

**Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет**

**Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет**

## **ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

**Учебное пособие**

Екатеринбург

2014

УДК 616.98: 578.825

Герпетические инфекции у детей. Учебное пособие / Под ред. проф. Сабитова А.У.  
/Екатеринбург: УГМУ, 2014. Стр.114  
ISBN 978-5-89895-652-3

Учебное пособие написано в соответствии с государственными образовательными стандартами ВПО специальности 060103-педиатрия, примерной программой дисциплины детские инфекционные болезни для студентов медицинских вузов. В учебном пособии представлено описание клинической картины заболеваний, лабораторной диагностики, лечения и профилактики герпетических инфекций у детей. Пособие содержит тестовые задания, связанные с осмыслением и практической отработкой теоретических положений, изложенных в издании. Тестовые задания учебного пособия ориентированы на приобретение у студентов навыков практического использования и оценки явлений в области знаний этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, клинических симптомов и лечения герпетических инфекций у детей и формирования соответствующих профессиональных компетенций.

Пособие содержит обобщенные данные литературы и собственных исследований авторов об основных нозологических формах герпетической инфекции (инфекция простого герпеса, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, ветряная оспа, внезапная экзантема) и дополнено главой по общей характеристике семейства герпес вирусов. Пособие предназначено для самоподготовки студентов.

*Составители:*

Краснова Е.И., Ольховиков А.И., Сабитов А.У., Фомин В.В., Царькова С.А., Чашина С.Е.,  
Чеснакова О.А., Шарова А.А., Хаманова Ю.Б.

Ответственный редактор д.м.н., проф. Сабитов А.У.

Рецензент д.м.н., проф. Львова И.И.  
ISBN 978-5-89895-652-3

© УГМА, 2014  
© Коллектив авторов

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	<b>Стр.</b>
Введение. Общая характеристика герпес вирусов	5
Раздел 1. Инфекция простого герпеса	6
1.1. Этиология	7
1.2. Эпидемиология	8
1.3. Патогенез и патологическая анатомия	10
1.4. Клиника	14
1.5. Диагностика	26
1.6. Лечение	27
1.7. Профилактика	29
Список литературы к разделу 1	31
Раздел 2. Инфекционный мононуклеоз	31
2.1. Этиология и эпидемиология	32
2.2. Иммунопатогенез	33
2.3. Классификация клинических форм	35
2.4. Клиника и течение	37
2.5. Дифференциальный диагноз	40
2.6. Лабораторная диагностика	45
2.7. Лечение	46
Список литературы к разделу 2	47
Раздел 3. Цитомегаловирусная инфекция	48
3.1. Этиология	49
3.2. Эпидемиология	49
3.3. Иммунопатогенез	51
3.4. Классификация клинических форм	55
3.5. Клиника цитомегаловирусной инфекции у беременных	55
3.6. Врожденная цитомегаловирусная инфекция	56
3.7. Приобретенная форма цитомегаловирусной инфекции	59
3.8. Морфологическая характеристика цитомегаловирусной инфекции	60
3.9. Дифференциальный диагноз	60
3.10. Диагностика	62
3.11. Лечение	65
3.12. Профилактика	67
Список литературы к разделу 3	67
Раздел 4. Инфекция, вызванная вирусом опоясывающего герпеса	68
4.1. Этиология	68
4.2. Ветряная оспа	69
4.2.1. Эпидемиология	71
4.2.2. Патогенез и патоморфология	73
4.2.3. Клиника и классификация клинических форм	78
4.2.4. Диагностика	85
4.2.5. Дифференциальная диагностика	86
4.2.6. Лечение	87
4.2.7. Диспансеризация	90
4.2.8. Профилактика	90
4.3. Опоясывающий герпес	94
Список литературы к разделу 4	96

Раздел 5. Внезапная экзантема	97
5.1. Этиология	98
5.2. Эпидемиология	99
5.3. Патогенез	100
5.4. Клиника	102
5.6. Осложнения	103
5.7. Персистирующая HHV-6-инфекция	103
5.8. Диагностика	104
5.9. Дифференциальный диагноз	104
5.10. Лечение	104
Список литературы к разделу 5	105
Тестовые задания для самоподготовки	106
Эталоны ответов на тестовые задания	113

## ВВЕДЕНИЕ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕС ВИРУСОВ

*Герпетические инфекции вызывается вирусами, объединенными в семейство герпесвирусов (Herpesviridae).*

В семействе герпес вирусов выделяют три подсемейства:

1) альфа-герпес вирусы (*Alphaherpesvirinae*), которые включают вирусы простого герпеса человека, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вирусы герпеса животных;

2) бета-герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*), к которым относится вирус цитомегалии человека и мышей;

3) гамма-герпес вирусы (*Gammaherpesvirinae*), к которым относится вирус Эпштейн-Барр.

Заболевания, вызываемые герпес вирусами, занимают одно из ведущих мест в патологии человека. Это объясняется широким распространением заболеваний, особенно стертых и латентных форм, а также способностью возбудителей длительно персистировать в организме, и давать рецидивы при нарушении иммунного профиля. Наиболее распространенной является инфекция простого герпеса (*Herpes simplex*).

Характеристика герпес вирусов человека и основных клинических форм инфекции представлена в таблице 1.

Таблица 1

### Характеристика герпесвирусов человека и основных клинических форм инфекции

Герпесвирусы человека	Обозначения	Заболевания, ассоциированные с типом вируса
Вирус простого герпеса первого типа	ВПГ 1	Лабиальный герпес, герпес кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, генитальный герпес, энцефалиты, пневмо-

Вирус простого герпеса второго типа	ВПГ-2	генитальный герпес, неонатальный герпес
Вирус Varicella zoster (вирус опоясывающего герпеса)	ВОГ, ВВЗ	Ветряная оспа, опоясывающий герпес
Вирус Эпштейн-Барр	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз
Цитомегаловирус	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС, ретинопатии, пневмонии, гепатиты
Вирус герпеса человека шестого и седьмого типов	ВГЧ-6, ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (синдром внезапной экзантемы и синдром хронической усталости)
Вирус герпеса человека восьмого типа	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей, саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и

## РАЗДЕЛ 1. ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

*Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса* (от греч. *Herpes* — лихорадка), это заболевания, характеризующиеся полиморфизмом клинических проявлений и сопровождающиеся везикулезными высыпаниями.

### **МКБ 10:**

B00 – инфекции, вызванные вирусом герпеса (herpes simplex virus - HSV);

B00.0 – герпетическая экзема;

B00.1 – герпетический везикулярный дерматит;

B00.2 – герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит;

B00.3 – герпетический менингит (G02.0);

B00.4 – герпетический энцефалит (G05.1);

В00.5 – герпетическая болезнь глаз;

В00.7 – диссеминированная герпетическая болезнь;

В00.8 – другие формы герпетических инфекций;

В00.9 – герпетическая инфекция неуточненная.

А60. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (herpes simplex).

А60.0. Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта.

А60.1. Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.

А60.9. Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Заболевания, как правило, имеют хроническое течение с периодически возникающими рецидивами. Герпес может сопровождаться поражением ЦНС (энцефалит, миелит, энцефаломиелит), глаз (кератит, кератоконъюнктивит, увеит), печени (гепатит новорожденных и взрослых), слизистых оболочек (стоматит, афтозные язвы, поражение гениталий) и кожных покровов (экзема, везикулярные высыпания).

По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место (15,8 %) среди вирусных инфекций после гриппа (35,8 %) как причина смертности от вирусных инфекций. Герпес является одним из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем. Последнее время возросла роль герпес-инфекции как маркера ВИЧ.

**1.1. Этиология.** Впервые вирус простого герпеса был обнаружен W. Goiter в жидкости элементов герпетических поражений в 1912 г. Вирион ВПГ состоит из трех основных компонентов: нуклеотида, расположенного в центральной части, капсида, покрывающего нуклеотид и состоящего из капсомеров и оболочки. Вирус имеет форму, близкую к сферической, диаметр вириона 150-210 нм, содержит двухцепочечную ДНК.

Капсид окружает ядро вириона, содержащего ДНК, имеет форму икосаэдра и построен из 162 капсомеров. Наружная оболочка состоит из

липопротеидов. Сравнительное изучение белков и ДНК> их биологических свойств, а также путей передачи вируса позволило условно выделить два типа ВПГ: ВПГ-1 и ВПГ-2. Несмотря на имеющиеся различия, представители обоих типов вируса имеют общие группоспецифические антигенные детерминанты.

ВПГ чувствителен к высушиванию и тепловому воздействию: он инактивируется при 50—52 °С в течение 30 мин., а при 37 °С — в течение 10 ч. Вирус легко разрушается под действием эфира, спирта и других органических растворителей. Он способен размножаться почти во всех известных линиях клеток позвоночных. В ходе эволюции ВПГ выработал способность не только индуцировать в инфицированной клетке синтез необходимых для его репродукции ферментов, но и угнетать и даже полностью прекращать биосинтез клеточных ферментов, которые не используются для его воспроизводства. В инфицированных клетках вирус образует внутриядерные включения, что считается патогномоничным признаком инфекции простого герпеса.

**1.2. Эпидемиология.** Согласно исследованиям вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1) присутствует более чем у 90%, а вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2) примерно у 15% населения Земли. За последние годы отмечен рост заболеваемости герпетической инфекцией в 10 раз. Только в США ежегодно регистрируется 98 млн. случаев лабиального герпеса и 8,5—9 млн. рецидивирующего герпеса гениталий, более 5000 герпетического энцефалита, около 50 000 офтальмогерпеса. По российским данным, число пациентов, госпитализированных в стационар с герпетической инфекцией, превышает 2,5 млн. в год, а заболевших офтальмогерпесом достигает 400 000—500 000 ежегодно, ВПГ обуславливает 60% от общего числа поражений роговицы. Популяционный скрининг 4453 женщин, проведенный в г. Екатеринбурге в 1995 году молекулярно-генетическими методами индикации (PCR), выявил у 12,9 % женщин и 14,7 % детей маркеры герпетической инфекции. ВПГ - этиология прослеживается у 10 % всех энцефа-



литов и 20% менингоэнцефалитов на территории нашей страны. Летальность при менингоэнцефалитах, вызванных ВПГ, составляет до 80 %. ВПГ, персистируя в нервных клетках, неизбежно нарушают деятельность как вегетативной нервной системы, так и ЦНС. При этом нарушается синоптическая передача медиаторов и увеличение свободных радикалов, что может приводить к старческому слабоумию (болезни Альцгеймера), когда развитие деменции наступает за очень короткий срок в 3-6 месяцев.

