

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ДЕТЕЙ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ
ГЕРПЕСВИРУСАМИ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.9-022.6-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

И74

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.12.2017 г., протокол № 4

А в т о р ы: Е. Н. Сергиенко, Р. Н. Манкевич, О. Н. Романова, Е. В. Дивакова

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарева; д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета И. А. Карпов

Инфекционные заболевания у детей, вызываемые герпесвирусами : учебно-И74 методическое пособие / Е. Н. Сергиенко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2018. – 72 с.

ISBN 978-985-21-0151-6.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической симптоматики, лабораторной диагностики, терапии и профилактики инфекционных заболеваний, вызываемых герпесвирусами, у детей.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического, 4-го курса лечебного и медико-профилактического факультетов по учебной дисциплине «Детские инфекционные болезни».

УДК 616.9-022.6-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-0151-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГЧ — вирус герпеса человека
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПГИ — инфекция, вызванная вирусом простого герпеса
ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр
ВЭБИ — инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр
ГКС — глюкокортикостероиды
ИМ — инфекционный мононуклеоз
ИФН — интерферон
ЛС — лекарственное средство
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 18 часов.

Заболевания, обусловленные герпесвирусами, относятся к числу широко распространенных инфекций во всем мире. По данным ВОЗ, инфекции, вызванные вирусом герпеса человека 1-го и 2-го типов, занимают второе место после гриппа в структуре смертности от вирусных инфекций. Ветряная оспа относится к числу наиболее распространенных заболеваний у детей, практически все население переболевает данной инфекцией в возрасте до 10–14 лет, т. к. к вирусу ветряной оспы существует почти 100%-ная восприимчивость. У детей раннего возраста заболевание часто протекает с наложением вторичной инфекции (развитием гнойных очагов воспаления).

Инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна–Барр и характеризующееся лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатоспленомегалией и изменениями гемограммы, является достаточно распространенным и встречается у детей различного возраста. Цитомегаловирусная инфекция представляет собой инфекционное заболевание с полиморфностью клинических проявлений (от бессимптомной до генерализованных форм с поражением внутренних органов и ЦНС) и возможностью трансплацентарной передачи вируса, что нередко сопровождается внутриутробным тяжелым поражением плода. Заболевания, вызываемые вирусом герпеса человека 6, 7, 8-го типов, характеризуются полиморфностью клинических форм и могут протекать под различными масками.

Разнообразие герпесвирусов, клинических проявлений и наличие тяжелых форм герпетических инфекций обуславливают необходимость совершенствования методов ранней диагностики, терапии и профилактики данных заболеваний.

Цель занятий: изучить патогенез, клинические проявления и лабораторно-диагностические критерии герпетических инфекций, овладеть методами

диагностики с учетом эпидемиологических и лабораторных данных, научиться проводить дифференциальную диагностику, назначать терапию пациентам и организовывать противоэпидемические мероприятия в очаге инфекции.

Задачи занятий. Студент должен узнать:

- этиологию, классификацию, патогенез герпетических инфекций у детей и подростков;
- клинические симптомы и особенности течения у детей различного возраста;
- клинические и эпидемиологические показания к госпитализации детей с герпетическими инфекциями;
- специфическую лабораторную диагностику и дифференциальную диагностику герпетических инфекций;
- основные осложнения и исходы герпетических инфекций у детей;
- принципы лечения пациентов (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия герпетических инфекций);
- принципы и методы профилактики герпетических инфекций у детей.

Студент должен научиться:

- собирать жалобы, анамнез болезни и жизни;
- проводить эпидемиологический анализ развития герпетических инфекций;
- осуществлять системное клиническое обследование ребенка с герпетической инфекцией;
- устанавливать предварительный (рабочий) диагноз;
- составлять план обследования ребенка с герпетической инфекцией;
- определять необходимость госпитализации ребенка с герпетической инфекцией;
- проводить дифференциальную диагностику герпетических инфекций с другими заболеваниями;
- оценивать результаты лабораторного (общеклиническое, бактериологическое, серологическое, биохимическое, иммунологическое и др.) и инструментального обследований (УЗИ, рентгенологическое, нейровизуализационное и др.);
- оформлять врачебную документацию при герпетической инфекции у детей на этапах ее выявления и лечения;
- организовывать профилактические мероприятия в очаге инфекции.

Студент должен овладеть навыками:

- оценки эпидемической ситуации и разработки мер профилактики при герпетических инфекциях;
- проведения противоэпидемических мероприятий при ветряной оспе у детей с разработкой плана, включающего определение показаний к изоляции, госпитализации, установлению карантина, наблюдение за контактными лицами;
- комплексного обоснования окончательного диагноза каждой из нозологий;

- составления плана лечения пациентов с учетом клинической формы, тяжести болезни, сроков заболевания, особенностей течения и возраста;
- организации вакцинопрофилактики детей с ветряной оспой.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы необходимо повторить:

- из нормальной анатомии: анатомо-морфологическое строение кожи, слизистых оболочек, миндалин, слюнных желез, ЦНС, лимфатической и ретикулоэндотелиальной систем;
- патологической физиологии: закономерности возникновения и механизмы развития патологических процессов в организме;
- микробиологии, вирусологии и иммунологии: свойства герпесвирусов, основы формирования иммунитета;
- пропедевтики детских болезней: методы обследования ребенка и оценку клинико-лабораторных параметров, правила осмотра полости рта, лимфатических узлов, пальпации печени и селезенки.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Укажите первичные и вторичные элементы сыпи. Дайте им характеристику.
2. Назовите клинические симптомы ангин (фолликулярной, лакунарной, Симановского–Венсана).
3. Перечислите причины полиаденопатий.
4. Назовите органы, входящие в ретикулоэндотелиальную систему.
5. Дайте характеристику вирусам семейства Herpesviridae.
6. Укажите, какой материал посылается в лабораторию для иммунологического, вирусологического и серологического исследования.

Контрольные вопросы по теме занятий:

1. Дайте характеристику герпесвирусов. Перечислите заболевания, вызываемые герпесвирусами.
2. Охарактеризуйте эпидемиологические аспекты герпетических инфекций (источник инфекции, механизм и пути передачи, индекс контагиозности).
3. Укажите патогенетические механизмы развития разных форм герпетических инфекций.
4. Назовите классификацию различных форм герпетической инфекции у детей.
5. Охарактеризуйте клиническую картину при разных формах герпетических инфекций.
6. Определите особенности ветряночного энцефалита.
7. Перечислите критерии тяжести при герпетических инфекциях у детей.
8. Проведите дифференциальную диагностику герпетических инфекций с другими инфекционными заболеваниями.
9. Назовите основные методы диагностики герпетических инфекций.
10. Перечислите показания к госпитализации при герпетических инфекциях.

11. Сформулируйте принципы лечения герпетических инфекций в зависимости от клинической формы и локализации патологического процесса.

12. Укажите методы профилактики ветряной оспы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВИРУСОВ

Слово «герпес» происходит от древнегреческого «herpo» — «ползти». Первое описание симптомов «простуды» на губах было сделано римским врачом Herodotus в V веке до нашей эры. «Пузырьки на губах у дамы» упоминаются самим У. Шекспиром в 1595 году в бессмертной трагедии «Ромео и Джульетта». В 1736 году описание генитального герпеса дал лейб-медик короля Людовика XV врач-философ Zhan Astryuk в своей книге «De morbis venereis». Во Франции герпес получил название «болезнь французских королей»: генитальным герпесом страдали Людовик XIV и его внук Людовик XV. Следующим этапом, позволяющим изучить вирусы герпеса, стало открытие, сделанное в 1912 году В. Grüter и V. Levenshtein. Они впервые экспериментальным путем доказали вирусную природу инфекции. После внедрения электронной микроскопии в 50-х годах прошлого века были детально изучены вирусы герпеса.

Инфекции, вызываемые герпесвирусами, являются одними из наиболее распространенных и плохо контролируемых заболеваний. К герпесвирусным инфекциям относят антропонозные заболевания, характеризующиеся многообразием клинических форм, склонностью к хроническому течению и развивающиеся в условиях первичного или вторичного иммунодефицита.

Значимость герпетических инфекций по сравнению с другими инфекционными заболеваниями в последние годы возрастает, что объясняется их широким распространением, эпидемиологической ролью и сложностью диагностики, а также увеличением лиц с вторичным иммунодефицитом, при котором герпетические инфекции являются оппортунистическими. Люди в разные периоды жизни инфицируются хотя бы одним, а чаще несколькими типами вирусов семейства герпесвирусов, при этом у 50 % из них отмечают рецидивы заболевания. Для пациентов с иммунодефицитными состояниями (больные СПИДом, пациенты после трансплантации, с онкозаболеваниями) герпесвирусные инфекции представляют наибольшую опасность, они могут протекать в тяжелой форме и даже заканчиваться летальным исходом.

По данным ВОЗ, заболеваемость герпетической инфекцией составляет около 35 % в структуре всех заболеваний вирусной этиологии, а смертность от диссеминированных форм — до 16 % (второе место после гриппа). Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, практически тотальная инфицированность населения отдельными типами герпесвирусов, а также возможность распространения вирусов практически всеми известными путями передачи позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпесвирусную инфекцию к группе болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии.

Герпесвирусы способны поражать практически все органы и системы человеческого организма и длительно персистировать в нем, формируя нестерильный иммунитет и иммунодефицитные состояния. Вируснейтрализующие антитела хотя и препятствуют распространению инфекционного процесса, но не предупреждают возникновения рецидивов.

Герпес может протекать в виде острого заболевания с коротким инкубационным периодом и последующим развитием характерных симптомов либо в бессимптомной форме. Следующий этап взаимодействия с организмом человека обусловлен длительной персистенцией вируса в организме, которая проявляется тремя основными формами инфекции:

- латентной (при которой нарушается полный цикл репродукции вируса и он находится в клетках хозяина в виде субвирусных структур);
- хронической (с манифестацией симптомов в течение длительного времени);
- прогрессивной медленной (с развитием тяжелых клинических симптомов и летальным исходом).

Таким образом, уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека является их способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. *Персистенция* представляет собой непрерывное и циклическое размножение вируса в инфицированных клетках, что является причиной развития заболевания. *Латенция* герпесвирусов клинически себя не проявляет, а диагностируется только при наличии специфических IgG против вируса в невысоких титрах (серопозитивность), а сам вирус в этот период в периферической крови не определяется даже таким высокочувствительным методом, как ПЦР.

В настоящее время известно около 200 представителей семейства Herpesviridae, из которых 8 антигенных серотипов патогенны для человека (прил. 1). В зависимости от характера поражения вирусом клетки, скорости репликации, места латенции и персистенции выделяют три подсемейства герпесвирусов:

- альфа-вирусы (вирусы герпеса человека 1, 2, 3-го типов), характеризующиеся быстрой репликацией (4–8 часов), способностью к цитолизу и бессимптомным персистированием в нейрональных клетках;
- бета-вирусы (цитомегаловирус, вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов), которые медленно реплицируются и вызывают цитомегалическую трансформацию клеток. Основными очагами латенции являются моноциты и их предшественники, эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты и стромальные клетки костного мозга;
- гамма-вирусы (вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 8-го типа) — трансформирующие вирусы, которые, пожизненно персистируя в В-лимфоцитах или находясь в латентном состоянии, способствуют злокачественному перерождению клеток.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ

Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ) — вирусом герпеса человека 1-го типа (ВГЧ-1) и 2-го типа (ВГЧ-2), в большинстве случаев клинически характеризуются появлением пузырьковых высыпаний на коже и слизистых оболочках, поражением нервной системы, имеют склонность к длительному течению и периодическим рецидивам.

Этиология. ВПГ был выделен W. Gruter в 1912 году. Это ДНК-содержащий вирус, вирион которого состоит из нуклеотида, капсида и наружной липопротеидной оболочки, в которую встроены гликопротеиды. Последние обеспечивают прикрепление вируса к клетке и проникновение в нее. Наружная оболочка в антигенном отношении проявляет сродство к антигенам клетки хозяина. На своей оболочке вирус имеет антирецепторы, благодаря которым он присоединяется к тканям экто- и эндодермального происхождения. Таким образом, ВПГ может поражать кожу, слизистые, центральную и периферическую нервные системы, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты).

ВПГ по антигенным свойствам и различиям в нуклеиновом составе разделен на два типа: ВГЧ-1 и ВГЧ-2. Для ВПГ характерно поражение кожи и слизистых полости рта, глаз (ВГЧ-1), нервной системы, гениталий (ВГЧ-2). Инфицирование одним типом ВПГ не препятствует возникновению инфекции, вызываемой ВПГ другого типа.

Эпидемиология. Источником инфекции является только человек (больной и носитель). Период выделения вируса составляет 3–10 дней в острый период заболевания, а при обострении инфекции продолжительность выделения увеличивается до нескольких недель. В большинстве случаев инфицирование ВПГ происходит в первые 3–5 лет жизни ребенка. Дети первого полугодия жизни редко болеют инфекцией в связи с наличием у них специфических антител класса IgG, полученных трансплацентарно от матери. Однако при отсутствии иммунитета у матери дети первых месяцев жизни тяжело переносят инфекцию, у них развиваются генерализованные формы. У 70–90 % детей трех лет имеется достаточно высокий титр антител против ВГЧ 1-го типа. С 5–7-летнего возраста увеличивается число детей с высоким уровнем антител к ВГЧ 2-го типа.

ВПГ передается контактно-бытовым, половым, воздушно-капельным, трансплацентарным, гемоконтактным и трансплантационным путями.

Патогенез. Как правило, первичный герпес в 80 % случаев протекает бессимптомно. Возбудитель дерматонейротропен. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки и кожные покровы, где в месте первичной инокуляции ВПГ осуществляется адаптация, размножение и накопление вируса с его проникновением в регионарные лимфатические узлы (*I этап патогенеза*). При первичной герпетической инфекции закономерно развивается вирусемия (*II этап*).

Важную роль в гематогенном распространении вируса играют эритроциты и лейкоциты, которые обеспечивают перенос вируса. Гематогенная диссеминация вируса может привести к развитию генерализованной герпетической инфекции, особенно у лиц с дефектами системы иммунитета, у больных СПИДом, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Нахождение ВПГ в кровеносной системе приводит к его фиксации, а иногда и к активному размножению во внутренних органах: легких, печени, селезенке, почках (*III этап*). Массивный выброс вируса из органов в кровеносное русло приводит к вторичной вирусемии (*IV этап*) и фиксации возбудителя в том или ином месте локализации (*V этап*). Развивается острая стадия герпетической инфекции. Нередко уже на этом этапе возможно преодоление гематоэнцефалического барьера (*VII этап*). Проникновение вируса в нервную систему осуществляется гематогенно, нейронально либо двумя путями одновременно. Гематогенная диссеминация в нервную систему начинается с размножения вируса в эндотелии мелких церебральных сосудов, затем вирус проходит через эти клеточные структуры, попадает в клетки оболочек и эпандимы желудочков, а в последующем поражает нейроны астроцитов и глию. Передача вируса происходит от клетки к клетке, через межклеточное пространство или по аксональным цилиндрам.

Таким образом, вирусемия предшествует клиническим проявлениям болезни, что определяет ранний иммунологический ответ организма. В крови при этом накапливаются вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела, но поскольку ВПГ является слабым индуктором интерферона, инактивации вирусной ДНК в клетке не происходит, и вирус сохраняется в организме на протяжении всей жизни, вызывая рецидивы заболевания. При этом наличие в крови вируснейтрализующих антител не предупреждает рецидивы. В патогенезе рецидивирующего течения большое значение имеет способность ВПГ находиться в интегрированном состоянии в паравертебральных сенсорных ганглиях и в прочной связи с эритроцитами и лейкоцитами.

Активация вируса происходит под влиянием пускового фактора, стимулирующего образование простагландинов и кортикостероидных гормонов, что приводит к расщеплению внутриклеточных колоний вируса и высвобождению свободной вирусной ДНК. Персистенция ВПГ в лейкоцитах в период обострения сохраняет его от действия вируснейтрализующих антител. В то же время такая циркуляция обуславливает лимфопению, снижение способности Т-лимфоцитов к антигенной и митогенной стимуляции, уменьшение активности Т-лимфоцитов-супрессоров. Следовательно, реакция клеточного иммунитета депрессирована. Содержание и активность В-лимфоцитов не изменены.

Классификация. По *МКБ–10* заболевания, вызываемые ВПГ, группируются по локализации поражений следующим образом:

B00 Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (herpes simplex)

B00.0 Герпетическая экзема

B00.1 Герпетический везикулярный дерматит

B00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит

B00.3 Герпетический менингит

B00.4 Герпетический энцефалит

B00.5 Герпетическая болезнь глаз

B00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь

B00.8 Другие формы герпетических инфекций

B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная

A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (herpes simplex)

A60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта

A60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки

A60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Клиническая классификация. Выделены следующие формы инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГИ):

1. По продолжительности присутствия вируса в организме:

1) непродолжительная циркуляция ВПГ в организме:

– острая форма;

– инаппарантная (бессимптомная) форма;

2) длительная персистенция ВПГ в организме:

– латентная форма;

– хроническая форма (с рецидивами);

– медленная форма инфекции.

2. По механизму заражения:

1) врожденная;

2) приобретенная:

– первичная;

– вторичная (рецидивирующая).

3. По распространенности процесса:

– локализованная;

– распространенная;

– генерализованная.

4. По клинике и локализации патологического процесса:

1) типичные формы:

– герпетические поражения слизистых оболочек ЖКТ (стоматит, гингивит, фарингит и др.);

– герпетические поражения глаз (офтальмогерпес: конъюнктивит, кератит, иридоциклит);

- герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т. д.);
- генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы влагалища, цервикального канала, промежности и т. д.);
- герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и т. д.);
- висцеральный герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис);
- 2) атипичные формы:
 - абортивная;
 - отечная;
 - зостериформный простой герпес;
 - герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);
 - язвенно-некротическая;
 - геморрагическая;
 - геморрагически-некротическая.

Атипичные формы герпеса чаще встречаются у лиц с иммунодефицитными состояниями различного генеза.

Особенности некоторых форм ВПГИ. *Первичная герпетическая инфекция* возникает при первом контакте человека с ВПГ. После короткого инкубационного периода (от 2 до 14 дней) в крови начинают определяться антитела к ВПГ. У 80–90 % лиц первичное инфицирование протекает в латентной форме, у 10–20 % — с клиническими проявлениями. Особенно тяжело протекает первичная герпетическая инфекция у новорожденных и пациентов с выраженным иммунодефицитом. У них возможна генерализация процесса с поражением внутренних органов и/или головного мозга. Первичная герпетическая инфекция, независимо от клинической формы проявления и места поражения, сопровождается проникновением ВПГ в нервные ганглии с последующим установлением латентности в нейронах.

Вторичная (рецидивирующая) герпетическая инфекция встречается в любом возрасте после первичного герпеса. Поскольку рецидивы возникают на фоне наличия противовирусных антител, то они протекают со слабовыраженным общеинфекционным синдромом и, как правило, на фоне болезней и/или состояний, снижающих иммунитет (другие инфекционные и соматические болезни, переохлаждение, перегрев, ультрафиолетовое облучение, повышение солнечной активности и радиации, эндокринные изменения, стресс и др.).

Локализованный простой герпес, как первичный, так и рецидивирующий, имеет четко ограниченную локализацию процесса.

Распространенная форма характеризуется углублением очага поражения, его распространением в близлежащие ткани, появлением новых очагов на отдаленных участках кожи и слизистых.

