

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

**Диференційна діагностика герпес-вірусних
інфекцій у дітей**
***Методичні вказівки для студентів 5-6 курсів та лікарів-
інтернів***

Рекомендовано
вченою радою ХНМУ
Протокол № 4
від . . 2019

Харків ХНМУ 2019

Диференційна діагностика герпес- вірусних інфекцій у дітей:
навчальні вказівки для студентів 5-6 курсів та лікарів-інтернів /
Упоряд. С.В. Кузнецов, О.Н. Ольховська, Т.С. Копійченко та
інші - Харків: ХНМУ, 2019. - стор.51

Упорядники: С.В. Кузнецов
О.Н. Ольховська
Т.С. Копійченко
А.Н. Татаркіна
Т.Г. Вовк
Т.С. Жаркова,
М.Ю. Слепченко,
О.О. Кучеренко,
Я.В. Колесник,
Є.С. Ольховський,
С.М. Букій

В останні роки в інфекційній патології все більшого значення набувають герпесвіруси, що пов'язано з їх значною епідеміологічною роллю та соціальною значимістю в сучасному світі. Неухильне зростання числа захворювань у дорослих і дітей, спричинених герпесвірусами, обумовлює необхідність всебічного їх вивчення та розробки ефективних методів лікування та профілактики різноманітних форм цієї інфекції, адже серед вірусних інфекцій саме герпесвірусні інфекції займають одне з провідних місць в силу повсюдного розповсюдження вірусів, різноманіття клінічних проявів, як правило, хронічного перебігу, а також різних шляхів передачі вірусів. Герпесвірусні інфекції входять до числа найбільш поширених і погано контрольованих інфекцій людини. Герпесвіруси можуть циркулювати в організмі з фізіологічно функціонуючою імунною системою безсимптомно, а у людей з імуносупресією викликають тяжкі захворювання зі смертельним виходом. За даними ВООЗ, смертність від герпесвірусних інфекцій серед вірусних захворювань знаходиться на другому місці (15,8%) після вірусних гепатитів (35,8%).

Герпесвіруси об'єднані в велике сімейство Herpesviridae та включають в себе більш ніж 80 представників, 8 з яких для людини найбільш патогенні (human herpes virus-NNV). Герпесвіруси – філогенетично древнє сімейство великих ДНК-вірусів та поділяються на 3 підродини залежно від типу клітин, в яких перебігає інфекційний процес, характеру репродукції вірусу, структури генома, молекулярно-біологічних та імунологічних особливостей: α , β і γ (табл. 1)

Підвид вірусів	Представники підвиду	Особливості підвиду
α -герпес-віруси	Вірус простого герпесу 1 типу (HSV-1)	Характеризуються швидкою реплікацією вірусів і цитопатичною дією на культури інфікованих клітин. Репродукція перебігає в різних типах клітин. Віруси можуть зберігатися в латентній формі, переважно в нервових гангліях.
	Вірус простого герпесу 2 типу (HSV-2)	
	Вірус Varicella zoster (VZV)	

β-герпесвіруси	Цитомегаловірус (CMV) Вірус герпесу людини 6 типу (HHV-6) Вірус герпесу людини 7 типу (HHV-7)	Вражають різні види клітин, які при цьому збільшуються в розмірах (цитомегалія). Можуть викликати імуносупресивні стани. Інфекція може приймати генералізовану або латентну форму, досить часто виникає персистентна інфекція.
γ-герпесвіруси	Вірус Епштейна-Барр (EBV) Вірус герпесу людини 8 типу (HHV-8)	Характеризуються тропністю до лімфоїдних клітин (Т-, В-лімфоцитам), в яких вони тривало персистують і які можуть трансформувати, викликаючи лімфоми, саркоми. HHV-8 також асоційований з саркомою Капоші.

Патогенез захворювання, викликаного герпесвірусами, відбувається за такою схемою: спонтанна випадкова адсорбція вихідного «материнського» вірусу на поверхні клітини-мішені, «роздягання віріона» - розщеплення оболонки і капсида, інфільтрація вірусної ДНК в ядро клітини-мішені, формування і дозрівання «дочірніх» віріонів шляхом відгалуження на ядерній мембрані. Після інфікування клітини, наприклад вірусом простого герпесу 1 або 2 типів, синтез нових вірусних білків починається через 2 години, а число їх досягає максимуму приблизно через 8 годин. У процесі дозрівання «дочірніх» віріонів їх оболонки, капсиди і ДНК формуються з наявних усередині інфікованої клітини амінокислот, білків, ліпопротеїдів і нуклеозидів. Ці молекули надходять в інфіковану клітину з міжклітинних просторів у міру виснаження внутрішньоклітинних резервів. У цьому відношенні віруси залежать від інтенсивності внутрішньоклітинного обміну, який, у свою чергу, визначається природою клітини-мішені. Найбільш високий темп обміну речовин характерний для короткоживучих клітин епітеліоподібного типу, тому герпесвіруси особливо добре колонізують клітини епітелію і слизових оболонок, крові і

лімфатичних тканин. Повністю сформовані і готові до подальшої активної репродукції «дочірні» інфекційні віріони з'являються всередині інфікованої клітини через 10 годин, а їх число стає максимальним приблизно через 15 годин. Кількість віріонів певною мірою впливає на темп поширення інфекції і площа ураження. Перша генерація «дочірніх» герпесвірусів починає надходити в навколишнє середовище (міжклітинні простори, кров, лімфу та інші біологічні середовища) приблизно через 18 годин. Це можна спостерігати в клінічній практиці при неконтрольованих процесах (наприклад, при вітряній віспі, оперізуючому герпесі, генералізації цитомегаловірусної інфекції) - елементи герпетичної висипки виникають на шкірі або слизових оболонках хвилями. У вільному стані герпесвіруси знаходяться протягом дуже нетривалого періоду (від 1 до 4 годин) - саме така тривалість характерна для періоду гострої інтоксикації при герпесвірусних інфекціях. Термін життя кожної нової генерації та адсорбованих герпесвірусів в середньому становить 3 доби.

Унікальними біологічними властивостями всіх герпесвірусів людини є тканинний тропізм, здатність до персистенції і латенції в організмі інфікованої людини. Персистенція являє собою здатність герпесвірусів безперервно або циклічно розмножуватися в інфікованих клітинах тропних тканин, що створює постійну загрозу розвитку інфекційного процесу. Латенція герпесвірусів - це довічне збереження вірусів у морфологічно і імунохімічно видозміненій формі в нервових клітинах регіонарних (по відношенню до місця вхідних воріт герпесвірусу) гангліїв чутливих нервів. Штами герпесвірусів мають неоднакову здатність до персистенції і латенції, а також чутливість до протигерпетичних препаратів у зв'язку з особливостями їх ферментних систем. У кожного герпесвірусу свій темп персистенції і латенції. Серед досліджуваних найбільш активні в цьому відношенні віруси простого герпесу, найменш - вірус Епштейна-Барр.

Інфікування людини герпесвірусами супроводжується клінічними симптомами гострого інфекційного захворювання в середньому не більше ніж у 50% людей, в основному у дітей. У інших пацієнтів інфекція перебігає безсимптомно, що особливо характерно для підлітків і дорослих людей. Крім біологічних

властивостей штаму герпесвірусу, вплив на перебіг гострих і рецидивуючих герпесвірусних захворювань надають індивідуальні (вікові, статеві, філо- і онтогенетичні) особливості імунної відповіді інфікованої людини на численні антигени вірусу. Часто, особливо при зниженні імунореактивності організму, герпесвіруси виступають як віруси-опортуністи, приводячи до більш тяжкого, з атиповими клінічними проявами та перебігом основного захворювання. Віруси простого герпесу 1 і 2 типів, а також цитомегаловірус входять до числа збудників TORCH-інфекцій. Вони відіграють важливу роль в порушенні репродуктивної функції людини, розвитку серйозних захворювань матері, плода, новонародженого і дітей молодшого віку. Захворювання, що викликаються вірусами простого герпесу, цитомегаловірусом та вірусом Епштейна-Барр, розглядаються як СНІД-індикаторні у зв'язку з їх частим виявленням при даній патології. Результати досліджень останніх років свідчать про роль деяких герпесвірусів (HHV-8, CMV, EBV та ін..) в розвитку і ряду злоякісних новоутворень: назофарингеальної карциноми, лімфоми Беркітта, В-клітинної лімфоми, раку грудей, аденокарциноми кишечника і простати, карциноми цервікального каналу шийки матки, саркоми Капоші, нейробластоми та ін. Найбільшу загрозу для здоров'я представляють герпесвірусні нейроінфекції (летальність досягає 20%, а частота інвалідизації - 50%), офтальмогерпес (майже у половини хворих призводить до розвитку катаракти або глаукоми) і генітальний герпес.

Вірус простого герпеса

α -Герпесвіруси (Alphaherpesvirinae) характеризуються коротким циклом репродукції із цитопатичним ефектом у клітинах інфікованих культур; патогенні для більшості господарів. У більшості випадків вони персистують у центральній нервовій системі (ЦНС) – в сенсорних гангліях, підтримуючи латентну інфекцію, яка нерідко проявляється захворюванням, що періодично загострюється.

До підродини Alphaherpesviridae належить рід Simplexvirus (HSV), до якого включені патогенні для людини HSV-1 (вірус простого герпесу 1-го типу, ВПГ-1) та HSV-2 (вірус простого герпесу 2-го типу, ВПГ-2), а також рід Varicellovirus і вірус

герпесу 3-го типу – вірус вітряної віспи – оперізуючого герпесу (Varicella – herpes zoster virus, ВВВ-ОГ, ВГЛ-3). Таким чином, типовими представниками підродини α -герпесвірусів є ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3.

За останніми даними, вірус ВПГ-2, поряд із вірусами папіломи людини, ЦМВ, хламідіями та мікоплазмами відіграє значну роль в розвитку неопластичних процесів у людини, а саме раку шийки матки, раку передміхурової залози. Він є кофактором канцерогенезу, ініціюючи розвиток дисплазії та підтримуючи її в стані стабілізації. ГВ індукують процеси атеросклерозу, де ВПГ, виступає в асоціації із ЦМВ. Збільшилась частота виявлення ГВ серед причин урологічної патології у дітей. За даними різних авторів, у 40% випадків до неї призводить ЕБВ, рідше – ВПГ-2 та ЦМВ. Показаний несприятливий, інколи фатальний вплив ГВ на перебіг вагітності і пологів, патологію плода і новонароджених. При вагітності у зв'язку із пригніченням клітинного імунітету можливе виникнення дисемінації вірусу із ураженням посліду і інфікуванням плода як висхідним, так і гематогенним шляхом.

Зараження сприйнятливої людини відбувається при безпосередньому контакті з джерелом інфекції (повітряно-крапельний, орально-оральний, сексуальнотрансмісивний шляхи) або опосередковано - через контамінований вірусом посуд, рушники, зубні щітки, іграшки тощо. Окрім того, інфекція може передаватися вертикально - від матері до плоду. Простий герпес є однією з найбільш поширених інфекцій, яка передається статевим шляхом. Передача ВПГ від матері до плоду відбувається різними шляхами. Найчастіше плід інфікується інтранатально під час проходження плоду по родових шляхах у випадку, коли жінка страждає на генітальний герпес і, особливо, якщо до моменту пологів у матері є клінічні прояви інфекції. При цьому вхідними воротами для вірусу стає носоглотка, шкіра, кон'юнктива ока плоду. Ризик зараження плоду під час пологів при наявності у матері генітального герпесу складає близько 40%.

Воротами інфекції є шкіра або слизові оболонки. Після інфікування реплікація вірусу починається у клітинах епідермісу шкіри та в епітелії слизової оболонки. Незалежно від наявності місцевих клінічних проявів захворювання, реплікація вірусу

відбувається в об'ємі, достатньому для потрапляння вірусу в чутливі або вегетативні нервові закінчення. Вважається, що вірус чи його нуклеокапсид розповсюджується по аксонах до тіла нервової клітини в ганглії. Час, необхідний для поширення інфекції від входних воріт до нервових вузлів, невідомий. Під час першої фази інфекційного процесу розмноження вірусів відбувається в нервових гангліях та навколишніх тканинах. Потім по еферентних шляхах, представлених периферичними чутливими нервовими закінченнями, активний вірус мігрує, призводячи до дисемінованої шкірної інфекції. Поширення вірусів відбувається по периферичним чутливим нервам, що пояснює факт залучення нових поверхонь шкіри та слизових оболонок, а також появу нових елементів висипання, які знаходяться на значній відстані від ділянок первинної локалізації везикул.

Клінічні прояви інфекції, обумовленої ВПГ, дуже різноманітні. Це залежить від локалізації патологічного процесу, його поширеності, стану імунної системи та антигенного типу вірусу. Так, найважчий перебіг захворювання відзначається після первинного інфікування, тоді коли ще відсутні специфічні антитіла до вірусу герпеса у дітей раннього віку з незрілою імунною системою, а також при імунодефіцитних станах різного генезу. Відомі різні клінічні форми: ураження шкіри різної локалізації, слизової оболонки порожнини рота, статевих органів, очей (до 60-65% патології рогівки пов'язані з герпесвірусами), центральної та периферичної нервової системи, герпетичні ГРЗ, а також вісцелярні форми інфекції (пневмонія, гепатит, енцефаліт тощо). Крім того, виділяють генералізований герпес, герпетична інфекція новонароджених та ВІЛ-інфікованих. Однак найчастіше термін "герпетична інфекція" вживається стосовно захворювань, які викликають віруси простого герпесу (ВПГ 1 - та 2-го типів). Вони клінічно проявляються висипаннями на шкірі або слизових оболонках у вигляді згрупованих пухирців і можуть протікати з ураженням внутрішніх органів.

