

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ

УДК: 616-022:616-053.31

ВРОДЖЕНА ІНФЕКЦІЯ, СПРИЧИНЕНА
ВІРУСОМ VARICELLA-ZOSTER*М.Л. Аряєв, Н. В. Котова*Одеський національний медичний
університет
(м.Одеса, Україна)**Ключові слова:** вроджена інфекція, спричинена вірусом *Varicella-Zoster*.**Резюме.** В лекції наведено епідеміологію, етіопатогенез, клініку, діагностику, специфічне лікування та профілактику інфекції, що спричинена вірусом *Varicella-Zoster*.**Епідеміологія**

Вітряна віспа – це високо контагіозна дитяча інфекція, що характеризується епідемічними підйомами захворюваності в зимово-весняний період. Сприйнятливість до вітряної віспи – загальна, за винятком дітей перших місяців життя від матерів, що раніше хворіли на вітряну віспу. Якщо мати не хворіла на вітряну віспу (не була вакцинована), то можливо ураження дитини у перинатальний період і перші місяці життя.

Джерелом інфекції є людина, хвора на вітряну віспу, в останні 24–48 год. інкубаційного періоду, реконвалесценти залишаються заразними протягом 3–5 днів після припинення висипань на шкірі. Передача захворювання через третю особу вважається неможливою. Поширення вітряної віспи відбувається повітряно-краплинним, контактним і трансплацентарним шляхом. Після вітряної віспи розвивається стійкий імунітет, повторні випадки цього захворювання є надзвичайно рідкісними. У юнацькому віці доля осіб, що хворіли на вітряну віспу дорівнює 90 %. Вакцинація проти збудника вітряної віспи, включена у загальний календар щеплення, значно знизила захворюваність на цю інфекцію в економічно розвинутих країнах.

Оперізувальний лишай – це вторинна інфекція, що розвивається в результаті активації латентної інфекції, спричиненою *Varicella-zoster* вірусом (ВЗВ), у осіб, які раніше хворіли на вітряну віспу.

За даними сучасних досліджень, 5–7 % жінок репродуктивного віку серонегативні та сприйнятливі до вітряної віспи. У зв'язку із гестаційним зниженням імунітету вагітні відносяться до групи ризику виникнення оперізувального лишая. Реєструється 5 випадків вітряної віспи та 2 випадки оперізувального лишая на 1000 пологів. Вітряна віспа може

передаватися плоду трансплацентарно, трансцервикально висхідним шляхом під час вагітності, під час пологів контактним шляхом, постнатальним повітряно-краплинним шляхом. Групах ризику розвитку ембріофетопатії або вродженої неонатальної хвороби, спричиненою ВЗВ, є діти серонегативних матерів та матерів з імунодефіцитом (у тому числі, ВІЛ-інфекцією, медикаментозною імуносупресією).

Етіопатогенез

Вірус *Varicella-zoster*, що містить ДНК, відноситься до сімейства *Herpesviridae* (III тип); є збудником вітряної віспи і оперізувального лишая; характеризується коротким циклом репродукції з цитопатичним ефектом у інфікованих клітинах. Після первинного інфікування, що виявляється вітряною віспою, збудник залишається в організмі та тривало латентно персистує в нервових вузлах; активація латентного вірусу може відбуватися через десятиліття, призводить до розвитку оперізувального лишая.

Клінічні прояви у матері під час вагітності. У зв'язку з фізіологічним зниженням імунітету під час вагітності зростає ризик первинного інфікування вітряною віспою, також зростає ризик активації латентної інфекції – оперізувального лишая.

Інкубаційний період при захворюванні на вітряну віспу становить 11–21 день. Найчастіше захворювання проявляється на 15-й день з моменту контакту. Рідко за 1–5 днів до появи висипу відмічаються субфебрильна температура тіла, млявість, неспокій, відсутність апетиту, іноді блювота, пронос. Серед продромальних симптомів також буває скарлатиноподібний висип, так званий rash-висип. Частіше поява елементів висипу проходить одночасно з підвищенням температури тіла чи на кілька годин пізніше. Елементи висипу

пу спочатку з'являються у вигляді невеликих плям, що швидко збільшуються у розмірі, середня частина здіймається над поверхнею шкіри – утворюється папула. Крім шкіри, висипання спостерігають також на слизових оболонках рота, носоглотки, рідше – гортані, кон'юнктиви, статевих органів. Згодом у центрі елементів з'являється пухирець, що має вигляд краплі роси та розміщується на інфільтрованій основі. Пізніше пухирці набувають неправильної форми, їхні краї стають фестончастими. Вміст пухирців стає мутним. Поява нових пухирців відбувається не одночасно, а ніби поштовхами з інтервалом 1–2 дні, підсилення продовжуються 2–4 дні. На протязі 1–2 днів пухирці підсихають, починаючи з центру, середина його западає, темнішає і поступово весь пухирець перетворюється у щільну буро-коричневу кірочку. Частіше кірочки відриваються між 12-м та 22-м днями хвороби.