При *генерализованной герпетической инфекции* выделяют висцеральную и диссеминированную формы. *Висцеральная форма* характеризуется

поражением какого-либо органа или системы. Наиболее часто регистрируется менингит и менингоэнцефалит, реже гепатит, пневмония, эзофагит, энтероколит, нефрит. При *диссеминированной форме* в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы.

Примеры формулировки диагноза: «распространенная герпетическая инфекция с поражением слизистых оболочек полости рта, носа, половых органов, рецидивирующее течение», «локализованная герпетическая инфекция кожи лица, острое течение», «герпетический менингоэнцефалит (ВГЧ-2 ИФА полож.), острое течение, средней степени тяжести».

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ, ГИНГИВОСТОМАТИТ)

Гингивостоматиты и стоматиты являются наиболее частыми проявлениями первичной инфекции, обусловленной ВПГ. Они возникают в результате первичного контакта с вирусом и чаще встречаются у детей в возрасте 2–3 лет. Инкубационный период может длиться от 1 до 8 дней.

Заболевание начинается остро с повышения температуры до 39–40 °С, озноба, беспокойства, недомогания, отказа от еды из-за резкой болезненности во рту, слюнотечения. Слизистая оболочка полости рта ярко гиперемирована, отечна. На слизистой оболочке щек, десен, языка, внутренней поверхности губ, на твердом и мягком небе, небных дужках и миндалинах появляются пузырьки диаметром 2–10 мм вначале с прозрачным, а затем желтоватым содержимым (рис. 1). Через 2–3 дня они вскрываются, образуя эрозии, покрытые белым налетом (афты). Характерна регионарная лимфаденопатия.



Рис. 1. Герпетические поражения слизистой оболочки полости рта

Температура тела нормализуется на 3–5-й день болезни. Выздоровление наступает на 2–3-й неделе. В 40 % случаев возможно развитие рецидивирующего герпетического стоматита.

ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

При герпетической инфекции может поражаться любой участок кожи. Типичной локализацией простого герпеса является кожа лица: окружность

рта, особенно углы, красная кайма губ (*herpes labialis*), крылья носа (*herpes nasalis*), несколько реже поражается кожа щек, ушных раковин, лба, век.

В первые дни болезни, особенно при первичном поражении, местным проявлениям предшествуют признаки общей интоксикации: повышение температуры тела, недомогание, мышечные, суставные и головные боли. Заболевание характеризуется возникновением на месте внедрения вируса высыпаний, состоящих из пузырьков диаметром 1–3 мм, на фоне эритемы и отека кожи (рис. 2). За 1–2 дня до высыпания может быть продромальный период, проявляющийся жжением, покалыванием, зудом, небольшими болями. Через несколько часов появляются пузырьки, заполненные прозрачной, а затем мутной жидкостью, иногда она может быть геморрагической. После разрыва пузырьков образуется эрозия, а затем буровато-желтая корочка. После отпадения корочки наблюдается небольшое покраснение или легкая пигментация. Выздоровление наступает на 10–14-й день.



Рис. 2. Герпетические поражения кожи и красной каймы губ

При **локализованном поражении** кожи симптомы интоксикации не выражены, температура тела остается нормальной и болезнь протекает как местный процесс.

При **распространенной форме** заболевание начинается остро с повышения температуры до 38–40 °С, озноба, головной боли, слабости, мышечных и суставных болей. На высоте интоксикации может быть тошнота, рвота и фебрильные судороги, увеличение регионарных лимфатических узлов. К концу первых суток, реже на 2–3-й день болезни, одновременно на различных участках тела — на лице, конечностях, туловище — появляются сгруппированные пузырьки с характерной эволюцией элементов сыпи. Нередко герпетические высыпания сливаются, образуя массивные очаги по-

ражения. Выздоровление наступает на 3–6-й неделе. Чаще эта форма наблюдается у детей раннего возраста.

Среди клинических проявлений поражения кожи ВПГ выделяют редкие формы: геморрагическую, язвенно-некротическую, зостериформную, отечную, abortивную и герпетиформную экзему Капоши.

При **геморрагической форме герпеса** содержимое везикул имеет кровянистый характер. Эта форма часто сочетается с развитием некроза и изъязвлений, формированием слоистых корок и последующим рубцеванием ткани.

Язвенно-некротическая форма развивается на фоне иммунодефицита любого генеза. На месте высыпаний образуются язвы, которые постепенно увеличиваются в диаметре (2 см и более). Позже они сливаются в обширные язвенные поверхности с неровными краями. Дно язвы покрыто серозно-геморрагической жидкостью, а при присоединении условно-патогенной флоры — гнойным отделяемым. Эти изменения сохраняются в течение нескольких месяцев, в последующем язвы рубцуются.

Одной из разновидностей язвенно-некротической формы у детей является **герпетический панариций**. Часто панарицию предшествуют герпетические элементы на лице и губах. Инфекция попадает в раневую поверхность на пальцах при контакте с высыпаниями, после чего в течение нескольких дней возникает чувство жжения и болезненность. Через 5–7 дней появляется гиперемия, отечность и сильная болезненность. В области поражения возникают мелкие пузырьки, наполненные жидкостью. Высыпания ограничены кластерами, а кожа под ними ярко гиперемирована. Пузырьки лопаются, после чего остается эрозия, которая исчезает, не оставляя следов, а при присоединении условно-патогенной флоры и возникновении гнойного воспаления появляются более глубокие дефекты кожи с последующим рубцеванием.

Зостериформная разновидность простого герпеса характеризуется расположением высыпаний в зоне проекции того или иного нерва. Типичная локализация — конечности, туловище, лицо. Для клинической картины этой формы герпеса характерны выраженные симптомы невралгии и общей интоксикации.

Отечная форма чаще развивается на участках тела, богатых рыхлой клетчаткой: веках, губах, мошонке. При распространении отека вглубь и по периферии может развиваться слоновость.

Abortивное течение простого герпеса отличается неполной эволюцией высыпаний или их атипичностью. Воспалительный процесс может ограничиться развитием эритемы и отека без формирования типичных пузырьков.

Тяжелой формой герпеса является **герпетиформная экзема Капоши** (вариолиформный пустулез Капоши) (рис. 3). Она возникает у детей с атопическим дерматитом, нейродермитом и другими дерматозами, при которых имеются эрозивные поражения (входные ворота инфекции). Инкубационный период составляет 3–5 дней.

Заболевание начинается остро, иногда после непродолжительной продромы, с повышения температуры тела до 39–40 °С и быстро прогрессиру-

ющих симптомов токсикоза (вялость, беспокойство, сонливость, рвота). Обильная везикулезная сыпь появляется с первого дня болезни, но чаще на 2–3-й день. Сыпь располагается на обширных участках кожи, особенно пораженных дерматитом, отмечается болезненный регионарный лимфаденит. Высыпание может продолжаться 2–3 недели. Вначале пузырьки наполнены прозрачным содержимым, которое через 2–3 дня мутнеет, везикулы уплощаются, имеют пупковидное вдавление. Часто везикулы сливаются, лопаются, покрываются сплошной коркой. На месте корки остается розовое пятно, а в особо тяжелых случаях — рубцовые изменения.



Рис. 3. Герпетиформная экзема Капоши (вариолиформный пустулез Капоши)

Течение болезни бывает длительным, возможно повторное высыпание на протяжении 2–3 недель. Температура тела чаще нормализуется на 8–12-й день, к этому времени улучшается состояние, очищаются кожные покровы.

У ослабленных детей в патологический процесс нередко помимо кожи и слизистых оболочек вовлекается нервная система, глаза, висцеральные органы, в связи с чем может наступить летальный исход. Угрозу жизни ребенка может представлять и вторичная бактериальная инфекция, которая легко наслаивается из-за обширности поражения кожных покровов.

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ (ОФТАЛЬМОГЕРПЕС)

Офтальмогерпес может быть первичным и вторичным. Первичный офтальмогерпес составляет до 10 % случаев от общего числа герпетических поражений, рецидивирующий — более 90 %. Возможно изолированное поражение глаз, но нередко встречаются сочетанные поражения глаз, кожи и слизистых оболочек полости рта.

Заболевание характеризуется развитием фолликулярного, катарального или везикулезно-язвенного конъюнктивита. Часто наблюдается сочетанное поражение конъюнктивы и век.

Заболевание начинается остро с появления конъюнктивита, эрозий или пузырьков на коже века вблизи ресничного края (блефароконъюнктивит).

При локализации блефароконъюнктивита в области внутренней трети века может развиваться *каналикулит* с последующей обструкцией слезных точек и канальцев и появлением слезотечения.

Вовлечение в процесс роговицы сопровождается высыпаниями в эпителиальном слое, после вскрытия пузырьков остается эрозированная поверхность или поверхностная язва, что сопровождается слезотечением, светобоязнью, инъекцией сосудов склер, блефароспазмом и неврологическими болями. Течение поверхностных *кератитов* обычно доброкачественное. Наиболее тяжело протекают глубокие дисковидные герпетические кератиты, часто сочетающиеся с *кератоиридоциклитами*. Они имеют затяжной и часто рецидивирующий характер. В исходе кератоиридоциклита возможно помутнение роговицы и снижение остроты зрения. У новорожденных могут развиваться *катаракта*, *хориоретинит* и *uveит*.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Генитальный герпес чаще встречается у подростков при заражении половым путем. У детей младших возрастных групп поражение половых органов возникает вторично, вслед за другими проявлениями инфекции. Заболевание чаще обусловлено ВГЧ 2-го типа.

Клинически генитальный герпес проявляется также везикулезными и эрозивно-язвенными высыпаниями, возникающими на эритематозно-отечной коже и слизистой гениталий. У девочек высыпания локализуются на больших и малых половых губах, в промежности, на внутренней поверхности бедер, реже на слизистой оболочке влагалища, клиторе, анусе; у мальчиков — на внутреннем листке крайней плоти, на коже мошонки. Высыпания могут появляться и на слизистой оболочке уретры и распространяться на мочевого пузырь.

Заболевание сопровождается лихорадкой, болями, зудом, жжением, покалыванием в пораженных участках. На месте высыпания в результате трения быстро образуются эрозии, которые покрываются грязно-серой корочкой, иногда с геморрагическим пропитыванием. В таких случаях возможен отек половых органов, увеличение регионарных лимфатических узлов. Температура тела через 2–3 дня нормализуется, а высыпания подсыхают в течение 5–10 дней, оставляя вторичную эритему, слабо пигментные и депигментные пятна. Генитальный герпес отличается тенденцией к упорному рецидивирующему течению.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Поражение ЦНС может протекать по типу энцефалита, менингита, менингоэнцефалита, поражение периферической нервной системы — по типу невритов и полирадикулоневритов.

Менингит и энцефалит — наиболее частые формы герпетической нейроинфекции. Поражение ЦНС возможно на фоне поражений других локали-

заций, но у детей раннего возраста оно чаще возникает как первичная генерализованная инфекция.

Герпетический энцефалит относится к наиболее тяжелым в группе вирусных энцефалитов. Различают очаговое и диффузное поражение головного мозга, по течению выделяют острый, подострый и хронический энцефалит. При очаговом варианте возникает один или несколько очагов некроза, для диффузного характерно распространенное поражение всего вещества мозга. Острый и подострый герпетический энцефалит отличается крайне тяжелым, осложненным течением и неблагоприятным прогнозом.

Заболевание начинается остро, внезапно с повышения температуры тела до 40–41 °С, головной боли, озноба, рвоты. Дети угнетены, заторможены, сонливы, иногда возбуждены. На 1–2-й день болезни обычно возникают плохо купирующиеся клонико-тонические фокальные или генерализованные судороги мышц лица, конечностей, переходящие в общие припадки. Характерно развитие парезов и параличей на стороне судорог. У части пациентов на высоте интоксикации возможны галлюцинации, нарушение сознания и чувствительности. Стволовая симптоматика определяется локализацией некротических очагов. Течение болезни тяжелое, в ряде случаев могут оставаться длительные резидуальные явления в виде потери памяти, вкуса, обоняния и др. Болезнь может заканчиваться летальным исходом.

В ликворе отмечается повышение белка (до 0,5–1,2 г/л), в 50 % случаев могут быть повышены эритроциты. Так как вирус быстро элиминирует из ликвора, выделение его ДНК происходит нечасто. Важную диагностическую роль играют электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография головного мозга.

Заболевание может протекать в виде **асептического менингита** с выраженными менингеальными симптомами. В ликворе отмечается умеренный плеоцитоз лимфоцитарного характера и повышение белка.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Герпетическое поражение внутренних органов является результатом вирусемии. Болезнь характеризуется тяжелым течением.

Герпетический гепатит чаще встречается у новорожденных, но может быть и у детей старшего возраста. Возможно изолированное поражение печени, но обычно гепатит является результатом генерализации инфекции. Заболевание начинается остро с короткого преджелтушного периода. Характерны высокая лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, увеличение печени, селезенки, желтуха, кровотечения. В сыворотке крови отмечается повышение гепатоцеллюлярных ферментов, увеличение прямого билирубина, снижение протромбинового индекса. Развивается острая печеночная недостаточность.

Герпетическая пневмония и герпетический очаговый нефрит клинически не отличаются от поражения легких и почек, вызванных другими

этиологическими факторами. Часто заболевание протекает как смешанная вирусно-бактериальная инфекция.

Герпетические поражения ЖКТ могут наблюдаться в любом отделе ЖКТ, но чаще всего возникает эзофагит. Может развиваться катаральная, геморрагическая, эрозивная, язвенная форма. Чаще поражается дистальный отдел пищевода. Жалобы и общее состояние определяются выраженностью патологического процесса. Появляется изжога, чувство жжения за грудиной. Боли усиливаются при еде. Осложнениями эзофагита являются кровотечение, перфорация, рубцовое сужение пищевода. Диагностика основывается на цитологическом изучении и выделении вируса из секрета, полученного при эндоскопии. Очень редко может развиваться герпетический панкреатит, энтерит, энтероколит.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, У НОВОРОЖДЕННЫХ

Заражение происходит внутриутробно (как восходящим, так и гематогенным путем) или во время родов при прохождении ребенка по родовым путям (при наличии генитального герпеса у матери). Новорожденные инфицируются преимущественно ВГЧ-2. Заражение плода может привести к выкидышу или мертворождению. При инфицировании плода в ранние сроки беременности возможно формирование пороков развития: микроцефалии, ретинопатии, микрофтальмии, внутричерепных кальцификатов, гипоплазии конечностей.

Клинические проявления герпетической инфекции у новорожденного отличаются многообразием и зависят от времени инфицирования. Инкубационный период составляет 4–21 день. Первичные признаки не специфичны. Они включают лихорадочное состояние или гипотермию, заторможенность, отказ от груди, раздражительность, рвоту. Часто наблюдаются судороги, желтуха, склеродерма, остановка дыхания, цианоз и гепатоспленомегалия. Инфекция сразу может принять распространенный характер (с вовлечением в процесс печени, легких, вещества головного мозга и других органов) или локализоваться на коже, в ЦНС, глазах, полости рта.

Герпетическая инфекция может проявляться развитием SEM-синдрома (skin, eyes and/or mouth) с поражением кожи, глаз и, возможно, слизистой полости рта. Без своевременного назначения противовирусной терапии эта форма легко переходит в более тяжелые формы с поражением внутренних органов и нервной системы.

Отмечаются различные клинические симптомы врожденной герпетической инфекции при поражении:

– ЦНС — раздражительность, выбухание большого родничка, очаговые или генерализованные судорожные припадки, тремор, нарушение терморегуляции, вялые или спастические параличи, опистотонус, децеребрационная ригидность, кома. В 50 % случаев поражение ЦНС может привести к смерти, еще до появления неврологической симптоматики;

- легких — одышка, апноэ, тахипноэ, шумное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры, пенистые выделения изо рта, цианоз; рентгенологически — рассеянные инфильтраты в легких;
- сердечно-сосудистой системы — бледность, цианоз, мраморность кожи, гипотензия, отеки или пастозность;
- ЖКТ — метеоризм, анорексия, рвота, диарея, гепатомегалия;
- системы крови — бледность или желтуха, петехии, кровотечения, спленомегалия.

Герпетическая инфекция у новорожденных может протекать бессимптомно (с персистенцией вируса) и приводить к неврологическим осложнениям: слепоте, глухоте, отставанию в психомоторном развитии, эписиндрому, несахарному диабету. Особенной тяжестью отличаются случаи генерализованной герпетической инфекции у недоношенных новорожденных с поражением кожи, слизистых и жизненно важных органов и систем (ЦНС, печень, легкие, селезенка, надпочечники), развитием ДВС-синдрома. Такие случаи сопровождаются высокой летальностью (до 60 %).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Для диагностики заболеваний, вызванных ВГЧ 1-го и 2-го типов, используются следующие лабораторные методы:

1. Иммунологические методы (методы иммунофлуоресценции, иммуноферментного анализа), включающие выделение ВГЧ 1-го и 2-го типов. В качестве материала для исследования используют соскобы кожи и слизистых оболочек, кровь, мочу, срезы биоптатов, соскоб из конъюнктивы, ликвор, содержимое везикул. Данные методы применяются до назначения этиотропной терапии и в первые дни болезни.

2. Молекулярно-генетические методы, направленные на обнаружение генетического материала (ДНК) вируса. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляет собой процесс, состоящий из повторных циклов амплификации (копирования) специфической последовательности молекулы ДНК вируса с целью получения достаточно большого количества копий, которые могут быть выявлены обычными методами детекции. С помощью данного метода даже из нескольких молекул ДНК можно получить необходимое количество копий ее специфического фрагмента. Одним из существенных преимуществ метода ПЦР является высокая чувствительность.

3. Цитоморфологический метод, при котором получают мазки-соскобы из элементов сыпи, крови, ликвора, с роговицы и гениталий. Диагностика герпетической инфекции заключается в проведении световой микроскопии биологического материала после его окрашивания на предметном стекле по Романовскому–Гимзе. При герпетической инфекции обнаруживаются клетки с внутриядерными включениями. Цитоморфологические методы являются быстрыми и дешевыми, но не позволяют дифференцировать изменения, вызванные различными ВПГ, рецидив и первичную инфекцию.

4. Серологические методы, которые по своей информативности уступают другим методам и имеют незначительную диагностическую ценность.

В настоящее время наиболее часто для выявления антител к ВПГ используют иммуноферментный анализ. Определяются комплексные антитела классов IgG и IgM, которые свидетельствуют об инфицированности человека и не всегда позволяют связать клинические проявления с ВПГ. Известно, что антитела к ВГЧ выявляются у 90–97 % обследованных лиц, не имеющих клинической симптоматики герпетической инфекции. Нарастание титров антител к ВПГ происходит в поздние сроки (через несколько недель) после заражения или реактивации вируса. Титр антител не всегда соответствует клиническим проявлениям инфекции: у части бессимптомных носителей выявляются антитела в высоких титрах, тогда как у части пациентов с выраженной симптоматикой титры антител остаются низкими. Антитела класса IgM могут быть показателем активной инфекции, однако после первичного инфицирования обнаруживаются в крови в течение нескольких месяцев или даже лет. Нарастание титров антител в 4 раза и более можно выявить только при острой (первичной) инфекции. При рецидивах нарастание титров антител отмечается лишь у 5 % пациентов.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Сложность лечения заболеваний, вызванных вирусами герпеса, связана с генотипическими особенностями возбудителя, а также различной его чувствительностью к лекарственным средствам (ЛС).

Основными ЛС для лечения пациентов с герпетической инфекцией являются: ациклические аналоги гуанозина, интерфероны и иммуноглобулины. Ведущее место занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов (прил. 2). Применение ациклических аналогов гуанозина при герпесвирусных инфекциях соответствует уровню доказательности А (высокий). Иммунотерапия герпесвирусных инфекций, которая объединяет препараты интерферонов и иммуноглобулинов, является дополнительной, однако важной составляющей этиотропного лечения (уровень доказательности В).