При низком уровне жизни 50—60 % имеют антитела к ВПГ 2 типа. Рост заболеваний, передающихся половым путем, подтверждают возрастающую роль вирусов герпеса в формировании патологии у человека: антитела к ВПГ-2 обнаружены у 46 % гомосексуалистов мужчин, у 80 % проституток, при этом частота аногенитальной инфекции, ассоциированной с ВПГ-1, среди населения колеблется от 7 д при низком уровне жизни 50—60 % имеют антитела к ВПГ 2 типа, в среднем классе — (Whitley R. et al., 1980). Рост заболеваний, передающихся половым путем, подтверждают возрастающую роль вирусов герпеса в формировании патологии у человека : антитела к ВПГ-2 обнаружены у 46 % гомосексуалистов мужчин, у 80 % проституток, при этом частота аногенитальной инфекции, ассоциированной с ВПГ-1, среди населения колеблется от 7 до 50 %.о 50 %.

При инфицировании вирусом простого герпеса человек пожизненно является носителем популяции ВПГ, который может передаваться в период обострения как вертикальным (врожденная, трансплацентарная инфекция), так и горизонтальным (контактно-бытовым, воздушно-капельным) путем. ВПГ-1 и ВПГ-2 могут вызвать перинатальную инфекцию плода человека. Риск передачи от матери к плоду колеблется от 3 до 33 %.

В естественных условиях источником является только человек. ВПГ персистирует в организме в латентной форме, воздействие разнообразных факторов (переохлаждение, инсоляция, лихорадка, эмоциональные расстройства, бактериальные и вирусные инфекции) может вызывать рецидивы заболевания. При этом экскреция вируса происходит из ганглиев (тройничного нерва, из крестцовых

ганглиев и др.). Восприимчивость к ВПГ всеобщая. Передача вируса простого герпеса путем прямого контакта предполагает физическую близость: ВПГ-1 чаще всего передается при поцелуе, со слюной, а ВПГ-2 — в основном половым путем. Вирус обладает пантропизмом - он может поражать кожу, слизистые, центральную и периферическую нервную систему, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты).

Геном вируса может интегрироваться с генами некоторых других вирусов, вызывая их активацию. С другой стороны, развитие ряда вирусных и бактериальных инфекций сопровождается активацией латентного герпеса.

Обычно встречаются спорадические случаи заболевания, однако в организованных коллективах возможны небольшие эпидемические вспышки. Описаны вспышки простого герпеса у новорожденных, приобретающие генерализованные формы и имеющие высокую летальность.

Вирус простого герпеса является слабым индуктором интерферона, иммунитет вырабатывается недостаточный, в связи, с чем после перенесенного заболевания часто отмечается пожизненное носительство.

Заражение ВПГ – вирусом простого герпеса происходит контактным, воздушно-капельным, либо половым путем. Также известны случаи, когда ребенок инфицировался от матери. Такое заражение возможно в процессе беременности, либо в момент родов.

Герпес может быть госпитальной инфекцией, наблюдается внутрисемейное распространение инфекции. Источником инфекции в семье может быть не только мать, но и отец. ВПГ-инфекция в организме детей и родителей может протекать как в виде моноинфекции, вызванной ВПГ-1 или ВПГ-2, так и в сочетанной форме, что подтверждается наличием у человека противогерпетических антител одновременно к обоим вирусам.

**1.3. Патогенез и патологическая анатомия.** Ведущим биологическим механизмом, обеспечивающим персистенцию вируса в организме человека, является латенция ВПГ. Значительный полиморфизм клинических проявлений герпеса, поражение многих органов и тканей позволяют рассматривать

его как общее системное заболевание организма. Вирус простого герпеса, как ДНК-содержащий вирус, может интегрироваться в генетический аппарат клетки хозяина и вызывать злокачественную трансформацию клеток (в последние годы установлена этиологическая и патогенетическая роль ВПГ-2 в возникновении рака шейки матки).

На поверхности вириона представлены 11 белков, 10 из которых гликозилированы (gB-gM). Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки тегумента, содержащиеся между наружной вирусной оболочкой и капсидом. Один из них VHS, подавляет трансляцию клеточных белков, другой – TNF- $\alpha$  проникает в ядро и инициирует транскрипцию ранних ( $\alpha$ ) генов ВПГ. Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК высвобождается из капсидов, проникает в ядро и замыкается в кольцо. Белки — продукты трансляции  $\alpha$ -генов ВПГ — проникают обратно в ядро и индуцируют синтез белков  $\beta$ -генов (вирусспецифическую ДНК-полимеразу и тимидинкиназу, необходимые для биосинтеза ДНК ВПГ). На этой стадии хроматин деградирует и распределяется вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны. Ядрышки распадаются,  $\gamma$ -цикл репликации приводит к синтезу структурных белков вирионов (играют важную роль в иммунопатогенезе ГИ) и образованию пустых капсидов, в которые упаковывается вирусная ДНК. Такие капсиды покрываются рецепторным белком. Вирусные гликопротеины и белки тегумента накапливаются в клетке и образуют «выпячивания» на клеточных мембранах. Капсиды, содержащие ДНК и дополнительные белки, прикрепляются к «выпячиваниям» и покрываются оболочкой. Сформировавшиеся вирионы аккумулируются в эндоплазматические ретикулумы и транспортируются во внеклеточное пространство.

Вирус адсорбируется на эпителиальных клетках слизистой оболочки, проникает в цитоплазму и вследствие ферментативной дезинтеграции сбрасывает капсулу, встраивая ДНК в геном клетки. Эти изменения приводят к

гибели клетки и выделению факторов воспаления. Развивается первичная вирусемия. Транспортной формой для вируса являются эритроциты и лимфоциты, не исключается продвижение вируса и по периневральному пространству.

Известны две альтернативные гипотезы для объяснения механизма персистенции ВПГ, которые допускают развитие рецидивов на основе статического или динамического состояния вируса.

Согласно первой, вирус находится в клетках паравертебрального сенсорного ганглия в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием "пускового фактора" вирус активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Дефекты иммунной системы приводят к активации вируса и рецидиву болезни, которые могут возникать на фоне высоких титров антител.

В соответствии с другой (динамической) гипотезой, репродукция и выделение ВПГ из ганглиев происходит постоянно, но в небольшом количестве. Мигрируя центробежно из ганглия по аксону периферического нерва, вирус достигает эпителиальных клеток, но механизмы защиты организма (а также защитные свойства кожи) устраняют микроочаги инфекции, то есть предупреждают клинические проявления инфекции.

В зависимости от клинической формы инфекции вирус адсорбируется на эндотелии сосудов слизистой оболочки глаз, зева, полости рта, в паравертебральных ганглиях ЦНС, где находится в неактивном состоянии в статическом и динамическом равновесии. При изменении иммунного статуса инфекция может переходить в активную форму, когда вирус, проникая в межклеточное пространство, соединяется с антителами и утилизируется макрофагами с развитием вторичной вирусемии. Не исключается и постоянное выделение вируса из паравертебральных ганглиев, но сбалансированная работа иммунной системы нейтрализует его, и лишь при транзиторном иммунодефиците происходит генерализация инфекции.

У 75 % людей, перенесших первичную герпетическую инфекцию, в течение всей жизни отмечаются рецидивы, несмотря на высокий уровень иммунного ответа. Рецидивы реже сопровождаются общими клиническими проявлениями, возможно, это объясняется тем, что заболевание развивается на фоне имеющегося специфического иммунитета.

Герпетическую инфекцию относят к группе вирус продуцированных иммунодефицитов. Доказательством тому, служит способность вируса простого герпеса размножаться в Т - и В - лимфоцитах, что приводит к снижению функциональной и специфичной реактивности последних.

В защите организма от вирусов участвуют все системы иммунитета, однако противовирусный иммунитет имеет существенные специфические черты. Они определяются тем, что в первую очередь на проникновение вируса в организм реагируют не системы комплемента и макрофагов, а системы интерферонов и Т - киллерных клеток. Другая особенность формирования иммунитета связана с тем, что вирусы оказывают слабое антигенное воздействие на В - лимфоциты, и для их активирования, пролиферации и дифференцировки необходимо участие Т - хелперных и, соответственно, представление последним процессированного вирусного антигена (пептидных агентов) при участии молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex - МНС) класса II. Поэтому роль макрофагов и других антигенпредставляющих клеток заключается не столько в самом фагоцитозе, сколько в процессировании и представлении антигена.

Иммунологические исследования больных герпесом показывают, что у них снижена продукция эндогенного интерферона, активность натуральных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность, уменьшено абсолютное число и снижена активность Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток) и нейтрофилов, повышено количество иммунных комплексов. В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса от клетки по

межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем. Следует отметить, что выявленные нарушения в иммунном статусе сохраняются как в фазе рецидива, так и в фазе ремиссии, что необходимо учитывать при лечении больных ГИ.