Інфікування ВПГ-1 клінічно проявляється у вигляді уражень шкіри обличчя, слизових оболонок порожнини рота, очей, геніталій, може викликати неонатальний герпес.

ВПГ-2 викликає генітальний герпес, генералізований герпес новонароджених, менінгоенцефаліт. Інфікування одним типом вірусу не перешкоджає інфікуванню іншими вірусами. ВПГ-2 у даний час відносять до збудників захворювань, що передаються статевим шляхом. Обидва типи вірусу відіграють важливу роль в патології, у тому числі і в формуванні патології плоду та новонародженого. Разом з цим серйозною проблемою практичної офтальмології є герпетичний кератит, який пов'язаний з рецидивуючим перебігом герпетичної інфекції, що нерідко призводить до зниження зору і навіть до сліпоти. Ураження рогівки можуть ускладнюватися супутньою інфекцією, метаболічними порушеннями тканин очей, підвищенням внутрішньоочного тиску та розвитком катаракти.

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

Найбільш поширені герпетичні ураження шкіри та слизових оболонок (порожнини рота, кон'юнктиви, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів), які обумовлені інфікуванням ВПГ-1 і ВПГ-2. При ураженні шкіри ВПГ типові висипання найчастіше локалізуються в ділянці червоної облямівки губ, периорально, в ділянці крил носа, повік і щік, на вухах, на кистях рук, на сідницях. Герпетичне ураження слизової оболонки порожнини рота може проявлятися у формі так званого гострого герпетичного стоматиту (ГГС), гінгівіту, фарингіту. На місці пухирцевих висипань утворюються болючі поверхневі ерозії, виникає гіперсалівація. Іноді з'являються шкірні герпетичні ураження, які можуть бути схожі на невеликі за площею везикулярні висипи, котрі утворюються переважно на межі шкіри та червоної облямівки губ. Іноді висип розповсюджується на більш поширені ділянки шкіри і супроводжується вираженим регіонарним лімфаденітом, інтоксикацією, і, як правило, генералізованими формами інфекції, які виникають на фоні

набутого або вродженого імунodefіцитних станів. На фоні імунodefіцитного стану характерним є розвиток важких виразково-некротичних уражень статевих органів, у тому числі і при СНІДі. Часто зустрічається регіонарний лімфаденіт, іноді – лімфостаз і, як результат, слоновість статевих органів. Як відомо, віруси герпесу можуть уражати різні органи і тканини. Так, 16% вірусних ГРЗ обумовлені вірусами герпесу. Вірус грипу А та аденовірусна інфекція можуть бути кофактором активації ГІ.

ВПГ може викликати вроджені вади розвитку. Віруси простого герпесу уражають печінку, викликаючи герпетичні гепатити у новонароджених і дітей до 3-х років, а також у літніх людей. Рідкісними формами герпетичного ураження внутрішніх органів є герпетичний панкреатит, гломерулонефрит, ідіопатична тромбоцитопенія, ентероколіт. З урахуванням механізмів зараження ГІ поділяють на вроджену і набуту форми. Остання може бути первинною і вторинною (рецидивуючою). Генералізована герпетична інфекція розвивається не лише у новонароджених, а і у дорослих людей з імунodefіцитними станами, що страждають на лімфогранулематоз, онкологічні хвороби, тривалий час приймають глюкокортикоїди та цитостатики, ВІЛ- інфіковані, тощо.

Вітряна віспа у дітей

Вітряна віспа – гостре інфекційне захворювання, спричинене вірусом *Varicella-Zoster*, з повітряно-крапельним шляхом передачі і наявністю своєрідного плямисто-папульозно-везикулярного висипу.

Етіологія. Збудник інфекції *Varicella-Zoster* містить ДНК, належить до родини герпесвірусів, підродини герпесвірусів 3-го типу, роду *Varicellovirus*. Вірус вітряної віспи має тропність до епітелію шкіри та слизових оболонок. Меншою мірою вражає нервову систему.

Епідеміологія. Вітряна віспа - високо-контагіозне захворювання. Окрім повітряно-крапельного шляху передачі інфекції, може бути контактно-побутовий і вертикальний. Вірус нестійкий у довкіллі. Джерелом інфекції є хворий на вітряну

віспу або оперізуючий герпес (в останні 24-48 годин інкубаційного періоду і до 5-го дня з моменту появи останніх елементів висипу). Через третю особу хвороба не передається. У випадку захворювання вагітної можливе внутрішньоутробне зараження плода. Новонародженні мають природжений (пасивний) імунітет, отриманий від матері. Такий імунітет може зберігатися декілька місяців з поступовим згасанням. Після зникнення природженого імунітету організм дитини стає сприйнятливим до інфекції. Після перенесеної вітряної віспи формується стійкий, довічний імунітет. Володіючи тропністю до нервових гангліїв, вірус залишається в них і, при зниженні реактивності організму, спричиняє оперізуючий герпес.

Патогенез. Вхідними воротами є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів. Лімфогематогенним шляхом вірус поширюється в органи РЕС. Наприкінці інкубаційного періоду спостерігається вторинна віремія. Вірус переважно вражає епітеліальні клітини шкіри, слизові оболонки, де визиває поверхневий епітеліальний некроз з розвитком балонної дистрофії і сприяє утворенню везикул з серозним вмістом, котрі спочатку мають багатокамерний устрій, а потім стають однокамерними. На ранніх стадіях процесу в ядрах уражених клітин утворюються описані Тіццером округлі еозинофільні включення, оточені прозорим обідком. Потім вони потрапляють у протоплазму. У шилоподібному шарі шкіри утворюються гігантські багатоядерні клітини. Некроз епітелію не проникає глибше за гермінативний шар шкіри, тому після зникнення пухирців рубці не утворюються. На слизових оболонках на місці пухирців швидко утворюються ерозивні поверхні. При вітряній віспі в організмі людини утворюються антитіла проти вірусних протеїнів. Основне значення в процесі видужання при вітряній віспі має клітинний імунітет. Вірус вітряної віспи має тропність до нервової тканини, при цьому можуть вражатися міжпозвоночні ганглії, кора мозку, підкорка і, особливо, кора мозжечку. При генералізованих формах висип з'являється на слизових оболонках внутрішніх органів.

Класифікація. По типу виділяють типові і атипові форми. За тяжкістю: легкі, середньої тяжкості і тяжкі форми. Тяжкість хвороби визначається лихоманкою, інтоксикацією, великою

кількістю висипу. За перебігом виділяють: гладкий і ускладнений перебіг.

Діагностичні критерії:

- Інкубаційний період при вітряній віспі складає 11—21 день.
- Захворювання розпочинається гостро з підвищення температури відповідно до тяжкості перебігу, та появи висипу.
- Іноді за 1-5 днів до появи висипу спостерігаються продромальні явища у вигляді субфебрильної температури, млявості, відсутності апетиту та появи “реш-висипки” (скарлатиноподібної, еритематозної, короподібної).
- Вітрянковий висип - поліморфний: плями, які швидко перетворюються на папули та везикули. Везикули зазвичай однокамерні. Вони поступово стухають, підсихають і утворюються кірочки, після злушення яких зберігається легка депігментація, в рідких випадках – рубчики.
- Висипання розташовані скрізь, але улюбленою локалізацією є волосиста частина голови, рідше слизові оболонки рота, дихальних шляхів, очей, зовнішніх статевих органів.
- Висипання на слизовій оболонці гортані — рідка локалізація і часто випереджає висипання на шкірі, проявляється хриплістю голосу, грубим «гавкаючим» кашлем. Іноді – стеноз гортані.
- Висип може супроводжуватися свербінням.
- Процес висипання відбувається поштовхами, з інтервалом в 1-2 дні, протягом 2-4 днів, в рідких випадках до 7 дня і більше, чим і пояснюється несправжній поліморфізм висипу. Кожний новий поштовх висипу супроводжується підвищенням температури тіла.
- У більшості хворих загальний стан майже не порушується. Навіть при рясних висипаннях і високій температурі тіла хворий залишається активним і бадьорим. Порушення загального стану при вітряній віспі відзначається у немовлят і при дуже рясних висипаннях. Хворі скаржаться на в'ялість, сонливість, неспокій, порушення сну, відсутність апетиту, у них виникає блювання, можливі марення, втрата свідомості, судоми.
- У більшості хворих перебіг вітряної віспи типовий.

Атипові форми вітряної віспи.

Рудиментарна форма. Виявляється частіше у дітей перших місяців життя або раннього віку, яким в інкубаційний період вводили імуноглобулін або плазму і характеризується

появою розеолезно-папулезного висипу з окремими недорозвинутими пухирцями, Загальний стан дитини не порушується, температура тіла залишається нормальною.

Абортивна форма. Висип припиняється на стадії папули і не досягає стадії везикули. Розпізнати таку форму буває дуже важко, що може сприяти подальшому поширенню інфекції.

Пустульозна форма. Вміст пухирців стає гнійним, утворюються пустули. Виразений високий рівень інтоксикації. Після відпадиння кірок на шкірі часто залишаються рубці.

Бульозна форма. Гіпертермія. Тяжкий септичний стан. У стадії висипання поряд з типовими везикулами появляются великі, діаметром 2—3 см, пухирі з в'ялою покриткою і мутнуватим вмістом. Вони можуть лопатись, утворюючи великі ерозивні поверхні. Після епітелізації залишається буровата пігментація. Наслідки, як правило, сприятливі.

Гангренозна форма. Гіпертермія. Тяжкий септичний стан. Поряд зі звичайним висипом на шкірі з'являються округлі, великі, діаметром до декількох сантиметрів, чорні ділянки сухої гангрені. Їх кількість незначна - 1-2 елементи. Поступово струп відпадає з утворенням глибокої, округлої виразки з брудним некротичним дном і підритими краями. Гангренозні елементи можуть спостерігатися у дітей раннього віку, виснажених, з гіпотрофією, які перенесли безпосередньо перед вітряною віспою іншу гостру інфекцію.

Геморагічна форма. Розвивається у дітей виснажених, з онкогематологічними захворюваннями і у дітей, які отримують глюкокортикостероїди. Причиною геморагічної форми є тромбоцитопенія. На 2—3-й день висипу вміст пухирців стає геморагічним. Пухирець має синюватий, а кірочка — чорний колір. Також виникають крововиливи у шкіру та слизові оболонки, носові кровотечі, кроваве блювання. Рідко розвивається злоякісна форма, при якій поряд з геморагічним вмістом пухирців відзначають кровотечі з усіх відділів шлунково-кишкового тракту, кровохаркання, гематурія, крововиливи у внутрішні органи, в тому числі у мозок. Захворювання може закінчитися летально.

Генералізована (вісцеральна) форма. Гіпертермія. Симптоми інтоксикації. Стан тяжкий. Розвиватися у дітей з лімфопроліферативними злоякісними новоутвореннями та

солідними пухлинами. Перебіг характеризується розвитком пневмонії, гепатиту, енцефаліту, тяжкої коагулопатії, панкреатиту, езофагіту, некротичного спленіту та ентероколіту. Захворювання часто супроводжується сильним болем у животі та попереку. Ризик виникнення генералізованої форми вітряної віспи існує у дітей-реципієнтів органів, кісткового мозку, а також у хворих з Т-клітинним імунodefіцитом та ВІЛ-інфекцією. У таких дітей описані випадки гіперкератиту та ураження внутрішніх органів, які з'являються протягом кількох тижнів чи місяців після контакту з хворими на вітряну віспу.

Природжена вітряна віспа. Захворювання на вітряну віспу вагітної може призвести до спонтанних абортів, передчасних пологів, природженої вітряної віспи. При захворюванні на вітряну віспу жінки в перші 20 тиж вагітності виникає високий ризик розвитку тяжкої ембріопатії у плода. Проявами природженої вітряної віспи можуть бути: дефекти та рубці на шкірі, гіпопигментація, бульозний висип на шкірі, гіпоплазія кінцівок, м'язова атрофія та дегенерація, аномалії суглобів, відсутність всіх чи декількох пальців, хоріоретиніт, мікрофтальмія, анізокорія, енцефаліт з корковою атрофією, олігофренія, судоми, гідронефроз і гідроуретер, розширення стравоходу, тяжкий езофагальний рефлюкс з наступною аспіраційною пневмонією. Якщо вагітна хворіє на вітряну віспу в останні 2-4 дні перед пологами, то через 6-10 днів після пологів у дитини виникають в'ялість, неспокій, блювання, діарея, відсутність апетиту, підвищення температури тіла. Висип на шкірі з'являється на 2-5-й день. При цьому розвивається токсикоз, можливі судоми, втрата свідомості, приєднуються геморагії. нашарування вторинної бактеріальної інфекції. Захворювання може перебігати у тяжкій генералізованій формі з ураженням внутрішніх органів. Летальність висока. Якщо вагітна захворіє на вітряну віспу за 5-10 днів до пологів, то природжена вітряна віспа у новонародженого перебігає відносно легко, оскільки інтервал в декілька днів до пологів забезпечує трансплацентарну передачу материнських антитіл проти вітряної віспи плоду. Захворювання в такому випадку починається одразу після народження дитини.

