трипаносоми. D. Лямблії.

9. У хворого з підозрою на одне з протозойних захворювань досліджено пунктат лімфатичного вузла. У препараті, пофарбованому за Романовським-Гімзою, виявлено тільця півмісяцевої форми із загостреним кінцем, блакитною цитоплазмою, ядром червоного кольору. Які найпростіші виявлені в мазку?

- A. Токсоплазми. D. Вісцеротропні лейшманії.*
B. Малярійні плазмодії. E. Трипаносоми.
C. Дерматотропні лейшманії.

10. У хворого виявлено протозойні захворювання, під час яких було вражено головний мозок і спостерігається втрата зору. У крові виявлено одноклітинні півмісяцевої форми з загостреним кінцем. Збудником цього захворювання є:

- A. Токсоплазма. C. Лямблії. E. Трихомонада.
B. Лейшманія. D. Амеба.*

11. Хворому, який звернувся до лікаря з приводу безпліддя, було призначено обстеження на токсоплазмоз і хронічну гонорею. Яку реакцію слід поставити для виявлення прихованого токсоплазмозу і хронічної гонореї у даного хворого?

- A. РОНГ. B. РОПГА. C. Імуноблотинг. D. РЗК. E. РІФ.*

12. У жінки 23 років після повторного викида діагностували токсоплазмоз. Який з перерахованих препаратів необхідно використовувати для лікування токсоплазмозу?

- A. Ко-тримоксазол. C. Мебендазол. E. Ацикловір.
B. Ітраконазол. D. Азидотимідин.*

13. Під час взяття на облік у жіночій консультації вагітній жінці було проведено комплексне дослідження на ряд інфекцій. У сироватці крові були виявлені IgM до вірусу краснухи. Про що свідчить такий результат?

- A. Жінка здорова.
B. Загострення хронічного процесу.
C. Про первинне зараження жінки.
D. Повторне інфікування вірусом краснухи.
E. Про хронічний процес.*

14. У вагітної виявлені Ig M до вірусу краснухи, на підставі чого акушер-гінеколог рекомендував перервати вагітність через високу ймовірність тератогенного впливу на плід. Важливим було виявлення саме Ig M, так як імуноглобуліни цього класу:

- A. Є показником свіжого зараження.
B. Можуть долати плацентарний бар'єр.
C. Мають найбільшу молекулярну вагу.
D. Пов'язані з анафілактичними реакціями.
E. Є основним фактором протівірусного захисту.*

15. Для діагностики генералізованої герпесвірусної інфекції досліджена сироватка крові з метою виявлення специфічних антитіл певного класу. Антитіла якого класу свідчать про початкову стадію вірусної інфекції?

- A. Ig G. B. Ig A. C. Ig E. D. Ig M. E. Ig D.*

16. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на періодичні висипання герпетичних пухирців на лінії губ і на крилах носа. Такий стан спостерігається протягом 10 років, кожен раз після зниження захисних сил організму. Лікар поставив діагноз: лабіальний герпес. Як називається така форма інфекції?

- A. Гостра. C. Персистентна. E. Екзогенна.
B. Латентна. D. Затяжна.*

17. У жінки встановлено діагноз рак шийки матки. З яким вірусом може бути асоційована ця патологія?

- A. Вірус простого герпесу тип 2. D. Папілома вірус.
B. Varicella-Zoster вірус. E. Аренавірус.
C. Цитомегаловірус.

18. У 30-річного померлого наркомана, який страждав на ВІЛ-інфекцію, під час патоморфологічного дослідження виявлено, що обидві легені ущільнені, темно-бордово-сірі, малоповітряні, міжальвеолярні перегородки густо інфільтровані лімфоцитами, частина альвеолоцитів трансформовані до великих клітин з центрально розташованим круглим ядром зі світлим обідком, що нагадує "совине око". Яка опортуністична інфекція викликала пневмонію у даного хворого?

- A. Цитомегаловірус. C. Атипова мікобактерія. E. Токсоплазма.
B. Пневмоциста карінії. D. Герпесвірус.

19. Школяр 8 років звернувся до стоматолога з герпетичним висипом на нижній губі. Який найбільш ефективний засіб слід призначити?

- A. Ацикловір. C. Кетоконазол. E. Оксацилін.
B. Ампіцилін. D. Фурадонін.

20. Хворий звернувся до лікаря зі скаргами на стоматит, який лікували антисептичними засобами. Який препарат необхідно призначити хворому, якщо ураження слизової оболонки мають герпетичну природу?

- A. Ацикловір. C. Фуразолідон. E. Клотримазол.
B. Ремантадин. D. Бісептол.

21. У дитячому садку спостерігалася кілька випадків захворювання дітей. Клінічна картина характеризувалася підвищенням температури везикулярним висипом, який був і на зіві, в роті і на шкірі. Попередній діагноз – вітряна віспа. Який матеріал слід направити в вірусологічну лабораторію для експрес-діагностики?

- A. Вміст везикул. C. Змиви з рук. E. Жовч.
B. Мокротиння. D. Сеча.

22. Хворий звернувся до лікаря-стоматолога зі скаргами на появу на губах пухирців з рідиною, локалізованих на межі шкіри і слизової оболонки. Які мікроорганізми можуть стати причиною такої патології?

- A. Мікобактерії. C. Герпесвіруси. E. Стафілококи.
B. Стрептококи. D. Ортоміксовіруси.

23. У пацієнта спостерігається лихоманка і поява везикул, які розташовуються на межі шкіри і слизових оболонок. За допомогою яких методів досліджень можна підтвердити наявність в організмі хворого вірусу простого герпесу?