**1.4. Клиника и классификация клинических форм.** Признаками первичной герпетической инфекции (первой встречи организма с вирусом) являются такие проявления интоксикации, как головная боль, слабость, высыпания и повышение температуры. Как правило, герпесные высыпания имеют вид небольших, наполненных прозрачной жидкостью пузырьков, плотно собранных в местах покрасневшей и отечной кожи. Впоследствии пузырьки вскрываются, образовавшаяся при этом эрозия превращается постепенно в корочку. Больной жалуется на жжение, зуд, страдает от умеренной болезненности в месте высыпаний. Иногда наблюдают увеличение находящихся рядом с высыпаниями (регионарных) лимфатических узлов. Чаще всего признаки вируса простого герпеса наблюдаются в районе носогубного треугольника, по красной кайме губ, на крыльях носа, на ягодицах, либо кистях рук. Иногда вирус простого герпеса возникает на слизистых оболочках, в частности – слизистой полости рта, провоцирует офтальмогерпес – поражение глаз. Через 7 – 10 дней подсохшие корочки отпадают, и наступает выздоровление.

Наибольшее распространение в клинической практике получила клиническая классификация Исакова В.А., Ермоленко Д.К. (1991).

***Клиническая классификация инфекции простого герпеса***

1.В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме.

1.1.Непродолжительная циркуляция ВПГ в организме:

- а) острая форма;
- б) инаппарантная (бессимптомная) форма.

1.2. Длительная персистенция ВПГ в организме:

- а) латентная форма;
- б) хроническая форма (с рецидивами);

в) медленная форма инфекции.

2. С учетом механизма заражения.

2.1. Врожденная;

2.2. Приобретенная:

а) первичная,

б) вторичная (рецидивирующая).

3. Формы простого герпеса с учетом распространенности процесса:

а) локализованные;

б) распространенные;

в) генерализованные.

4. В зависимости от клиники и локализации патологического процесса.

4.1. Типичные формы:

а) герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);

б) герпетические поражения глаз: офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);

в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т. д.);

г) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности т. д.);

д) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и т. д.);

е) генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис).

4.2. Атипичные формы:

а) abortивная;

б) отечная;

в) зостериформный простой герпес;

г) герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);

- д) язвенно-некротическая;
- е) геморрагическая;
- ж) геморрагически-некротическая.

Атипичные формы герпеса чаще встречаются у лиц с ИДС различного генеза.

**Герпетический стоматит.** Встречается у детей преимущественно в возрасте от 6 мес. до 2-3 лет чаще при кори, скарлатине, эпидемическом паротите. Это связано с тем, что к 6 мес. у детей исчезают антитела к ВПГ, полученные от матери. В клинике герпетического стоматита различают 5 периодов: инкубационный, продромальный, период развития болезни, угасания и клинического выздоровления. У больных выявляются симптомы общей интоксикации и местные проявления поражения слизистой оболочки полости рта. В зависимости от характера выраженности этих симптомов выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы болезни. Легкая форма встречается наиболее часто. Заболевание начинается с повышения температуры тела, иногда до 39-40 °С, общего недомогания. Одновременно возникают очаговая гиперемия и отек слизистой оболочки щек, языка, десен, губ. На их месте вскоре появляются типичные герпетические высыпания, которые быстро вскрываются, образуя неглубокие язвочки. Чаще высыпания локализуются на языке и слизистой оболочке щек. Отмечаются краснота и отечность десен, увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов. Дети беспокойны, плохо спят, отказываются от еды. Течение афтозного стоматита во многом определяется наслоением бактериальной флоры. Обычно болезнь длится 7-10 дней.

**Герпес кожи.** Герпетические высыпания могут появляться на любом участке кожного покрова. Однако следует отметить, что для них характерны «излюбленные» места: губы, крылья носа, щеки, лоб, уши, ягодицы, задняя и внутренняя поверхность бедер, предплечья, кисти. На фоне отечно-гиперемированной кожи появляются мелкие сгруппированные везикулярные элементы, и через 6-9 дней на этом месте остается розовое или



слегка гиперемированное пятно, которое со временем исчезает. Накануне появления герпетической сыпи нередко возникает чувство зуда, жжения, умеренной болезненности. Помимо местных явлений могут наблюдаться симптомы интоксикации: общая слабость, недомогание, быстрая утомляемость, головная боль, повышение температуры тела, боли в суставах, расстройства желудочно-кишечного тракта. Герпетические пузырьки имеют мутноватую серозную жидкость, легко вскрываются с образованием медленно эпителизирующихся болезненных эрозий. Иногда на месте сгруппированных пузырьков остается массивная коричневая корка, возвышающаяся над уровнем кожи и длительное время не отторгающаяся. На 3-5-й день от начала заболевания, как правило, развивается региональный лимфаденит.

К особой форме герпетических поражений кожи *относится герпетическая форма экзема Капоши*, чаще встречающаяся у детей. Начало заболевания острое, без выраженных продромальных явлений, температура тела повышается до высоких цифр. Везикулярная сыпь может локализоваться на лице, туловище, конечностях, занимая обширные участки кожного покрова. Появлению сыпи сопутствуют симптомы интоксикации вплоть до потери сознания. Пузырьки быстро сливаются, лопаются, подсыхают и образуют сплошную корку. Течение болезни тяжелое и может закончиться летально.

***Генитальный герпес.*** Генитальный герпес вызывается чаще ВПГ-2 и до 50 % взрослых, обращающихся в венерологические клиники, имеют антитела IgG к вирусу простого герпеса второго типа. Генитальная герпетическая инфекция выявляется преимущественно у взрослых, но может иметь место и в детском возрасте. По особенностям клинической картины течения заболевания выделяют: первичный (острый) и рецидивирующий хронический герпес.

Первичный генитальный герпес в типичных случаях начинается с локальных симптомов: высыпаний на коже больших и малых половых

губ, промежности, слизистой влагалища и шейки матки, дизурии, уретральных и вагинальных выделений, болезненности в паху. Инкубационный период колеблется от 3-7 суток. При осмотре отмечается эритема, отечность, единичные или сгруппированные везикулы или папулы, эрозии и язвы, которые разрешаются к 6-12 дню.

Больные с генитальным герпесом жалуются на плохое самочувствие, быструю утомляемость, бессонницу, субфебрильную температуру. Эти симптомы максимально выражены в продроме и первые два дня после появления элементов поражения. Средняя продолжительность активного выделения вируса простого герпеса из шейки матки и уретры 5-6 дней от момента появления элементов поражения.

Рецидивирующий герпес характеризуется длительным и упорным течением. Клиническая картина при рецидивирующем генитальном герпесе напоминает вариант острого его течения. Проявления могут быть различными: от бессимптомного выделения вируса до выраженных эрозий с тенденцией к слиянию. Количество рецидивов может колебаться от 5 до 8 в год. Частые рецидивы генитального герпеса сопровождаются зудом, чувством жжения, болями и нередко приводят к развитию невротических состояний. В зависимости от локализации генитальной герпетической инфекции выделяют следующие стадии:

- а) поражения наружных половых органов;
- б) герпетические кольпиты, цервициты, уретриты, циститы;
- в) герпетические эндометриты и сальпингоофориты.

Асимптомный генитальный герпес характеризуется реактивацией ВПГ без развития симптомов заболевания. У 4-14 % женщин вирус простого герпеса можно выделить без клинических симптомов болезни.

У детей герпетические высыпания локализуются на коже половых органов, у девочек на больших и малых половых губах, в промежности, у мальчиков — на коже мошонки. В этих случаях высыпания могут сопровождаться повышением температуры тела, познабливанием, сильными

болевыми ощущениями в пораженных участках. Возможно образование обширных эрозий, увеличение регионарных лимфатических узлов.

**Офтальмогерпес.** Герпесвирусные заболевания глаз, по данным НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, занимают ведущее значение среди воспалительных заболеваний глаз: герпетический кератит составляет 66,6 % среди больных с роговичной патологией и герпетическая язва — 55,4 % при язвенном поражении роговицы. Исходом герпетического кератита у 60 % пациентов является слепота.

Герпетическая болезнь глаз характеризуется значительным полиморфизмом клинических проявлений и наличием атипично протекающих форм. Наиболее часто регистрируется эпителиальный кератит (70 %), реже — стромальный (20 %) и кератоувеит (10 %). Штаммы ВПГ первого типа чаще вызывают поверхностные, а ВПГ-2 - тяжелые стромальные кератиты.

Офтальмогерпес характеризуется сезонностью с пиком заболевания в осенний и весенний периоды.

Различают две патогенетические формы офтальмогерпеса: **первичный и рецидивирующий**. Первичный встречается в возрасте от 5 мес. до 5 лет, но чаще бывает в первые два года жизни. Как правило, первичный герпес вызывается ВПГ первого типа. Рецидивирующее герпетическое поражение глаз встречается чаще у детей после трех лет.

Процесс может протекать тяжело в форме поверхностного кератоконъюнктивита или глубокого кератита с изъяснением иридоциклита. Однако в большинстве случаев первичная герпетическая инфекция протекает субклинически в виде слабого конъюнктивита. При этом обнаруживается везикулярный или язвенный блефарит, острый конъюнктивит, сопровождающийся лимфаденопатией. В ряде случаев развиваются лихорадка, фарингит, недомогание. Рецидивирующий офтальмогерпес проявляется в виде глубоких стромальных кератитов, без конъюнктивита, с незначительной васкуляризацией роговицы.

***Герпетический кератит эпителиальный*** - наиболее частая клиническая форма офтальмогерпеса. Ранними симптомами поражения эпителия роговицы является образование точечных эпителиальных помутнений или мелких везикул. Пузырьки и инфильтраты, сливаясь, образуют древообразные образования. При рецидивирующем течении процесс распространяется вглубь.

***Герпетический кератит стромальный.*** Характеризуется более тяжелыми проявлениями с вовлечением в воспалительный процесс сосудов. При дисковидном кератите образуется типичное округлое помутнение в средних слоях стромы в центральной зоне роговицы. Герпетическая язва роговицы чаще является исходом неадекватной терапии офтальмогерпеса; длительного применения кортикостероидов, антибиотиков, вторичного присоединения бактериальной инфекции (синегнойной палочкой, пневмококком, стафилококком), иммуносупрессией клеточного звена иммунитета. Тяжелым осложнением является перфорация роговицы с образованием бельма.