Ускладнення. Специфічні: енцефаліт, полінейропатії, мієліт, неврит зорових нервів, серозний менінгіт, круп, тромбоцитопенія, крововилив в наднирники. Неспецифічні: абсцес, флегмона, бешиха, бульозна стрептодермія, стоматит, лімфаденіт, пневмонія, гнійний кон'юнктивіт, кератит, стоматит, сепсис, артрит, остеомієліт, нефрит.

Діагноз вітряної віспи можна поставити, опираючись тільки на клінічні діагностичні критерії. У випадках складної клінічної діагностики використовують додаткові обстеження.

Лабораторна діагностика. В клінічному аналізі крові – лейкопенія, відносний лімфоцитоз, ШОЕ в нормі. Протягом перших 3-4 днів вірус можна виділити із везикул. Мікроскопія мазків із елементів висипу- виділяють тільця Арагао (накопичення вірусу). РФА дозволяє виявити антиген вірусу в мазках відбитках із вмісту везикул. За допомогою РА, РНГА, ІФА, РІА визначають наявність наростання титру антитіл в парних сироватках в 4 і більше разів.

Диференціальний діагноз проводять з простим і оперізуючим герпесом, пузирчаткою, строфулюсом, імпетиго, токсико-епідермальним некролізом, герпетичною екземою Капоші, багатоформною ексудативною еритемою.

Лікування При легких та середньотяжких формах вітряної віспи терапія спрямована на профілактику вторинних бактеріальних ускладнень. Необхідно дотримуватись санітарно-гігієнічного режиму, стежити, щоб дитина не розчісувала шкіру і не зривала насильно покривки пухирців та підсохлі скоринки, обробляти елементи висипу розчинами анілінових барвників, діамантовим зеленим, фулорцином, 1% розчином перманганату калію, полоскати ротову порожнину 5% розчином борної кислоти, слабким розчином перманганату калію, фурациліну або кип'яченою водою. Дитина потребує рясного пиття. При необхідності застосовувати жарознижуючі засоби, проводити десенсибілізуючу і дезінтоксикаційну (ентеродез) терапію.

Засобом етіотропної терапії вітряної віспи є ацикловір.

Призначати препарат необхідно:

- пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями;
- реципієнтам органів, кісткового мозку;
- хворим, які отримують кортикостероїдні препарати;

- дітям з природженими Т-клітинними імунodefіцитами;
- дітям з ВІЛ-інфекцією;
- пацієнтам з природженою вітряною віспою;
- дітям зускладненнями вітряної віспи;
- дітям з хронічними захворюваннями шкіри та легень;
- хворим з тяжкими формами вітряної віспи.

Противірусну терапію призначають з першого дня захворювання. Доза ацикловіру складає 10 мг/кг 3 рази на добу при парентеральному введенні у дітей віком до 1 року і 500 мг/м² 3 рази на добу дітям понад 1 рік. Курс етіотропної терапії триває 7 діб чи 48 год після появи останніх елементів висипу. Імунокомпетентним дітям у віці старше 2 років та підліткам при тяжких формах ацикловір можна призначати всередину по 800 мг 5 разів на добу. Ефективні також такі препарати, як вальтрекс, валавір, фамцикловір, ганцикловір та інш. При віспяному енцефаліті дозу ацикловіру підвищують до 1520 мг/кг, яку вводять внутрішньовенно кожні 8 год. Курс етіотропної терапії енцефаліту триває 10—14 днів.

Застосування кортикостероїдних гормонів при віспяній мозочковій атаксії не рекомендується. Враховуючи імунний компонент у патогенезі тяжких форм енцефалітів при вітряній віспі, доцільним є проведення терапії глюкокортикоїдними гормонами в дозі 5—10мг/кг по преднізолону парентерально протягом 5 днів з наступним переходом на пероральний прийом препарату.

Антибіотики при вітряній віспі призначають тільки за наявності вторинних бактеріальних ускладнень. Антибіотиками резерву, особливо при тяжких бактеріальних ускладненнях, є ванкоміцин, кліндаміцин, імipенем. Курс антибіотикотерапії (не менше 7-10 днів) залежить від виду ускладнення, його тяжкості, флори, яка його зумовила. Інколи при таких ускладненнях, як флегмона, абсцес, гнійний лімфаденіт, показане хірургічне лікування. При тяжких генералізованих формах вітряної віспи, особливо у новонароджених і дітей першого року життя, можна призначати внутрішньовенний полівалентний імуноглобулін у дозі 0,4 г/кг кожного дня (на курс 3—5введень) чи специфічного варицелазостерного імуноглобуліну у дозі 0,2 мл/кг.

Профілактика. Хворого на вітряну віспу ізолюють до 5-го дня з моменту появи останніх елементів висипу. У дитячих

колективах карантин накладається з 11-го по 21-й день від моменту контакту. Можлива пасивна імунізація висипної віспи імуноглобуліном з високим титром антитіл проти VZV. Імуноглобулін вводять внутрішньом'язово не пізніше 48-96 год від моменту контакту в першу чергу: імуноскомпрометованим дітям, вагітним, дітям, народженим матерями, у яких вітряна віспа виникла за 5-10 днів до пологів чи через 2 дні після них, недоношеним дітям, які народилися до 28-го тижня вагітності та з масою тіла до 1000 г.

Найкраща профілактика висипної віспи - це вчасно зроблене щеплення. Щеплення проводяться вакцинами британського і французького виробництва «Варілікс» і «Окавакс». Ефект імунізації після щеплення зберігається до 7 років, якщо вік дитини становить від 9 місяців до 12 років. Щеплені в дитинстві діти мають стійкий захист перед інфекцією. Вакцина індукує специфічний імунітет, який пригнічує розмноження вірусу. Імунітет проти вірусу починає формуватися відразу після щеплення, але найбільша ефективність щеплення досягається через 1,5 місяці. Щеплення від висипної віспи не входить в обов'язковий графік щеплень дітям. Бажано почати профілактику даної інфекції з 12 місяців. Якщо дитині з будь-яких причин не було зроблено щеплення проти висипної віспи, то між двома вакцинаціями повинна бути перерва не менше ніж 3 місяці.

Оперізуючий герпес (Герпес ZOSTER, Оперізуючий лишай)

У перехворілих на висипну віспу вірус Varicella – Zoster (VZV) зберігається роками в латентному стані у гангліях трійчастого нерва та чутливих гангліях спинальних нервів. Оскільки він є нейротропним, то в процесі перебігу висипної віспи VZV проникає з висипань на шкірі і слизових оболонок в кінцеві гілочки сенсорних нервів і по їх волокнах досягає сенсорних гангліїв, де зберігаючись у латентному стані, персистує. Реактивація вірусу характеризується ураженням шкіри і нервової тканини (задніх корінців спинного мозку і гангліїв периферичних нервів) з появою згрупованих бульбашкових висипок та невралгіями в певних шкірних

сегментах, що інervуються чутливими гілочками нерву. Провокуючими чинниками реактивації можуть бути переохолодження, різні стреси, гострі інфекційні хвороби, а також імунодефіцитні стани на тлі ВІЛ-інфекції, злоякісних новоутворень, після трансплантації органів та при застосуванні імуносупресивної терапії.

Шифр по Міжнародній класифікації хвороб (МКБ- 10):

У 02.0 - Оперізувальний лишай з енцефалітом

У 02.1 - Оперізувальний лишай з менінгітом

У 02.2 - Оперізувальний лишай з іншими ускладненнями нервової системи:

- гангліоніт вузла коліна лицьового нерва
- поліневропатія
- невралгія трійчастого нерва

У 02.3 - Оперізувальний лишай з очними ускладненнями:

- блефарит
- кон'юнктивіт
- іридоцикліт
- ірит
- кератит
- кератокон'юнктивіт
- склерит

У 02.7 - Диссемінований оперізувальний лишай

У 02.8 - Оперізувальний лишай з іншими ускладненнями

У 02.9 - Оперізувальний лишай без ускладнень

Основні клінічні симптоми. Оперізувальний герпес (ОГ) характеризується гострим початком з підвищенням температури тіла, симптомів інтоксикації, появою парастезій та болю (під час нестерпного-«колючого», палючого) по ходу уражених чутливих нервів. Через 1-2 дні розвивається ущільнення і почервоніння шкіри, з'являються рясні, згруповані червоні папули по ходу уражених нервів, які трансформуються у везикули (бульбашки) розміром 2 – 5 мм з прозорим, а в подальшому - мутним вмістом. Іноді вони можуть зливатися. Бульбашки поступово підсихають, утворюються кірочки. Увесь цикл змін займає 7-10-14 днів. Кірочки зникають до кінця 3-го або 4-го тижня захворювання. Лущення шкіри, гіпо- або гіперпігментація ще деякий час можуть зберігатися. Якщо період появи нових везикул триває більше 1 тижня, це може

свідчити про наявність у пацієнта імунodefіциту. Особливiстю висипки при ОГ є одностороння її локалізація з розташуванням елементів висипу з одного боку і обмеження зоною іннервації одного сенсорного ганглія. Найчастіше вражаються області іннервації трійчастого нерва, особливо очна гілка, а також шкіра тулуба Т3 - L2 сегментів, рідко висип з'являється на шкірі дистальних відділів кінцівок.

Ураження нервової системи може бути як первинним, так і наслідком (продовженням гангліошкірних форм), характеризується клінічними проявами серозного менінгіту, енцефаліту з тяжким перебігом та високою летальністю. Ураження очної гілки трійчастого нерва супроводжується висипкою на шкірі від рівня ока до тім'яної області, різко уриваючись по серединній лінії лоба; назоциліарної гілки – (інервація ока, кінчика і бічних частин носа), призводить до проникнення вірусу в структури органу зору з наступним розвитком ускладнень. Ураження другої і третьої гілок трійчастого нерва, а також інших черепномозкових нервів обумовлює появу висипки на слизовій оболонці порожнини рота, глотки, гортані та шкірі вušних раковин і зовнішнього слухового проходу.

Гангліолит колінчастого ганглія проявляється синдромом Ханта - це параліч лицьового нерва внаслідок ураження сенсорних і моторних його ділянок, що супроводжується вестибуло-кохлеарними порушеннями. Висипка локалізується області розподілу його периферичних нервів на слизових оболонках і на шкірі: везикули локалізуються на барабанній перетинці, зовнішньому слуховому отворі вušної раковини, зовнішньому вусі і на бічних поверхнях язика при цьому відмічається одностороння втрата смаку на 2/3 задній частині язика.

Висипання ОГ можуть розташовуватися в області куприка. При цьому розвивається картина нейрогенного сечового міхура з порушеннями сечовипускання і затримкою сечі.

Диссеміновані (генералізовані) форми ОГ з появою рясних елементів висипки на усіх ділянках шкіри реєструються вкрай рідко. Генералізована ОГ форма характеризується появою висипки на всій шкірі разом з висипкою по ходу нервового ствола. Повторного прояву інфекції у вигляді генералізованих

висипань, як правило, не спостерігається, за виключенням імунodefіциту (у тому числі, при ВІЛ-інфекції) шкірні прояви можуть з'являтися далеко від ураженого дерматома, як прояв диссемінації. Вірогідність появи і ступінь виразності диссемінації висипки на шкірі пропорційні віку.

При геморагічній формі ОГ бульбашкові висипання мають кров'яний вміст, інколи до запального процесу залучається дерма, кірочки набувають темно-коричневого кольору. В деяких випадках дно бульбашок може некротизуватися і розвивається гангренозна форма оперізуючого герпесу, що обумовлює формування рубців.

ОГ у дітей реєструється рідко. Провокуючими факторами його розвитку є вітряна віспа у матері під час вагітності, або перенесена вітряна віспа протягом першого року життя. Слід зазначити, що ОГ у дітей перебігає значно легше у порівнянні з дорослими, з помірним загально інфекційним та больовим синдромами і коротшою тривалістю хвороби, а такі ускладнення як постгерпетична невралгія для дитячого віку взагалі не характерні.

Оперізувальний герпес у хворих ВІЛ-інфекцією.

Ризик виникнення ОГ у хворих ВІЛ-інфекцією дуже високий і характеризується повторними рецидивами, тривалішим перебігом з розвитком додаткових симптомів за рахунок залучення рухових нервів, можливий розвиток тяжких гангренозних та дисемінованих форм з залученням до патологічного процесу внутрішніх органів (легенів, печінки, головного мозку).

Діагностика базується на характерних клінічних проявах. Лабораторно застосовують ІФА, РІФ, а також виявлення нуклеїнових кислот VZV методом ПЛР.

Диференційна діагностика зазвичай не викликає утруднень. Процес найчастіше односторонній. ОГ диференціюють з зостериформним варіантом простого герпесу, фотодерматитом, бульбашковими дерматозами (герпетиформним дерматитом Дюринга, контактним дерматитом, як наслідок укусів комах, бульозним пемфігоїдом, пузирчаткою.