Противовирусная химиотерапия. Обычно при инфекциях, вызванных альфа-герпесвирусами, более эффективным является *ацикловир*. Механизм его действия основан на способности герпесвируса при репродукции использовать необходимые ему нуклеозиды цитоплазмы инфицированной клетки. По химической структуре ацикловир похож на дезоксигуанозин (один из нуклеозидов, являющихся строительным материалом для синтеза вирусной ДНК).

Ацикловир проникает в различные клетки человека (в том числе и зараженные ВПГ). Однако в неизменном виде ацикловир инертен и малотоксичен. Для того чтобы перейти в активное состояние, он должен фосфорилироваться. Это происходит под действием тимидинкиназы вируса. Активность этого фермента в клетках, инфицированных ВПГ, на несколько порядков

выше, чем в неинфицированных клетках человека. Это определяет практически избирательное действие ацикловира только на зараженные клетки. В то же время именно этим фактом объясняется, почему ацикловир не действует на латентную инфекцию.

Беспорными преимуществами ацикловира являются его высокая избирательность и низкая токсичность, а недостатками — неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях, воздействие только на реплицирующийся вирус и возможность формирования резистентности к нему. В порядке убывания чувствительности герпесвирусы можно расположить следующим образом: ВГЧ-1, -2, -3 > ВГЧ-4, -5 > ВГЧ-6, -7, -8. Таким образом, ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных ВГЧ 1, 2, 3-го типов, а наименее — при заболеваниях, вызванных ВГЧ 6, 7, 8-го типов. Различия в чувствительности к ацикловиру обусловлены разным содержанием вирусной тимидинкиназы. У ВГЧ-6, -7, -8 количество данного фермента наиболее низкое, что определяет их устойчивость к ЛС.

Системная этиотропная терапия ВПГИ ацикловиrom показана в следующих случаях:

- тяжелое течение острой или рецидивирующей ВПГИ (диссеминированный герпес кожи, поражение нервной системы, висцеральная форма инфекции);

- врожденная инфекция, вызванная ВГЧ-1, -2, или вероятность инфицирования герпесвирусами плода;

- частое (5 и более раз в год) рецидивирование локализованной ВПГИ или менее частый, но тяжело протекающий вариант обострения инфекции (с признаками системного воспалительного ответа);

- вероятность активации присутствующих в организме человека латентных герпесвирусов (например, ВПГ у пациентов с иммуносупрессией, у больных СПИДом, при подготовке реципиентов к трансплантации органов и тканей и т. д.).

Лечение локализованной формы герпетического дерматита или генитального герпеса с частотой рецидивов до 4 раз в год может ограничиваться только местной терапией (при отсутствии признаков системного воспаления). С этой целью чаще всего используются мази, содержащие ацикловир.

Следует отметить, что не существует форм выпуска ацикловира для местного применения при стоматитах. В этих случаях необходимо пользоваться ЛС системного действия (обычно назначают 10–15 мг/кг ацикловира внутрь 4–5 раз в сутки в течение 5–10 дней). Для парентерального введения ацикловир назначается в разовой дозе 10–15 мг/кг 3 раза в день в течение 2–3 недель.

Лечение ВПГИ у новорожденных имеет свои особенности. Ацикловир им назначается только внутривенно, курс терапии при наличии энцефалита или генерализованной формы ВПГИ составляет 21 день (по 15–20 мг/кг 3 раза в день). Детей, рожденных от матерей с генитальным герпесом, в первые двое суток даже при отсутствии признаков инфицирования необходимо

обследовать на герпесвирусы с помощью ПЦР, т. к. серологические тесты будут неинформативны. При положительном результате обследования назначают ацикловир на 2 недели.

Для лечения рецидивирующей ВПГИ можно применять следующие подходы: эпизодическое лечение каждого обострения и продолжительная супрессивная терапия с целью предотвращения рецидивов.

Эпизодическое лечение ацикловиром (по 60–100 мг/кг в сутки 4–5 раз в день в течение 5 дней) целесообразно начинать в продромальном периоде или в первый день высыпаний, что в 80 % случаев способствует уменьшению продолжительности и тяжести обострения (а иногда предотвращает появление высыпаний).

Длительная супрессивная терапия предусматривает прием ацикловира по 10–15 мг/кг 2 раза в день непрерывно в течение 6–12 месяцев. После этого рекомендуется прекратить лечение и оценить его эффект. Если число рецидивов составляет менее 5 раз в год, то можно перейти на терапию только обострений инфекции. Однако при наличии частых обострений (3 эпизода менее чем за 6 месяцев) целесообразно возобновить длительную супрессивную терапию.

Валацикловир представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. ЛС обычно хорошо переносится, побочные явления отмечаются редко. К валацикловиру, в отличие от ацикловира, чувствительны все виды герпесвирусов, однако наиболее высокая чувствительность у представителей альфа-подсемейства. К недостаткам валацикловира относят отсутствие инфузионной формы ЛС, что ограничивает его применение при тяжелых поражениях. Валацикловир показан детям с 12 лет.

Для лечения ВПГИ детям старше 12 лет валацикловир назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. При рецидивах лечение должно продолжаться 3–5 дней. В более тяжелых первичных случаях лечение следует начинать как можно раньше, а его продолжительность должна быть увеличена с 5 до 10 дней. При рецидивах ВПГ идеальным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира в дозе 2 г дважды в течение 1 дня. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 часов (но не раньше чем через 6 часов) после приема первой дозы. При таком режиме дозирования лечение не должно превышать 1 дня, поскольку, как было показано, более длительное применение ЛС не дает дополнительных клинических эффектов. Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов herpes labialis (т. е. пощипывание, зуд, жжение).

Фамцикловир относится к группе ациклических аналогов гуанозина. ЛС высокоэффективно в отношении ВГЧ-1, -2, -3. Имеется множество публикаций о его эффективности при ВГЧ-6, -7. Лечение фамцикловиrom, согласно инструкции по применению, возможно только у взрослых.

Ганцикловир — синтетический нуклеозидный аналог гуанозина. Механизм его действия сходен с таковым у ацикловира, однако не требует активного участия вирусной тимидинкиназы, поэтому ЛС применяют преимущественно при тех герпетических инфекциях, при которых недостаточно эффективен ацикловир (ВГЧ-4, -5, -6, -7, -8).

Валганцикловир представляет собой L-валиновый эфир ганцикловира. ЛС показано только при тяжелых инфекциях, вызванных герпесвирусами, не чувствительными к ацикловиру. К относительным противопоказаниям следует отнести детский возраст до 12 лет, период беременности и грудного вскармливания.

Фоскарнет является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы и в меньшей степени РНК-полимеразы. ЛС связывается с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, что опосредует его терапевтический эффект. Фоскарнет эффективен по отношению ко всем герпесвирусам, в том числе устойчивым к ацикловиру, однако сравнительно высокая токсичность несколько ограничивает широкое применение этого ЛС (считается средством второго ряда).

Местно фоскарнет наносят на пораженные участки 6 раз в сутки. Внутривенно ЛС применяют капельно (на 5%-ном растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида в соотношении 1 : 1) в дозе 40–60 мг/кг 3 раза в день в течение 3 дней, затем 90 мг/кг в сутки в течение 2–3 недель.

К недостаткам противовирусной химиотерапии относятся: воздействие только на реактивированный вирус, невозможность эрадикации инфекции, отсутствие эффекта после отмены препарата, ряд побочных реакций (особенно у ганцикловира и валганцикловира), развитие резистентности к ЛС. Причинами неэффективности противовирусной терапии могут быть как частое и нерациональное применение ЛС (развитие резистентности), так и наличие иммунодефицита у пациента и, кроме того, заражение уже резистентным штаммом вируса.

Использование препаратов интерферона или его индукторов (Виферон, Интрон-А, Роферон-А, Реаферон, Циклоферон, Гроприносин, Амиксин, Арбидол, Ликопид, Панавир, Полиоксидоний и др.). Индукторы интерферона представляют собой группу ЛС, способных вызывать образование интерферона, а также обладающих иммуномодулирующими и противовирусными свойствами.

Интерфероны в организме человека представляют естественный компонент противовирусной защиты человека. Они вырабатываются и хранятся во всех ядродержащих клетках крови и эпителиоидных клетках слизистых. Сывороточный пул интерферонов в организме человека образуется альфа-, бета-, гамма-молекулами.

Противовирусное действие альфа-, бета-интерферонов заключается в подавлении сборки генетически чужеродных белков, входящих в состав оболочки, капсида и генома (РНК или ДНК) вирусов. Кроме того, они обеспечивают распознавание инфицированных клеток цитотоксическими лим-

фоцитами. Гамма-интерферон является иммунорегуляторным цитокином, стимулирующим зависимые от Т-хелперов 1-го типа иммунные реакции, в том числе и противовирусный иммунитет. Интерфероны не оказывают специфического действия, срок их жизни в свободном (несвязанном) состоянии составляет около 2 часов. Они наиболее активны по отношению к размножающимся вирионам, т. е. способны сдерживать процесс их репродукции.

Согласно результатам проведенных исследований, в период острой инфекции (или обострения рецидивирующей) снижена функциональная способность лейкоцитов к индуцированной выработке интерферонов. В связи с этим в данный период предпочтительнее использовать препараты интерферонов, а индукторы дадут наибольший эффект в период ремиссии.

Иммуноглобулинотерапия (человеческий иммуноглобулин, Цитотект, Интраглобин, Пентаглобин, Октагам и др.). В отличие от интерферонов, препараты иммуноглобулинов действуют преимущественно на внеклеточный вирус в виде вирионов. В настоящее время пересмотрена роль антител в противовирусном иммунном ответе. Установлено, что клеточные механизмы обеспечивают контроль вируса *in situ*, а гуморальные предотвращают диссеминацию патогена по биологическим средам.

Препараты иммуноглобулинов имеют тройное воздействие при герпес-вирусных инфекциях:

- оказывают этиотропный эффект, причем как виростатический (путем нейтрализации свободных вирионов с формированием иммунных комплексов), так и вируцидный (за счет антителозависимой комплемент-опосредованной и клеточно-опосредованной цитотоксичности);

- являются базисной терапией при некоторых первичных иммунодефицитах, которые могут опосредовать реактивацию герпесвирусов (общий переменный иммунодефицит, болезнь Брутона и др.);

- вызывают патогенетический эффект, заключающийся в устранении вирус-индуцированной иммуносупрессии, например гипои иммуноглобулинемии, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр.

Лечение ВПГИ в настоящее время можно разделить на 3 этапа:

- 1-й этап — лечение в острый период болезни, предусматривающее применение местных и системных химиопрепаратов в течение 5–10 дней. Рекомендуются использование ацикловира или валацикловира. У пациентов с иммуносупрессией в этот период заболевания целесообразно усиливать противовирусную терапию назначением внутривенного человеческого иммуноглобулина в дозе 200–400 мг/кг 1 раз в день (№ 3) с интервалом 1–3 дня;

- 2-й этап — иммуномодуляция после стихания клинических проявлений. Рекомендуются курсы лечения препаратами интерферона или индукторами его продукции, а затем иммуномодуляторами. Обычно данный этап терапии начинается не раньше чем через 21 день после начала заболевания при остром его течении или через 14 дней — при рецидивирующем процессе. Длительность данного этапа в зависимости от клинико-лабораторных показателей активности заболевания в среднем составляет 1–2 месяца;

– 3-й этап — специфическая вакциноterapia, курс которой рекомендуется проводить не ранее чем через 1–2 месяца после острой фазы заболевания. Противогерпетическую вакцину вводят внутривожно в область внутренней поверхности предплечья. Курс вакцинации при герпетической инфекции кожи и слизистых состоит из 5 инъекций, которые проводят с интервалом в 7–10 дней (в зависимости от тяжести болезни). Через 6 месяцев проводят повторный курс вакцинации (5 инъекций), всего курсов может быть до 5.

Следует помнить, что вакцинация часто сопровождается обострением герпетической инфекции, т. к. стимуляция иммунной системы компонентами вакцины сопровождается выделением определенных цитокинов, которые являются ростовыми факторами не только для клеток иммунной системы, но и для самого вируса. В связи с этим, если пациент не получает плановой специфической противовирусной терапии, на период вакцинации такую терапию следует назначить.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 3-ГО ТИПА

ВГЧ 3-го типа (ВГЧ-3, *varicella zoster virus*) — это ДНК-содержащий вирус, включенный в состав подсемейства *Alphaherpesviridae*. В настоящее время установлена идентичность вируса, вызывающего опоясывающий герпес, и вируса ветряной оспы. Вирус живет и размножается только в человеческом организме, он чрезвычайно летуч и по воздуху может распространяться на расстояния до 20 метров, преодолевая системы вентиляции, шахты лифтов и лестничные пролеты. Этот вирус в большом количестве содержится в ветряночных пузырьках в первые 3–4 дня болезни, затем его количество быстро снижается, и после 7-го дня обнаружить вирус не удается.

Уровень инфицирования населения данным вирусом составляет 90–95 %. При первичном контакте человека с данным вирусом развивается клиническая картина ветряной оспы, пик заболеваемости которой приходится на младший детский возраст. Опоясывающий лишай — заболевание, развивающееся у лиц, перенесших ранее ветряную оспу, и вызванное активацией ВГЧ-3, который в латентном состоянии находится в черепно-спинномозговых ганглиях.

ВЕТРЯНАЯ ОСПА

Ветряная оспа — это антропонозная острая вирусная инфекция, сопровождающаяся интоксикацией и поражением эпителия кожи и слизистых оболочек в виде пятнисто-папулезно-везикулярной сыпи.

Впервые ветряная оспа была описана итальянским врачом и анатомом V. Vidus в середине XVI века. Название «*varicella*», отличающее заболевание от натуральной оспы («*variola*»), ввел немецкий врач O. Vogel (1772), а после эпидемии 1868–1874 годов болезнь стали считать отдельной нозологической

формой. Бразильским врачом Н. Arago в 1911 году в содержимом пузырьков были обнаружены элементарные тельца вируса (тельца Arago), а вирус выделен из них в 40-х годах XX века.

Ветряная оспа встречается повсеместно и является чрезвычайно контагиозным заболеванием со 100%-ной восприимчивостью. Данной инфекцией болеют преимущественно дети в возрасте от 1 до 10 лет (75–85 % случаев), причем пик заболеваемости приходится на 3–4 года, а к 15 годам ветряной оспой успевают переболеть около 80–90 % населения. До введения вакцины каждый год регистрировалось около 4 миллионов случаев инфекции. В настоящее время во всем мире уровень заболеваемости и госпитализации в связи с ветряной оспой снизился, что обусловлено введением вакцинации.

Заболеваемость среди городского населения почти в 2 раза превышает таковую среди сельских жителей. Для инфекции характерна осенне-зимняя сезонность, а заболеваемость в период сезонных подъемов составляет приблизительно 70–80 % общего числа пациентов.

В Республике Беларусь в последние годы показатели заболеваемости и госпитализации по поводу ветряной оспы сохраняются на достаточно высоком уровне. По наблюдениям авторов, инфекция характеризуется более тяжелым течением и нередко приводит к серьезным осложнениям.

Эпидемиология. Источником инфекции являются пациенты с ветряной оспой и опоясывающим лишаем. Больные ветряной оспой становятся заразными с середины инкубационного периода и продолжают представлять опасность для окружающих до 5-го дня с момента появления последнего элемента сыпи. Вирус передается следующими способами:

- воздушно-капельным путем (при разговоре, чихании, кашле);
- контактным путем;
- трансплацентарно — от беременной матери к плоду, если женщина в этом периоде заболела или ветряной оспой, или опоясывающим герпесом.

Люди с нормальным иммунитетом болеют ветряной оспой только один раз (97 % населения), т. к. после первого случая заболевания в их организме формируется «иммунная память», которая сохраняется на всю жизнь и не позволяет этой болезни развиваться повторно. Однако люди с сильно ослабленной иммунной системой (3 %) могут переболеть ветряной оспой дважды (повторно). Устойчивость же новорожденных к ветряной оспе обусловлена полученными от матери антителами, которые могут циркулировать в организме ребенка до 6 месяцев.

После перенесенного заболевания вирус может пожизненно оставаться в организме в латентном состоянии, локализуясь в нервных ганглиях. Однако у некоторых людей он реактивируется, вызывая развитие опоясывающего герпеса с появлением на коже разных областей тела болезненной сыпи, похожей на сыпь при ветряной оспе или простом герпесе, которая локализуется по ходу нервных стволов.

Патогенез. Можно выделить несколько этапов в патогенезе ветряной оспы. *Первый этап* — это проникновение вируса и его репликация (раз-

множение) в организме человека. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Размножение вируса происходит очень быстро. Когда ВГЧ 3-го типа накапливается в большом объеме во входных воротах, он проникает в регионарные лимфатические узлы, а затем в кровь (в конце инкубационного периода), обуславливая вирусемию (*второй этап*). С током крови вирус разносится по всему организму и стремится к тропным органам: коже, нервной системе и слизистым оболочкам. Появление вируса в крови вариабельно во времени, что отображается на волнообразном подъеме температуры, а также сопровождается постепенным увеличением количества пузырьков на коже.

Третий этап — развитие воспаления на коже. После того как ВГЧ 3-го типа попадает в кожу, а именно в ее шиповидный слой, который богат капиллярами, начинается их расширение, что на коже проявляется красным пятнышком. Воспаление вызывает отек и привлекает на это место макрофаги и лимфоциты, которые инфильтрируют участок, вследствие чего на коже возникает папула (узелок, бесполое образование). Клетки шиповатого слоя подвергаются баллонизирующей дегенерации, а именно растут в объеме из-за того, что в них накапливается жидкость. Они отдаляются друг от друга, между ними образуется полость, которая заполняется лимфой, — возникает везикула. Исчезновение везикулы начинается с того, что экссудат (в данном случае лимфа) рассасывается. Верх везикулы западает, а позже заживает. Изменения на слизистых оболочках носят тот же характер, что и в эпидермисе.

Вирус не только дерматотропен, но и нейротропен, что проявляется в его способности вызывать поражения со стороны нервной системы. В редких случаях наблюдается поражение внутренних органов (печень, почки, легкие, ЦНС). Генерализованные формы ветряной оспы развиваются у ослабленных детей с измененным иммунным состоянием (после длительного лечения гормонами, цитостатиками, при врожденном или приобретенном иммунодефиците и т. д.).

Четвертый этап — начало иммунного ответа. В иммунном ответе принимают непосредственное участие врожденные факторы и Т-лимфоциты CD8 и CD16, а также интерферон.

В патогенезе заболевания большое значение имеют нарушения клеточных иммунных реакций. Репродукция вируса в лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах и макрофагах приводит к иммунодефициту по Т-клеточному типу. Механизмы иммунодепрессивного действия обусловлены подавлением хемотаксиса и снижением активности процесса фагоцитоза, угнетением функции Т-киллеров, естественных киллеров (NK), реакции бласттрансформации лимфоцитов, возможной прямой стимуляции Т-супрессоров.

Существенную роль в патогенезе ветряной оспы играет и интерферонодефицит, который проявляется в подавлении интерфероновой реакции лейкоцитов, снижении способности лимфоцитов синтезировать гамма-интерферон, фибробластов — бета-интерферон. На фоне угнетения системы Т-лимфоцитов у лиц с нарушениями иммунного статуса развиваются тяже-

лые формы ветряной оспы, а с развитием анергии у пациентов с ветряной оспой увеличивается восприимчивость к другим инфекциям.

В ходе иммунного ответа образуются антитела, которые создают стойкую иммунную защиту, а также способствуют исчезновению вируса из крови (но не из организма).