Небезпеку для вагітної представляють ускладнення вітряної віспи – пневмонія, що розвивається в 20 % випадків захворювання у III триместрі вагітності, летальність від якої у разі неадекватного лікування в цей період сягає 45 % (до 20 % у загальній популяції). При лікуванні ацикловіром смертність як у вагітних, так і у не вагітних, дорівнює 10–11 %.

Вітряна віспа у вагітних з тяжкими імунodefіцитними станами характеризується розвитком дисемінованої вісцеральної форми, при якій летальність є дуже високою. Перебіг захворювання у таких випадках характеризується розвитком пневмонії, гепатиту, енцефаліту, тяжкої коагулопатії, панкреатиту, езофагіту, некротичного спленіту та ентероколіту. Захворювання часто супроводжується сильним болем.

Клініка

Трансплацентарне ураження плода відбувається у 5–12 % випадків захворювання матерів у перші 20 тижнів гестації, характеризується розвитком ембріофетопатії, що була описана E.G. La Foret та C.J. Lynch у 1947 р. Ембріофетопатія, спричинена ВЗВ, включає: ураження шкіри (шрами, відсутність шкіри, гіпопигментація, бульозний висип на шкірі – 72 %); вади розвитку ЦНС (мікроцефалія, гілоплазія окремих структур мозку – 62 %), ураження очей (анoftальмія, анізокорія, атрофія зорового нерва, катаракта і хоріоретиніт – 52 %); аномалії скелету (одностороння гілоплазія верхніх і нижніх кінцівок, гілоплазія грудної клітки, дегенерація, аномалії суглобів, відсутність усіх чи кількох пальців, скорочені або рудиментар-

ні пальці, клишоногість – 44 %); інші аномалії (гідронефроз, мегауретер, розширення стравоходу, стеноз або атрезія різних відділів кишок); внутрішньоутробну затримку розвитку плода і м'язову гілоплазію. При захворюванні матері у першу половину вагітності мимовільні викидні та внутрішньоутробна загибель плода відбувається 3–8 % випадків, народження дитини недоношеною або зі ЗВУР може бути у 30–50 % випадків.

При виникненні інфекції у матері за 5 днів до пологів або у перші 2 дні після пологів у 17–30 % новонароджених дітей може розвинути неонатальна вітряна віспа. Це захворювання є імовірним, якщо серонегативна жінка була у контакті з хворим вітряною віспою в останні 3 тижні вагітності; збудник передається трансплацентарно, висхідним шляхом напередодні пологів або контактним шляхом у пологах. Вроджена неонатальна вітряна віспа проявляється типовими висипаннями та інфекційним токсикозом (млявість, неспокій, відсутність апетиту, блювання, часті рідкі випорожнення, підвищення температури тіла) в перші 6–12 днів життя дитини. Якщо висипання та інші клінічні прояви захворювання з'явилися у дитини через 12 днів після пологів, то це свідчить про постнатальне інфікування. У 20–50 % новонароджених дітей, інфікованих перинатально, перебіг вітряної віспи ускладнюється пневмонією, бактеріальними інфекціями шкіри, іноді – токсичним шоком, енцефалітом, менінгоенцефалітом, гепатитом тощо). Летальність серед цих дітей сягає 20–50 %.

Якщо мати захворіла на вітряну віспу за 5–21 день до пологів, то вроджена вітряна віспа у її дитини виникає у 25 – 50 % випадків. Захворювання перебігає відносно легко, тому що інтервал у кілька днів до пологів забезпечує трансплацентарну передачу материнських антитіл проти вірусу вітряної віспи до плода. Захворювання у такому випадку проявляється одразу після народження або висипання з'являються в перші 5 днів життя. У цьому випадку тяжкі ускладнення спостерігаються рідко.