Принципи лікування такі ж, як і при вітряній віспі. До схеми терапії ОГ додають анальгетики (нестероїдні протизапальні

препарати), місцеве застосування протівірусних мазей (мазь ацикловір, пенцикловира), призначається імуномодуюча терапія. При ураженні очей показана консультація офтальмолога, при розвитку ускладнень, пов'язаних з ураженням нервової системи необхідне госпіталізація у відділення нейроінфекцій.

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ)

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВ) – це широко розповсюджене інфекційне антропонозне захворювання, яке викликається герпесвірусом людини 5-го типу (цитомегаловірусом). Характеризується широким спектром клініко-патогенетичних варіантів перебігу з пожиттєвою, переважно безсимптомною, персистенцією збудника в інфікованому організмі.

Етіологія. Збудник ЦМВ-інфекції – цитомегаловірус (ЦМВ, CMV) є одним з патогенних для людини герпесвірусів. ЦМВ – це ДНК-вмісний вірус, діаметром 120-140 нм. Нуклеокапсид вірусу оточений ліпопротеїновою оболонкою, яка має зовнішні виступи. ДНК вірусу кодує утворення 230 різних протеїнів та ферментів, одним з яких є ДНК-полімераза, яка бере участь у реплікації вірусу. Функції більшості інших протеїнів ще не достатньо вивчені.

Виділяють 2 серотипи і багато штамів ЦМВ, між якими є певні антигенні відмінності. В клітини органів-мішенів ЦМВ проникає шляхом ендоцитозу за допомогою глікопротеїнів зовнішньої оболонки. Вірусна ДНК вмонтовується в ДНК клітини-мішені, де може тривалий час залишатися в неактивному стані, або ж починає інтенсивно реплікуватися. ЦМВ викликають загибель уражених клітин, однак цитопатичний ефект розвивається досить повільно.

Епідеміологія. Джерелом ЦМВ-інфекції є людина – хвора чи вірусоносії. У хворих ЦМВ виявляється в сечі, випорожненнях, слині, крові, лікворі, молоці матері та інших біологічних рідинах.

Передача ЦМВ відбувається різними шляхами: контактним, повітряно-крапельним, вертикальним, статевим, контактнo-побутовим, аліментарним, гемотрансфузійним та трансплантаційним. Тісні побутові контакти (через предмети

догляду, іграшки, посуд тощо) зумовлюють першу хвилю захворюваності на ЦМВ-інфекцію у дітей віком до 3-х років. Друга хвиля захворюваності, яка спостерігається в період статевого дозрівання, пов'язана з контактним (при поцілунках) та статевим шляхами інфікування. Від матері до дитини ЦМВ може передаватися антенатально (трансплацентарно та через інфіковані навколоплідні води), інтранатально (у пологах) і постнатально (через молоко матері). Ризик зараження плоду у залежить від часу інфікування матері. Вертикальна передача вірусу відбувається, як правило, за первинного інфікування жінки під час вагітності незалежно від форми перебігу інфекційного процесу (маніфестного чи латентного). Ризик зараження плоду у випадку первинного інфікування вагітної становить 60%. Під час "хронічної" ЦМВ-латенції та рецидивів ЦМВ-хвороби, вертикальна передача вірусу вважається неможливою, оскільки материнські антицитомегаловірусні імуноглобуліни класу G захищають плід від зараження. Однак, ці імуноглобуліни не вберігають плід від інфікування у випадку зараження вагітної іншим серотипом вірусу.

Патогенез. Проника ЦМВ в організм людини частіше через слизові оболонки респіраторного тракту та травмовану шкіру. В місці проникнення відбувається локальне розмноження вірусу, яке не супроводжується місцевою запальною реакцією, після чого він потрапляє в кров і з нею розноситься до органів-мішенів. Потрапивши в кров, ЦМВ також проникає у лімфоцити та моноцити, де тривало зберігаються, не розмножуючись. Реплікація ЦМВ відбувається в клітинах органів-мішенів викликаючи їх трансформацію. тощо). Мішенню ЦМВ може бути будь-яка клітина організму людини, однак найчастіше уражаються епітеліальні клітини слинних залоз, каналців нирок, бронхів, жовчних проток, вивідних проток підшлункової залози; інколи – секреторні клітини наднирників, щитоподібної залози, гіпофіза, печінки.

Клініка. ЦМВ-інфекції властивий переважно латентний перебіг. Співвідношення між маніфестними й безсимптомними формами становить 1:10. Відсутність клінічної симптоматики під час первинного інфікування та впродовж усього часу персистенції вірусу в організмі вказує на первинно-латентну форму ЦМВ-інфекції. За цієї форми перебігу інфекційного

процесу доцільно виділяти гостру (до 6-ти місяців з моменту інфікування) і хронічну (через 6 місяців і більше з моменту інфікування) фази. За первинного інфікування ЦМВ дітей клінічна симптоматика спостерігається у 5%. Як правило, виникає гострий локалізований процес (ЦМВ-хвороба) з грипоподібною симптоматикою чи розвитком мононуклеозного синдрому. Тривалість інкубаційного періоду достовірно не встановлено, він може коливатися в межах від 1 до 12 тижнів. Хвороба починається поступово з загальних проявів інтоксикації. Потім явища інтоксикації зростають, лихоманка сягає фебрильних цифр (38-40°C), з'являється помірний біль у горлі, пальпуються збільшені підщелепні лімфовузли. Досить часто єдиними ознаками хвороби є незначна інтоксикація та періодична лихоманка. У частини осіб, інфікованих ЦМВ, ізольовано чи в поєднанні з вищеописаною симптоматикою виявляються клінічні ознаки ураження окремих органів. Прояви інтоксикації, лихоманка та симптоми ураження окремих органів утримуються впродовж 2-4 тижнів, після чого активність інфекційного процесу згасає і він набуває латентного перебігу. Безсимптомна персистенція вірусу у осіб, в анамнезі яких виявляється клініка раніше перенесеної хвороби, викликаной ЦМВ, класифікується як вторинно-латентна форма ЦМВ-інфекції. Маніфестація інфекційного процесу в осіб із вторинно-латентною формою ЦМВ-інфекції класифікується як рецидив хвороби. В більшості випадків перебіг рецидивів відбувається значно легше, ніж гострий процес. Найчастішим проявом рецидиву є сіалоаденіт.

Генералізована форма ЦМВ-інфекції виникає виключно в дітей із скомпрометованою імунною системою. Хвороба розпочинається з тривалої лихоманки, на фоні якої зростає загальне нездужання, зникає апетит, з'являється біль у суглобах та м'язах. Через деякий час приєднується симптоматика тотального ураження внутрішніх органів. Спостерігається клініка енцефаліту, тяжкої пневмонії, міокардиту, езофагіту, гепатиту, панкреатиту тощо. Виникає біль за грудиною із вживанням їжі, біль у животі, блювання, іноді з кров'ю, проноси, прогресивно знижується маса тіла. В таких хворих дітей сплутана свідомість, вони дезорієнтовані у

просторі та часі, швидко зростають дихальна та серцева недостатність.

Трансплацентарна передача ЦМВ на ранніх термінах гестації (1-й триместр), в період ембріогенезу призводить доглибоких дефектів розвитку органів, які є причиною нежиттєздатності плоду. Вагітність у більшості випадків завершується спонтанним викиднем чи внутрішньоматковою загибеллю плоду. Якщо плід виживає, то народжуються діти з тяжкими аномаліями розвитку легень, головного мозку (мікроцефалією, гідроцефалією, олігофренією), вадами серця, атрезією стравоходу, гіпоплазією тимуса, дефектами слуху, атрофією зорового нерва тощо. Більшість із зазначених дефектів розвитку несумісна з життям, і такі діти помирають відразу після народження, а ті, що виживають, залишаються глибокими інвалідами. Трансплацентарна передача ЦМВ у 3-му триместрі вагітності призводить до народження дітей з гострою генералізованою ЦМВ-інфекцією, найбільш характерними ознаками якої є геморагічна пурпура, гепатоспленомегалія та жовтяниця. Спостерігається тотальне ураження органів, наслідком чого є смерть дитини в перші дні чи місяці життя або ж її інвалідизація. Можливий і доброякісний перебіг вродженої ЦМВ-інфекції, яка завершується клінічним видужанням дитини. Також можливе народження дитини без явних ознак хвороби, однак такі діти відстають у психічному та фізичному розвитку, а маніфестація хвороби у них відбувається через місяці, а то і роки після народження. Лише інколи у дітей, інфікованих у пологах чи в ранньому післяпологовому періоді, виникають генералізовані форми ЦМВ-інфекції.

Диференційна діагностика. ЦМВ-інфекцію слід диференціювати з великою кількістю інфекційних захворювань таких як, гострий локалізований процес з гриппоподібною симптоматикою або розвитком мононуклеозоподібного синдрому, також диференціюють з гострими респіраторними захворюваннями та мононуклеозом (Епштейна-Барр). За ізольованого ураження внутрішніх органів дифдіагностику проводять із захворюваннями цих органів іншої етіології. Тотальне ураження внутрішніх органів диференціюють із сепсисом, а ураження ЦНС – із менінгітами та

менінгоенцефалітами, викликаними бактеріями та іншими збудниками, та з групою TORCH інфекцій.

Герпесвірус 6-го типу (HHV-6)

Згідно з міжнародною класифікацією, HHV-6 є ДНК-вірусом підродини Betaherpesvirinae роду Roseolovirus, має два серологічних підтипу, 6А і 6В. Людський герпесвірус 6-го типу (HHV-6) недавно був включений до списку відомих патогенів людини і є претендентом на збудник таких захворювань, як розсіяний склероз, енцефаліт, лихоманка у дітей з судорожним синдромом, інфекційний мононуклеоз, "Раптова висип". Є дані про те, що ВГЧ-6 є кофактором СНІДу, деяких форм раку шийки матки і назофарінгіального раку. Була вивчена роль ВГЧ-6 як етіологічного агента фебрильних судом у дітей. За даними зарубіжних авторів, частка судом, викликаних ВГЧ-6, становить 20-40%.

Етіологія. ВГЧ-6 вперше був виявлений в 1986 р у дорослих хворих з лімфоретікулярними захворюваннями і заражених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Через два роки К. Yamanishi і співавт. ізолювали той же вірус з крові чотирьох немовлят з вродженою розеолю. Незважаючи на ту обставину, що цей «новий» вірус був знайдений спочатку в В-лімфоцитах імунокомпроментованих дорослих хворих, згодом з'ясувалося, що він має початкову спорідненість до Т-лімфоцитів, і його оригінальна назва - людський В-лімфотропний вірус (HBLV) - було змінено на ВГЧ-6.

Епідеміологія. Перші клініко-епідеміологічні дослідження, проведені в 1986 р, виявили наявність цієї інфекції в зоні відпочинку в штаті Невада (США). Захворювання виражалося в гриппоподібної симптоматиці з підвищенням температури, нічним потом, збільшенням лімфатичних вузлів, рядом психологічних симптомів (втома, депресія). Захворювання отримало назву «синдром хронічної втоми». При цьому у 75 % хворих виявлялися антитіла до ВГЧ-6. Рік по тому перший хворий з клінічно подібним захворюванням і антитілами до ВГЧ-6 в крові був зареєстрований в Німеччині. Надалі ця інфекція була виявлена в Європі (Великобританія, Швеція) та Африці. При цьому різні дослідники повідомили про виділення ВГЧ-6 з клітин крові не тільки від осіб з різними

лімфопроліферативними, гематологічними захворюваннями, інфікованих HTLV-1, ВІЛ-1 і ВІЛ-2, хворих СНІД, а й від здорових дорослих. Серологічні дослідження показали розповсюдженість випадків ВГЧ-6-інфекції, її виявляли в усіх країнах, де проводили дослідження.

Інфікування відбувається зазвичай на першому або другому році життя, і відповідно близько 95% дорослих мають антитіла до ВГЧ-6. У США, Японії встановлено, що придбана ВГЧ-6-інфекція зустрічається переважно у немовлят 6-18 місяців життя. Майже всі діти інфікуються віком до трьох років і зберігають імунітет на все життя. Найбільш показовим є те, що інфекція ВГЧ-6, придбана в дитячому віці, призводить до високої частоти серопозитивності у дорослих. Виявлено, що у 80 % здорових донорів, у 65 % ВІЛ-інфікованих і 73 % онкологічних хворих виявляються антитіла до ВГЧ-6. При народженні більшість дітей серопозитивні за рахунок материнських антитіл, титр яких знижується до 5 міс. Однак до кінця першого року життя відсоток серопозитивних малюків виявляється таким же, як серед старших дітей і дорослих. Висока частота виявлення антитіл і ранній вік інфікування вказують на присутність вірусу в найближчому оточенні.