Пятый этап — пожизненное нахождение вируса в нервных ганглиях. На фоне иммунодепрессивного состояния инфекция может развиваться повторно, но уже в форме опоясывающего лишая.

Классификация. В *МКБ–10* ветряная оспа представлена следующим блоком:

B01.0 Ветряная оспа с менингитом

B01.1 Ветряная оспа с энцефалитом

B01.2 Ветряная оспа с пневмонией

B01.8 Ветряная оспа с другими осложнениями

B01.9 Ветряная оспа без осложнений.

Клиническая классификация. Выделены следующие формы ветряной оспы:

1. По клиническим проявлениям:

– типичная;

– атипичная (рудиментарная, геморрагическая, буллезная, гангренозная и генерализованная).

2. По степени тяжести:

– легкая;

– средняя;

– тяжелая.

3. По течению:

– осложненная;

– неосложненная.

Примеры формулировки клинических диагнозов: «ветряная оспа, типичная, среднетяжелая»; «ветряная оспа, типичная, осложненная целлюлитом в области правого плеча»; «постветряночный энцефалит, средней степени тяжести, ранний восстановительный период».

Клинические проявления. В течении ветряной оспы выделяют 4 периода: инкубационный, продромальный, периоды высыпания и образования корочек. Инкубационный период составляет 11–21 день. Продромальные явления могут отмечаться в течение 1–2 суток до начала высыпания. При этом пациент испытывает недомогание, у него снижается аппетит, возникают головная боль, тошнота, иногда рвота. Для этого периода характерно повышение температуры до субфебрильных цифр 37,0–37,9 °С. Если продромальный период отсутствует, то заболевание начинается с появления сыпи.

Период высыпания у большинства пациентов протекает без выраженных нарушений общего состояния. Возникновение сыпи сопровождается *подъемом температуры* (от субфебрильной до фебрильной в зависимости от тяжести заболевания). Высыпания появляются толчкообразно, поэтому ли-

хорадка может носить волновой характер. Первые элементы сыпи могут возникнуть на любом участке тела, но чаще на лице, волосистой части головы, спине, реже на животе, груди, плечах, бедрах. На ладонях и подошвах сыпь, как правило, отсутствует, хотя в последнее время отмечается тенденция к увеличению случаев ветряной оспы с высыпаниями на ладонях и подошвах. При этом патогномичным является наличие элементов сыпи на волосистой части головы.

Элементы ветряной оспы проходят следующие стадии развития: *пятна, папулы, везикулы, корочки (ложный полиморфизм)*. Вначале появляется красное пятнышко размером до 5 мм круглой или овальной формы. В течение нескольких часов пятна приобретают характер папул с четко очерченным контуром, а еще через несколько часов либо на следующий день в центре элементов образуется везикула с прозрачным серозным содержимым (рис. 4). В случае нагноения везикул возникают пустулы, при этом отмечается глубокое поражение кожи, что может приводить к образованию рубчиков. Нередко отмечаются высыпания на конъюнктивах глаз, слизистой оболочке рта (твердое небо, слизистая оболочка щек, десна, язычок, задняя стенка глотки), иногда гортани и половых органах.



Рис. 4. Сыпь при ветряной оспе

Для ветряной оспы характерны многократные высыпания, появляющиеся в несколько этапов, последовательно, в течение 2–5 дней. Такое волнообразное высыпание приводит к тому, что на одном и том же ограниченном участке кожи отмечаются элементы ветряной оспы, находящиеся на различных этапах развития, что придает сыпи полиморфный характер. Заживая, сыпь покрывается корочкой, которая постепенно отпадает, и наступает выздоровление.

Рудиментарная форма протекает без сыпи или со скудным высыпанием, при этом элементы сыпи не достигают своего полного развития, ограничиваясь только мелкими красными пятнышками или несколькими папулами

и мелкими, едва заметными пузырьками. При этой форме ветряной оспы полиморфизм сыпи слабо выражен.

При **геморрагической форме** на 2–3-й день болезни пузырьки пропитываются геморрагическим содержимым, одновременно могут появляться петехии и крупные кровоизлияния на коже и слизистых оболочках, возникают носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения. Корочка, образующаяся при этой форме, имеет черный цвет, находится глубоко в коже и нередко изъязвляется.

При **буллезной форме** на коже наряду с типичными ветряночными пузырьками наблюдаются большие дряблые, тонкостенные пузырьки с желтовато-мутным содержимым. Они подсыхают медленнее, чем обычно, и образуют корочку или же, лопаясь, превращаются в длительно не заживающие мокнущие поверхности, что нередко сопровождается присоединением бактериальной инфекции и характеризуется тяжелым течением заболевания.

Для **гангренозной формы** характерен прогрессирующий некроз. Через несколько дней после появления везикул вокруг некоторых из них возникают гангренозные ободки, распространяющиеся по периферии. Пузырьки круглые, крупные, диаметром в несколько сантиметров, наполненные гнойно-кровянистым содержимым. После вскрытия на их месте образуется некротический струп, при отторжении которого обнаруживаются долго не заживающие язвы различной глубины, с подрытыми краями, с грязным гнойным дном. Для этой формы характерна выраженная интоксикация, высокая летальность.

Генерализованная (висцеральная) форма возникает у детей, ослабленных тяжелыми заболеваниями. Характерно поражение внутренних органов. Течение болезни крайне тяжелое, нередко с летальным исходом.

Ветряная оспа всегда считалась доброкачественным заболеванием, однако в последнее время отмечается рост тяжелых и осложненных форм инфекции.

Среди **осложнений** ветряной оспы наиболее часто наблюдаются **гнойные поражения кожи**: абсцессы, фурункулы, целлюлиты. Их развитие связано с суперинфекцией стафилококками или стрептококками, причем основной причиной инфицирования является расчесывание пациентом зудящих мест кожи.

Менее распространенными специфическими осложнениями ветряной оспы, которые обусловлены действием самого вируса, являются: энцефалит, пневмония, гепатит, миокардит, кератит, нефрит, артрит.

Энцефалит развивается у 0,1–0,2 % детей с ветряной оспой. Ветряночный энцефалит или менингоэнцефалит может возникнуть в первые дни болезни (ранний) или чаще в период образования корочек (поздний).

Собственно ветряночный энцефалит развивается в период разгара заболевания (на 1–3-й день высыпаний или даже до появления сыпи) с частотой примерно 1 случай на 50 000 эпизодов ветряной оспы. Его клинические проявления принципиально не отличаются от других энцефалитов (лихорад-

ка, нарушение сознания, судороги, различная очаговая симптоматика). Развитие ветряночного энцефалита связано с действием самого вируса на ЦНС, поэтому лечение этого осложнения требует, кроме всего прочего, адекватной этиотропной терапии (ацикловир в больших дозах, а у подростков и взрослых — валацикловир, фамцикловир).

Постветряночный энцефалит (транзиторная мозжечковая атаксия) встречается значительно чаще (примерно у одного из 4000 заболевших). Он манифестирует в период угасания сыпи, обычно на 5–8-й день от начала заболевания, т. е. на этапе уже сформировавшегося иммунитета и прекращения циркуляции возбудителя. При позднем энцефалите у пациента появляется слабость, вялость, головная боль, головокружение, рвота, вновь повышается температура. Походка ребенка становится шаткой, он не может стоять, сидеть (мозжечковая атаксия), отмечается мышечная гипотония; речь становится дизартрической, тихой, медленной.

Поздний ветряночный энцефалит является «самым благоприятным» в плане течения и исходов из всех вирусных энцефалитов. По механизму развития заболевание является иммуноопосредованным (инфекционно-аллергическим). ***В последние годы получены доказательства участия иммунной системы в поражении нервной системы на фоне ветряной оспы.*** В организме пациентов с постветряночным энцефалитом обнаружены антитела к клеткам мозжечка и их внутриклеточным структурам, причем эти антитела не выявляются у пациентов с поражением ЦНС на фоне других инфекций.

Ветряночная пневмония — одно из специфических осложнений ветряной оспы у подростков. У пациентов одновременно с типичными клиническими проявлениями ветряной оспы появляются одышка, цианоз, кашель с кровянистой мокротой, боли в грудной клетке. Физикальные изменения, как правило, отсутствуют или очень незначительны. На рентгенограмме видны обильные мелкие очаги на всем протяжении. Клинические проявления пневмонии наблюдаются в течение 7–10 дней, рентгенологические изменения — до 1–2 месяцев.

Ветряночный гепатит обычно протекает бессимптомно и проявляется повышением активности печеночных ферментов, особенно АлАТ и АсАТ.

Ветряночный миокардит клинически не отличается от миокардитов другой этиологии. Несмотря на то что данное осложнение развивается крайне редко, оно является опасным для пациента и может приводить к летальному исходу.

Фетальный синдром ветряной оспы развивается у плодов матерей, перенесших ветряную оспу в первую половину беременности (особенно в 13–20 недель гестации). При поражении ребенка ВГЧ-3 на коже отмечают везикулезные элементы, рубцы и другие изменения, а также возникают неврологические (микроцефалия, атрофия коры головного мозга, эпилептические припадки и др.) и офтальмологические проявления (хориоретинит, катаракта, микрофтальмия). Возможна внутриутробная гибель плода. Забо-

левание матери во время беременности опоясывающим лишаем не приводит к формированию фетального синдрома.

Следует отметить, что, по данным современных исследований, если заражение происходит в I или II триместре беременности, распространение вируса на организм плода отмечается примерно в 25 % случаев. При этом отрицательное влияние вируса на формирование плода и появление пороков развития у детей наблюдается менее чем в 1–3 % случаев.

Тяжесть течения *ветряной оспы новорожденных* определяется временем инфицирования матери. При развитии заболевания у женщины непосредственно перед родами ветряная оспа у ребенка обычно проявляется на 5–10-й день жизни, имеет тяжелое течение и часто приводит к гибели новорожденного вследствие генерализации инфекции (т. к. в крови у него отсутствуют трансплацентарные материнские антитела). Если женщина заболевает за 7–10 дней до родов, первые клинические признаки болезни у новорожденного появляются сразу после его появления на свет. Течение ветряной оспы в этих случаях легче, поскольку у матери успевают выработаться специфические антитела, которые передаются плоду трансплацентарно.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ

Опоясывающий лишай принято рассматривать как вторичную инфекцию у перенесших ранее ветряную оспу или вакцинацию от ветряной оспы пациентов. Развитие опоясывающего лишая обусловлено активацией дремлющего вируса в ганглиях, его размножением и распространением по нервам в кожу. Заболеваемость увеличивается с возрастом, что связывают со снижением специфического иммунитета к вирусу. Несмотря на то что у большинства врачей заболевание опоясывающим лишаем ассоциируется с пожилыми пациентами (особенно онкопациентами), данная герпетическая инфекция нередко наблюдается и в детском возрасте. В развитии заболевания большую роль играет снижение иммунитета, а провоцирующими факторами могут стать переохлаждение, травмы, интоксикации, хронические инфекции, онкологические заболевания и др.

Клиническая классификация. Выделены следующие формы опоясывающего лишая:

1. По распространенности инфекционного процесса:
 - локализованная;
 - распространенная;
 - генерализованная.
2. По клинике и локализации процесса:
 - ганглиокожная;
 - ушная и глазная;
 - abortивная;
 - геморрагическая;
 - менингоэнцефалитическая;
 - диссеминированная;

– гангренозная (некротическая).

В типичных случаях заболевание начинается с сильных болей в местах будущей сыпи. Отмечено, что сила болевого синдрома при опоясывающем лишае коррелирует с возрастом пациента (чем меньше возраст, тем чаще боль заменяется ощущением зуда). Через 1–5 дней возникают гиперемия и отек кожи, далее появляются везикулы размером 1–5 мм в диаметре, заполненные прозрачной жидкостью (рис. 5). Через несколько дней содержимое везикул мутнеет, может стать геморрагическим. Везикулезные элементы сгруппированы на эритематозном основании, расположены линейно по ходу чувствительных нервов (обычно поражается от 1 до 3 дерматомов). Количество очагов поражения различно, нередко они сливаются, образуя сплошную ленту и занимая большую площадь.



Рис. 5. Опоясывающий лишай

Наиболее часто поражаемыми дерматомами являются зоны иннервации чувствительных нервов со II шейного по II поясничный (с С2 по L2), а также V и VII пары черепных нервов. При поражении верхнечелюстной ветви тройничного нерва (V пары) высыпания локализуются в ротовой полости: на миндалинах, мягком и твердом небе. У пациентов с поражением нижнечелюстной ветви тройничного нерва развивается синдром Ханта, включающий в себя сыпь на передней поверхности языка, дне полости рта, щеках, губах, в области ушной раковины, наружного слухового прохода и нередко сопровождающийся нарушением слуха и равновесия.

У заболевших детей (без иммунодефицитных состояний), в отличие от взрослых, практически не наблюдается постгерпетическая невралгия — длительный болевой синдром или парестезии в местах герпетических высыпаний. Исключение составляет поражение первой ветви тройничного нерва (n. ophthalmicus), которое протекает с выраженным болевым синдромом, стойким нарушением зрения (кератит, увеит) и характерными высыпаниями на кончике носа (признак Гетчинсона), обусловленными вовлечением веточки носоресничного нерва (n. nasociliaris).

Длительность существования везикулезной сыпи на коже различна: от нескольких дней до нескольких недель. Для опоясывающего лишая характерно добавление новых элементов, поэтому в разгар болезни можно наблюдать сыпь на различных этапах ее развития. Начиная с 6–10-го дня везикулы подсыхают, образуя корочки. В неосложненных случаях высыпания оставляют после себя легкую гиперпигментацию. При длительном течении заболевания (особенно при геморрагических и гангренозных формах), выраженном иммунодефиците, а также травматизации сыпи и присоединении вторичной инфекции на местах высыпаний остаются поверхностные рубчики.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА 3-ГО ТИПА

В типичных случаях ветряной оспы или опоясывающего герпеса диагностика не представляет затруднений. Диагноз устанавливается, главным образом, на основании клинических проявлений, при этом учитываются данные эпидемиологического анамнеза.

Из лабораторных методов могут использоваться вирусологический, молекулярно-генетический и серологический.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА 3-ГО ТИПА

Лечение ветряной оспы проводится преимущественно в домашних условиях. Госпитализации подлежат только пациенты с осложненным и тяжелым течением болезни, пациенты из групп риска, а также лица, которых невозможно изолировать.

Основой лечения является соблюдение гигиенических правил для предотвращения вторичной инфекции:

- одежду и постельное белье менять каждый день;
- во избежание расчесов тщательно, аккуратно и вовремя обрезать ногти (детям первого года жизни надевать на ручки хлопчатобумажные рукавички);
- ребенка, заболевшего ветряной оспой, купать каждый день, при этом категорически запрещено тереть кожу губкой или мочалкой, после купания нельзя вытирать тело ребенка (только аккуратно промокать), т. к. в воде корочки размокают, что может стать угрозой дополнительной инфекции.

Сыпь, которая появляется при ветрянке, не требует никакого специального лечения. Широко используемые ранее анилиновые красители (1%-ные водные растворы метиленового синего или бриллиантового зеленого) в настоящее время не применяются для лечения ветряной оспы, что обусловлено ростом резистентности ряда микроорганизмов к их действию и неэстетичностью применения (следы растворов длительно сохраняются на коже, подкрашивают одежду). Последние годы специалисты во всем мире рекомендуют с подсушивающей целью местно наносить мази (гели) с цинком, а с противомикробным действием — мази с антибиотиком. Если поражена слизистая полости рта, производят полоскание антисептическими растворами.

ми. Поражение конъюнктивы грозит серьезными осложнениями, поэтому к лечению необходимо привлечь окулиста.

Безусловно, большая часть мероприятий направлена на предупреждение расчесов кожи и снижение зуда. Для этого можно использовать антигистаминные ЛС 1-го поколения (Фенкарол, Супрастин), которые обладают противозудным действием. Кроме того, назначается симптоматическая терапия (жаропонижающие ЛС).

Показанием к назначению специфической (противовирусной) терапии ациклическими нуклеозидами (ацикловир, фамцикловир, валацикловир) являются тяжелые и осложненные формы ветряной оспы, развитие раннего ветряночного энцефалита, поражение внутренних органов (висцеральная форма).

Глюкокортикостероиды для лечения ветряной оспы не используются, т. к. могут усугублять течение заболевания. Однако учитывая патогенез развития позднего постветряночного энцефалита, необоснованно назначать таким пациентам специфическое противовирусное лечение и необходимо применять противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию, которая может включать в себя глюкокортикостероиды (как в обычных дозах, так и в виде пульс-терапии), высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, плазмаферез и их сочетание. Пульс-терапия проводится метилпреднизолоном в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1000 мг на одно введение, внутривенно быстро (в течение 45–60 минут) 1 раз в день 3 дня подряд с последующей быстрой отменой.

При висцеральных формах и тяжелом течении заболевания назначается иммуноглобулинотерапия. В случае присоединения бактериальных инфекций назначаются антибиотики широкого спектра действия.

Лечение опоясывающего лишая. Гигиенические мероприятия и местное лечение аналогичны таковым при ветряной оспе.

Независимо от формы тяжести в качестве этиотропной терапии применяют противовирусные ЛС (ациклические нуклеозиды). В случае выраженной интоксикации проводят дезинтоксикационную терапию. При постгерпетической невралгии используют нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, диклофенак и др.) в сочетании с анальгетиками, седативными средствами.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

В настоящее время в ряде стран мира (Австрия, Бельгия, Финляндия, Польша и др.) проводится вакцинация против ветряной оспы среди лиц, относящихся к группе риска. Безусловно, такая тактика иммунизации не позволяет существенно снизить заболеваемость ветряной оспой в целом, но обеспечивает индивидуальную защиту наиболее уязвимых контингентов. В других же странах (США, Канада, Германия и др.) вакцинация против ветряной оспы проводится в рамках Национальных календарей прививок, что

позволяет достаточно быстро снизить уровень заболеваемости ветряной оспой среди населения.

В Республике Беларусь вакцинация против ветряной оспы проводится отдельным контингентам лиц, которые определены *инструкцией по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь*, утвержденной Министерством здравоохранения от 27.02.2014 № 191 (прил. 3). К ним относятся: дети, которым планируется проведение операции по трансплантации органов и (или) тканей человека, а также лица из контингентов высокого риска развития тяжелой ветряной оспы (ранее не болевшие дети, страдающие онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, коллагеновой болезнью, тяжелой формой бронхиальной астмы).

Вакцина может быть использована и для экстренной профилактики (после контакта с больным ветряной оспой), чтобы предупредить возникновение вспышки в организованных коллективах (прил. 4). Если прививка сделана не позднее 3-го дня после вероятного контакта, инфекцию удастся предотвратить в 90 % случаев.

Вакцинацию рекомендуют проводить детям в возрасте 12 месяцев и старше, а также подросткам и взрослым, ранее не болевшим ветряной оспой и не вакцинированным.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 4-ГО ТИПА

ВГЧ 4-го типа (ВГЧ-4), или вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), повсеместно распространен среди человеческой популяции, им поражено 80–100 % населения земного шара. Большинство детей инфицируется к 3 годам, а все население — к 18 годам.

ВЭБ впервые был обнаружен Epstein и его коллегами в 1964 году при электронно-микроскопическом исследовании клеток лимфомы Беркитта.

Вирус имеет сферическую форму, его структура состоит из четырех компонентов: сердцевины, капсида, внутренней и внешней оболочки. Сердцевина содержит ДНК, включающую до 80 генов. На поверхности вирусной частицы имеются десятки гликопротеинов, необходимых для образования вируснейтрализующих антител. Вирусная частица содержит специфические антигены (белки, необходимые для диагностики): капсидный антиген (VCA), ранний антиген (EA), ядерный, или нуклеарный, антиген (NA, или EBNA), мембранный антиген (MA). Сроки их появления при различных формах инфекции, вызванной ВЭБ (ВЭБИ), не одинаковы и имеют свое специфическое значение.