***Герпетический увеит*** проявляется в виде ирита, иридоциклита, хориоретинита, может сочетаться с периваскулитом сетчатки и невритом зрительного нерва. Течение длительное, вялое со слабо выраженным болевым синдромом.

***Герпетическая инфекция у новорожденных.*** По литературным данным, частота внутриутробной герпетической инфекции составляет 5%. За период с 1966 по 1993 год частота случаев герпеса у новорожденных с 2,4 до 28,2 случаев на 100000 новорожденных.

***Неонатальная герпетическая инфекция*** проявляется в трех клинических формах: локальная форма с поражением кожи и слизистых, с поражением центральной нервной системы и диссеминированная форма неонатального герпеса. Причиной герпеса у новорожденных является герпетическая инфекция беременной, особенно при локализации поражений в области гениталий. Распространенность ВПГ-2 среди беременных женщин, по зарубежным данным, варьирует от 8 до 36 % Установлено, что внутри-

утробное инфицирование плода может происходить: трансплацентарно, трансцервикально или восходящим путем из инфицированного родового канала и гениталий, трансвариально — из полости малого таза по маточным трубам. В подавляющем большинстве случаев инфицирование новорожденного происходит при прохождении родового канала, причем передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса. После родов заражение герпесом новорожденного может развиваться аэрогенно или при контакте с медицинским персоналом, инструментарием, родителями и детьми, имеющими герпетические поражения различной локализации. Возможно и постнатальное инфицирование новорожденных ВПГ при кормлении грудным молоком. Следует отметить, что на передачу инфекции влияют следующие факторы:

- а) уровень материнских нейтрализующих антител, полученных плодом трансплацентарно или состоянием местного иммунитета генитального тракта;
- б) длительность безводного периода;
- в) применение травмирующих манипуляций и инструментария, повреждающих кожный покров новорожденного.

Частота инфицирования новорожденного при наличии у беременной первичной герпетической инфекции во время беременности и за месяц до родов достигает 70 %, риск инфекции при рецидивирующей герпетической инфекции составляет 2-5 %.

Врожденная герпетическая инфекция характеризуется широким полиморфизмом и выявляется при рождении в первые 24-48 часов жизни новорожденного. Герпес новорожденного проявляется в виде локализованной и генерализованной форм, а также в виде латентной инфекции, клиническая манифестация которой развивается в последующие годы жизни ребенка.

Инкубационный период герпетической инфекции, приобретенной новорожденными во время или после родов, колеблется от 2 до 30 дней. Наиболее

часто клиническая манифестация заболевания отмечается между первой и второй неделями жизни. Клиническая картина включает в себя 4 патогномоничных синдрома, которые и определяют в большой степени диагностику: повреждение кожи, когда имеют место типичные единичные или сгруппированные везикулярные высыпания. На соседних участках кожи иногда отмечается гиперемия. Везикулы быстро вскрываются с образованием мелких язвочек, которые постепенно заживают под образовавшейся на месте пузырьков корочкой; поражения респираторного тракта, представленные в основном пневмонией с диспноэ, полипноэ, цианозом. Рентгенологически определяют инфильтраты в паренхиме легких; отмечают поражение ЦНС, сопровождающееся повышением внутричерепного давления, двигательной гиперактивностью, нарушением терморегуляции; поражения печени, надпочечников, селезенки, характеризующиеся желтухой, гепатоспленомегалией, кровотечениями.

**Локализованные формы** герпетической инфекции у новорожденных встречаются в 20 — 30 % всех форм манифестации герпетической инфекции как изолированно, так и в сочетании друг с другом и нередко сопровождаются повышением температуры тела, нарушением сосания и процесса в адаптации. При локализованной форме болезни с поражением кожи на 10 — 11 день появляются единичные или сгруппированные везикулярные высыпания, располагающиеся чаще на коже лица и конечностей. Везикулы быстро вскрываются и образуют мелкие эрозии. Кроме везикулярных повреждений может быть пятнистая эритема. Протекают благоприятно и заканчиваются выздоровлением. Сочетание локализованных форм с поражением ЦНС — плохой прогностический признак.

**Поражение нервной системы при ВПГ-инфекции.** Клинически герпетические поражения центральной нервной системы протекают в одной из пяти форм:

- а) субклиническая;
- б) герпетический менингит;

- в) слабо выраженный диффузный энцефалит;
- г) тяжелый диффузный менингоэнцефалит;
- д) локальный энцефалит с плохим прогнозом.

Субклинические или малые формы герпетической инфекции нервной системы протекают торпидно, с малой симптоматикой. Со временем могут привести к хроническим нервным заболеваниям, психическим расстройствам. Возможна агрессивная психопатия, связанная с герпетической инфекцией.

**Герпетический менингит** встречается не часто, составляет 0,3-0,5% от общей заболеваемости людей серозным менингитом. Как правило, развивается у лиц с первичным генитальным герпесом. Возможно проникновение ВПГ в мозг гематогенными или ретроаксональными путями (из ганглиев тройничного, обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов, реже – зрительного или глазодвигательных черепных нервов).

Протекает заболевание в виде типичного асептического лимфоцитарного менингита с минимальным вовлечением в воспалительный процесс вещества мозга.

**Герпетический энцефалит (ГЭ).** Герпетические энцефалиты составляют от 10-20% до 40-46% от общего числа энцефалитов и встречаются с частотой 0,3-1,8 на 100 000 населения, причем в подавляющем большинстве случаев (95%) ГЭ обусловлены ВПГ1 — Заболевание чаще всего встречается в возрасте от 5 до 30 лет и старше 50 лет.

Различают очаговое и диффузное поражение головного мозга, по течению — острый, подострый и хронический энцефалит. При очаговом варианте возникает один или несколько очагов некроза. Для диффузного — характерно распространенное поражение всего вещества мозга. Острый или подострый ГЭ отличаются крайне тяжелым осложненным течением и неблагоприятным прогнозом. Характерными клиническими признаками острого ГЭ являются: острое начало с фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации, быстрое прогрессирование очагового поражения ЦНС в сочетании

с отеком-набуханием головного мозга, нарушениями сознания и витальных функций.

Диффузные энцефалиты обычно протекают доброкачественно и с хорошим прогнозом. Диагностируют их по четырехкратному нарастанию титра антител против вируса простого герпеса. Но при этом возможна и диагностическая ошибка, ибо герпетические инфекции часто наслаиваются на другое заболевание. Избежать диагностической ошибки позволяет выделение вируса из спинномозговой жидкости, обнаружение АТ в спинномозговой жидкости и сравнение соотношения антител в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. В норме антитела к вирусу могут быть в сыворотке крови, но их не бывает в ликворе.

Тяжелые диффузные менингоэнцефалиты и локальные энцефалиты с плохим прогнозом составляют группу так называемых истинных герпетических энцефалитов, протекающих тяжело и с летальностью у 60% заболевших, что обусловлено явлениями острого некротического энцефалита.

Клинико-лабораторное обследование необходимо дополнять результатами магнитно-резонансного исследования головного мозга. Противовирусную терапию следует начинать рано, до получения результатов вирусологического обследования.

***Поражение периферической нервной системы*** протекает по типу невритов и полирадикулитов.

***Висцеральные формы герпеса*** - герпетический гепатит, герпетические поражения желудочно-кишечного и респираторного трактов.

***Герпетический гепатит*** - представляет собой одно из проявлений генерализованной инфекции, характеризуется острым началом, коротким преджелтушным периодом, быстрым развитием желтухи и тяжелой формой с развитием острой печеночной энцефалопатии, ДВС-синдрома. Его исход, как правило, летальный.

***Поражение желудочно-кишечного тракта*** чаще протекает в виде герпетического эзофагита. Больные жалуются на изжогу, чувство жжения



за грудиной, дисфагию, снижение массы тела. Эндоскопическая картина характеризуется гиперемией, отеком слизистой, кровоизлияниями в слизистую оболочку, эрозиями слизистой. Наиболее частыми осложнениями являются кровотечение и перфорация.

**Герпетические поражения респираторного тракта** проявляются очаговой и интерстициальной пневмонией. Заболевание начинается с появления герпетических высыпаний на коже и слизистых. Затем развивается клиника пневмонии - повышение температуры выше 38,5°C, кашель с мокротой, боли различной интенсивности, слабость. Герпетическая пневмония часто сочетается с герпетическим трахеитом, трахеобронхитом, эзофагитом. Часто имеет место наложение бактериальной инфекции.

**Первичный герпес новорожденных** встречается редко, однако может протекать крайне тяжело с летальным исходом на 4-20-й день болезни. Заражение происходит во время родов при прохождении по родовым путям (генитальный герпес матери) или внутриутробно (как восходящим, так и гематогенным путями) при разрыве плодного пузыря, преимущественно ВПГ-2. При этом происходит генерализация инфекционного процесса с поражением кожи, слизистых и жизненно важных органов (ЦНС, печень, легкие, селезенка, надпочечники), развитием ДВС-синдрома и сопровождается высокой летальностью (65%). Везикулезная герпетическая сыпь необильная либо распространенная с обширным поражением кожи и слизистых. В отличие от взрослых, герпетические высыпания появляются лишь в поздней стадии заболевания. Иногда возникает зостериформное расположение пузырьков с локализацией сыпи с одной стороны по ходу крупных нервных стволов. Инфицирование новорожденных ВПГ-1 происходит в постнатальном периоде при контакте с членами семьи, страдающими латентной или манифестной формами заболевания, а также в результате внутригоспитальной передачи вирусов в период нахождения в стационаре.

**Генерализованная герпетическая** инфекция у новорожденных протекает тяжело, особенно у недоношенных, летальность достигает 90—95 %.