Діаметр віріона ВГЧ-6 дорівнює 160-200 нм, містить 162 капсомеров, має суперкапсідную ліпідосодержащих оболонку. Геном представлений двунитчатою ДНК. Рестрикційний аналіз ДНК ВГЧ-6 встановив варіабельність генома різних ізолятів вірусу. При порівнянні первинної структури геномів ВГЧ-6 і цитомегаловірусу (ЦМВ) було виявлено їх певну подібність. Ступінь гомології між ВГЧ-6 і ЦМВ була більшою, ніж між ВГЧ-6 і іншими герпесвірусами, що свідчить про тісний зв'язок геномів цих двох вірусів. Очевидно, саме цим ступенем гомології можна пояснити найбільшу здатність до співіснування ВГЧ-6 і ЦМВ. Дослідження ізолятів ВГЧ-6 від людей з різною патологією показали, що вони належать двом варіантам: А чи В (ВГЧ-6А і ВГЧ-6В). Варіанти різняться між собою по клітинному тропізму *in vitro*, ендонуклеазному профілю, нуклеотидної послідовності, реактивності з моноклональними антитілами, сероепідеміології і причетності до різних захворювань. Інфекція, індукована ВГЧ-6А, спостерігається рідше, і роль даного варіанту вірусу в патології людини недостатньо ясна.

Імовірно, штами ВГЧ-6А є нейровірулентність, тоді як ВГЧ-6В є основним етіопатогеном раптової екзантеми (*Exantema subitum*), він частіше виділяється у пацієнтів з лімфопроліферативними і імуносупресивні захворюваннями. Реплікація *in vitro*. ВГЧ-6 селективно тропен до CD4+ Т-клітин, але також здатний вражати Т-клітини з детермінантами CD3+, CD5+, CD7+, CD8+. Вірус реплікується в багатьох клітинних первинних і перещеплюваних культурах різного походження: Т-лімфоцитах, моноцитарно-макрофагальних, мегакаріоцитів, гліальних клітинах, клітинах тимуса, в свіжовиділених лімфоцитах людини. Ростовий цикл вірусу триває 4-5 днів. Оболонковий віріон ідентифікували методом електронної мікроскопії на 5-й день після інфікування в цитоплазмі клітин і позаклітинно; вірусну ДНК і нуклеокапсид - на 3-й день. Інфіковані ВГЧ-6 клітки на 5-й день утворювали синцитії з ядерними і цитоплазматичними включеннями, відзначалися «балонотворення» - великі клітини, репродукція вірусу супроводжувалася деструкцією і лізисом клітин. На 5-10 день майже 90% всіх клітин були вражені вірусом.

Виділення ВГЧ-6, визначення вірусних білків і ДНК в зразках слини і мокротиння вказують на те, що вірус знаходиться в організмі людини в слинних залозах, а експерименти *in vitro* показали, що він в латентній фазі зберігається в моноцитах/макрофагах. У природних умовах основним шляхом передачі вірусу є повітряно-крапельний. Не виключений вертикальний шлях зараження: антигени вірусу виявлені в абортівному матеріалі при спонтанних абортах. Не виключається статевий шлях передачі вірусу і перинатальна інфекція. Тривала репродукція при гострій інфекції і персистенція ВГЧ-6 в клітинах крові зовні здорових людей, включаючи донорів, є серйозним фактором ризику передачі вірусу при переливанні крові та її компонентів, трансплантації органів і тканин. Експериментальні дослідження, проведені вченими, свідчать про те, що ВГЧ-6 латентно інфікує моноцити і макрофаги різних тканин, а також стовбурові клітини кісткового мозку, з яких згодом відбувається його реактивація. Імунітет. У новонароджених, при наявності материнських антитіл, може існувати відносний захист проти ВГЧ-6. Первинна інфекція відрізняється віремією, яка стимулює продукцію

нейтралізують антитіл, що призводить до припинення віремії. Специфічні антитіла IgM з'являються протягом перших п'яти днів від початку клінічних симптомів, в наступні 1-2 місяці IgM знижуються і в подальшому не визначаються. Специфічні IgM можуть бути присутніми при реактивації інфекції і в невеликій кількості у здорових людей. Специфічні IgG підвищуються протягом другого і третього тижня, при цьому зростає їх авідність. IgG до ВГЧ-6 персистирують все життя, але в більш низьких кількостях, ніж в ранньому дитинстві. Рівні антитіл можуть коливатися після перенесеної первинної інфекції, можливо, в результаті реактивації латентного вірусу.

Клітинний імунітет є важливим у контролі первинної інфекції ВГЧ-6 і згодом в підтримці латентного стану. Реактивація ВГЧ-6 у імунокомпрометованих хворих підтверджує важливість клітинного імунітету. Гостра стадія первинної інфекції пов'язана зі збільшеною активністю натуральних кілерів, можливо, через інтерлейкін ІЛ-15 і індукцію інтерферону альфа (ІФН- α). У роботі по вивченню ВГЧ-6 в умовах *in vitro* відзначалося зниження реплікації вірусу під впливом екзогенного ІФН. Виявлено, що ВГЧ-6 індукує ІЛ-1 β і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), і це свідчить про те, що ВГЧ-6 може модулювати імунну відповідь при первинній інфекції і реактивації за допомогою стимуляції продукції цитокінів.

Після первинної інфекції зберігається персистенція вірусу в латентному стані або у вигляді хронічної інфекції з продукцією вірусу. Компоненти імунної відповіді, важливі в контролі хронічної інфекції, невідомі. ВГЧ-6 ДНК часто виявляється після первинної інфекції в моноядерних клітинах периферичної крові і секретах здорових людей, але головне місце розташування латентної інфекції ВГЧ-6 невідомо.

Клінічна симптоматика. Клінічно герпес 6-го типу характеризується поліморфізмом і може проявлятися під різними масками. Так, до захворювань, асоційованих з первинною гострою ВГЧ-6-інфекцією, відносяться: синдром хронічної втоми (міалгічеській енцефаломієліт) - значення ВГЧ-6 у виникненні даного синдрому обговорюється різними авторами, однак докази, які наводяться на підтвердження цієї гіпотези, неоднозначні; раптова екзантема у новонароджених і

більш старших дітей (*roseola infantum exanthema subitum*); судоми з фебрильною провокацією; інфекційний мононуклеоз у підлітків і дорослих, не пов'язаний з ВЕБ-інфекцією; гістіоцитарний некротичний лімфаденіт, деякі захворювання ЦНС, зокрема енцефаліт, асоційований з ВГЧ-6, і ін. Виділяють також захворювання, асоційовані з персистентною ВГЧ-6-інфекцією, до яких відносяться: лімфопроліферативні (імунодефіцит, лімфаденопатія, поліклональна лімфопроліферація); злоякісні лімфоми (неходжкінська лімфома, периферична Т-клітинна лейкемія, В-клітинна лімфома, дерматопатическая лімфаденопатія, хвороба Ходжкіна, синусоїдальна В-клітинна лімфома, плеоморфна Т-клітинна лімфома).

Раптова екзантема - це найхарактерніша маніфестація первинної інфекції ВГЧ-6, вона є, як вважають більшість дослідників, головним проявом первинної ВГЧ-6-інфекції. Раптова екзантема характеризується початковими проявами у вигляді високої лихоманки, інтоксикаційного синдрому, лімфаденопатії зі збільшенням шийних і потиличних лімфовузлів, ін'єкцією в зіві, іноді енантема у вигляді дрібної макулопапулезної висипу на м'якому небі і язичку (плями Nagayama's), гіперемією і набряком кон'юнктиви повік; барабанні перетинки часто гіперемійовані. Висип з'являється при зниженні температури. Іноді висип спостерігається перед тим, як знижується лихоманка, іноді після того, як протягом дня у дитини була відсутня температура. Висипання розеолезного, макулезного або макулопапулезного характеру, рожевого забарвлення, до 2-3 мм в діаметрі, вони бліднуть при натисканні, рідко зливаються, не супроводжуються сверблячкою. Висипання зазвичай відразу з'являються на тулубі з подальшим поширенням на шию, обличчя, верхні і нижні кінцівки, в деяких випадках вони розташовані переважно на тулубі, шиї і обличчі. Тривалість висипань - від декількох годин до 1-3 днів, зникають безслідно. Іноді відзначається екзантема у вигляді еритеми.

Неврологічними ускладненнями ВГЧ-6, крім фебрильних судом, є нейроінфекції (менінгіт, енцефаліт), можливий розвиток епілепсії, проте дана тема є до кінця не вивченою. Причинами фебрильних судом може бути як пряма шкідлива

дія на ЦНС, так і опосередковане – за рахунок активації IL-8 в лікворі. Разом з тим в проведених дослідженнях з виявлення ВГЧ-6 в спинномозковій рідині у дітей визначення ДНК цих вірусів в лікворі було дуже низьким, або кількість ВГЧ-6 було вкрай малим.

Деякі вчені припускають ВГЧ-6 як причину розвитку розсіяного склерозу, синдрому поліорганної недостатності, рожевого лишаю, гепатиту, вірусного гемофагоцитоза, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, синдрому надмірної чутливості до лікарських препаратів, особливо антибактеріальних.

Інфекція, спричинена герпесвірусом 7-го типу

Вірус герпесу людини 7 типа або герпесвірус людини тип 7 (ВГЛ-7, англ. Human betaherpesvirus 7-HHV-7) уперше був ідентифікований у клітинах дорослої здорової людини в 1990 році ізраїльськими вірусологами на чолі з Н.Френкель, які виявили при роботі з активованими Т-клітинами незвичайний цитопатичний ефект.

Етіологія. ВГЛ-7 вид вірусів із сімейства герпесвірусів, здатний інфікувати людину. Вірус відноситься до підроду betaherpesvirus, поряд з ВГЧ-6 і цитомегаловірусом. ВГЧ-7 часто діє спільно з ВГЧ-6, разом вони відносяться до роду Roseolovirus. Вперше вірус був ізольований в 1990 році з CD4+ Т-лімфоцитів периферичної крові. У 2016 році був перейменований для відображення підроду, до якого відноситься.

ВГЛ-7 спричинює поширену інфекцію дитячого віку, яка проявляється у більш старших дітей, частіше в 6-10 років (75 % населення). Його виділяють у слині 95 % дорослих, що вказує на високий рівень інфікованості населення і схильність цього вірусу до персистенції.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина. Поширеність інфекції і шляхи її передачі невідомі. Ймовірно вірус потрапляє в організм повітряно-краплинним шляхом через слину інфікованої людини, тому характерна внутрішньосімейна передача вірусу. Крім того, оскільки вірус виявляється в грудному молоці, можлива його передача і при грудному вигодовуванні. З іншого боку, грудне вигодовування

вважається протективним чинником, що й обумовлює більш пізній розвиток первинної ВГЛ-7 інфекції в порівнянні з ВГЛ-6. На відміну від ВГЛ-6, ВГЛ-7 не викликає внутрішньоутробної інфекції. Інкубаційний період точно не відомий, але за аналогією з ВГЛ-6 можна припустити, що він становить від 7 до 15 днів. Можливе попадання вірусу і під час переливання крові і її компонентів та при трансплантаціях органів.

Патогенез. Як і все розеоловіруси, ВГЛ-7 надає виражену ушкоджувальну дію на клітини організму — виключення синтезу ДНК господаря, посилення продукції білка і цитопатичну дію, що виражається в утворенні синцитія і балонізації Т-лімфоцитів. ВГЛ-7 може індукувати апоптоз. Вірусна інфекція супроводжується посиленою продукцією широкого спектру цитокінів і хемокинів, включаючи α -інтерферон, γ -інтерферон, інтерлейкин (IL), RANTES і TNF, і зниженням продукції IL-2. Окрім того, спостерігається зниження експресії HLA і р2-мікроглобуліна, що може мати значення в реалізації механізму вислизання вірусу від імунної відповіді і сприяти персистенції ВГЛ-7. ВГЛ-7 може викликати реактивацію ВГЛ-6, що в клінічному плані інколи утрудняє інтерпретацію етіології захворювання.

Як і ВГЛ-6, ВГЛ-7 може знаходитися в латентному стані, що підтверджується його виділенням лише з активованих (антигеном) Т-лімфоцитів. Проте на відміну від ВГЛ-6, можливість вбудовування його в хромосомний апарат людини в літературі не згадується. ВГЛ-7 є присутнім в основному в CD4⁺ Т-клітинах, проте тільки в певних їх типах. Щоб потрапити в Т-клітину, ВГЛ-7, на відміну від ВГЛ-6, задіює CD4, і, можливо, інші глікопротеїни поверхні клітини. Приблизно через тиждень після інфікування ВГЛ-7, вірус починає пригнічувати транскрипцію CD4. Оскільки ВІЛ також використовує CD4 як рецептор, інфекція ВГЛ-7 може впливати на перебіг ВІЛ-інфекції, проте конкретні ефекти такого впливу доки неясні. ВГЛ-7 може мати також інші ефекти на клітини. Серед них синцитій, випадковий апоптоз, підтримка латентної інфекції і вплив на рівень певних цитокінів.

Клініка. Значення ВГЛ-7 в патології мало вивчене. Його асоціюють з лімфопроліферативними захворюваннями, синдромом хронічної втоми (СХВ) і імунodefіциту. Найбільш

цікавими є можливі прояви реактивації цього вірусу, котра зазвичай поєднується з активацією інших *beta*herpesvirus (ВГЛ-6, ЦМВ). Значна кількість авторів стверджують що ВГЛ-7 може бути кофактором захворювань, але часто він, імовірно, не більш ніж «безвинний свідок», його наявність – результат високої частоти персистенції та особливостей виділення.