Інфікування дитини внаслідок оперізувального лишаю у матері відбувається значно рідше, ніж при захворюванні вітряною віспою. Групою ризику є діти матерів із імунodefіцитами (ВІЛ-інфекція, медикаментозна імуносупресія, тощо). У такому випадку хвороба у дитини перебігає легше, оскільки у більшості новонароджених є захисний (пасивний) материнський імунітет.

Діагностика вродженої інфекції, спричиненої

ної ВЗВ, базується на встановленні захворювання у матері та клінічних проявах у дитини, а також, лабораторній ідентифікації інфекції прямими та непрямими методами.

Для підтвердження зв'язку між материнською вітряною віспою та вродженими аномаліями плода враховують наступні критерії: захворювання жінки вітряною віспою під час вагітності; наявність вроджених уражень шкіри в декількох дерматомах і/або неврологічних порушень, ураження очей і гіпоплазії кінцівок; визначення в біологічних рідинах або тканинах плода ДНК ВЗВ методом ПЛР, наявності в сироватці крові дитини специфічних Ig M, персистенція специфічних Ig G у віці після 7 мес; наявність природженого неонатального оперізувального лишая або поява його в дуже ранньому віці.

Слід враховувати, що специфічні до ВЗВ Ig M з'являються в сироватці крові на 4–8-й день від початку хвороби і зберігаються до 3 міс. Надалі з'являються специфічні Ig G, які визначаються в крові довічно.

Усім вагітним, що перехворіли на вітряну віспу у ранній термін вагітності, рекомендується проводити ультразвукове дослідження на 16–21-му тижні вагітності для виявлення типових вад розвитку плода. При виявленні аномалій у плода доцільно досліджувати ДНК ВЗВ за допомогою ПЛР в крові плода та у навколоплідних водах.

Диференційний діагноз необхідно проводити при тяжкому перебігу неонатальної хвороби, спричиненої ВЗВ. Захворювання диференціюють з вродженою інфекцією, спричиненою ВПГ, сифілісом, сепсисом, гнійно-запальними захворюваннями шкіри.

Лікування

Противірусну терапію призначають з першого дня захворювання. Ацикловір вводять у дозі 5–10 мг/кг кожні 8 годин внутрішньовенно впродовж 5–7 днів або довше, відмінюють через 48 год. після появи останніх елементів висипу. Показано введення внутрішньовенного полівалентного імуноглобуліну курсом 3–5 введень кожного дня у дозі 0,4 г/кг маси тіла або специфічного гіперімунного імуноглобуліну проти ВЗВ у дозі 0,2 мл/кг маси тіла. Залежно від клінічних проявів призначається патогенетична або синдром на терапія. Антибактеріальну терапію призначають для лікування бактеріальних ускладнень.

Профілактика

Специфічна профілактика – вакцинація проти ВЗВ. На сьогодні розроблено живу вакцину проти вітряної віспи, яку використовують у 80 країнах світу. Впровадження вакцинації проти вітряної віспи у деяких країнах суттєво вплинуло на рівень захворюваності. Масова вакцинація у США проти вітряної віспи була введена до національного календаря щеплень у 1997 р. Вакцину вводять дітям віком 12–18 місяців з повторним уведенням її особам старше 12 років. Застосування атенуваної вакцини проти ВЗВ у США сприяло зниженню захворюваності протягом 1995–2000 рр. на 76–87 % та зменшенню кількості летальних випадків з 50–100 до 10 на рік.

Згідно до наказу МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень»

№ 48 від 03.02.2006 р. вакцинацію проти вітряної віспи було введено як рекомендоване щеплення здоровим дітям, які досягли 15-місячного віку, дітям під час вступу до школи та працівникам закладів охорони здоров'я, які мають високий ризик інфікування й не хворіли на вітряну віспу.

Преконцепційна профілактика включає вакцинацію серонегативних жінок. Після вакцинації вагітність дозволяється через 3 місяці. Вакцинація вагітних заборонена, проте випадкове введення вакцини вагітній не є підставою для переривання вагітності.

Можлива пасивна специфічна імунопрофілактика вітряної віспи у вагітних імуноглобуліном з високим титром антитіл проти ВЗВ, який вводиться внутрішньом'язово не пізніше 48–96 годин від моменту контакту. Профілактика вітряної віспи за допомогою нормально-го імуноглобуліну людини без визначення в ньому рівня специфічних антитіл вважається неефективною.