При этой форме повреждения обнаруживаются в каждом органе ребенка, однако наиболее тяжелые отмечаются в головном мозгу, печени, легких, надпочечниках, нередко развивается ДВС-синдром.

При патологоанатомическом исследовании во всех органах обнаруживаются очаги некроза со слабо выраженной воспалительной реакцией, могут наблюдаться кровоизлияния в слизистые, серозные оболочки и кожу. Извилины мозга уплощены, борозды сглажены. Микроскопически наблюдается набухание с ацидофилией клеток.

**1.5. Диагностика.** Методы лабораторной диагностики инфекции простого герпеса представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Методы лабораторной диагностики инфекции простого герпеса

Методы	Длительность проведения исследований	Примечание
Выделение вирусов в культуре	3-14 дней	Медленный, трудоемкий метод
Идентификация вирусов иммунофлюоресцентным методом	2-8 дней	
Определение вирусного антигена в жидкости везикул	6 часов	Малоспецифичен,
Иммунофлюоресцентное окрашивание, электронная микроскопия, встречный иммуноэлектрофорез	3 часа 2 часа	Малодоступен быстрый, специфичный
Серология: РСК	2 дня	Стандартный, трудоемкий
РГА	1 день	Простой, специфичен
РИМФ	6 часов	Сложен
ИФА (IgM, IgA, IgG)	6 часов	Быстрый, простой

В качестве скринингового метода рекомендуется использовать метод ПЦР, иммуноферментный анализ (ИФА) и реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), а в качестве подтверждающего — метод выделения ВГ на чувствительных клеточных культурах. Вирусологический метод является «золотым стандартом» в диагностике ГВИ. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень достоверности полученных результатов, а также высокая чувствительность (85-100%) и специфичность (100%), возможность получения чистой культуры возбудителя для его дальнейшего изучения, в частности испытания чувствительности к противовирусным препаратам; недостатком — длительность проведения (от 2 до 5-14 дней).

**1.6. Лечение.** В 1991 г. группой вирусологов и инфекционистов под руководством В. А. Исакова разработаны методические подходы этапной терапии и диспансеризации герпес вирусных болезней.

Первый этап предусматривает лечение в острый и рецидивирующий период болезни, применение местных и системных форм химиотерапевтических средств курсом от 5 до 10 дней для подавления репликации герпес вирусов.

Впервые в 1974 г. апробирован противогерпетический синтетический нуклеозид — ацикловир. Механизм действия ацикловира в организме, инфицированного вирусом ВПГ, базируется на следующих особенностях взаимодействия ацикловира и репликационных ферментов герпес вирусов. Ацикловир высокоспецифичен к ферментам герпесвирусов, что определяет его противогерпетические эффекты и отсутствие влияния на биохимические процессы в клетках организма. Тимидинкиназа герпесвирусов быстрее связывается с ацикловиром, поэтому фосфорилированный ацикловир накапливается преимущественно в инфицированных клетках, в то время как содержание ацикловира в неинфицированных клетках составляет менее 1 %. Этим объясняется полное отсутствие у ацикловира цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств и возможность применения с лечебной целью у беременных женщин. В основе фармакологического противовирусного эффекта ацикловира лежит механизм нарушения сборки дочерних вирусных ДНК: ДНК-

полимераза вируса включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозина-трифосфата в концевые участки синтезированных новых вирусных ДНК.

При назначении ацикловира не в ранние сроки заболевания (1-2 сутки) препарат попадает в состав других неконцевых участков цепи ДНК, и образуются неполноценные дефектные ДНК дочерних вирусных частиц, теряющие способность к репликации, и процессы репродукции герпесвирусов прекращаются.

В острый период болезни или рецидива показаны противовирусные препараты в комбинации одномоментно местного и перорального, или парентерального применения. Наилучший эффект дает применение ацикловира (зовиракс, виroleкс), фамвир, валацикловир. Ацикловир является аналогом природного компонента ДНК (аналогом дезоксигуанозина), обладая высокой избирательностью и низкой токсичностью для клеток организма хозяина. Под действием вирусной тимидинкиназы ацикловир включается в состав вирусной ДНК, блокируя дальнейшее ее образование и прерывая репликацию вируса герпеса. Различная чувствительность вирусов герпеса к ацикловиру, обусловленная недостатком вирусспецифической тимидинкиназой и изменчивостью, требует взвешенного подхода к выбору противовирусного препарата у пациентов при различных типах вирусов герпеса. У иммунокомпromетированных лиц доза ацикловира увеличивается в два раза. Менее активны препараты бонафтон, теоброфеновая мазь, бромуриндин. Из препаратов растительного происхождения применяют флакозид, хелепин, алпизарин. При поверхностном герпетическом кератите с первых дней назначают противовирусные средства: 3 % глазную мазь ацикловира 4—5 раз в день или интерферон в глазных каплях 6—8 раз в день.

При стромальном герпетическом кератите применяется 3 % глазная мазь ацикловира, 0,5 % мазь и ГЛП с флореналем, интерферон.

В последние годы успешно применяется сочетанное назначение противогерпетических препаратов и иммунобиологических средств. Из иммуно-

тропных препаратов успешно применяются иммуноглобулины направленного действия (гипериммунный противоцитомегаловирусный иммуноглобулин), интраглобин, пентаглобин, противогерпетический иммуноглобулин. Не ослабевает интерес к возможностям интерферонотерапии: заместительными рекомбинантными интерферонами и индукторами. Длительность второго этапа колеблется от 30 до 60 дней.

При локализованных формах местно для профилактики бактериальных осложнений рекомендуется смазывать пораженные участки кожи антисептическими средствами (растворы бриллиантового зеленого, перманганата калия и др.). В виде глазных и кожных мазей на вазелиновой основе могут применяться оксолин, теоброфен, флореналь. Для лечения герпетических поражений различной локализации используется бонафтон, сочетанное системное и местное применение которого оказывает наиболее выраженный эффект.

Лечебная эффективность применения аномальных нуклеотидов при заболеваниях, вызываемых вирусом простого герпеса, составляет 75-90 %, при опоясывающем герпесе 60-80 %.

При тяжелых стоматитах и вариоформном пустулезе, кроме местного лечения, в целях дезинтоксикации парентерально вводят физ.раствор, глюкозу. Для подавления бактериальной инфекции назначают антибиотики широкого спектра действия парентерально или местно в виде мазей.

**1.7. Профилактика.** Большое значение для профилактики герпетической инфекции имеет специфическая вакциноterapia — основа следующего этапа лечения герпесвирусной инфекции.

Впервые вакциноterapia для лечения и профилактики герпетической инфекции апробирована в 1924 г. Оценка эффективности противогерпетических аттенуированных вакцин, созданных в различных лабораториях мира, показала недостаточную клиническую эффективность (30—80 %) и кратковременный период ремиссии после вакцинации. В настоящее время доказано, что противогерпетическая вакциноterapia приводит к избыточной продукции антител с возрастанием риска у вакцинированных развития аутоиммунных забо-

леваний. Противогерпетическая поливакцина проводится циклами, два-три цикла в год. Стандартный цикл состоит из 5 внутрикожных введений по 0,2 мл вакцины с интервалами 3-5 дней.

В последние годы в США, Великобритании и Франции делаются попытки создания искусственных штаммов ВПГ, из генома которых удалены гены инфекционности и иммуногенности. Есть основание полагать, что генно-инженерные вакцины будут формировать адекватный полноценный противогерпетический иммунитет, но не провоцировать реактивацию латентного штамма и не инфицировать человека.

Мониторинг за беременными женщинами, своевременное обследование на герпетическую инфекцию и лечение при остром и реактивированном герпетическом процессе позволит снизить частоту инфицирования новорожденных детей и развитие перинатального поражения.

## **Список литературы к разделу 1.**

### **Основная литература**

1. Учайкин В.Ф. «Руководство по инфекционным болезням у детей», Москва, 2004 г.
2. Герпес (простой). Вестник инфектологии и паразитологии/ Электронный ресурс: [www.infectology.ru/nosology/infectious/viral/herpes.aspx](http://www.infectology.ru/nosology/infectious/viral/herpes.aspx).

### **Дополнительная литература**

1. Учайкин В.Ф. , Нисевич Н.И., Шамшева О.В. «Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей», Москва, 2006 г, 675 с.
2. Воздушно-капельные инфекции у детей: Учебно-методическое пособие. Под редакцией проф. В.Ф. Учайкина. М: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.-2009.

## РАЗДЕЛ 2. ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

*Инфекционный мононуклеоз (mononucleosis infectiosa) - антропонозная герпетическая воздушно-капельная инфекция, возбудителем которой является γ-герпес вирус – вирус Epstein-Barr (EBV), характеризующаяся доброкачественным лимфопролиферативным процессом с поражением В-лимфоцитов, и развитием дисбаланса между гуморальным и клеточным звеньями иммунитета.*

### **МКБ 10:**

- B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом. Мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр
- B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз
- B27.8 Другой инфекционный мононуклеоз
- B27.9 Инфекционный мононуклеоз неуточненный

**История изучения инфекционного мононуклеоза.** В исследовании инфекционного мононуклеоза на протяжении более 120 лет можно выделить несколько периодов.

Первый - клинический период, когда в 1885 г. Н. Ф. Филатов описал клинику инфекционного мононуклеоза под названием «идиопатическое воспаление шейных желез», спустя четыре года в 1889 г. немецкий ученый Е. Пфейффер (Pfeiffer) описал это же заболевание под названием «железистая лихорадка».

Второй период – клинико-гематологический, когда в 1920 году появилось сообщение Evans о новом заболевании под названием «инфекционный мононуклеоз», при котором кроме лихорадки и ангины, увеличения лимфатических узлов отмечены гематологические изменения (лейкоцитоз, лимфоцитоз).

Третий период – период попыток установить этиологию этого заболевания. В 1964-1965 гг. М. А. Эпштейн и Дж. М. Барр (Epstein и Barr) обнаружили вирус герпетической группы, последующие исследования подтвердили, что именно этот вирус является возбудителем инфекционного мононуклеоза.