Вирус обладает определенным тропизмом:

– к *клеткам лимфотенетической системы* (возникает поражение лимфатических узлов любых групп, печени и селезенки);

– клеткам иммунной системы (вирус размножается в В-лимфоцитах, где может сохраняться пожизненно, в силу чего нарушается их функциональное состояние и возникает иммунодефицит; помимо В-лимфоцитов, при инфекции нарушается и клеточное звено иммунитета (макрофаги, натуральные киллеры, нейтрофилы и др.), что ведет к снижению общей сопротивляемости организма к различным вирусным и бактериальным инфекциям);

– эпителиальным клеткам верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта, в силу чего может возникать респираторный синдром (кашель, одышка, ложный круп), диарейный синдром (ослабление стула).

Эпидемиология. Источник инфекции — больной клинически выраженной формой и вирусоноситель. Пациент становится заразным в последние дни инкубационного периода, начальный период болезни, разгар заболевания, а также на протяжении всего периода реконвалесценции (до 6 месяцев после выздоровления), причем до 20 % переболевших сохраняют способность периодически выделять вирус (т. е. остаются носителями). Механизмы заражения следующие: аэрогенный, контактный, трансфузионный, алиментарный, трансплантационный и трансплацентарный.

Дети грудного возраста (до 1 года) болеют ВЭБИ редко благодаря наличию пассивного материнского иммунитета (материнские антитела). Наиболее подвержены инфицированию и развитию клинически выраженной формы ВЭБИ дети с 2 до 10 лет. Несмотря на многообразие путей заражения, среди населения имеется хорошая иммунная прослойка (до 50 % детей и 85 % взрослых): многие инфицируются от носителей без развития симптомов болезни, но с формированием иммунитета.

Накопленные на сегодняшний день знания свидетельствуют о значимой роли ВЭБ в инфекционной, онкологической и иммунологической патологии человека. В настоящее время доказана роль вируса в развитии ряда злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, синдрома хронической усталости и патологии нервной системы (энцефалиты, менингиты, миелиты, полирадикулонейропатия).

Патогенез. Различают первичную ВЭБИ и реактивацию инфекции. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка рото- и носоглотки, где происходит размножение вируса и формирование неспецифической (первичной) защиты.

На исходы первичного инфицирования влияют: общий иммунитет, сопутствующие заболевания, состояние входных ворот инфекции, а также инфицирующая доза и вирулентность возбудителя. Исходами первичного заражения могут быть:

- санация (уничтожение вируса во входных воротах);
- субклиническая (бессимптомная) форма;
- клинически определяемая (манифестная) форма;
- первично латентная форма (при которой репродукция вируса и его выделение возможны, а клинических симптомов нет).

В большинстве случаев первичная инфекция характеризуется асимптомной сероконверсией или проявляется легкими катаральными симптомами. У 10–20 % пациентов первичная инфекция протекает в виде манифестного инфекционного мононуклеоза, в дальнейшем в 15–25 % случаев отмечается хроническое или рецидивирующее течение инфекции.

Установлено, что при первичном заражении ВЭБ поражает прежде всего В-лимфоциты и эпителий ротоглотки. В этих клетках развивается продуктивная (цитолитическая) инфекция, которая сопровождается образованием новых вирионов. В составе инфицированных В-лимфоцитов и в свободном виде ВЭБ диссеминирует по организму, что ведет к поражению лимфоидных органов. Контакт вирусных антигенов с клетками иммунной системы приводит к запуску иммунного ответа. Ведущую роль в элиминации ВЭБ-инфицированных клеток играет иммунный ответ по клеточному типу с участием специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов. При этом именно с ответными реакциями иммунной системы связано появление клинической симптоматики инфекционного мононуклеоза: общеинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, тонзиллита, аденоидита, изменений в гемограмме.

ВЭБ вступает в сложные взаимодействия с иммунной системой, что в итоге приводит к формированию вторичного иммунодефицитного состояния и обеспечивает ускользание вируса от защитных реакций. Происходит поражение прежде всего основных клеток-мишеней — В-лимфоцитов. Особенностью иммунопатогенеза ВЭБИ является не гибель инфицированных В-клеток, а, наоборот, приобретение ими способности к неконтролируемой пролиферации за счет угнетения апоптоза. Кроме того, развивается поликлональная активация В-лимфоцитов. При этом нарушается выработка защитных антител, что связано с блокадой вирусом CD21-рецептора В-лимфоцитов (в норме связывается с С3d-компонентом комплемента), а также с угнетением экспрессии HLA-антигена I класса вирусным антигеном EBNA-1, в результате чего нарушается распознавание антигенов Т-хелперами 2-го типа и регуляция синтеза иммуноглобулинов.

Решающее значение для пожизненной персистенции ВЭБ имеет подавление иммунного ответа по клеточному типу. Нарушается функция специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов, что связано с угнетением распознавания вирусных антигенов в комплексе с HLA-антигеном I класса.

Кроме того, ВЭБ эффективно вмешивается в регуляцию иммунного ответа цитокинами, вызывая тем самым угнетение иммунных реакций по клеточному типу. В процессе жизнедеятельности вирус приводит к уменьшению продукции ИЛ-12 и повышает выработку ИЛ-27, что ведет к снижению выработки гамма-интерферона (ИФН- γ), функциональной активности естественных киллерных клеток (CD16). Также подавляется продукция ИЛ-1, ИЛ-2 и нарушается дифференцировка Т-хелперов нулевого типа в Т-хелперы 1-го типа. В результате подавляется противовирусный иммунный ответ по клеточному типу, что сопровождается активизацией Т-хелперов 2-го типа.

При ВЭБИ возникают изменения со стороны факторов врожденной резистентности, прежде всего системы ИФН. Наблюдается не только снижение выработки ИФН- γ и ИФН- α , но и уменьшение экспрессии рецепторов к ИФН- γ на клеточной мембране, а также передачи сигнала от них в клетку. Нарушение функциональной активности естественных киллерных клеток, макрофагов, нейтрофилов обусловлено как прямым инфицированием этих клеток, так и развитием вторичных иммунопатологических процессов.

Формирование вторичного иммунодефицитного состояния обеспечивает пожизненную персистенцию возбудителя с периодической реактивацией и в то же время является причиной формирования микст-инфекции. Достаточно часто присоединяются инфекции, вызванные респираторными вирусами, другими герпесвирусами, условно-патогенными бактериями, хламидиями, микоплазмами, грибами, что ведет к негладкому течению заболевания. Кроме того, развитие вторичного иммунодефицитного состояния в условиях незрелости иммунной системы у детей раннего возраста приводит к тому, что клиника типичного инфекционного мононуклеоза развивается редко. При этом почти у половины пациентов (40 %) первичная ВЭБИ протекает под маской острого респираторного заболевания — фаринготонзиллита.

Важный этап патогенеза ВЭБИ — переход в латентную инфекцию. Эта форма развивается только в ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитах. При этом вирус становится недоступным для защитных реакций иммунной системы. Следует отметить, что на этапе латентной инфекции возможна злокачественная трансформация инфицированных клеток. В онкогенезе играет роль не только сам ВЭБ, но и наследственные, географические факторы, состояние иммунной системы. ВЭБ-ассоциированные опухоли поражают лимфоидную ткань, эпителий и гладкую мускулатуру. Их подразделяют на несколько видов:

- лимфомы: В-клеточные (эндемическая лимфома Беркитта, диффузная лимфома, ходжкинские лимфомы), Т-НК-клеточные;
- карциномы: назофарингеальная карцинома, карцинома желудка;
- саркомы.

На этапе латентной инфекции и на фоне сформировавшегося вторичного иммунодефицитного состояния возможна реактивация вируса. Причины, способствующие переходу из латентной в цитолитическую инфекцию, многообразны. К ним относятся: неадекватный иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, нарушение функциональной активности факторов врожденной резистентности, защитных свойств апоптоза, прямое действие ВЭБ на клетки-мишени (высокая вирусная нагрузка, экспрессия генов LPM-1, EBN-1 и др.), инфицирование лимфоцитов (CD3, CD4, CD16), угнетение апоптоза ВЭБ-инфицированных клеток, действие суперантигена вируса. В результате реактивации вируса заболевание приобретает хроническое течение. Формирование глубокого вторичного иммунодефицитного состояния ведет к частому присоединению интеркуррентных инфекций, что является причиной перехода ребенка в группу часто болеющих детей.

В настоящее время получены убедительные данные о роли ВЭБ в патогенезе аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), рассеянного склероза, васкулитов, гемофагоцитарного синдрома.

Классификация. В МКБ–10 ВЭБИ представлена мононуклеозом, вызванным гамма-герпетическим вирусом (В27.0).

Клиническая классификация. Выделены следующие формы ВЭБИ:

1. По механизму заражения:
 - врожденная;
 - приобретенная.
2. По клиническим проявлениям:
 - типичная (увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, ангины, лимфоцитоз и/или атипичные мононуклеары в анализе крови);
 - атипичная (стертая, бессимптомная, висцеральная формы).
3. По степени тяжести:
 - легкая;
 - среднетяжелая;
 - тяжелая.
4. По длительности заболевания:
 - острая;
 - затяжная;
 - хроническая.
5. По течению:
 - неосложненная;
 - осложненная (гепатит, разрыв селезенки, синдром Рея, почечная и печеночная недостаточность, серозный менингит, энцефалит, полирадикулоневропатия, миокардит, интерстициальная пневмония, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.).

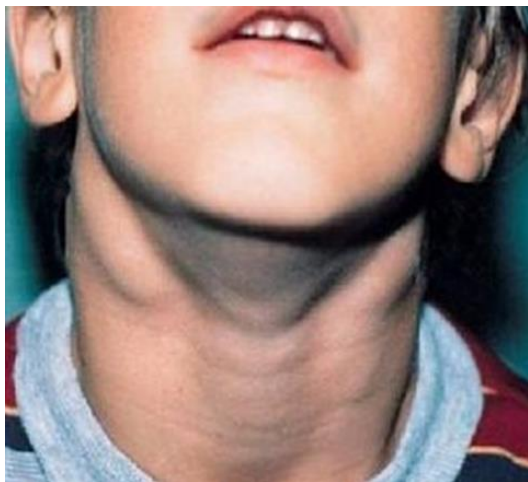
Примеры формулировки клинических диагнозов: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии, типичный, средней степени тяжести»; «энцефалит, ассоциированный с ВЭБ, тяжелый, острый период».

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза (ИМ). ИМ является самой частой и распространенной формой ВЭБИ.

Инкубационный период варьирует от 5 дней до 1,5 месяцев. Возможен продромальный период, не имеющий специфической симптоматики. В течение нескольких дней наблюдается недомогание, слабость, повышенная утомляемость. У детей начало обычно острое. Первым симптомом заболевания является повышение температуры тела до 38–39 °С. Характерен симптом ножниц — фебрильная лихорадка, но отсутствует интоксикация. В зависимости от тяжести течения болезни лихорадка может длиться от 3–4 дней до 2–3 недель, нередко после снижения температуры тела сохраняется длительный субфебрилитет.

Наиболее характерно для ИМ увеличение с первых дней болезни шейных лимфатических узлов (рис. 6, а). Они часто видны невооруженным глазом. Увеличиваются также подчелюстные, аксиллярные, паховые и другие

лимфатические узлы, но несколько позже и незначительно. Размеры лимфатических узлов варьируют от 1–2 до 3–5 см в диаметре. Они умеренно болезненны, плотноэластической консистенции, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Лимфатические узлы могут оставаться увеличенными до 2–3 месяцев и более. Возможно также увеличение медиастинальных (пациента беспокоит кашель, боли в области сердца), брыжеечных (появляются боли в животе, метеоризм, жидкий стул) лимфатических узлов, лимфатических узлов в воротах печени и селезенки (определяются при УЗИ органов брюшной полости).



а



б

Рис. 6. Проявления инфекционного мононуклеоза:
а — лимфаденопатия; *б* — тонзиллит

Картина катарального тонзиллита является типичным проявлением болезни (рис. 6, *б*). Миндалины умеренно гиперемированы, отечны. С 3–5-го дня от начала заболевания на миндалинах появляются рыхлые налеты грязно-серого цвета, которые легко снимаются и сохраняются в течение 1–2 недель. В последующем в процесс вовлекается все лимфоглоточное кольцо, в частности носоглоточная миндалина. Лицо становится отечным, дыхание через нос затруднено, в связи с чем ребенок вынужден дышать открытым ртом (так называемый аденоидный тип лица). Во время сна появляется храп. Длительность поражения ротоглотки составляет 10–15 дней.

Увеличение размеров печени и селезенки также является характерным симптомом болезни. Печень увеличивается с первых дней болезни, максимально на 2-й неделе. Нормализуются размеры печени через 1,5–2 месяца. Чем младше дети, тем чаще увеличивается печень. Помимо этого, возможны и клинические проявления со стороны печени, что обусловлено ее реакцией на воспалительный процесс: тошнота, ухудшение аппетита, чувство тяжести в правом подреберье, слабость, потемнение мочи и появление желтушности склер и кожи. Желтуха сопровождается увеличением количества связанного билирубина и умеренным повышением активности трансфераз, тимоловой пробы, причем гиперферментемия возможна и при отсутствии желтухи.

Селезенка также увеличивается в первые дни болезни, нередко весьма значительно, но уменьшается раньше, чем печень, — на 3–4-й неделе болезни. Селезенка плотноватая на ощупь, чувствительная при пальпации. Чем старше дети, тем чаще увеличивается селезенка.

В разгар болезни у 25 % пациентов появляется сыпь, что связано с приемом аминопенициллинов. Она может приобретать характер мелкоточечной, пятнисто-папулезной, петехиальной, иногда с геморрагическим компонентом («медная»). Появление высыпаний обусловлено реакцией гиперчувствительности замедленного типа, которая возникает на фоне ВЭБИ.

Своеобразные изменения отмечаются со стороны крови. Для ИМ характерны умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары (клетки с широкой базофильной цитоплазмой, имеющие различную форму), может быть повышение СОЭ, СРБ до 40–50 ЕД/л. В большинстве случаев атипичные мононуклеары (рис. 7) обнаруживают в крови в первые дни болезни, но значительно их число увеличивается в разгар болезни. Доля мононуклеаров колеблется от 10 до 50 % и выше.

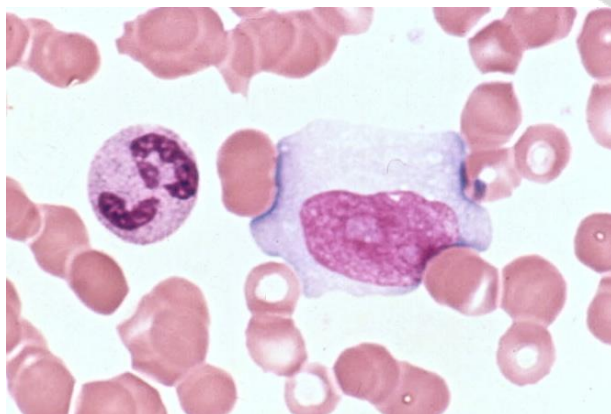


Рис. 7. Атипичные мононуклеары в крови

У большинства пациентов ИМ заканчивается полным выздоровлением (через 1–3 месяца). Возможно развитие *осложнений*. К редким осложнениям можно отнести: разрыв селезенки, обструкцию верхних отделов респираторного тракта из-за резко выраженной лимфоидной гиперплазии и отека слизистой, гематологические (умеренная тромбоцитопения, гемолитическая и апластическая анемии, тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром), неврологические осложнения (синдром Гийена–Барре, менингоэнцефалит, асептический менингит, поперечный миелит, периферический неврит). Более частым осложнением является присоединение бактериальных инфекций (с развитием отита, синусита, пневмонии и т. д.).

Длительно сохраняющиеся (дольше нормальных сроков) лимфаденопатия (в норме до 1 месяца), гепатоспленомегалия (в норме до 6 месяцев), атипичные мононуклеары в крови (в норме до 1 месяца) свидетельствуют о затяжном течении инфекции.

Хроническая ВЭБИ формируется не ранее чем через 6 месяцев после перенесенной острой инфекции, а при отсутствии острого мононуклеоза

в анамнезе — через 6 и более месяцев после инфицирования. Нередко латентная форма инфекции при снижении иммунитета переходит в хроническую. Последняя может протекать в виде хронической активной ВЭБИ, гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с ВЭБ, атипичных форм ВЭБ (рецидивирующие бактериальные, грибковые и другие инфекции пищеварительной системы, дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек).

Хроническая активная ВЭБИ характеризуется длительным течением и частыми рецидивами. Пациентов беспокоит слабость, повышенная утомляемость, чрезмерная потливость, длительная субфебрильная температура, кожные высыпания, иногда суставной синдром, боли в мышцах туловища и конечностей, тяжесть в правом подреберье, боль в горле, заложенность носа. У некоторых пациентов наблюдаются неврологические расстройства: беспричинные головные боли, нарушения памяти, сна, частые смены настроения, склонность к депрессиям, снижение интеллекта. Нередко увеличивается один или группа лимфатических узлов, возможно увеличение селезенки и печени. Наряду с этим отмечается наличие частых ОРИ, присоединение грибковых заболеваний и других герпетических инфекций. Клинические данные подтверждают и лабораторные признаки (изменения в ОАК, иммунном статусе, специфические анализы на антитела).

При выраженном снижении иммунитета происходит генерализация процесса с поражением внутренних органов и развитием менингита, энцефалита, полирадикулоневрита, миокардита, гломерулонефрита, пневмонии и других заболеваний.

Основные критерии хронической ВЭБИ следующие:

– стойкий или рецидивирующий мононуклеозоподобный синдром (увеличение лимфатических узлов, печени и/или селезенки, тонзиллит, периодическая лихорадка, абсолютный лимфоцитоз, постоянное или периодическое наличие в крови атипичных мононуклеаров, повышение в крови уровня АЛТ и др.);

– серологические признаки активной ВЭБИ (IgM к VCA в течение более 6 месяцев или их периодическое появление).

Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с ВЭБ, проявляется в виде анемии или панцитопении (снижение количества практически всех элементов крови, связанное с угнетением ростков кроветворения). У пациентов может наблюдаться лихорадка (волнообразная или перемежающаяся), увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки, нарушение функции печени, лабораторные изменения в крови в виде снижения эритроцитов, лейкоцитов и других элементов крови.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

Для диагностики ВЭБИ используются следующие лабораторные методы:

1. **Серологические исследования крови на антитела к ВЭБ** (возможно определение как суммарных антител, так и спектра, что имеет важное значение для определения прогноза инфекции) (табл. 2):

– IgM к капсидному антигену (VCA) — выявляются в крови в первые дни и недели болезни, максимальны к 3–4-й неделе заболевания, могут циркулировать до трех месяцев, а потом их количество снижается до неопределяемой величины и исчезает совсем. Сохранение более трех месяцев указывает на затяжное течение болезни. IgM к VCA обнаруживаются у 90–100 % пациентов с острой ВЭБИ;

– IgG к капсидному антигену (VCA) — появляются в крови спустя 1–2 месяца от начала болезни, затем их количество постепенно снижается и сохраняется на низком уровне пожизненно. Повышение титра характерно для обострения хронической ВЭБИ;

– IgM к раннему антигену (EA) — появляются в крови в первую неделю заболевания, сохраняются в течение 2–3 месяцев и исчезают. IgM к EA обнаруживаются у 75–90 % пациентов. Сохранение в высоких титрах длительное время (более 3–4 месяцев) тревожно в плане формирования хронической формы ВЭБИ. Их появление при хронической инфекции служит индикатором реактивации;

– IgG к раннему антигену (EA) — появляются к 3–4-й неделе заболевания, становятся максимальными на 4–6-й неделе, исчезают через 3–6 месяцев. Появление высоких титров повторно указывает на активацию хронической инфекции;

– IgG к нуклеарному, или ядерному, антигену (NA-1, или EBNA) — являются поздними, поскольку появляются в крови через 1–3 месяца после начала заболевания. Продолжительное время (до 12 месяцев) их титр остается достаточно высоким, а затем снижается и сохраняется на низком уровне пожизненно. У детей с выраженным иммунодефицитом данных антител может и не быть. Реактивация хронической инфекции или рецидив острой ВЭБИ наблюдается при высоких титрах IgG к NA-антигену.