Основними формами первинної інфекції у дітей є раптова екзантема (РЕ) та лихоманка без висипки. У класифікації МКБ-10 РЕ займає місце в класі I «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби», блок B00-B09, код B08.2 поряд з іншими вірусними інфекціями, такими як кір, краснуха, парвовірусна інфекція та ін. Клінічні прояви РЕ та лихоманки без висипки подібні до проявів, обумовлених ВГЛ-6, але частіше проявляються у більш широкому віковому діапазоні. За даними західної літератури, тільки 10 % РЕ викликається ВГЛ-7, в основному це захворювання викликається ВГЛ-6.

РЕ проявляється лихоманкою протягом 3 днів з наступним появою плямисто-папульозної висипки на голові і тулубі пацієнта, яка самостійно зникає протягом 2 днів. При об'єктивному обстеженні виявляються також гіперемія зіву і збільшення потиличних лімфовузлів. Лихоманка без висипу характеризується лише гіперемією зіву і збільшенням потиличних лімфовузлів.

Частими неврологічними ускладненнями ВГЛ-7 інфекції є фебрильні судоми, які зустрічаються частіше, ніж при ВГЛ-6-інфекції. Серед других проявів ВГЛ-7 інфекції виділяють мононуклеозоподібний синдром, що можливо пов'язано з активацією даним вірусом ВЕБ. В літературі описані випадки гепатиту, менінгоенцефалиту, хвороби Кікучі—Фуїмота. Обговорюється участь ВГЛ-7 в розвитку проявів рожевого та плоского лишая.

ВГЛ-7 вважається вірогідною причиною синдрому хронічної втоми (СХВ). Частіше цей вірус співіснує з ВГЛ-6. Як самостійне захворювання СХВ вперше був виділений в 1988 р. центром по контролю захворювань (The Centers for Disease CONTROL—CDC, Атланта, США). Приводом для цього послужило раптове збільшення в штаті Невада в 1984 р. числа хворих, що скаржилися на постійну втому, яка супроводжувалася рядом соматичних і психологічних

симптомів при відсутності видимої причини захворювання. Подібні спалахи захворювання спостерігалися і раніше: в Лос-Анджелесі в 1934 р., в Ісландії в 1948 р., в Лондоні в 1955 р., у Флориді в 1956 р. До великих (обов'язкових) діагностичних критеріїв відносять ті, що спостерігаються на протязі не менш ніж 6 міс. у раніш здорових людей. Це постійна втома і зниження працездатності на 50 % і більш. Іншим обов'язковим критерієм є відсутність захворювань або інших причин, які можуть викликати такий стан.

Малі критерії можна об'єднати в декілька груп. Перша з них включає симптоми, що відображають наявність хронічного інфекційного процесу: субфебрильна температура тіла, хронічний фарингіт, збільшення лімфатичних вузлів (шийних, потиличних, пахових), м'язові і суглобові болі. Друга група — психічні і психологічні проблеми: порушення сну (гіпо- або гіперсомнія), зниження пам'яті, підвищена дратівливість, зниження інтелекту, неможливість концентрації уваги, депресія і т. п.). Третю групу склали симптоми вегетативно-ендокринної дисфункції: швидка зміна маси тіла, порушення функції ШКТ, зниження апетиту, аритмія, дизурія, швидка фізична стомлюваність з подальшою тривалою (більше 24 год.) втомою і ін. Четверта група об'єднує симптоми алергії і підвищеної чутливості до лікарських препаратів, інсоляції, алкоголю і деяким іншим чинникам.

Згідно з діагностичними критеріями 1994 р., діагноз синдрому хронічної втоми вважається достовірним, якщо у хворого виявлено два обов'язкові критерії і чотири ознаки з приведених нижче восьми додаткових (які також спостерігаються не менше 6 мес): порушення пам'яті або концентрації уваги; фарингіт; збільшені шийні лімфатичні вузли; м'язові болі; поліартралгії; незвичайний, новий для хворого головний біль; порушення сну; нездужання після фізичної напруги.

Ускладнення до кінця не вивчені.

Лабораторна діагностика. Верифікація діагнозу ВГЧ-7-інфекції здійснюється лише при позитивних результатах лабораторних досліджень. Використовуються вірусологічні культуральні і серологічні методи (ІФА, ELISA), якісна і кількісна ПЦР. Виділення вірусу з плазми крові підтверджує його роль в

розвитку патологічного стану. Також матеріалом для досліджень можуть служити ліквор, зразки тканин, отримані при біопсії.

Диференціальна діагностика: захворювання, що протікають з висипом, септичні стани, алергічні висипання, енцефаліт, мієліт різної етіології.

Показання до обстеження на ВГЛ-7: пятнисто–папулезная висипка у поєднанні з лімфаденопатією після нетривалої лихоманки; збільшення периферичних лімфатичних вузлів; дослідження після контакту з хворим раптовою висипкою або іншою інфекцією, викликану ВГЧ-7 або з підозрінням на дані нозологічні форми; диференціальна діагностика екзантем; імунодефіцитні стани; хронічна втома і зниження працездатності більш ніж на 50 % з тривалістю близько 6 місяців за відсутності інших захворювань, що викликають аналогічні ознаки.

Інфекція, спричинена герпесвірусом 8-го типу

ВГЛ-8 (HHV-8, СКАГВ – асоційований із саркомою Капоші герпесвірус) часто зумовлює безсимптомну персистенцію, іноді спричиняє саркому Капоші (KS), рідше первинну лімфому порожнин тіла і деякі варіанти хвороби Кастлемана.

Саркома Капоші вперше була описана в 1872 р. дерматолог М. Капоші як агресивна пігментована ідіоматична саркома шкіри. Це багатоголищева злоякісна пухлина судинного походження з переважним ураженням шкірних покривів і залученням внутрішніх органів і лімфатичних вузлів. Виділяють чотири різні епідеміологічні форми KS: класична, африканська, ятрогенна і СНІД-асоційована. Вірусна теорія розвитку саркоми Капоші вперше була висунута в 1967 р. В. Maskinney, що вивчав її епідеміологію у жителів Африки. Надалі цю концепцію підтримали багато інших вчених, що передбачали причетність до цього захворювання вірусів групи Herpes: ВЕБ, ЦМВ в асоціації з ВПГ 1-го і 2-го імунотипу, також вірусу Т-клітинної лімфоми людини (HTLV). Новий етап в розумінні ролі вірусів в розвитку саркоми Капоші настав в 1994 р., коли Y. Chang і співавтори виявили в ПЦР присутність унікальної ДНК-послідовності в геномі кліток пухлини, виділених з біоптата вогнищ уражень шкіри хворого з

асоційованим для СНІДу типом саркоми Капоши. З врахуванням високої частоти виявлення ВГЛ-8 в клітинах пухлин, даних епідеміологічних досліджень (виявлення вірусу у хворих різними типами саркоми Капоши як у ендемічних, так і неендемічних регіонів), а також підтвердження трансформуючого потенціалу деяких його генів, цей вірус в даний час розглядається як найбільш вірогідний етіологічний чинник даного захворювання.

У 1954-1956 рр. американський вчений Б. Кастлеман описав гігантську гіперплазію лімфатичних вузлів, яку потім назвали хворобою Кастлемана. В 1995 р. було доведено, що первинну лімфому порожнин тіла також викликає ВГЛ-8.

Етіологія. ВГЛ-8 відносять до підродини *Gammaherpesvirinae*, роду *Rhadinovirus*. Поділяють три його варіанти: А, В і С - на підставі відмінностей в нуклеотидних послідовностях субсегментів геному. Варіант А пов'язують з класичної КС і зі СНІД-асоційованими ураженнями шкіри і внутрішніх органів, а В і С - з лімфопроліферативними захворюваннями (лімфоми, генералізованими лімфаденопатіями, хворобою Кастлемана).

Біологічними властивостями ВГЛ-8 є кодування білків, які контролюють ріст і проліферацію клітин та генетичне споріднення по відношенню до представників підродини радіновірусів, що володіють властивостями трансформації.

Епідеміологія. ВГЛ-8 інфекція - захворювання, що раніше рідко зустрічалось (0,06 на 100 тис. осіб), нині переросло в серйозну проблему охорони здоров'я у зв'язку зі збільшенням числа осіб з імунodefіцитом. Джерелом ВГЛ-8 інфекції є людина. Серед шляхів зараження превалює контактний (статевий шлях та через слину). Статевий шлях підтверджується виявленням ВГЛ-8 в спермі. Вірус у великих кількостях зустрічається в слині, а також на слизовій ротовій порожнині і може передаватися при поцілунках. Можливе зараження через кров і тканини організму: зараження відбувається при внутрішньовенному вживанні наркотиків або пересадці органів і тканин. Зокрема, у 13 % пацієнтів з пересадкою нирок, інфікованих ВГЛ-8, розвивається саркома Капоши. Доведений вертикальний шлях: від матері до дитини, але ризик такої передачі вкрай низький. З 89 обстежених

матерів з ВГЛ-8 типу, передача сталася тільки в двох випадках. Зараження дитини може відбуватися під час пологів. Шкідливого впливу вірусу на плід на цей час не виявлено.

Доведено, що для людей з нормальним імунітетом ВГЛ-8 небезпеки не представляє. Негативна дія вірусу може проявитися тільки у разі стійкого зниження імунітету (імунодепресії), у хворих на СНІД або при тривалому лікуванні, що знижує імунітет (після пересадки органів і тканин, променевої терапії). За даними статистики, у 45 % людей з ВІЛ-інфекцією впродовж 10 років розвивалася саркома Капоши, у них розвиток даного захворювання спостерігається в 20 000 разів частіше, ніж в загальній популяції, і в 300 разів частіше, ніж серед хворих з іншими імунодефіцитами. У чоловіків-гомосексуалістів KS діагностують в 10-20 разів частіше, ніж у жінок. Виявлення KS у хворого ВІЛ-інфекцією служить основою для встановлення діагнозу СНІДУ. Вірус значно поширений в Північній Америці, Африці, особливо Центральній, і на території країн СНД. За даними американських вчених 1-3 % донорів інфіковані ВГЛ- 8. Серед ВІЛ- позитивних гомосексуалістів 30-50 % мають вірус герпесу 8 типу, а серед ВІЛ-негативних геїв - 15-20 %.

Патогенез захворювання мало вивчений. Відомо, що після первинної інфекції вірус зберігається в організмі в латентному стані, він має тропізм до В-лімфоцитів, здатний пригнічувати ендотеліальні клітини. Характерною ознакою його є наявність генів, схожих з генами клітки-господаря, ймовірно, придбаних «піратированням» в ході еволюції. Частина цих клітин бере участь в зниженні імунологічної реактивності організму до інфікованих клітин і модуляції патологічних процесів.

Клініка. Окремого коду для шифрування ВГЛ-8 інфекції не має. Можливе включення її до класу B33 – Інші вірусні хвороб, не класифіковані в інших рубриках.

Розділ II «Неоплазми» включає:

- блок C46 - Саркома Капоши
- C83.8 – Інші нефолікулярні лімфоми (а саме первинна лімфома порожнин тіла)
- B59.9 – Неуточнене збільшення лімфатичних вузлів (у тому числі хвороба Кастлемана)

Клінічні прояви первинної інфекції.

Первинна інфекція у здорових дітей рідко зустрічається в регіонах з низькою поширеністю ВГЛ-8 серед дорослих. Проявляється вона у вигляді гострого захворювання з лихоманкою, висипом макуло-папульозного характеру, фарингітом або перебігає безсимптомно.

Реактивація інфекції відбувається на тлі імуносупресії частіше розвитком KS. Значна кількість авторів асоціюють ВГЧ-8-інфекцію з множинною мієломою (multiple myeloma), саркоїдозом (шкірна Т-клітинна лімфома), базальною і сквамозно-клітинною карциномою. Є повідомлення про те, що ВГЧ-8 може викликати афебрильні захворювання, які супроводжуються лімфаденопатією, тромбоцитопенією, анемією, гепатитом у імунологічно скомпрометованих хворих.

KS відносять до проявів маніфестації ВГЧ-8-інфекції на тлі імуносупресії (на сам перед при ВІЛ-інфекції). Проявляється характерними змінами на шкірі або на слизовій оболонці ротової порожнини, а також внутрішніх органів. Виділяють 4 варіанти перебігу KS: класична KS, ендемічна KS, зумовлена трансплантацією та епідемічна KS, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією.

Класична KS клінічно проявляється:

- появою характерних судинних вузликів червоно-синього кольору на кистях, гомілкях, стопах та слизовій оболонці ротової порожнини;
- перетворенням висипу в круглі вузли або диски;
- трансформацією пухлинних вогнищ - ущільнення від 1 до 5см;
- зливанням вузлів один з одним, схильність до виразки;
- хворобливість бляшок, особливо при натисканні.

Також реєструються ураження легенів, жовчних шляхів та інших органів і систем. Зустрічається даний варіант перебігу частіше в Середземноморському та Східноєвропейському регіонах.

Ендемічна KS зустрічається переважно у молодих людей, які мешкають в Африці. Перебігає більш тяжким з глибоким ураженням шкіри нижніх кінцівок.

При KS, зумовленій трансплантацією, передача вірусу відбувається через трансплантат. Поширена в усьому світі, частота його значно зросла після початку застосування у цих хворих циклоспорину, який є інгібітором функцій Т-лімфоцитів.