Про застосування антивірусної терапії при вітряній віспі у вагітних досі немає даних. Оскільки вітряна віспа менш чутлива до ацикловіру, чим ВПГ, доцільно збільшувати дозу і вводити ліки парентерального. У тяжких випадках при пневмонії призначають ацикловір по 10 мг/кг кожні 8 годин внутрішньовенно впродовж 10 днів. При тяжкому перебігу оперізувального лишая під час вагітності ацикловір можна застосовувати в II і III триместрах, при дуже тяжкому перебігу – вже у I триместрі.

При лікуванні вітряної віспи або оперізувального лишая у вагітних використовують специфічний гіперімунний імуноглобулін з метою профілактики тяжких ускладнень ві-

тряної віспи, а також як вторинну профілактику для запобігання уражень плоду.

Виникнення захворювання у матері в першій половині вагітності та підтвердження інфікування плода ВЗВ не є абсолютним показанням для переривання вагітності. Показаннями до переривання вагітності може бути лише наявність у плода тяжких некурабельних вад розвитку.

Заходи профілактики інфікування плода від хворої матері наприкінці вагітності включає відстрочення пологів на 3–4 дні для того, щоби материнські Ig G, рівень яких підвищується приблизно на 5–6-й день висипань, могли бути передані плоду. При масивних висипаннях на статевих органах хворої матері менше ніж за 5 днів до пологів рекомендовано розродження шляхом кесарева розтину з метою профілактики інтранатального інфікування. Відразу ж після народження дитині

вводять специфічний гіперімунний імуноглобулін. Після пологів жінку з вітряною віспою або оперізувальним герпесом ізолюють від дитини до того часу, поки не мине небезпека зараження. Новонародженим призначають профілактичний курс ацикловіру і специфічного гіперімунного імуноглобуліну. За відсутності проявів захворювання на момент народження спостереження за дітьми здійснюють впродовж 2 тижнів.

Прогноз неонатальної хвороби при виникненні вітряної віспи у матері за 5 діб до пологів або вродовж 2 діб після пологів: ризик смерті дитини – 20–30 %; ризик розвитку оперізувального лишая у ранньому віці є у 3–21 раз вищим, ніж у загальній популяції.

Якщо виявлені аномалії розвитку плода: ризик смерті – 25 %, за умови виявлення гіпоплазії великих пальців ніг – 40 %; порушення нервово-психічного розвитку – 40 %.

Література

1. Особливості сучасного перебігу вітряної віспи у дітей / С.О. Крамарев, І.В.Шпак, В.В.Євтушенко [та ін.] // *Theoria*. – 2008. - №10 (30). – С. 11 – 17.
2. Про порядок проведення профілактичних щеплень/ Наказ МОЗ України від 03.02.2006 № 48. – Київ, 2006.
3. Congenital Infections, Part II: Parvovirus, Listeria, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella / K. F.Satti, S. A.Ali, J.-H. Weitkamp [et al.] // *NeoReviews*. – 2010. – № 11 (8). – P. e681 – e695.
4. Pediatric Chickenpox / [Bechtel Kirsten A., Chatterjee A., Lichenstein R. et al.] // – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/969773-overview>.
5. Polin R. A. Neonatology // R. A. Polin, J. M. Lorenz. – Cambridge University Press, 2008. – 585 p.
6. Smith C.K. Varicella in the fetus and newborn / C.K. Smith, A.M. Arvin // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. - №14. – P. 209–217.
7. Tan M.P. Chickenpox in pregnancy: revisited / M.P.Tan, G.Koren // *Toxicol.* – 2006. - №21. – P. 410–420.
8. Update on TORCH Infections in the Newborn Infant: Advances in Congenital Infections // – Режим доступу: http://www.medscape.com/viewarticle/472409_7.
9. Viral Infections and Pregnancy / T. Marino, B.Laartz, S.E.Smith [et al.] // - Medscape, 2011 – Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview>.

ВРОЖДЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ VARICELLA-ZOSTER

Н.Л. Аряев, Н.В.Котова

**Одесский национальный
медицинский университет
(г.Одесса, Украина)**

Резюме. В лекции представлена эпидемиология, этиопатогенез, клиника, диагностика, специфическое лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной вирусом Varicella-Zoster.

Ключевые слова: врожденная инфекция, вызванная вирусом Varicella-Zoster.

CONGENITAL VARICELLA-ZOSTER INFECTION

M. L. Aryayev, N. V. Kotova

**Odessa National
Medical University
(Odessa, Ukraine)**

Summary. The epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, specific treatment and prophylaxis of congenital Varicella-Zoster infection are presented in the lecture.

Keywords: congenital Varicella-Zoster infection.