Таблица 2

Интерпретация результатов серологического исследования крови

Серологические данные	Состояние
IgM VCA, IgM EA, IgG EA	Острая ВЭБИ (ИМ)
IgG VCA, IgG NA в низких титрах	Реконвалесценция ВЭБИ
IgM EA, IgM VCA более трех месяцев	Затяжное течение ВЭБИ
IgG NA, IgG VCA в высоких титрах, иногда IgG EA, IgM VCA, иногда IgM EA	Активация хронической ВЭБИ
Длительная персистенция высоких титров IgM к VCA, IgG к EA	Хроническая ВЭБИ, ВЭБ-индуцированные опухоли, аутоиммунные заболевания
Отсутствие антител	Выраженные иммунодефицитные состояния

2. **ПЦР-диагностика ВЭБИ** — качественное выявление ДНК ВЭБ. Материалом для исследования служат слюна, кровь, спинномозговая жидкость, моча.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Специфическая противовирусная терапия неэффективна, несмотря на то, что ряд противогерпетических ЛС способен подавлять активность ДНК-полимеразы ВЭБ *in vitro*. К сожалению, ЛС не результативны при латенции вируса. При остром ИМ возможна краткосрочная супрессия вирусной репликации, но отсутствует воздействие на продолжительность заболевания и выраженность клинической симптоматики.

Для лечения ИМ в основном применяется **симптоматическая и патогенетическая терапия**. При наличии инфекционного токсикоза проводят дезинтоксикационную терапию. При лихорадке назначаются жаропонижающие ЛС (парацетамол, ибупрофен) в возрастных дозировках.

При выраженном лимфопролиферативном синдроме, резком затруднении носового дыхания показан короткий курс **глюкокортикостероидов** в течение 3–5 дней с быстрой отменой. Пациентам с тяжелыми формами ИМ, осложненными обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими процессами, показано пероральное назначение глюкокортикостероидов.

При тяжелых формах ИМ с противовоспалительной целью назначают внутривенно **иммуноглобулины** в дозе 400–1000 мг/кг в сутки.

При возникновении органной патологии (гепатит, пневмония, энцефалит и др.) проводят общепринятое лечение с учетом тяжести поражения органа.

При бактериальных осложнениях назначают **антибиотики** из группы цефалоспоринов или макролидов в возрастных дозировках по общепринятым схемам. При ИМ противопоказаны антибиотики группы аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), ингибитор-защищенные амоксициллины из-за возможности развития экзантемы.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 5-ГО ТИПА (ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ)

Инфекция, вызываемая ВГЧ 5-го типа (ВГЧ-5), или цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), представляет серьезную проблему для здравоохранения, что связано с высоким уровнем инфицированности населения цитомегаловирусом (ЦМВ), возможностью тяжелых внутриутробных поражений плода и тяжелым течением у пациентов с иммуносупрессией.

Уровень инфицированности ЦМВ в большинстве стран европейского континента колеблется в пределах от 50 до 90 %. Наблюдения американских исследователей показывают широкую распространенность ЦМВ среди населения: при обследовании вирус выделяется из мочи у 1 % новорожденных, а специфические антитела к нему обнаруживаются в сыворотках крови у 10–20 % детей первого года жизни, у 40 % взрослых людей в возрасте 30–40 лет, у 99 % лиц после 50 лет. Такая циркуляция возбудителя большинством авторов объясняется преобладанием латентных, субклинических форм

ЦМВИ над формами с явными клиническими проявлениями, а также высокой частотой встречаемости вирусоносителей. Установлено, что ЦМВИ занимает лидирующее место среди многих заболеваний по частоте вирусоносительства.

Этиология. ЦМВ — это крупный ДНК-содержащий ВГЧ-5, относящийся к роду *Cytomegalovirus*, подсемейству *Betaherpesvirinae*. В настоящее время известно 3 штамма ЦМВ. Он обладает цитопатическим действием, что приводит к образованию гигантских клеток. Как и все остальные герпесвирусы, ЦМВ, внедрившись в организм, может перейти в латентное состояние, которое периодически сменяется его реактивацией с возможностью выделения вируса из организма с любыми биологическими жидкостями.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. Заражение происходит воздушно-капельным, контактным, пищевым, парентеральным, половым, трансплацентарным и трансплантационным путями. ЦМВ можно обнаружить в слюне, моче, крови, фекалиях, грудном молоке и других секретах. В семье дети инфицируются от матери и других родственников, в коллективе — от сверстников и персонала (больных субклинической или манифестной формой ЦМВИ).

Высокому риску заражения подвержены больные лейкозами, аплазией костного мозга, СПИДом, реципиенты органов и другие пациенты, получающие в процессе лечения неоднократные гемотрансфузии. У этой группы лиц иммунитет подавлен вследствие основного заболевания и подвергается дальнейшей супрессии под влиянием проводимого лечения с применением гормонов, цитостатиков, антибиотиков, лучевой терапии. Некоторым таким пациентам проводится пересадка костного мозга. Учитывая способность ЦМВ длительно персистировать в клетках крови инфицированных людей, опасность для ослабленных лиц может представлять кровь, ее компоненты (в частности, лейкоциты) или костный мозг доноров, не тестированных на маркеры ЦМВ. Это подтверждают результаты немецких исследователей, обследовавших около 3500 доноров крови и обнаруживших, что 56 % из них инфицированы ЦМВ.

Велика роль ЦМВИ в патологии плода и новорожденных. Инфекция регистрируется в 0,5–3,7 % случаев (по данным различных авторов) и признана самой распространенной из известных вирусных инфекций или прочих патологий плода. В данном случае реализуется вертикальный механизм передачи заболевания. В связи с тем что беременность обычно протекает на фоне физиологической иммуносупрессии, а к ЦМВ особенно восприимчивы лица с иммунодефицитами, среди беременных довольно часто (от 3 до 28 %, а по некоторым данным до 79,2 % случаев) выявляются инфицированные ЦМВ женщины. Еще большая встречаемость сероположительных лиц (95–98 % наблюдений) отмечена среди женщин с отягощенным акушерским анамнезом. И хотя ЦМВИ у беременных в большинстве случаев протекает бессимптомно, имеется риск внутриутробного заражения развивающегося плода, и особенно он высок (35–50 %) при первичном инфицировании.

Патогенез. Как известно, размножение вируса происходит только в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Независимо от путей проникновения ЦМВ в организм человека, его начальная репродукция происходит в месте входных ворот, а далее возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, где может длительное время персистировать. Из лимфатических узлов вирусы с током крови распространяются по всему организму, вызывая многочисленные поражения внутренних органов.

Вирус обладает выраженным тропизмом к эпителию слюнных желез и канальцев почек, где способен длительно реплицироваться, а затем выделяться из организма со слюной и мочой (так называемый *asymptomatic virus shedding*).

В большинстве случаев органом-мишенью при инфицировании ЦМВ являются слюнные железы, которые поражаются очень быстро. В ткани желез образуются мононуклеарные инфильтраты, где вирус может существовать длительное время. Пораженные вирусом клетки превращаются в цитомегалы (гигантские клетки с включениями, представляющими собой скопления возбудителя). Их обнаружение при микроскопическом исследовании имеет диагностическое значение. Несмотря на активную репродукцию возбудителя, макромолекулярный синтез клеток не нарушается, и параллельно с размножением вируса продолжается синтез клеточных белков. В связи с этим инфицированные клетки долго не погибают, и это является одной из причин частого развития затяжной ЦМВИ.

Установлено, что у **иммуноНЕкомпromетированных** лиц первичное инфицирование протекает бессимптомно, клинические проявления заболевания отсутствуют. Лишь у 5 % взрослых первичная инфекция начинается как острый локализованный процесс и проявляется мононуклеозоподобным синдромом. Гораздо реже она протекает по типу быстро прогрессирующего гепатита (в течение нескольких недель).

У **иммунокомпromетированных** лиц часто развивается генерализованная форма инфекции, при которой возможно поражение различных органов. В таких случаях одновременно со слюнными железами поражается эпителий желудка и кишечника, поджелудочная железа, органы дыхания, печень, почки, нервная система.

Первичное инфицирование иногда протекает в виде вирусоносительства, при котором ЦМВ не выводится из организма, а персистирует в органах. Длительная персистенция ЦМВ в организме человека способствует еще большему угнетению функций иммунной системы и создает предпосылки для развития бактериальных осложнений.

Находясь в лимфоцитах или других клетках крови, ЦМВ защищен от действия специфических антител, что и обуславливает латентное, субклиническое течение заболевания или вирусоносительство на протяжении многих лет. Этому способствует также слабая чувствительность ЦМВ к интерферонам. Все это определяет особенности ЦМВИ, основными из которых являются: склонность к длительному, часто хроническому течению, преобладание

инаппарантных и субклинических форм над вариантами с явными клиническими проявлениями.

Установлено, что при длительно протекающей инфекции сам ЦМВ индуцирует формирование вторичного иммунодефицита. ЦМВ влияет на спектр экспрессии клеточных белков и цитокинов, что позволяет ему оказывать общее иммуносупрессивное воздействие на весь организм. При активной репликации вируса в клетках экспрессия генов ЦМВ вызывает нарушение транспорта и быстрое разрушение HLA-1, тем самым затрудняется презентация антигена и происходит снижение цитотоксической активности Т-клеток и нормальных киллеров. Вирус вызывает уменьшение продукции ИЛ-1, ИЛ-2, подавляет систему индукции интерферонов. Следует отметить, что ЦМВ является мощным супрессором Т-клеточного иммунитета.

Таким образом, при иммуносупрессии организма происходит реактивация вируса и возникают различные клинические синдромы ЦМВИ (характерен клинический полиморфизм), локализация, тяжесть и распространение которых зависят от иммунного ответа организма на вирус. Реактивация вируса вплоть до развития клинической симптоматики наблюдается и при физиологической иммуносупрессии, которая сопутствует беременности.

Классификация. В МКБ–10 ЦМВИ представлена следующим образом:

B25 Цитомегаловирусная болезнь

B25.0 Цитомегаловирусный пневмонит

B25.1 Цитомегаловирусный гепатит

B25.2 Цитомегаловирусный панкреатит

B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни

B25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная

P35.1 Врожденная ЦМВИ

B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз.

Клиническая классификация. Выделены следующие формы ЦМВИ:

1. По механизму заражения:

1) приобретенная:

а) латентная;

б) манифестная:

– локализованная (сиалоаденит);

– генерализованные (мононуклеозоподобная, легочная, церебральная, почечная, печеночная, желудочно-кишечная, комбинированная);

2) врожденная:

а) латентная;

б) манифестная.

2. По степени тяжести:

– легкая;

– среднетяжелая;

– тяжелая.

3. По течению:

– гладкое;

– негладкое (с осложнениями).

4. По длительности заболевания:

– острая (до 3 месяцев);

– затяжная (до 6 месяцев);

– хроническая (более 6 месяцев).

Примеры формулировки клинических диагнозов: «ЦМВИ, внутриутробная, генерализованная: энцефалит, гепатит, тромбоцитопеническая пурпура, хроническое течение»; «ЦМВИ, приобретенная, моноклеоз, затяжное течение»; «ЦМВИ, приобретенная, интерстициальная пневмония, бронхообструктивный синдром, острое течение».

Клинические проявления приобретенной ЦМВИ. Инкубационный период приобретенной ЦМВИ колеблется от 15 дней до 3 месяцев.

Латентная форма самая распространенная. Она выявляется при серологическом обследовании у иммунокомпетентных лиц и протекает без клинических проявлений. У детей на фоне снижения иммунитета может отмечаться активация латентной инфекции с развитием манифестной формы болезни.

Локализованная форма (сиалоаденит) характеризуется изолированным увеличением слюнных желез (чаще околоушных, реже подчелюстных и подъязычных) и умеренно выраженным синдромом интоксикации.

Генерализованные формы имеют свои особенности.

Моноклеозоподобная форма начинается остро, протекает с лихорадкой, выраженным синдромом интоксикации (слабость, головная боль, боли в мышцах), иногда с ознобами. Отмечается увеличение переднешейных лимфатических узлов и гепатоспленомегалия. В ряде случаев выявляется реактивный гепатит. В отличие от ИМ ВЭБ-этиологии, моноклеозоподобная форма часто протекает с увеличением слюнных желез. В гемограмме на фоне нормального, пониженного или повышенного количества лейкоцитов наблюдается лимфоцитоз с наличием атипичных моноклеаров в количестве более 10 %. Заболевание протекает доброкачественно и обычно заканчивается клиническим выздоровлением при длительной персистенции вируса.

Легочная форма проявляется развитием интерстициальной пневмонии, характеризующейся затяжным течением. Отмечается сухой, малопродуктивный или коклюшеподобный кашель, экспираторная одышка, цианоз, вздутие грудной клетки. Физикальные данные непостоянны. В мокроте обнаруживают типичные для цитомегалии клетки. При рентгенологическом исследовании выявляют усиленный сосудистый рисунок, иногда кисты легких.

Церебральная форма может проявляться в виде менингоэнцефалита. Отмечаются нарушения сознания, психические расстройства, судороги, спастические диплегии, парпарезы, приступы эпилепсии.

Почечная форма встречается довольно часто, но из-за слабовыраженных проявлений диагностируется редко. Немногочисленными признаками болезни являются наличие белка и увеличение количества эпителиальных клеток в моче, а также обнаружение в ней цитомегалических клеток.

Печеночная форма проявляется клиническими симптомами подостро протекающего холестатического гепатита. У ребенка длительное время сохраняются гепатоспленомегалия, субиктеричность кожи и слизистых оболочек полости рта (за счет увеличения в сыворотке крови связанного билирубина). Концентрация гепатоцеллюлярных ферментов повышена незначительно на фоне высокого уровня холестерина, β -липопротеидов и щелочной фосфатазы. Тимоловая проба не изменена.

Желудочно-кишечная форма характеризуется вздутием живота, упорной рвотой, учащенным (до 10 раз в сутки) жидким стулом без патологических примесей. В копрограмме отмечается большое количество нейтрального жира в связи с поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения.

Комбинированная форма приобретенной цитомегалии характеризуется вовлечением в патологический процесс ряда органов и систем (легкие, почки, ЦНС, печень, ЖКТ). Заболевание встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями и клинически проявляется выраженным синдромом интоксикации, длительной лихорадкой с дневными колебаниями температуры тела до 2–4 °С, генерализованной лимфаденопатией, сиалоаденитом, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом, пятнисто-папулезной экзантемой.

Клинические проявления врожденной ЦМВИ. Во время беременности возможна анте- и интранатальная передача инфекции, причем при первичном инфицировании беременной женщины риск инфицирования плода ЦМВ составляет 30–50 %. Реактивация латентной цитомегалии в период беременности приводит к внутриутробному инфицированию только в 0,2–2 % случаев. Таким образом, первичная ЦМВИ, развившаяся у женщины во время беременности, потенциально опасна для плода. Отсутствие активной репликации вируса в период беременности, как правило, не сопровождается внутриутробным инфицированием.

Характер поражения зависит от сроков инфицирования. Различают бласто- и эмбриопатии, а также ранние фетопатии, возникающие при инфицировании на ранних сроках гестации (I–II триместр).

При инфицировании в ранние сроки беременности возможны гибель плода и самопроизвольный выкидыш (цитомегалия является одной из основных причин привычного невынашивания беременности). ЦМВ оказывает тератогенное действие: ребенок рождается с пороками развития (микроцефалия, гидроцефалия, незаращение межжелудочковой или межпредсердной перегородки, фиброэластоз эндокарда, пороки развития аорты, легких, ЖКТ, почек, нижних конечностей и других органов).

Для поздних фетопатий (инфицирование беременной в последнем триместре) характерно развитие манифестной воспалительной реакции с поражением различных органов и систем. При позднем внутриутробном заражении заболевание протекает с преимущественным поражением ЦНС. Дети рождаются, как правило, с признаками гипотрофии II–III степени. Отмечает-

ся гидроцефалия, угнетение рефлексов, поражение черепных нервов (нистагм, косоглазие, асимметрия мимической мускулатуры), возможны кратковременные судороги, гипертонус мышц конечностей. При рентгенографии черепа часто выявляются кальцификаты головного мозга. Особенно часто у детей с врожденной цитомегалией встречаются поражения печени (фетальные гепатиты, врожденные циррозы, атрезии желчевыводящих путей), которые сопровождаются интенсивной желтухой, увеличением печени, повышением активности трансаминаз, тромбоцитопенической пурпурой. Могут наблюдаться изменения со стороны органов дыхания в виде интерстициальной пневмонии с бронхообструктивным синдромом.

Как уже упоминалось, выраженные клинические проявления заболевания у ребенка возникают, как правило, при первичном инфицировании беременной ЦМВ. При реактивации ЦМВИ у беременной чаще наблюдаются бессимптомные формы заболевания ребенка. Однако у такого ребенка в отдаленные сроки могут возникать различные изменения состояния здоровья: задержка психомоторного и умственного развития, хориоретинит, нарушения слуха вплоть до глухоты и др.

Диагностика и подходы к терапии врожденной ЦМВИ имеют определенные особенности. В настоящее время в Республике Беларусь имеется ряд инструкций, утвержденных Министерством здравоохранения, которыми руководствуются специалисты при ведении пациентов с врожденной ЦМВИ: «Алгоритм выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с ЦМВИ» (утв. 13.04.12, № 031-0312), «Алгоритм выбора терапии врожденной ЦМВИ» (утв. 27.12.13, № 216-1213).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИБРЕТЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диагноз ЦМВИ у детей подтверждают на основании обнаружения: в мазках из осадков мочи и слюны — цитомегаловирусных включений (*цитоскопический метод*), в сыворотке крови — специфических антител (*серологический метод*), в биологических жидкостях — вируса и его антигенов (*вирусологический метод*), в крови, моче, слюне пациента (методом ПЦР) — ДНК ЦМВ (*молекулярный метод*).

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лечение ЦМВИ является комплексным и осуществляется с учетом возраста, клинической формы и тяжести течения заболевания. Несмотря на увеличение арсенала противовирусных и иммуномодулирующих средств, интерферонов и их индукторов, спектр ЛС, обладающих противовирусным действием при ЦМВИ, ограничен. Ряд химиотерапевтических ЛС, применяемых при герпетической инфекции, вызванной ВПГ 1-го и 2-го типов, при ЦМВИ оказались неэффективными. В настоящее время для лечения ЦМВИ

имеется несколько **противовирусных ЛС**: ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир.

Наибольшей селективностью и эффективностью обладает ганцикловир. **Ганцикловир** — ациклический нуклеозид, наиболее активно подавляющий репликацию герпесвирусов. При ЦМВИ он в 25–100 раз более эффективен, чем валганцикловир или фамцикловир. Ганцикловир применяют для лечения врожденной ЦМВИ у детей, генерализованной инфекции у больных СПИДом, ЦМВ-пневмонии, колитов, эзофагитов, клинически выраженной инфекции у онкологических пациентов с иммуносупрессией. С профилактической целью ЛС используют после трансплантации органов, на фоне противоопухолевой химиотерапии, у пациентов со СПИДом. Ганцикловир применяют в виде внутривенных инфузий по 5–6 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (через 12 часов) в течение 2–3 недель.