Епідемічний варіант KS пов'язаний з ВІЛ-інфекцією. Судинні класичні вузлики виникають на будь-якій ділянці шкіри або слизової оболонки ротової порожнини, статевих органів або очей, рідше спостерігають появу відразу декількох вогнищ. При глибокому імунodefіциті можлива генералізація процесу з ураженням внутрішніх органів, ЦНС.

Диференційну діагностику необхідно проводити з бацилярним ангіоматозом та іншими захворюваннями, що протікають з шкірними поразками.

Окрім KS, ВГЛ-8 визиває первинну випітну лімфому - хворобу Кастлемана (ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів). Це рідкісне доброякісне лімфопроліферативне захворювання з тривалим безсимптомним перебігом, що асоціюється з широким спектром аутоімунних і онкологічних захворювань і ризиком розвитку неходжкинської лімфоми. Розвивається хвороба Кастлемана з В-лімфоцитів у плевральній або осередній порожнині. В її основі лежить порушення вироблення ІL-6, що призводить до формування ангіофолікулярної гіперплазії лімфовузлів (лімфоїдна гамартома).

Існує два основні види хвороби Кастлемана.

1. Уніцентрична хвороба Кастлемана. Це злокалізована форма хвороби вражає тільки один лімфатичний вузол.
2. Мультицентрична хвороба Кастлемана. Хвороба цього типу вражає множинні лімфатичні вузли і лімфатичні тканини, а також може завдати серйозного збитку імунній системі. Іноді вона супроводжує ВІЛ або СНІД.

У більшості людей уніцентрична хвороба Кастлемана перебігає безсимптомно. Найчастіше хвороба вражає лімфовузол в порожнині грудної клітини або в черевній порожнині. Основними симптомами хвороби при маніфестній її формі є: відчуття перепоовненості або здавленості в грудях або животі, яке може викликати проблеми з диханням або їжею, велике ущільнення під шкірою в області шиї, паху або пахвової западини, зниження маси тіла, кашель, анемія.

Мультицентрична хвороба Кастлемана проявляється наступними симптомами: підвищення температури тіла, нічна пітливість, втрата апетиту, нудота і блювота, зниження маси тіла, слабкість, втома. Периферичні лімфатичні вузли

збільшені, зазвичай, навколо шиї, ключиці, в пахвовій западині і в області паху. Відмічаються гепатолієнальний синдром, а також ушкодження нервів кистей або стоп, що призводить до оніміння і слабкості (периферична невропатія) в кінцівках.

Виділяють наступні види мультицентричної хвороби Кастлемана:

- мультицентрична хвороба Кастлемана без POEMS-синдрому (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes);
- мультицентрична хвороба Кастлемана з POEMS-синдромом з ураженням кісткової тканини (остеосклероз);
- мультицентрична хвороба Кастлемана з POEMS-синдромом без ураження кісткової тканини.

Середній вік людей з діагнозом уніцентричної хвороби Кастлемана складає 35 років. Мультицентричний варіант в основному зустрічається у людей у віці 50-60 років, частіше у чоловіків. Єдиний відомий чинник ризику хвороби Кастлемана - це ВІЛ/СНІД. Хворі з уніцентричним варіантом хвороби Кастлемана зазвичай видужують після видалення ураженого лімфатичного вузла, проте варто пам'ятати, що це захворювання підвищує ризик розвитку лімфоми.

Мультицентричний варіант хвороби Кастлемана може привести до розвитку небезпечних для життя ускладнень, таких як: інфекційні ускладнення, що призводять до розвитку поліорганної недостатності, онкологічні захворювання, такі як лімфоми або саркома Капоши. Прогноз при мультицентричній хворобі Кастлемана визначається характером перебігу захворювання. Наявність ВІЛ/СНІДУ погіршує прогноз. Дослідження також показують, при мультицентричному варіанті хвороби Кастлемана у хворих з POEMS-синдромом без ураження кісткової тканини прогноз може бути гірше, ніж у хворих з POEMS-синдромом з ураженням кісткової тканини.

Асоціюють ВГЛ-8-інфекцію з розвитком таких захворювань як множинна міелома, саркоїдоз, шкірна Т-клітинна лімфома, базальна і сквамозноклітинна карцинома.

Лабораторна діагностика проводиться за допомогою серологічних методів (ІФА, імуноблотинг), ПЛР. ДНК вірусу виявляють в мононуклеарах крові та тканині саркоми Капоши.

Лабораторна діагностика герпесвірусних інфекцій

Діагностика герпесвірусних інфекцій здійснюється за допомогою класичного вірусовиделення на чутливих клітинних культурах, імунофлюоресцентним і серологічним методами, використанням сучасних молекулярно-біологічних методів (ПЛР, ЛЦР, дот-гібридизація), що дозволяє діагностувати всю групу герпесвірусів, включаючи ВГЧ-6, ВГЛ -7 і ВГЛ-8 типи. Багато дослідників підкреслюють важливу роль одночасного використання декількох методів діагностики. В якості скринінгового методу рекомендується використовувати метод ПЛР, імуноферментний аналіз (ІФА) і реакцію імунофлюоресценції (РІФ), а як підтверджуючий - метод виділення герпесвірусів на чутливих клітинних культурах.

Вірусологічні методи є «золотим стандартом» у діагностиці герпесвірусної інфекції. Відмінною особливістю даного методу є висока ступінь достовірності отриманих результатів, а також висока чутливість (85-100 %) і специфічність (100 %), можливість отримання чистої культури збудника для його подальшого вивчення, зокрема випробування чутливості до антивірусних препаратів. Недоліком методу є тривалість проведення (від 2 до 5-14 днів). Крім того, він недоступний більшості медичних установ, так як культивування з використанням клітинних культур є процесом трудомістким, дорогим, а також вимагає високої кваліфікації персоналу. Чутливість методу залежить від часу, що пройшов з моменту забору матеріалу до посіву, від якості забору матеріалу, умов транспортування, від якості середовищ і реагентів.

При первинному зараженні герпесвірусними інфекціями на 5-7 день виробляються IgM, через 10-14 днів - низькоавідні IgG, потім поступово авідність IgG зростає і вони стають високоавідними (термін «авідності» означає ступінь спорідненості антитіл до антигенів і, відповідно, силу зв'язування антитіл з антигенами). IgM зникають через 1 місяць, низькоавідні IgG - через 1-3 місяці, а високоавідні IgG (пізні) циркулюють в крові довічно. Так як IgM виробляються зазвичай тільки при первинній інфекції, то і в лабораторній діагностиці вони є маркерами первинної герпесвірусної інфекції. Через низьку специфічність IgM вони можуть перехресно реагувати (з ревматоїдним фактором і ін.) і

викликати появу хибнопозитивних результатів. Для виключення помилки необхідно перевірити наявність низькоавідних IgG або повторити дослідження IgM через 2 тижні (при розвитку первинного процесу повинні знову виявитися IgM і з'явитися низькоавідні IgG). Якщо низькоавідні IgG не з'явилися, а IgM виявилися знову, то цей позитивний результат треба вважати помилковим. Найбільш специфічними маркерами первинної герпесвірусної інфекції є низькоавідні IgG. Вони ніколи не виробляються при повторному зараженні або рецидиві. Тест на авідність IgG дає інформацію про те, виявилися чи IgG і які виявилися IgG - низькоавідні або високоавідні. Низькоавідні IgG більш специфічні антитіла, ніж IgM, тому при використанні тесту на авідність IgG не виникає проблем з хибнопозитивними результатами.

Рецидиви герпесвірусної інфекції супроводжуються появою і наростанням титрів IgG до ранніх білків вірусів (завжди), а реінфекція - наростанням в 2-4 рази титру наявних пізніх, високоавідних IgG (не завжди). IgG до ранніх білків вірусів виробляються у відповідь на самий початок розвитку вірусного циклу в організмі людини. Вони з'являються на 5-7 день активації вірусної інфекції і циркулюють в крові 1-2 місяці після настання ремісії. Це дуже специфічні антитіла, тому при їх виявленні не виникає хибнопозитивних результатів. IgG до ранніх білків вірусів є однозначними маркерами активності вірусної інфекції. Вони виробляються як при первинній гострій інфекції, так і під час рецидиву та реінфекції. Кількість пізніх IgG у носіїв може варіювати в залежності від стадії захворювання, від стану імунної системи пацієнта взагалі і на момент обстеження зокрема. Наприклад, при наявності імуносупресії, яку може викликати тривалий перебіг хронічної вірусної інфекції, під час рецидиву кількість пізніх IgG зовсім не збільшується, або збільшується, але не в 4 рази, як при класичному імунній відповіді на рецидив. Тому кількісний показник IgG далеко не завжди має діагностичну цінність, навіть в динаміці.

Для діагностики герпесвірусних інфекцій паралельно з визначенням серологічних маркерів доцільно виявлення ДНК збудника методом ПЛР в крові або іншому біоматеріалі (мазки із зіву, шкіри, ліквор, сеча, слина, мокротиння, грудне молоко,

зіскрібки (урогенітальні, із зіву), сперма, лаваж, біоптати, в залежності від форми захворювання. Для вагітних адекватної пробою для ПЛР-дослідження є зіскріб з цервікального каналу. Метод ПЛР дозволяє ідентифікувати в біологічному матеріалі ділянку генетичного матеріалу і виявити поодинокі молекули ДНК вірусу, що не виявляються іншими методами. Принцип методу заснований на багаторазовому збільшенні числа копій специфічної для даного збудника ділянки ДНК. За допомогою ПЛР-аналізу можна діагностувати інфекцію в гострому періоді і виявляти випадки носійства.

Лікування герпесвірусних інфекцій

Незважаючи на великий арсенал антигерпетических препаратів, терапія захворювань, викликаних даними вірусами, представляє значні труднощі. Це обумовлено генотипічними особливостями збудника, тривалою персистенцією вірусу в організмі, різною чутливістю до препаратів. Лікувально-профілактичні заходи слід розділяти на кілька етапів.

1. Гострий період хвороби (рецидив) - охоронний режим, лікувальне харчування, протівірусні препарати, інтерферони та їх індуктори. За показанням призначаються імуноглобуліни, антибактеріальні препарати місцевої та системної дії, глюкокортикоїди, нейро- і ангіопротектори, гепатопротектори, кардіотропні препарати, інгібітори протеаз. Симптоматична терапія може включати жарознижуючі, відхаркувальні і муколітичні препарати.

2 Ремісія, стихання основних клінічних проявів - (імуномодулятори, адаптогени рослинного походження, пре- і пробіотики, вітамінні мінеральні комплекси).

3. Профілактика рецидивів (специфічна профілактика - вакцинація, санація хронічних вогнищ інфекції, відновлення імунного статусу та ін.).

Для лікування герпесвірусних захворювань і профілактики рецидивів використовують різні групи препаратів (табл.1).

Таблиця 1

Засоби лікування і профілактики герпесвірусних захворювань

№	Групи препаратів	Препарати
1.	Аналоги нуклеозидів, пиррофосфатів	Ацикловір, валацикловір, фамцикловір, пенцикловір, ганцикловір, валганцикловір, відарабін, цитарабін, рибавірин, цидофовір, лобукавір
2.	Препарати інтерферонів та їх індуктори	Лейкоцитарний інтерферон людини, ізопринозін, аміксин, лікопід, віферон, кагоцеф, лейкоінферон, неовір, циклоферон, анаферон, інтрон А та ін.
3.	Специфічні гама- і імунoglobуліни	Імуноглобулін людини, цитотект, інтраглобін, пентаглобін, імуновенин, габриглобін
4.	Інші протівірусні та імунотропні препарати	Імунофан, поліоксидоній, лікопід, ридостин, бонафтон, дезоксірибонуклеаза, епиген ін.
5.	Вакцини	живі, інактивовані (вітагерпавак), рекомбінантні

До етіотропних лікарських засобів відносять ациклічні аналоги гуанозіна, інтерферони і імунoglobуліни. Провідне місце серед етіотропних підходів займає протівірусна хіміотерапія, яка представлена великою групою ациклічних аналогів нуклеозидів. Їх застосування при герпесвірусних інфекціях відповідає рівню доказовості А. Імунотерапія герпесвірусних інфекцій, яка об'єднує препарати інтерферонів і імунoglobулінів, є додатковою, однак важливою складовою етіотропного лікування (рівень доказовості В).

Ацикловір

При інфекціях, викликаних альфа-герпесвірусами, застосовують ацикловір. За хімічною структурою ацикловір є ациклічним аналогом дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, де кільцева структура цукру заміщена ациклічним бічним ланцюгом. В результаті такої модифікації вірусна ДНК-полімераза сприймає молекулу препарату в якості субстрату для синтезу вірусної ДНК. Будучи аналогом дезоксигуанозина, ацикловір повинен пройти фосфорилювання для придбання біологічної активності, що

відбувається в три етапи з послідовним утворенням ацикловірмоно-, ди- і трифосфату. При цьому ключовим є саме перший етап фосфорилування, здійснюваний вірусним ферментом тимідинкіназою, причому цей процес відбувається тільки в інфікованих клітинах, що забезпечує високу ступінь вибіркової дії ацикловіру і низьку токсичність препарату. В результаті помилки вірусної ДНК-полімерази ацикловіртрифосфат вбудовується в полінуклеотидних ланцюг герпетичної ДНК і перериває подальший синтез молекули, блокуючи тим самим репродукцію вірусу.