- A. Мікроскопічного і алергічного.
B. Вірусологічного і біологічного.
C. Серологічного і біологічного.
D. Мікроскопічного і біологічного.
E. Вірусологічного і серологічного.

- 24.** Яке з тверджень вірно для *Herpeslabialis*?
- Належить до сімейства Herpesviridae.*
 - Первинне інфікування відбувається в перші місяці життя.*
 - Єдиним резервуаром інфекції є людина.*
 - Відсутні методи ефективної профілактики.*
 - Вірно все.*
- 25.** У жіночу консультацію звернулася жінка з генітальним герпесом в анамнезі. Який метод лабораторної діагностики герпесвірусної інфекції доцільно застосувати для швидкого підтвердження прихованого перебігу герпесвірусної інфекції?
- Культивування вірусу на культурі клітин.*
 - Біологічна проба.*
 - Провести пробу Цанка.*
 - Електронна мікроскопія.*
 - РН.*
- 26.** Для підтвердження інфекції викликаной ВПГ-2 проводять мікроскопічне дослідження матеріалу з визначенням великих багатоядерних клітин. Як називається даний вид діагностики?
- Непряма РІФ.*
 - Проба Пірке.*
 - Кольорова проба.*
 - Проба Цанка.*
 - ПЛР.*
- 27.** Яка з реакцій, що наведені нижче, застосовується для визначення ДНК ВПГ-2?
- РГГА.*
 - РА.*
 - РНГА.*
 - РЗК.*
 - ПЛР.*
- 28.** При мікроскопії зіскрібків шийки матки, забарвлених за Романовським-Гімзою, виявлено цитопатичну дію, так звані «очі сови». Для яких вірусів характерна така ЦПД?
- Ентеровіруси.*
 - Арбовіруси.*
 - Параміксовіруси.*
 - Цитомегаловіруси.*
 - Коронавіруси.*
- 29.** Для експрес-діагностики герпетичної інфекції застосовується:
- Імуноферментний аналіз.*
 - Радіоімунний аналіз.*
 - Реакція нейтралізації.*
 - Реакція гемаглютинації.*
 - Імунофлюоресцентний метод.*
- 30.** Осередок персистуючої герпесвірусної інфекції зберігається в:
- Спинному мозку.*
 - Гангліях спинного мозку.*
 - Слинних залозах.*
 - Нервових клітинах Амоного рогу.*
 - Передніх корінцях спинного мозку.*

Ключі відповідей на питання:

| № завдання | Відповідь | № завдання | Відповідь | № завдання | Відповідь |
|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| 1 | a | 11 | d | 21 | a |
| 2 | b | 12 | a | 22 | c |
| 3 | a | 13 | c | 23 | e |
| 4. | b | 14 | a | 24 | e |
| 5. | a | 15 | d | 25 | c |
| 6 | a | 16 | c | 26 | b |
| 7 | d | 17 | a | 27 | e |
| 8 | a | 18 | a | 28 | b |
| 9 | a | 19 | a | 29 | c |
| 10 | a | 20 | a | 30 | b |

Література

Основна

1. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / за ред. В. П. Широбокова. – 2-е вид. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 952 с.
3. П'яткін К. Д. Мікробіологія з вірусологією та імунологією / К. Д. П'яткін. – Київ : Вища шк., 1992. – 431 с.
4. Ситнік І. О. Мікробіологія, вірусологія, імунологія / І. О. Ситнік. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 392 с.

Додаткова

1. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований : учеб. пособие / под ред. А. С. Лабинской, Л. П. Блинковой, А. С. Ещиной. – Москва : ОАО "Издательство медицина", 2005. – 600 с.
2. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / под ред. Т. К. Знаменской. – Киев : StandartDigitalPrint, 2008. – 200 с.
3. Циснецька А. В. TORCH-інфекції: клініка та сучасні принципи діагностики і лікування : метод. рекомендації / А. В. Циснецька, О. Є. Січкоріз, В. В. Циснецький та ін. – Львів, 2007. – 46 с.
4. Greenwood D. Medical Microbiology / D. Greenwood. – 18th Ed. with studentconsult online accessю. – Churchill Livingstone, 2012. – 794 p.
5. Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for the detection of anti-Toxoplasma gondii IgM and IgA antibodies / I. M. Rodrigues, A. M. Castro, M. B. Gomez et al. // Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009. – Vol. 104 (3). – P. 434–40.
6. Prevention of perinatal infections // PRAGAmerican Journal of Medical Quality. – 2008. – Vol. 20. – № 5. – P. 253–261.
7. Yasodhara P. Prevalence of specific IGM due to toxoplasma, rubella, CMV and c.trachomatis infections during pregnancy / P. Yasodhara // Indian J Med Microbiol. – 2007. – Vol. 12 (3). – P. 214–23.
8. Конспект лекцій.

Навчальне видання

**Мішина Марина Митрофанівна
Кочнева Олена Володимирівна
Коцар Олена Василівна**

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА TORCH-ІНФЕКЦІЙ

*Навчальний посібник
для студентів навчальних закладів
III–IV рівнів акредитації
медичних та стоматологічних факультетів*

За редакцією М. М. Мішиної

Відповідальний за випуск

О. В. Коцар



Редактор О. Г. Пономаренко
Коректор О. Г. Пономаренко
Комп'ютерний набір О. В. Кочнева
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум.-друк. арк. 2,3. Зам. № 19-33825.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.