Четвертый период – 80-90-е годы 20 века проведены исследования иммуногенеза, разработаны и внедрены современные методы диагностики (определение специфических иммуноглобулинов в реакции ИФА и антигенов вируса в полимеразной цепной реакции), и было установлено, что клинко-гематологический мононуклеозоподобный синдром этиологически связан с вирусом Эпштейн-Барр у 51% детей.

**2.1. Этиология и эпидемиология.** Вирус Эпштейн-Барр (Эпштейн-Барр (EBV).) является одним из самых распространенных вирусов, до 90% людей инфицированы им. Во всем мире, в том числе в Российской Федерации, отмечается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, что обусловлено как истинным его увеличением, так и улучшением его диагностики. В Российской Федерации заболеваемость инфекционным мононуклеозом у детей в 2003 г. составила 37, 5 на 100 тыс. детского населения, что в два раза больше по сравнению с 1996 г.

В возрастной структуре заболевших преобладают дети от года до 7 лет (62%), на долю детей до года, больных инфекционным мононуклеозом, приходится 5-6%. Крайне низкая заболеваемость детей до года дает основание судить о наличии врожденного материнского иммунитета.

Источником инфекции являются больные бессимптомными и манифестными формами болезни и также вирусовыделители, заражение возможно при прямом контакте.

Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем через инфицированную слюну. Контагиозность инфекции умеренная, что связано с низкой концентрацией вируса в слюне. В распространении инфекции играет роль общее пользование больными и здоровыми людьми посудой, бельем и другими предметами гигиены. Дети нередко заражаются посредством игрушек,



загрязненных слюной больного. Возможны гемотрансфузионный и половой пути передачи. Описаны случаи вертикальной передачи вируса от матери плоду. Доказана возможность трансплацентарного, гематогенного заражения плода.

Длительность инкубационного периода при инфекционном мононуклеозе, по данным разных авторов, имеет продолжительность от 2 до 30 дней, чаще 4-7 дней.

**2.2. Иммунопатогенез.** Возбудителем инфекционного Вирус EBV представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesviridae*, рода *Lymphocryptovirus*.

Инфицирование человека вирусом EBV может произойти несколькими путями: половым, гемотрансфузионным, контактным, но наиболее часто воздушно-капельным путем.

При заражении воздушно-капельным путем EBV происходит его адсорбция на эпителии слизистой ротоглотки. В эпителиоцитах вирус проходит полную репликацию с образованием большого количества вирионов. В дальнейшем происходит выход вирионов во внеклеточное пространство и наступает заражение соседних клеток. Процессы деления, дифференцировки и созревания клеток эпителиального слоя протекает параллельно с процессом активного вирусного воспроизводства.

При инфицировании В-лимфоцитов только в небольшом количестве в них активно продуцируется вирус, в остальных клетках вирус находится в латентном состоянии.

После инфицирования, независимо от проявлений острого периода, всегда наблюдается персистенция вируса в В-клетках памяти на протяжении всей жизни, и количество В-лимфоцитов, несущих вирусную ДНК, у здоровых людей постоянно и составляет приблизительно 1 на 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> клеток.

Латентная или инapparантная форма болезни преобладает над манифестной и не требует проведения специфического лечения, несмотря на выявленные положительные маркеры, характерные для EBV инфекции.

Одним из основных звеньев иммуногенеза латентной и манифестной форм инфекционного мононуклеоза является поражение вирусом В-лимфоцитов.

Во время первичной EBV инфицируется около 20% циркулирующих В-лимфоцитов. При взаимодействии вируса с В-лимфоцитом ведущую роль играет поверхностный гликопротеин – gp350. Этот гликопротеин содержит аминокислотные последовательности, сходные по составу с компонентом комплемента С3, и взаимодействует с молекулой CD21 на поверхности В-лимфоцита.

В-лимфоцит продуцирует ИЛ1 и ИЛ6. Инфицирование В-клеток вирусом сопровождается функциональным изменением в системе цитокинового конвейера.

Связь вируса с инфицированными В-клетками приводит к митогенной стимуляции, обеспечивающей увеличение экспрессии CD23 рецептора для В-клеточного роста и возможности развития Т-лимфопролиферации.

В результате поликлональной активации В-лимфоцитов развивается гипериммуноглобулинемия с повышением уровня Ig G антител не только специфического действия, но и к наиболее распространенным в человеческой популяции вирусам (адено-, энтеровирусам, вирусам цитомегалии, простого герпеса и др.). В остром периоде инфекционного мононуклеоза уровень иммуноглобулинов возрастает в 1,5-2 раза против нормативных результатов.

EBV является В-лимфотропным, однако установлено, что он инфицирует нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, которые также продуцируют те или иные цитокины. В остром периоде EBV инфекции наблюдается увеличение численности моноцитов в 3-5 раз против нормативной и повышение фагоцитарной, лизосомальной и окислительно-восстановительной функции моноцитов.

Увеличение содержания цитокинов клинически проявляется у больных повышением температуры тела, увеличением регионарных лимфоузлов, печени и селезенки, что соответствует патоморфологическим изменениям, в основе которых лежит иммунопролиферативный процесс с явлениями гиперплазии лимфоретикулярной ткани во всех органах, особенно в лимфоузлах и селезенке.

Иммунологической закономерностью инфекционного мононуклеоза является увеличение популяции CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> - лимфоцитов, субпопуляций CD3<sup>+</sup> – лимфоцитов, синтезирующих IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$  и IL4.

При инфекционном мононуклеозе происходит увеличение не только свободных цитокинов, но и CD3<sup>+</sup> лимфоцитов, содержащих IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$ , IL4. В основе клинических проявлений лежит «цитокиновая буря», приводящая к развитию иммунопролиферативного процесса, что соответствует морфологической картине позднего иммунного воспаления.

**2.3. Классификация клинических форм.** В основу классификации инфекционного мононуклеоза положен патогенетический принцип, отражающий тип, тяжесть и течение болезни (принцип построения классификаций инфекционных заболеваний предложен А. А. Колтыпиным) (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Классификация инфекционного мононуклеоза у детей

Тип	Тяжесть	Течение
Типичная форма	Легкая форма	Острое течение (до 1-го мес.)
Атипичная форма • стертая • бессимптомная • с редкими проявлениями болезни.	Среднетяжелая форма	Затяжное течение (до 6-ти мес.)
	Тяжелая форма • ЦНС ССС и др.	Хроническое течение (более 6-ти мес.)

К **типичным** формам заболевания относятся такие, при которых отчетливо выявляются основные симптомы инфекционного мононуклеоза: лихо-

радка, увеличение лимфатических узлов, изменения в рото- и носоглотке, гепато-лиенальный синдром и характерные изменения, в периферической крови.

Единого мнения о том, какие формы следует относить к **атипичным**, не имеется. В связи с этим данные о частоте атипичных форм инфекционного мононуклеоза очень разнообразны.

**Стертая форма** инфекционного мононуклеоза – это легчайшая форма болезни. При ней могут регистрироваться все характерные для мононуклеоза клинические симптомы. Однако выражены они слабо и обнаруживаются лишь при тщательном обследовании.

Решающую роль в постановке диагноза стертой формы должны играть лабораторные методы (наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови, положительные реакции ИФА и ПЦР). Диагностировать стертую форму инфекционного мононуклеоза лишь по клиническим данным не представляется возможным.

**Бессимптомная форма** инфекционного мононуклеоза характеризуется отсутствием каких-либо симптомов заболевания, диагностика этих форм очень трудна и основывается только на результатах гематологических, серологических исследований и эпидемиологических данных. Диагноз нередко ставится ретроспективно при обследовании детей, имеющих контакт с больными инфекционным мононуклеозом.

Доказано, что первичная EBV-инфекция протекает, как правило, бессимптомно и только в ряде случаев проявляется как инфекционный мононуклеоз с развитием характерной клинической картины. Данные клинические проявления обусловлены иммунным ответом Т-цитотоксических лимфоцитов на поликлональную активацию В-лимфоцитов, характерную для EBV-инфекции.

После первичной EBV-инфекции наблюдается персистенция EBV в организме, которая может клинически ничем не проявляться (бессимптомное вирусоносительство).

#### **2.4. Клиника и течение**

В России первые серьезные исследования, посвященные изучению клинических особенностей инфекционного мононуклеоза, относятся к 60-м годам прошлого столетия. Среди них наибольшего внимания заслуживают работы академика РАМН профессора Н.И. Нисевич и профессора М.О. Гаспарян.

**Инкубационный период** при инфекционном мононуклеозе длится от 2 до 30 дней, чаще 4-7 дней. Заболевание обычно начинается остро, с озноба и повышения температуры тела до 38-39°C. Инкубационный период при инфекционном мононуклеозе равен 5-15 дням.

**Острый период (развернутая клиническая картина).** Основными клиническими симптомами болезни являются лихорадка, ангина, увеличение лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, характерны гематологические изменения: увеличение общего количества мононуклеарных клеток и появление атипичных лимфоцитов; положительные серологические тесты.

Весь клинический симптомокомплекс, свойственный инфекционному мононуклеозу, обычно развертывается не сразу.

Помимо лихорадки, самым ранним симптомом заболевания являются изменения в ротоглотке (жалобы на боль в горле). Поражение лимфоидного носоглоточного аппарата при инфекционном мононуклеозе обуславливает у каждого третьего ребенка характерный «аденоидный» вид: лицо одутловато, веки отечны, рот открыт, голос становится гнусавым, Многие родители в этот период предъявляют жалобы на храп ребенка во сне.

У некоторых больных заболевание начинается с катарального синдрома (11,0%), что может провоцировать постановку ошибочного диагноза острой респираторной инфекции в первые дни болезни. Нередко ранним симптомом инфекционного мононуклеоза наряду с повышением температуры тела возникает увеличение шейных лимфатических узлов, и больные дома лечатся по поводу лимфаденита.