Последнее время для профилактики и лечения ЦМВИ активно используются **специфические иммуноглобулины** (Цитотект, Неоцитотект, Цитогам). Лечебная доза Цитотекта составляет 2 мл/кг (200 мг/кг) внутривенно со скоростью 20 капель в минуту (1 мл/мин) через каждые 2 дня до исчезновения клинических симптомов. Оправдано его использование в комплексе с ганцикловиром, что позволяет нейтрализовать внеклеточный вирус и прекратить внутриклеточную репродукцию. При введении специфических иммуноглобулинов специфические цитомегаловирусные антитела связываются с вирусными антигенами на поверхности инфицированных ЦМВ клеток, блокируя их и тем самым делая невозможным распознавание Т-клетками хозяина. В результате снижается Т-клеточная реактивность, усиление которой является одним из патофизиологических механизмов ЦМВИ. Специфические иммуноглобулины в отличие от противовирусных препаратов способствуют нейтрализации свободного и внутриклеточного вируса, тем самым предотвращая инфицирование других клеток.

Кроме специфических, используются поливалентные внутривенные иммуноглобулины (Октагам, Пентаглобин) в возрастных дозировках.

Согласно данным литературы, для лечения приобретенной ЦМВИ в качестве вспомогательных ЛС широко применяются интерфероны и индукторы интерферона. Однако интерферонотерапия при ЦМВИ не столь эффективна, как при других герпесвирусных инфекциях, что обусловлено невысокой чувствительностью ЦМВ к противовирусному действию интерферона. В связи с этим лечение приобретенной ЦМВИ в основном патогенетическое и симптоматическое.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6, 7, 8-ГО ТИПОВ

ВГЧ 6-го типа (ВГЧ-6) впервые выделен S. Z. Salahudin и соавт. (1986) из лимфоцитов пациентов с ВИЧ-инфекцией. ВГЧ-6 поражает В- и Т-лимфоциты (более 90 % инфицированных клеток), моноцитарные макрофаги, гли-

альные клетки и клетки тимуса. Антитела к ВГЧ-6 обнаруживают у 40–100 % населения в зависимости от возраста, района проживания, социально-экологических условий. Заражение ВГЧ-6 происходит преимущественно в первые два года жизни ребенка. Антитела к ВГЧ-6 обнаруживают у 60 % детей в возрасте 4 месяцев, у 80 % — в возрасте 12 месяцев, у 90 % — в возрасте 3 лет.

Клинически герпес 6-го типа характеризуется полиморфизмом и может проявляться под различными масками. Так, к заболеваниям, ассоциированным с первичной острой инфекцией, вызываемой ВГЧ-6, относятся: ОРИ, лихорадка без клинических признаков поражения каких-либо органов, панцитопения, гепатит, гемофагоцитарный синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит), внезапная экзантема, судороги с фебрильной провокацией, ИМ, гистиоцитарный некротический лимфаденит, некоторые заболевания ЦНС (в частности, энцефалит/менингоэнцефалит, ассоциированный с ВГЧ-6) и др.

Выделяют также заболевания, ассоциированные с персистентной инфекцией, вызываемой ВГЧ-6. К ним относятся: лимфопролиферативные заболевания (иммунодефицит, лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация), злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, болезнь Ходжкина, плеоморфная Т-клеточная лимфома).

Внезапная экзантема является частым проявлением первичной инфекции, вызываемой ВГЧ-6. Типичное течение внезапной экзантемы характеризуется высокой лихорадкой, интоксикационным синдромом, лимфаденопатией с увеличением шейных и затылочных лимфатических узлов, небольшой гиперемией в зеве, иногда энантемой в виде мелкой макулопапулезной сыпи на мягком небе и языке, гиперемией и отеком конъюнктивы век. Экзантема появляется при снижении температуры. Иногда сыпь наблюдается перед тем, как снижается лихорадка, иногда после того, как в течение дня у ребенка отсутствовала температура. Высыпания розеолезного, пятнистого или пятнисто-папулезного характера, розовой окраски, они бледнеют при надавливании, редко сливаются, не сопровождаются зудом (рис. 8). Сыпь обычно сразу появляется на туловище, а затем распространяется на шею, лицо, верхние и нижние конечности, в некоторых случаях располагается преимущественно на туловище, шее и лице. Продолжительность высыпаний — от нескольких часов до 1–3 дней. Исчезают они бесследно, иногда отмечается экзантема в виде эритемы.



Рис. 8. Сыпь при инфекции, вызванной ВГЧ-6 (внезапная экзантема)

Первичная инфекция, вызванная ВГЧ-6, часто начинается с **фебрильных судорог** (с ней связана примерно $\frac{1}{3}$ всех случаев фебрильных судорог у детей). Судороги отличаются тяжелым течением, могут быть фокальными, продолжительными, повторными и являются фактором риска последующего развития эпилепсии. Риск фебрильных судорог при первичной инфекции, вызванной ВГЧ-6, составляет от 29 до 36 % в зависимости от возраста. Кроме того, вирус играет большую роль в развитии первого **эпилептического статуса**, как на фоне лихорадки, так и без нее. Инфекция также может проявляться в виде **хронического субфебрилитета**, причем длительно существующая субфебрильная температура тела зачастую является единственным клиническим проявлением персистирующей или реактивированной инфекции.

В настоящее время считается доказанной роль ВГЧ-6 в формировании **ИМ**, который имеет свои клинические особенности по сравнению с ИМ, вызванным ЦМВ и ВЭБ. У детей ИМ, ассоциированный с ВГЧ 6-го типа, характеризуется непродолжительной фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации, лимфаденопатией, ангиной с наложениями или без таковых, умеренным увеличением печени и в половине случаев селезенки. У трети пациентов возникает сыпь. Основными гематологическими изменениями в клиническом анализе крови являются умеренный лейкоцитоз (на первой неделе часто нейтрофильного характера), лимфоцитоз в разгаре болезни, тромбоцитоз на второй неделе болезни, значительное увеличение СОЭ, а также появление атипичных мононуклеаров у половины пациентов на 1–2-й неделе заболевания.

Первичная инфекция, вызванная ВГЧ-6, может протекать как **острое лихорадочное заболевание**, при котором не отмечается высыпаний, поскольку не формируется клинически значимая вирусемия. Эта форма инфекции напоминает ОРВИ. Такая ситуация может иметь место у детей первых 6 месяцев жизни, в сыворотке крови которых содержатся материнские специфические антитела против ВГЧ-6. Иногда первичная инфекция может проявляться в виде **безлихорадочных судорог**. Такое течение инфекции чрезвычайно трудно интерпретировать как инфекционную болезнь, с чем связаны многочисленные диагностические ошибки (устанавливается диагноз

идиопатической эпилепсии). Также могут встречаться атипичные пароксизмы — так называемые парциальные, пролонгированные и повторные судороги. В своих исследованиях Т. Iwasaki и соавт. показали, что *West syndrom* (инфантильные спазмы у детей первого года жизни) также связан с ВГЧ-6. В настоящее время существует серия серьезных научных работ, демонстрирующих, что данный вирус вызывает так называемую *височную медианную эпилепсию*, особенно у пациентов, перенесших в детстве фебрильные судороги во время первичной инфекции, вызванной ВГЧ-6 (считается, что это момент проникновения вируса в ЦНС).

Энцефалит, вызванный ВГЧ-6, — это тяжелое осложнение вторичного иммунодефицита, наблюдающегося при пересадке органов и тканей, а также при СПИДе. В последнее время участились сообщения о развитии энцефалита, ассоциированного с ВГЧ-6, у иммунокомпетентных лиц, поэтому отсутствие признаков иммунодефицита не позволяет исключить ВГЧ-6 как возможный этиологический фактор имеющегося инфекционного поражения ЦНС. У всех пациентов с верифицированным диагнозом энцефалита, вызванного ВГЧ-6, следует исключить первичный иммунодефицит.

Энцефалит может иметь острое, подострое и хроническое течение, причем последнее зачастую является наиболее сложным для правильной диагностики в клинической практике. Подострый энцефалит чаще развивается после пересадки аллогенных стволовых клеток у пациентов, не получавших профилактическую антивирусную терапию.

В настоящее время существует более 50 опубликованных сообщений о случаях энцефалита, менингоэнцефалита и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, вызванных ВГЧ-6.

Согласно литературным данным, типичными симптомами энцефалита, ассоциированного с ВГЧ-6, являются летаргия, загруженность или коматозное состояние и органическая неврологическая симптоматика, которая иногда может быть весьма скудной. Как отмечают N. Singh и соавт. (2000), очаговая неврологическая симптоматика (гемипарез, афазия, гемианопсия и др.) встречается лишь у 17 % пациентов с верифицированным энцефалитом, а в клинике преобладают симптомы нарушения сознания, изменения психики и эпилептические приступы. Singh и соавт. выделили следующие характерные симптомы энцефалита: изменения психического статуса (92 %), эпилептические приступы (25 %), интенсивная головная боль (25 %), летальность (58 %). Энцефалит, вызванный ВГЧ-6, часто связан с синдромом гиперчувствительности к медикаментозным ЛС, включающим симптомы органного поражения (почек, печени, мозга, поджелудочной железы), эозинофилию, супрессию костного мозга (анемия, лейкопения, нейтропения), кожные высыпания и лизис CD4-клеток (т. е. резкое снижение количества Т-хелперов в крови).

Описано несколько случаев ассоциированного с ВГЧ-6 энцефалита, проявляющегося ретроградной и антероградной амнезией.

Согласно литературным данным, у 1 % новорожденных обнаруживается **врожденная инфекция, вызванная ВГЧ-6**, которая часто протекает бессимптомно. По некоторым данным, среди пациентов с врожденной инфекцией преобладает хромосомно-интегрированный ВГЧ-6. В литературе описана роль вируса в развитии афебрильных неонатальных судорог, тяжелой органной патологии, гибели новорожденных, а также его негативное влияние на дальнейшее неврологическое развитие ребенка.

После первичного попадания в организм ВГЧ-6 способен длительно находиться в латентном состоянии и вызывать **генерализованную инфекцию** при снижении иммунной реактивности организма. В связи с этим наиболее тяжелые, связанные с поражением нервной системы формы заболевания развиваются у пациентов после трансплантации органов, у лиц с гемобластозами, ВИЧ-инфицированных.

Хроническая инфекция у взрослых может выступать триггером в развитии таких заболеваний, как рассеянный склероз, синдром хронической усталости, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (DRESS-синдром). У детей хроническое течение с формированием вторичного иммунодефицитного состояния проявляется рецидивирующей инфекцией ЛОР-органов, лимфопролиферативным синдромом, длительным субфебрилитетом. Более чем у половины детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта (инфекционный индекс более 1,1) выявляются хронические персистирующие герпетические инфекции, треть из которых вызваны ВГЧ-6.

Синдром хронической усталости впервые описан у взрослых в США, штате Невада. Синдром характеризуется длительным субфебрилитетом, ночной потливостью, катаральными явлениями, мышечной слабостью и миалгиями, артралгиями, распространенной лимфаденопатией, прогрессирующими неврологическими изменениями, среди которых ведущее место занимает нарастающая хроническая слабость, приводящая к потере трудоспособности. Возрастает частота обострений хронических бактериальных и вирусных заболеваний. Чаще развитие синдрома хронической усталости связывают с ВГЧ-6 или ВГЧ-7.

ВГЧ 7-го типа (ВГЧ-7) сходен по строению на 36 % с ЦМВ и на 59 % с ВГЧ-6. Основными клетками-мишенями являются Т-хелперы (CD4), Т-лимфоциты (CD8) и моноциты.

ВГЧ-7 впервые был идентифицирован в клетках от здорового взрослого человека в 1990 году Frenkel и соавт., которые обнаружили при работе с активированными Т-клетками необычный цитопатический эффект.

Инфекция, вызванная ВГЧ-7, является распространенной инфекцией детского возраста, которая проявляется несколько позже, чем заболевания, ассоциированные с ВГЧ-6, и в более широком возрастном диапазоне. Серологические исследования показали, что большинство детей инфицируются ВГЧ-7 к 6–10-му году жизни. ВГЧ-7 выделяется в слюне у 95 % взрослых,

что указывает на высокий уровень инфицированности населения и склонность вируса к персистенции.

ВГЧ-7 связывают с различными заболеваниями ЦНС и кожи аутоиммунной природы, с развитием внезапной экзантемы, фебрильных судорог, гепатита, мононуклеозоподобного синдрома, ОРИ, панцитопении, лихорадки без клинических признаков поражения каких-либо органов и синдрома хронической усталости. Из перечисленных известных клинических форм данной инфекции следует обратить внимание на высокую вероятность развития у детей фебрильных судорог. Этот вариант течения инфекции встречается значительно чаще, чем при инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6. Хроническая персистирующая инфекция, вызванная ВГЧ-7, ассоциируется с развитием: лимфопролиферативных заболеваний (иммунодефицит, лимфоаденопатия, поликлональная лимфопролиферация), гепатолиенального синдрома, злокачественных новообразований (лимфомы).

Некоторые авторы считают, что первичная инфекция с клиническими проявлениями редко идентифицируется. Частое взаимодействие ВГЧ-7 с другими вирусами герпеса не позволяет оценить роль самого ВГЧ-7, особенно у иммунологически скомпрометированных пациентов. Реактивация ВГЧ-7 обычно сочетается с ВГЧ-6 и ЦМВ.

ВГЧ 8-го типа (ВГЧ-8) по строению схож с другими герпесвирусами. Клетками-мишенями являются эндотелий капилляров и В-лимфоциты. Этот вирус выступает как этиологический агент, провоцирующий развитие одной из форм первичной лимфомы, а именно неходжкинской В-лимфомы. Антиген к вирусу обнаруживают у 25–40 % взрослых, у ВИЧ-инфицированных пациентов — до 90 %. Этот вирус также связан с поликлональной многоочаговой болезнью Кастельмана (лимфопролиферативное заболевание) и саркомой Капоши.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Задача 1

Ребенок, 12 лет, заболел неделю назад, когда повысилась температура тела до 39,8 °С, стал беспокоить зуд кожи, жжение в области правой щеки, надбровной дуги, лба. Там же вскоре появилась гиперемия, отек, а также мелкие, плотные, тесно прилегающие друг к другу пузырьки. Температура тела все это время держалась на высоких цифрах. С прекращением высыпаний температура тела снизилась до субфебрильных, а затем до нормальных цифр. Подобных высыпаний на других участках кожи и слизистых не отмечено. Аппетит у ребенка плохой, пьет он охотно.

Объективно: тоны сердца ритмичные, несколько приглушенные, АД — 120/70 мм рт. ст., ЧСС — 98 ударов в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД — 20 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень и селезенка не увеличены. Стул склонен к запорам, мочится ребенок достаточно. Менингеальных симптомов нет.

Общий анализ крови: эритроциты — $3,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 110 г/л, лейкоциты — $18,5 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные — 10 %, сегментоядерные — 52 %, лимфоциты — 35 %, моноциты — 3 %, СОЭ — 25 мм/ч.

Ребенок перенес следующие заболевания (из анамнеза): ОРИ, пневмонию, ветряную оспу.

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Назначьте обследование и лечение.

Задача 2

Ребенок, 3 года 5 месяцев, заболел 4 января, когда повысилась температура тела до $39,5 \text{ }^\circ\text{C}$, отмечалось затрудненное носовое дыхание, общая слабость. Дома ребенок получал амоксициллин, однако состояние не улучшилось, и 10 января пациент был госпитализирован в стационар с диагнозом ОРВИ.

Состояние при поступлении средней тяжести, температура тела — $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Отмечается одутловатость и пастозность лица, дыхание через нос затруднено, ночью храпящее, ребенок дышит через рот, слизистые губ сухие. Пальпируются конгломераты всех групп шейных лимфатических узлов, за счет которых контур шеи деформирован. При осмотре зева миндалины увеличены в размере, отечны, на них имеются выступающие плотные налеты, которые снимаются шпателем. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД — 28 в минуту. Тоны сердца ритмичные, несколько приглушенные, ЧСС — 128 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка выступают на 3 см из-под края реберных дуг.

Общий анализ крови: эритроциты — $3,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин — 119 г/л, лейкоциты — $9,9 \cdot 10^9/л$, сегментоядерные — 18 %, лимфоциты — 45 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 17 мм/ч, атипичные мононуклеары — 30 %.

1. Поставьте диагноз.
2. Назначьте обследование и лечение.

Ответы:

1. Опоясывающий лишай кожи лица справа, средней степени тяжести, гладкое течение.
2. ИМ, типичный, средней степени тяжести.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алгоритм* выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013, рег. № 216-1213 / Т. А. Артемчик [и др.]. Минск, 2013. 6 с.
2. *Алгоритм* выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.04.2012, рег. № 031-0312 / И. Г. Германенко [и др.]. Минск, 2012. 8 с.
3. *Вашура, Л. В.* Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) / Л. В. Вашура, М. С. Савенкова // *Лечащий врач*. 2014. № 11. С. 18–25.
4. *Германенко, И. Г.* Herpes simplex и новые герпес-вирусы в патологии человека : учеб.-метод. пособие / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. Минск : БГМУ, 2009. 48 с.
5. *Германенко, И. Г.* Цитомегаловирусная инфекция : этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение : учеб.-метод. пособие / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. Минск : Зималетто, 2009. 36 с.
6. *Давидович, Г. М.* Герпетическая инфекция : учеб.-метод. пособие / Г. М. Давидович, И. А. Карпов. Минск : БГМУ, 2009. 28 с.
7. *Детские* инфекционные болезни. Лечебная практика : учеб. пособие / В. М. Цыркунов [и др.] ; под общ. ред. В. М. Цыркунова, В. С. Васильева, А. А. Астапова. Минск : АСАР, 2013. 512 с.
8. *Инструкция* по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.02.2014, рег. № 191. Минск, 2014. 44 с.
9. *Каражас, Н. В.* Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение : метод. рекомендации / Н. В. Каражас, Н. А. Малышев. Москва, 2007. 45 с.
10. *Карпов, И. А.* Герпетическая инфекция человека, вызываемая ВПГ 1/2 (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / И. А. Карпов, Н. Е. Конопля. Минск : БелМАПО, 2008. С. 40.
11. *Клинические* особенности течения герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом varicella zoster, в детском возрасте / О. Б. Тамразова [и др.] // *В помощь практическому врачу*. 2012. № 4. С. 70–75.
12. *Роль* герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей : метод. рекомендации / сост. Е. В. Мелехина [и др.]. Москва : Спецкнига, 2014. 50 с.
13. *Современная* терапия герпесвирусных инфекций : руководство для врачей / В. А. Исаков [и др.]. Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2005. 167 с.
14. *Современные* аспекты герпесвирусной инфекции : метод. рекомендации / сост. Н. В. Каражас [и др.]. Москва : Спецкнига, 2012. 128 с.
15. *Современные* представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Е. В. Мелехина [и др.] // *Архив внутренней медицины*. 2016. № 1 (27). С. 13–19.
16. *Тимченко, В. Н.* Инфекционные болезни у детей : учеб. для педиатрических факультетов мед. вузов / В. Н. Тимченко. 2-е изд. Санкт-Петербург : Спец. Лит, 2006. 576 с.
17. *Требования* к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения ветряной оспы : санитарные нормы и правила : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.11.2012, рег. № 172. Минск, 2012. 7 с.
18. *Филатова, Т. Г.* Герпесвирусная инфекция : учеб.-метод. пособие / Т. Г. Филатова. Петрозаводск : ПетрГУ, 2014. 51 с.