Безперечними перевагами ацикловіру є його висока вибіковість і низька токсичність, а недоліками - неоднакова ефективність при різних герпетичних інфекціях і можливість формування резистентності до препарату. У порядку убудання чутливості їх можна розташувати в такий спосіб: HHV-1, HHV-2, HHV-3 > HHV-4, HHV-5 > HHV-6, HHV-7, HHV-8.

Розроблено три стратегії лікування за допомогою ацикловіру:

1) епізодична терапія, при якій застосовують препарат per os в дозі 200-400 мг 5 разів на добу (при рецидивах орофасіального і генітального герпесу) або 800 мг 5 разів на добу 5-10 днів (при епізодах оперізувального герпесу);

2) тривала супресивна терапія (від 6 міс до 1 року) препаратом в дозі 400 мг 2 рази на добу або 200 мг 4 рази на добу per os при частих рецидивах локалізованого шкірно-слизового герпесу, дисемінованому шкірному герпесі, при рідких, але важких рецидивах, а також при вторинних змінах в психіці, пов'язаних з фобією чергового загострення.

3) внутрішньовенна терапія ацикловіром в дозі 5-10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин протягом 7-14 днів (для дорослих), що застосовується в разі важких органних уражень, викликаних HHV-1, HHV-2 і HHV-3 (вірусний енцефаліт, пневмонію, хоріоретиніт, гепатит та ін.); новонародженим з генералізованою HHV-2-інфекцією препарат вводять в дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 10-14 днів, а дітям у віці від 3 місяців до 12 років - у дозі 250 мг на 1 м² поверхні тіла кожні 8 год.

Валацикловір

Валацикловір це валіновий ефір ацикловіру. Це так звані проліки, які перетворюються в діючу речовину ацикловір під впливом кишкового і печінкового ферменту валацикловір-гідроксилази. За рахунок модифікації молекули досягається підвищення біодоступності препарату, яка вище, ніж у ацикловіру в 3-5 разів і становить 54-70 %. Препарат зазвичай добре переноситься, побічні явища відзначаються рідко. К валацикловіру, на відміну від ацикловіру, чутливі всі види герпесвірусів, однак найбільш висока чутливість у представників альфа-підродини.

Фамцикловір

Фамцикловір по хімічній природі є діацетат пенцикловіру та відноситься до групи ациклічних аналогів гуанозіна. Добре всмоктується в тонкій кишці і вже в кишковій стінці швидко перетворюється в активну сполуку - пенцикловір (біодоступність становить близько 77 %). Препарат ефективний у лікуванні інфекцій, викликаних HHV-1, HHV-2, HHV-3, ВЕБ, ЦМВ. Останнім часом з'явилися повідомлення про ефективність фамцикловіру при HHV-6, HHV-7, HHV-8-інфекції.

При оралабіальному і генітальному герпесі фамцикловир використовується в дозі 250 мг 3 рази на добу per os 7 днів, при оперізуючому герпесі - 250-500 мг 3 рази на добу протягом 7-14 днів.

Ганцикловір

Ганцикловір - синтетичний нуклеозидний аналог гуанозіна. Механізм дії схожий з ацикловіром, проте не вимагає активної участі вірусної тимідинкінази, тому препарат застосовують переважно при тих герпетичних інфекціях, при яких недостатньо ефективний ацикловір (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8). Істотним недоліком препарату є його порівняно висока токсичність, тому ганцикловір слід призначати суворо за показаннями - при реактивних формах зазначених інфекцій, які призводять до тяжких органним уражень.

Лікування ганцикловіром проводять в два етапи - індукції та підтримуючої терапії. Під час першого етапу препарат призначають в/в з розрахунку 5-7,5 мг/кг кожні 12 год протягом 14 днів - 21 дня. Підтримуюча терапія полягає в

застосуванні препарату в дозі 5 мг/кг кожні 24 год щодня або 6 мг/кг кожні 24 год 5 днів в тиждень курсом 3 міс. У деяких випадках допустимо проведення підтримуючого курсу терапії за допомогою пероральної форми ганцикловіру - по 1 г кожні 8 год протягом 3 міс.

Вальганцикловір

Вальганцикловір є валіновим ефіром ганцикловіру. Це проліки, які перетворюється в ганцикловір після всмоктування в кишечнику. Характеризується більш високою біодоступністю, ніж ганцикловір (в 10 разів вище). Показаний тільки при важких інфекціях, викликаних герпесвірусами, які не чутливі до ацикловіру.

Рекомендована доза при індукційній терапії становить 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 рази на добу протягом 21 дня. Більш тривала індукційна терапія підвищує ризик мієлотоксичності. При підтримуючому лікуванні рекомендована доза становить 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз на добу протягом 1-2 міс.

Фоскарнет

Фоскарнет (фоскарнет натрію) є інгібітором вірусної ДНК-полімерази і в меншій мірі - РНК-полімерази. При цьому препарат зв'язується з пирофосфатом і частково пригнічує нуклеозидтрифосфат, що опосередковує терапевтичний ефект. Ефективний по відношенню до HHV-1, HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8, проте порівняно висока токсичність дещо обмежує широке застосування цього препарату (вважається засобом другого ряду). Препарат вводиться в/в повільно в дозі 60 мг/кг 3 рази на добу протягом 10-14 днів переважно при важких органних ураженнях, викликаних зазначеними герпесвірусами.

Новими протигерпетичними хіміопрепаратами є цидофовір і бривудин. Ці лікарські засоби мають більш високу ефективність, ніж ацикловір і ганцикловір, проте гірше переносяться, що обмежує їх широке клінічне застосування. Їх слід використовувати при тяжких, загрозливих для життя формах герпесвірусних інфекцій за умови відомої або очікуваної резистентності до ацикловіру і ганцикловіру.

В даний час для лікування і профілактики повторних рецидивів герпесвірусної інфекції використовуються

переважно стандартні схеми лікування протівірусними препаратами. Але є ще пролонгована і високодозова схеми терапії (таб.2).

Таблиця 2

Схеми лікування і профілактики герпесвірусних інфекцій протівірусними препаратами

Препарат	Стандартна схема	Високодозова схема	Пролонгована схема
Ацикловір	По 200 мг 5 разів на добу 10дн.	По 200 мг 5 разів на добу 10дн	По 200 мг 5 разів на добу 10дн
Валацикловір	По 500 мг 2 рази на добу 10 дн	По 500 мг 4 разів на добу 2дн, далі по 500 мг 2 рази на добу - 1 день.	По 500 мг 2 рази на добу 10 дн
Фамцикловір	По 250 мг 3 рази на добу 10 дн	По 500 мг 3 рази на добу 3 дн	По 250 мг 2 рази на добу 2 міс.

Препарати інтерферону

При дисемінованому шкірному, орофациальному і генітальному герпесі рекомендовано застосовувати апікації лейкоцитарного альфа-інтерферону природного походження в дозі 7000 МО / г.

Препарати альфа-інтерферону доцільно поєднувати з ациклическими аналогами гуанозіна, доказаний синергічний вплив ганцикловіру і рекомбінантного альфа-2а-інтерферону по відношенню до герпесвірусів.

Препарати бета-інтерферонів показані як засіб базисної терапії при розсіяному склерозі з ремітуючим перебігом. Як відомо, це аутоімунне ускладнення асоційоване з інфекціями, викликаними EBV і HHV-6. У разі нейроінфекцій бета-інтерферони можуть мати певні переваги, оскільки знижують проникність гематоенцефалічного бар'єру.

Гамма-інтерферони надають обмежену пряму протівірусну дію, а в основному їх клінічний ефект

опосередкований посиленням клітинного імунітету, який контролює ендегенний вірус. Гамма-інтерферон слід призначати в дозі 1-3 млн МО в/м на ніч через день № 10-15, а при необхідності і довше.

Індуктори інтерферонів мають дуже обмежену доказову базу при герпесвірусних інфекціях, незважаючи на широке застосування їх в клінічній практиці. Вони повинні застосовуватися тільки як засоби другого ряду у разі неможливості проходження інтерферонотерапії.

Препарати імуноглобулінів мають потрібну дію при герпесвірусних інфекціях: 1) етіотропний ефект, як віростатичним шляхом нейтралізації вільних віріонів з формуванням імунних комплексів, так і віруцидним за рахунок антитілозалежної комплемент-опосередованої і клітинно-опосередованої цитотоксичності; 2) є базисною терапією при деяких первинних імунodefіцитах, які можуть опосередкувати реактивацію герпесвірусів (загальний варіабельний імунodefіцит, хвороба Брутона та ін.); 3) патогенетичний ефект, що полягає в усуненні вірус-індукованої імуносупресії.

Для лікування при герпесвірусних інфекціях середньої тяжкості, а також при неможливості проведення в/в імуноглобулінотерапії показано застосування 10% нормального або специфічного імуноглобуліну для в/м введення в дозі 0,2-0,4 мл/кг (при титрі антитіл 1: 50 000) на 1-2 дні як доповнення до ациклічних аналогів гуанозина. При важких герпесвірусних інфекціях з ураженням внутрішніх органів рекомендовано застосування в/в імуноглобуліну в дозі 200-400 мг/кг за 1-5 днів. При герпесвірусних нейроінфекціях доцільно призначати в/в імуноглобулін в дозі 500-600 мг/кг за 1-5 днів.

Патогенетична терапія

Патогенетичну терапію при герпесвірусних інфекціях необхідно проводити за загальними правилами, проте слід уникати поліпрагмазії і призначення імуносупресивних препаратів. Хоча є багато повідомлень про реактивацію герпесвірусів під час застосування глюкокортикоїдів, ці препарати в низькій або середній дозі можуть бути показані в деяких випадках герпесвірусних інфекцій, а саме - при

лімфопроліферативних синдромах, враховуючи здатність стероїдів викликати апоптоз лімфоцитів, при нейроінфекціях, враховуючи їх протинабрякову дію, а також при диссемінованих інфекціях для купірування синдрому системної запальної відповіді.

Місцева терапія

Звичайне лікування простого герпесу розпочинається із зовнішнього застосування лікарських засобів, причому ефективність терапії тим вище, чим раніше вона розпочата. Зовнішнє призначення протівірусних препаратів при герпесі шкіри і слизових оболонок потрібне для зменшення вираженості клінічних проявів в осередку ураження, прискорення епітелізації і скорочення тривалості виділення вірусу з вогнища.

При лікуванні ВПГ 1 та 2 типу місцево застосовують креми та мазі з ацикловіром (Ацик, зовіракс, герпевір та ін.), гель панавір Інлайт. При герпетичному кератиті і цервіцитах ВПГ-1 і ЦМВ етіології показана місцева терапія у вигляді інсталяцій препаратами інтерферону. При вітряній віспі та ОГ змащують везикули 1% розчином діамантового зеленого або 1-2% розчином калію перманганату.

Терапія герпесвірусних інфекцій має бути досить агресивною і тривалою. Необхідно враховувати відмінності в чутливості різних видів вірусів до тих або інших препаратів, а також особливості імунного статусу пацієнта. Кінцевою метою лікування повинно бути не просто пригнічення репродукції вірусу, а встановлення належного контролю над патогеном з боку імунної системи організму хворого.

Список літератури:

1. Инфекционные болезни у детей: учебник/ С.А. Крамарев, А.Б. Надрага, Л.В.Пипа и др.; под ред. Проф. С.А. Крамарева, А.Б. Надраги. – К.: ВСИ «Медицина». – 2013. – 432 с.
2. Инфекционные болезни: учебник / О.А. Голубовская, М.А. Андрейчин, А.В. Шкруба и др.; под ред. О.А. Голубовской. – К.: ВСИ «Медицина». – 2014. – 784 с.
3. Крамарев С.А., Выговская О.В. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей // Актуальная инфектология. 2013. - №1(1). - С. 73-78.
4. Інфекційні хвороби у дітей: підручник/Л.І.Чернишова, А.П.Волоха, А.В.Бондаренко та ін., за ред.. Л.І.Чернишової.- 2-е вид., випр. - К.: КСВ «Медицина», 2017.- 1016 с.+6с кольор. вкл..

Учбове видання

Диференційна діагностика герпес-вірусних інфекцій у дітей

Методичні вказівки для студентів 5-6 курсів та лікарів-інтернів

Укладачі: Кузнєцов Сергій Володимирович
Копійченко Тетяна Сергіївна
Ольховська Ольга Миколаївна
Татаркіна Алла Миколаївна
Вовк Тетяна Григорівна
Жаркова Тетяна Сергіївна
Кучеренко Олена Олегівна
Слепченко Маргарита Юріївна
Колесник Яна Володимирівна
Ольховський Євген Сергійович
Букій Сергій Миколайович

Відповідальний за випуск: Кузнєцов С.В.

Редактор _____

Коректор _____

Комп'ютерна верстка Ольховська О.М.

План _____, поз. _____. Ризографія.
Усл. печ. л. _____. Тираж ____ екз. Зак. № _____.

м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ, 61022

Редакційно-видавничий відділ