Полное развертывание всего клинического симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза заканчивается обычно к концу первой недели болезни.

**Постепенное начало болезни** по результатам большинства исследований, встречается значительно реже (20,0-28,0%). При этом в течение нескольких дней (2-5 дней) дети жалуются на общее недомогание, понижение аппетита, быструю утомляемость, головную боль, и только затем у них повышается температура тела, и появляются те или характерные для инфекционного мононуклеоза симптомы.

В клинике острого периода инфекционного мононуклеоза можно выделить основные симптомы, на которых базируется клинический диагноз, и второстепенные, которые часто отсутствуют. К основным клиническим симптомам инфекционного мононуклеоза относятся: фебрильная лихорадка, шейный лимфаденит и полиаденит, поражение носоглотки в виде затруднения носового дыхания, острый тонзиллит (ангина), гепатолиенальный синдром. Второстепенные симптомы включают: инфекционный токсикоз, одутловатость лица, пастозность век, головную боль, боли в горле, боли в животе, катаральный синдром, тошноту, рвоту и экзантему.

**Экзантема.** На 2–3 день болезни при инфекционном мононуклеозе может возникнуть скарлатиноподобная, узелковая или папулезная сыпь, а при тяжелом течении заболевания – геморрагическая сыпь. Исчезновение сыпи может сопровождаться отрубевидным шелушением. Сыпь на коже держится не более 4-7 дней, исчезая, она обычно не оставляет пигментации.

В связи с тем, что при инфекционном мононуклеозе развивается лимфопролиферативный синдром, в области носоглотки и зева и развивается лимфостаз, лицо ребенка становится одутловатым. Функциональное состояние печени при инфекционном мононуклеозе изучено достаточно хорошо, изучение ферментативной функции печени выявило повышение АСАТ у 28% обследованных детей и АЛАТ у 57% детей.

В большинстве случаев все симптомы, характерные для инфекционного мононуклеоза, исчезают или подвергаются значительному обратному раз-

витию через 3-4 недели болезни. Иногда они исчезают уже в начале 2-й недели заболевания.

**Картина крови** является достаточно достоверным диагностическим критерием инфекционного мононуклеоза. Общепринято мнение о том, что для инфекционного мононуклеоза характерна триада симптомов со стороны белой крови: умеренный лейкоцитоз, резкий мононуклеоз и качественное изменение мононуклеаров – появление атипичных клеток. Наиболее постоянным признаком инфекционного мононуклеоза является увеличение количества одноядерных элементов в периферической крови. Содержание мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток) в периферической крови, по данным разных авторов, варьирует в среднем от 60 до 78%.

На протяжении многих десятилетий изучения инфекционного мононуклеоза у исследователей сложилось мнение о благоприятном течении данного заболевания, которое всегда заканчивается выздоровлением. По мнению М.О. Гаспарян (1976), Н.И. Нисевич (1975) период реконвалесценции инфекционного мононуклеоза у большинства детей продолжается не более 1-2 недель. Лишь в единичных случаях недомогание и другие проявления постинфекционной астении держались в течение месяца. К концу месяца большинство детей (93,7%) являются практически здоровыми.

Учитывая особенности течения периода реконвалесценции инфекционного мононуклеоза, ряд исследователей в своих работах рекомендуют проводить диспансерное наблюдение за больными, перенесшими данное заболевание, так как указывают на наличие остаточных явлений длительный период после болезни и возможность хронического течения инфекции.

Динамическое наблюдение за реконвалесцентами выявило у 27 (62,7%) детей указание на учащение острых респираторных вирусных инфекций, ангин, наличие жалоб диспепсического характера. В этот период наблюдения у 20,8% детей отмечались изменения со стороны лимфоидных органов в виде увеличения лимфатических узлов, а также немотивированный субфебрилитет (2,3%) и увеличение печени (4,6%). Субъективно 67,4% обследованных

предъявляли жалобы на боли в животе, снижение аппетита, тошноту и рвоту, 6,9% детей отмечали головную боль, слабость и утомление, 33% детей имели повышенный уровень АСАТ.

**2.5. Дифференциальный диагноз.** Симптомокомплекс, свойственный инфекционному мононуклеозу, может встречаться при аденовирусной инфекции, листериозе, токсоплазмозе, цитомегаловирусной инфекции, ВИЧ-инфекции и др.

Основные клинико-диагностические признаки инфекционного мононуклеоза должны учитываться при дифференциальном диагнозе:

- поражаются преимущественно дети и взрослые до 30 лет;
- начало болезни чаще острое, реже постепенное;
- развитие тонзиллофарингита происходит на фоне неправильного типа лихорадки, которая нередко сохраняется в течение продолжительного времени (от 7 до 15 дней);
- лакунарно-фолликулярный характер тонзиллита с налетом, легко снимающимся шпателем;
- частое сочетание тонзиллита с назофарингитом, увеличение носоглоточной миндалины, приводящее к нарушению носового дыхания;
- преимущественно задне-шейный лимфаденит;
- гепато-спленомегалия;
- лейкоцитоз с лимфо-моноцитозом, появление и нарастание содержания атипичных мононуклеаров на второй неделе болезни;
- пятнисто-папулезная экзантема;
- специфические методы лабораторной диагностики.

В настоящее время наиболее значимым для диагностики ИМ является определение в крови специфических антител класса М и G.

Титры антител класса М и G к капсидному антигену (VCA) появляются в крови больных в первые недели заболевания и достигают пика на 3-4-й неделе. Специфические антитела класса IgM циркулируют в течение 1-3 месяцев



и являются маркером острой инфекции. Наличие их более 3-х месяцев свидетельствует о затяжном течении ИМ. IgG определяются всю жизнь.

Специфические антитела IgM и IgG к ранним антигенам (EA) выявляются в остром периоде у 70-90% больных и циркулируют обычно не более 2-3 месяцев, длительное выявление их свидетельствует о переходе в хроническую форму.

Иногда антитела к EA обнаруживаются у вирусоносителей при первичном инфицировании, и увеличение титров антител IgM и IgG к VCA и EA являются индикатором реактивации вируса Эпштейна Барр.

Антитела класса IgG к нуклеарному антигену (NA-1) определяются в крови только через 1-3 месяца от начала болезни. Их концентрация сохраняется длительное время, затем снижается, и низкие титры сохраняются всю жизнь (рис. 2.1.).



Рис. 2.1. Сероконверсия при инфекционном мононуклеозе

**Острый тонзиллит или бактериальная ангина.** При ангине у детей начало болезни острое, температура тела может быть субфебрильной или фебрильной, достигая иногда высоких цифр 39°C. Больные предъявляют жалобы на боль при глотании, боль при открывании рта, снижение аппетита и частую рвоту. При осмотре зева отмечается гиперемия миндалин, налеты

желто-зеленоватые, рыхлые, творожистой консистенции, увеличиваются подчелюстные лимфоузлы (подчелюстной лимфаденит). Уровень числа лейкоцитов обычно выше, чем при инфекционном мононуклеозе, отмечается нейтрофилез. При бактериальной ангине отмечается клинический эффект от назначения антибактериальной терапии через 2-3 дня, чего не наблюдается при инфекционном мононуклеозе. Wolf D.M., et all, 2007 предложили в качестве индикатора экспресс диагностики ИМ расчет показателя – соотношение абсолютных значений лимфоцитов к лейкоцитам (лимфоциты/лейкоциты), чувствительность которого при значении  $> 0,35$  составляет 90%.

**Дифтерия.** В результате охвата прививками 98% детей в большинстве регионов РФ дифтерии не наблюдается. Группой риска по возникновению дифтерии являются дети, приехавшие из областей Средней Азии, и не имеющие данных о проведении прививок.

Наибольшие трудности в диагностике представляют локализованные формы дифтерии у привитых детей, когда отсутствует отек миндалин, не наблюдается застойной гиперемии, и появляются легко-снимающиеся налеты белого цвета и отмечается подчелюстной лимфаденит. Диагноз дифтерии устанавливается после бактериологического исследования и выделения токсигенного штамма коринебактерий. При распространенной форме дифтерии зева температура тела достигает своего максимума уже в первые дни болезни и держится 3-5 дней, особенностью окраски зева при дифтерии является застойная гиперемия дужек, налеты серовато-белого цвета, гладкие, блестящие, снимаются с трудом. Симптомы инфекционного токсикоза более выражены. Отличает ИМ от дифтерии зева наличие гепато-лиенального синдрома, характерные изменения в крови: лимфоцитоз и атипичные мононуклеары.

**Аденовирусная инфекция.** Заболевание аденовирусной природы протекает в виде следующих основных форм: ринофарингита, фарингоконъюнктивальной лихорадки, конъюнктивита, кератоконъюнктивита. Эти формы не требуют проведения дифференциального диагноза с инфекционным мононуклеозом. Однако у части детей аденовирусная инфекция напоминает ИМ.

При этой форме у детей на фоне лихорадки, которая может продолжаться 5 – 7 дней, отмечаются симптомы тонзиллита, передне-шейного лимфаденита и гепато-лиенального синдрома.

В гемограмме регистрируется умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, появляются в ранние сроки болезни атипичные мононуклеары, число которых не превышает 10%. Определение специфических антител класса ИГМ к аденовирусам подтверждает диагноз аденовирусной инфекции.

**Лейкозы.** Лейкозы чаще наблюдаются у детей в первые пять лет жизни. Болезнь развивается медленно и скрыто: отмечается нарастающая слабость, субфебрильная или фебрильная температура, прогрессирующая бледность кожного покрова. Нередко дети предъявляют жалобы на боли в животе, в ногах, суставах, боли довольно интенсивные и ограничивают свободу движения. Нередко отмечается геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией. Болезнь может начинаться с тяжелой формы ангины, при которой наблюдается высокая температура тела, язвенно-некротические изменения на миндалинах, увеличение лимфоузлов, увеличение печени и селезенки. В периферической крови может наблюдаться лейкопения и гиперлейкоцитоз, отсутствуют зрелые гранулоциты (нейтропения), преобладают незрелые, нетипичные клетки – миелобласты. Картина костного мозга при острых лейкозах отличается однообразием клеточных элементов предшественников лейкоцитов (Ловкович В., 1967).