19. *Эпштейна–Барр* вирусная инфекция у детей : совершенствование программы диагностики и лечения / Э. Н. Симовьян [и др.] // *Детские инфекции*. 2016. № 1. С. 15–24.
20. *Analysis of HHV-6 mutations in solid organ transplant recipients at the onset of cytomegalovirus disease and following treatment with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir* / L. Bounaadja [et al.] // *J. Clinical Virology*. 2013. N 58 (1). P. 279–282.
21. *Clinical and laboratory characteristics of central nervous system herpes simplex virus infection in neonates and young infants* / D. Kotzbauer [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014. N 33 (11). P. 1187–1189.
22. *Epstein–Barr virus in self-reactive memory B cells* / S. I. Tracy [et al.] // *Journal Virology*. 2012. N 22 (88). P. 12330–12340.
23. *Human herpesviruses* / ed. by A. Arvin [et al.] // Cambridge University Press. 2007. Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Date of access : 16.01.2018.
24. *Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections* / H. Agut [et al.] // *Clinical Microbiological Rev.* 2015. N 28 (2). P. 313–335.
25. *Neonatal herpes simplex virus infections : past progress and future challenges* / J. B. Cantey [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013. N 32 (11). P. 1205–1207.
26. *Raab-Traub, N. Novel mechanisms of EBV induced oncogenesis* / N. Raab-Traub // *Curr. Opin. Virology*. 2012. N 4 (2). P. 453–458.

КЛАССИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА ВИРУСОВ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА И ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ФОРМЫ) ВЫЗВАННЫХ ИМИ ИНФЕКЦИЙ

Подсемейство	Род	Типы герпесвируса	Свойства	Основная патология
Альфа-вирусы (<i>Alphaherpesviridae</i>)	Вирусы простого герпеса (Simplexvirus)	Вирус герпеса человека 1-го типа (ВГЧ-1) / вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) Human herpes virus 1 type (HHV-1) / herpes simplex virus 1 type (HSV-1)	Имеют короткий цикл репродукции. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках, вызывая цитолитическое действие, в нейронах — персистирующую инфекцию	Поражение кожи, слизистой оболочки ротовой полости, конъюнктивы, роговицы глаза, нервной системы
		Вирус герпеса человека 2-го типа (ВГЧ-2) / вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) Human herpes virus 2 type (HHV-2) / Herpes simplex virus 2 type (HSV-2)		Генитальные поражения слизистых, поражение нервной системы
	Вирусы ветряной оспы / опоясывающего герпеса (Varicellovirus)	Вирус ветряной оспы, опоясывающего герпеса / вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3) Varicella zoster virus (VZV) / human herpes virus 3 type (HHV-3)		Ветряная оспа, опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма опоясывающего герпеса при ВИЧ-инфекции
Бета-вирусы (<i>Betaherpesvirinae</i>)	Цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Цитомегаловирус (ЦМВ) / вирус герпеса человека 5-го типа (ВГЧ-5) Human herpes virus 5 type (HHV-5)	Латентная инфекция в клетках эпителия слюнных желез, миндалинах, почках, лимфоцитах. Вирусы оказывают цитомегалическое и лимфопрولیферативное действие	Поражения печени, почек, легких, глаз, лимфатических узлов, ЦНС, слюнных желез. Осложнения после трансплантации. Пре- и перинатальные поражения различных органов и систем
	Вирусы, образующие розеолю (Roseolovirus)	Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) Human herpes virus 6 type (HHV-6)		Внезапная экзантема, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, энцефаломиелит, панцитопения, гепатит, гемофагоцитарный синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, судороги с фебрильной провокацией, рассеянный склероз, лимфопрولیферативные злокачественные новообразования

Подсемейство	Род	Типы герпесвируса	Свойства	Основная патология
		Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) Human herpes virus 7 type (HHV-7)		Синдром хронической усталости, внезапная экзантема, фебрильные судороги, гепатит, панцитопения, моноклеозоподобный синдром, интерстициальный пневмонит, лимбический энцефалит, системные болезни после трансплантации органов
Гамма-вирусы (<i>Gammaherpesvirinae</i>)	Лимфотропные вирусы (Lymphocryptovirus)	Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) / вирус герпеса человека 4-го типа (ВГЧ-4) Epstein–Barr virus (EBV) / human herpes virus 4 type (HHV-4)	Латентная инфекция в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. ВЭБ вызывает размножение В-лимфоцитов и персистирует в них	Инфекционный моноклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, волосатоклеточная лейкоплакия, лимфоэпителиома слюнной железы, болезнь Ходжкина, плазматическая гиперплазия, X-сцепленная лимфопролиферативная болезнь, злокачественные лимфомы
	Вирусы саркомы Капоши (Rhadinovirus)	Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) Human herpes virus 8 type (HHV-8)		Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, лимфопролиферативные заболевания

ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственное средство	Фармакокинетика	Форма выпуска	Режим дозирования	Фарм-действие	Примечания
Ацикловир (Герпевир, Зовиракс, Цикловир, Виролекс, Медовир, Ацикlostад)	При внутреннем приеме биодоступность составляет около 15–30 %. Активно распределяется в жидкостях и тканях организма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при пероральном приеме составляет около 3 часов, при внутривенном применении — около 2,5 часов. Выводится с мочой и в малом количестве через кишечник с калом. Незначительно всасывается при местном применении	Флаконы по 250, 500 и 1000 мг. Таблетки по 200, 400 мг. Капсулы по 200 мг. Суспензия, содержащая в 5 мл 200 мг ЛС. 5%-ная мазь-крем с содержанием в 1 г 50 мг ЛС. 3%-ная глазная мазь, содержащая в 1 г 30 мг ЛС	Внутрь 10–15 мг/кг 4–5 раз в сутки в течение 5–10 дней. Парентерально в дозе 10–15 мг/кг 3 раза в день в течение 2–3 недель. Лечение ВПГИ у новорожденного — внутривенно, курс терапии при наличии энцефалита или генерализованной формы ВПГИ у них составляет 21 день (по 15–20 мг/кг 3 раза в день). Крем и глазную мазь применяют 5 раз в день, продолжительность лечения 5–10 дней, а в случае интерстициальных форм кератита — до 20 дней	Наиболее эффективен при инфекциях, вызванных ВГЧ 1, 2, 3-го типов, наименее — при заболеваниях, ассоциированных с ВГЧ 4, 5, 6, 7, 8-го типов	Оказывает нефротоксичность, нейротоксичность, вызывает флебит, везикулярные высыпания, повышение концентрации трансаминаз
Валацикловир (Валтрекс, Вацирекс, Валавир, Вирдел, Валмик, Валвир, Валцикон)	После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ, быстро и практически полностью превращается в ацикловир и L-валин. Биодоступность ацикловира при приеме от 1 г валацикловира составляет 54 %. У пациентов с нормальной функцией почек $T_{1/2}$	Таблетки по 500 мг	Детям старше 12 лет назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3–5 дней. В более тяжелых случаях продолжительность лечения должна быть увеличена с 5 до 10 дней. При генитальном герпесе доза препарата составляет 500 мг	Чувствительны к ЛС все виды герпес-вирусов, однако наиболее высокая чувствительность у вирусов альфа-подсемейства	Побочные реакции сходны с таковыми у ацикловира. Показан детям с 12 лет. Прием ЛС желательно начинать во время prodromы или при появлении первых симптомов заболевания

Лекарственное средство	Фармакокинетика	Форма выпуска	Режим дозирования	Фарм-действие	Примечания
	ацикловира составляет около 3 часов. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности $T_{1/2}$ ацикловира составляет примерно 14 часов. Выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80 % дозы)		2 раза в сутки в течение 5–7 дней при первом эпизоде, при повторном — 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. При лечении опоясывающего герпеса дозировка составляет 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней		
Фамцикловир (Минакер, Фамвир, Фамилар, Фамацивир)	После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается и превращается в активный пенцикловир. Биодоступность пенцикловира составляет 77 %. Выводится в основном в форме пенцикловира и его 6-дезоксипредшественника с мочой в неизменном виде. $T_{1/2}$ пенцикловира из плазмы крови составляет около 2 часов	Таблетки по 125, 250, 500 мг	Применяется при первичной и рецидивирующей инфекции. При первичной инфекции взрослым назначают по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней. В острую фазу заболевания для разрешения кожных проявлений рекомендуемая доза составляет по 250 мг 3 раза в сутки, или 500 мг 2 раза в сутки, или 750 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Для профилактики обострений рецидивирующей инфекции, вызванной вирусом Herpes simplex (супрессивная терапия), — по 250 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии зависит от тяжести заболевания	Высокоэффективен в отношении ВГЧ 1, 2, 3-го типов. Имеется множество публикаций об эффективности фамцикловира при ВГЧ 6-го и 7-го типов	Побочные реакции: диспепсические расстройства, нейротоксичность, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина и активности трансаминаз. Лечение согласно инструкции по применению возможно только у взрослых

Лекарственное средство	Фармакокинетика	Форма выпуска	Режим дозирования	Фарм-действие	Примечания
Ганцикловир (Цимевен, Зирган)	После приема внутрь плохо и медленно всасывается. Преодолевает ГЭБ, проникает в глазное яблоко и плаценту, практически не подвергается реакциям метаболизма. Выводится из организма в неизменном виде с помощью канальцевой секреции и клубочковой фильтрации. $T_{1/2}$ в значительной мере зависит от работы почек и способа введения ЛС. После внутривенной инфузии $T_{1/2}$ для взрослых пациентов составляет 2,5–3,5 часа, у новорожденных — 2,3 часа. После перорального приема может выводиться в течение 5–18 часов	Таблетки по 250 мг, флаконы по 500 мг, глазной гель	Применяют в виде внутривенных инфузий в дозе 5–6 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (с интервалом 12 часов) в течение 2–3 недель. Растворяют в физиологическом растворе и медленно вводят в крупные вены. Рекомендуемая скорость введения составляет 5 мг/кг в течение часа	Применяют преимущественно при тех герпетических инфекциях, при которых недостаточно эффективен ацикловир (ВГЧ 4, 5, 6, 7, 8-го типов)	Существенным недостатком является его высокая токсичность, поэтому ганцикловир следует назначать строго по показаниям. Обладает нейротоксичностью, угнетает кроветворение (тромбоцитопения, нейтропения, анемия); вызывает диспепсические расстройства, оказывает нефротоксичное действие (повышает уровень мочевины и креатинина, азота мочевины в крови, может развиваться гематурия)
Валганцикловир (Вальцит, Цивалган)	Хорошо всасывается из ЖКТ. В стенке кишечника и печени быстро превращается в ганцикловир. Биодоступность ганцикловира из валганцикловира составляет около 60 %, что почти в 10 раз выше, чем при приеме ганцикловира	Таблетки по 450 мг, суспензия 250 мг/5 мл	Индукционная терапия: у пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня. Поддерживающая терапия: 900 мг 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной	Спектр действия как у ганцикловира. Используют при тяжелых инфекциях, вызванных герпесвирусами,	Частые побочные реакции у детей: нейтропения, анемия, артериальная гипертензия, инфекции верхних дыхательных путей, диарея, тошнота, рвота, запор, пирексия, отторжение трансплантата.

Лекарственное средство	Фармакокинетика	Форма выпуска	Режим дозирования	Фарм-действие	Примечания
	внутри. Основным путем выведения является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. $T_{1/2}$ ганцикловира из валганцикловира составляет 4–5 часов у ВИЧ- и ЦМВ-серопозитивных пациентов		терапии можно повторить. Профилактика ЦМВИ после трансплантации органов: у пациентов, перенесших трансплантацию, рекомендованная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки с 10-х по 100-е сутки после трансплантации	в том числе для профилактики после трансплантаций	К относительным противопоказаниям следует отнести детский возраст до 12 лет
Фоскарнет (Фоскавир, Триаптен)	Биодоступность составляет 12–22 %. $T_{1/2}$ составляет 3–5 часов. Выводится в неизменном виде главным образом почками, поэтому при почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается. Примерно 10–28 % ЛС накапливается в костях и остается там в течение нескольких месяцев	2,4%-ный раствор для инфузий во флаконах по 250 и 500 мл; 3%-ный крем	Применяют внутривенно капельно (на 5%-ном растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида в соотношении 1 : 1) 40–60 мг/кг 3 раза в день в течение 3 дней, затем 90 мг/кг в сутки в течение 2–3 недель. Местно наносят на пораженные участки 6 раз в сутки	Эффективен по отношению ко всем герпесвирусам, в том числе устойчивым к ацикловиру	Сравнительно высокая токсичность ограничивает широкое применение этого ЛС (средство второго ряда). Побочные реакции: нефротоксичность, нейротоксичность, влияние на кроветворную систему (анемия, высокая степень свертываемости крови), электролитные нарушения. Введение физиологического раствора, а также медленное внутривенное введение фоскарнета препятствует нефротоксическому действию и предотвращает электролитные нарушения

Утверждено
Приказом
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
27.02.2014 № 191

**Выдержка из инструкции
по тактике проведения профилактических прививок среди населения
в Республике Беларусь**

Глава 12

**ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК,
ПРОВОДИМЫХ ПО ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ**

76. Профилактические прививки против ветряной оспы:

76.1. Профилактические прививки против ветряной оспы рекомендованы лицам в возрасте 12 месяцев и старше.

76.2. В соответствии с Перечнем иммунизация против ветряной оспы проводится детям, которым планируется проведение операции по трансплантации органов и (или) тканей человека, при отсутствии антител или через 2 года после окончания иммуносупрессивной терапии после проведенной такой трансплантации.

76.3. Вакцинация против ветряной оспы рекомендована также следующим лицам, ранее не болевшим ветряной оспой:

находящимся в контакте с пациентом, у которого выявлена ветряная оспа. Профилактическая прививка проводится в течение 3–4 календарных дней с момента возможного инфицирования;

относящимся к контингентам высокого риска развития тяжелой ветряной оспы (детям, страдающим онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями, коллагеновой болезнью, тяжелой бронхиальной астмой, детям с хронической почечной недостаточностью, детям в возрасте 10–18 лет, женщинам детородного возраста, планирующих беременность).

Утверждено
Постановлением
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
05.11.2012 № 172

**Выдержка из санитарных норм и правил
«Требования к организации и проведению
санитарно-противоэпидемических мероприятий,
направленных на предотвращение заноса, возникновения
и распространения ветряной оспы»**

**ГЛАВА 5
ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ
САНИТАРНО-ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ
ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В ОЧАГЕ ИНФЕКЦИИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ**

18. При регистрации случая заболевания ветряной оспой в квартирных очагах медицинский работник осуществляет:

выявление контактных лиц;

оценку общего состояния контактных лиц (осмотр зева, кожных покровов (высыпания) и измерение температуры тела), сбор эпидемиологического анамнеза о перенесенном ранее заболевании ветряной оспой и опоясывающим лишаем (дата, наличие подобных заболеваний по месту работы, учебы);

разобщение детей в возрасте до 7 лет, посещающих учреждения дошкольного образования и не болевших ветряной оспой, в течение 21 календарного дня с момента последнего общения с пациентом. Если дата контакта с лицом с диагнозом ветряной оспы установлена точно, дети до 7 лет допускаются в учреждение дошкольного образования в течение 10 календарных дней, с 11-го по 21-й календарный день обеспечивается изоляция дома. Дети в возрасте старше 7 лет и лица, ранее переболевшие ветряной оспой, разобщению не подлежат;

организацию проведения текущей дезинфекции в течение всего времени лечения пациента на дому (регулярное проветривание, влажная уборка с моющими средствами помещений, мебели, игрушек).

19. При регистрации случая заболевания ветряной оспой в учреждениях дошкольного образования медицинским работником данного учреждения проводятся:

медицинское наблюдение 2 раза в день — утром и вечером, предусматривающее опрос, осмотр кожи и слизистых, термометрию;

режимно-ограничительные мероприятия на протяжении 21 календарного дня с момента изоляции последнего лица с установленным диагнозом

ветряной оспы. В учреждениях дошкольного образования прекращается прием новых и временно отсутствовавших детей в группу, где зарегистрирован случай заболевания ветряной оспой, запрещается перевод детей из данной группы в другие группы, не допускается общение с детьми других групп учреждения дошкольного образования в течение 21 календарного дня после изоляции пациента;

мероприятия по максимальному рассредоточению детей (раздвигаются кровати в спальнях, столы);

текущая дезинфекция, ультрафиолетовое облучение, проветривание.

20. В других учреждениях образования медицинским работником данных учреждений проводится медицинское наблюдение 1 раз в день, предусматривающее опрос, осмотр кожи и слизистых, термометрию.

21. Заключительная дезинфекция в очагах ветряной оспы не проводится.

22. В очагах ветряной оспы контактными лицам медицинским работником проводится постэкспозиционная активная и пассивная иммунизация.

Постэкспозиционная активная иммунизация проводится детям, не имеющим медицинских противопоказаний к введению вакцины, в течение 3–5 календарных дней.

Для специфической профилактики ветряной оспы применяют живые аттенуированные вакцины, зарегистрированные в установленном порядке. Иммунизацию проводят согласно инструкциям по применению вакцин против ветряной оспы.

23. Постэкспозиционная пассивная иммунизация (специфический противоветряночный иммуноглобулин (далее — ПВИГ)) проводится восприимчивым контактными лицам, имеющим высокий риск развития осложнений:

лицам с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфицированных;

беременным женщинам и детям, родившимся от матерей, которые заболели ветряной оспой за 5 календарных дней или менее до родов или в течение 48 часов или менее после родов;

госпитализированным недоношенным детям, родившимся на сроке 28 недель гестации или больше, чьи матери не имеют противоветряночных антител;

госпитализированным недоношенным детям, родившимся на сроке менее 28 недель гестации или имеющим массу тела при рождении 1000 грамм или меньше, независимо от анамнеза и серологического статуса матери;

пациентам, которым выполнена трансплантация костного мозга, независимо от перенесенного заболевания.

24. ПВИГ вводят не позднее 96 часов после контакта. Рекомендуемая доза — 1,25 мл (125 ЕД) на 10 кг веса тела, максимальная — 6,25 мл (625 ЕД). Для детей с массой тела выше 10 кг максимальный объем, вводимый в одно место, составляет 2,5 мл. Если повторный контакт произошел более чем через 3 недели после введения одной дозы ПВИГ, следует ввести вторую дозу.

25. ПВИГ не препятствует действию инактивированных вакцин при введении в различные места, введение живых вирусных вакцин следует отложить на 3 месяца. Лица, которые получили ПВИГ в течение 14 календарных дней после введения живой вирусной вакцины, должны быть ревакцинированы спустя 5 месяцев.

26. Введение ПВИГ может удлинить инкубационный период до 28 календарных дней.

Репозиторий БГМУ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Общая характеристика герпесвирусов	6
Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 1-го и 2-го типов.....	8
Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 3-го типа	25
Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 4-го типа	36
Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 5-го типа (цитомегаловирусная инфекция).....	45
Инфекции, вызываемые вирусом герпеса человека 6, 7, 8-го типов.....	52
Самоконтроль усвоения темы.....	57
Список использованной литературы	59
Приложение 1	61
Приложение 2	63
Приложение 3	67
Приложение 4	68

Учебное издание

Сергиенко Екатерина Николаевна
Манкевич Римма Николаевна
Романова Оксана Николаевна
Дивакова Екатерина Вячеславовна

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЕРПЕСВИРУСАМИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 11.10.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хerox office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 4,18. Уч.-изд. л. 4,16. Тираж 50 экз. Заказ 695.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.