**Лимфогранулематоз.** Лимфогранулематоз отличается от инфекционного мононуклеоза длительностью течения болезни, волнообразный характер температурной кривой, отсутствие поражения зева и носоглотки, нейтрофильный лейкоцитоз. В сомнительных случаях следует прибегать к пункции увеличенного лимфатического узла. Наличие клеток Березовского-Штейнберга в лимфатическом узле подтверждает диагноз лимфогранулематоза.

К наиболее постоянным признакам лимфогранулематоза относится увеличение шейных лимфатических узлов. Иногда первичным очагом поражения могут быть другие группы. Лимфогранулематоз следует заподозрить

при персистирующей необъяснимой лимфаденопатии на фоне уменьшения массы тела, быстрой утомляемости и анорексии.

**Вирусный гепатит А.** Длительно повышенная температура, поражение ротоглотки, затрудненное носовое дыхание, значительное увеличение шейных лимфатических узлов – симптомы, характерные для ИМ, которые не наблюдаются при вирусном гепатите. Выраженные биохимические сдвиги и положительные результаты серологического обследования на маркеры вирусных гепатитов помогают в постановке диагноза вирусного гепатита.

**Цитомегаловирусная инфекция.** Болезнь начинается остро, лихорадка неправильного типа, иногда с ознобом, отмечается увеличение размеров передне-шейных лимфоузлов, гепато-лиенальный синдром. У детей старшего возраста развивается сиалоаденит. В гемограмме обычно наблюдается лейкоцитоз с лимфоцитозом, появляются атипичные мононуклеары, количество которых менее 10%.

Для подтверждения диагноза используется определение специфических антител класса ИГМ и обнаружение антигенов вируса в реакции ПЦР.

Мононуклеозоподобный синдром наблюдается при приобретенной ЦМВ.

**Иерсиниоз.** Иерсиниоз отличается от ИМ наличием таких симптомов как тошнота, рвота, диарея, артралгии, миалгии. Характерный для иерсиниоза мезоаденит проявляется болью в правой подвздошной области и отсутствует при инфекционном мононуклеозе. В общем анализе крови определяется лейкоцитоз, нейтрофилез.

**ВИЧ-инфекция.** Известно, что первичная репродукция вируса иммунодефицита человека в организме в 30-50% случаев клинически проявляется мононуклеозоподобным синдромом, когда у больных наблюдается сочетание лихорадки с катаральными симптомами, болями в горле, миалгией и полиаденитом. У больных отмечается гепато-лиенальный синдром, иногда экзантема. Длительность синдрома 1 – 6 недель. Эти симптомы соответствуют фазе ПА.

**Токсоплазмоз.** Опорными признаками при постановке диагноза являются отсутствие ангины и атипичных мононуклеаров, субфебрильная температура, сохраняющаяся длительное время. Первично хронический токсоплазмоз у детей проявляется длительным субфебрилитетом, лимфаденопатией. Мышечно-суставными болями. Для подтверждения диагноза токсоплазмоза проводят исследования специфических антител (ИФА) и реакцию ПЦР.

**Фелиноз.** От ИМ фелиноз позволяют отличить наличие данных эпидемианнеза (контакт с кошками, наличие царапин, укусов животных), наличие на месте царапины первичного аффекта в виде папуло-везикулы и изолированное увеличение регионарного лимфоузла. При фелинозе отсутствует ангина и увеличение задне-шейных лимфатических узлов.

**2.6. Лабораторная диагностика инфекционного мононуклеоза** проводится в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 года № 801 н).

При подозрении на инфекционный мононуклеоз проводится молекулярно-биологическое исследование на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), цитомегаловирус (Cytomegalovirus), определение антител класса IgM, IgG к цитомегаловирусу, определение антител к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр (IgM VCA), определение антител класса IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека, бактериологическое исследование слизи с миндалин на палочку дифтерии, бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-аэробные микроорганизмы, общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический.

Из инструментальных методов диагностики применяют ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), регистрация электрокардиограммы.

**2.7. Лечение.** *Ацикловир* является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК. Противовирусное

действие оказывает активный метаболит ацикловира – ацикловиртрифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, блокируя синтез вирусной ДНК. Ацикловир детям старше 2 лет назначается по одной таблетке (200 мг) 5 раз в день в течение 5 – 7 дней.

*Анаферон.* Высокий уровень гранулоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов в период реконвалесценции у детей, получавших анаферон детский, способствует предотвращению развития бактериальных инфекций. Поэтому анаферон детский является альтернативой антибактериальным препаратам при инфекционном мононуклеозе.

Широкое применение в лечении инфекционного мононуклеоза получили препараты рекомбинантных интерферонов и индукторов эндогенного интерферона, одним из которых является *виферон*.

Одним из перспективных направлений является изучение индукторов эндогенных интерферонов, одним из которых является *циклоферон*.

В настоящее время доказана высокая клиническая эффективность изопринозина, как неспецифического противовирусного и иммунокорректирующего препарата для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций у детей (Грипп и ОРВИ, Herpes simplex, Herpes zoster, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, ЦМВ, краснуха, эпидемический паротит). Накопленные исследования показали его хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов. Особенность противовирусного эффекта изопринозина заключается в подавлении репликации ДНК и РНК вирусов, связываясь с рибосомой клетки и изменяя ее стереохимическое значение.

Препарат может применяться с одного года для лечебных целей в дозе 50 мг/кг/сут. (после еды) в течение 5-10 дней (при дефиците иммунитета до 7-15 дней), суточная доза препарата делится на 3-4 приема. Профилактическая доза изопринозина составляет 25 мг/кг/сут. (после еды в течение 14 дней), одна таблетка препарата содержит 500 мг.

Многие авторы считают целесообразным применять гормоны только в тяжелых и осложненных (неврит, менингит, геморрагический синдром) случаях

инфекционного мононуклеоза. Преднизолон назначается из расчета 1-1,5 мг/кг в сутки коротким курсом, не более 7-8 дней.

Использование антибактериальной терапии при инфекционном мононуклеозе не только не оказывает клинического эффекта, а даже вызывает стойкий дисбаланс в функционировании фагоцитарной системы. Положительный клинический эффект оказывает применение биопарокса. Однако, при выявлении стрептококковой этиологии налетов на миндалинах показана системная антибактериальная терапия, кроме аминопенициллинов.

Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих препаратов (парацетамол и ибупрофен), антигистаминных средств при наличии экзантемы (кларитин, зиртек), витаминов, гепатопротекторов (гептрал, урсосан). При резком затруднении носового дыхания рекомендуется использование антиконгестантов (сосудосуживающих средств - називин, глазолин и т.д.).

## **Список литературы к разделу 2**

### **Основная литература**

1. Фомин В.В., Сабитов А.У., Царькова С.А., Бейкин Я.Б. Герпетические инфекции у детей. Екатеринбург; УГМА, 2008. 184 с.
2. Царькова С.А. Инфекционный мононуклеоз / С.А. Царькова, М.О. Гаспарян, Е.Б. Загребина // Рук. Детские инфекционные болезни. Часть 1. Екатеринбург, 2000. – С. 661-686.
3. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести. Приказ МЗ РФ № 801 н от 9 ноября 2012 года.

### **Дополнительная литература**

1. Нисевич Н.И., Казарин В.С., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз у детей. – М.: 1975. – с. 78.

### РАЗДЕЛ 3. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

*Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – широко распространенное заболевание, вызываемое герпесвирусом 5 типа, характеризующееся полиморфизмом клинических форм и многообразием проявлений болезни при однотипных морфологических изменениях с наличием характерных цитомегалических клеток, напоминающих «совиный глаз».*

#### **МКБ-10.**

- Р 35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция
- В 25.0 Цитомегаловирусная пневмония
- В 25.1 Цитомегаловирусный гепатит
- В 25.2 Цитомегаловирусный панкреатит
- В 25.8 Другие формы цитомегаловирусной инфекции
- В 25.9 Цитомегаловирусная инфекция неуточненная

Термин «цитомегалия» был предложен в 1921 г. как состояние, при котором из нормальных эпителиальных клеток в результате хронического воспаления образуются гигантские клетки; несколькими годами позже было выдвинуто предположение о вирусной природе этого явления. В 1956 г. Смит А. и Рове В. Независимо друг от друга выделили ЦМВ из ткани почек и подчелюстной железы; а спустя 5 лет этот вирус был выделен из мочи, слюны и молока кормящих женщин.

По мере ликвидации инфекционных заболеваний, контролируемых с помощью вакцинации, на фоне роста числа иммунокомпроментированных людей с развитием иммунодефицитных состояний, в том числе за счет распространения ВИЧ инфекции, нарушений макро- и микроэкологии, развития трансплантологии, медико-социальная значимость ЦМВИ, как типичной оппортунистической инфекции будет все больше возрастать и данная инфек-



ция будет определять будущее инфекционной патологии как среди детского, так и взрослого населения.

**3.1. Этиология.** Цитомегаловирус (ЦМВ) относится к подгруппе  $\beta$ -вирусов группы герпетических вирусов человека (*Humanum Herpes virus -5*). Это один из крупных ДНК-вирусов, диаметр которого равен 120-150 нм. Вирусы состоят из трех основных компонентов: нуклеоида, капсида и наружной белково-липидной оболочки. Нуклеоид или вирусный геном – это двухнитчатая ДНК, располагающаяся в центральной части. Ее окружает капсид или протеиновая оболочка, состоящая из 162 мономеров. Наружная липопротеидная оболочка имеет на поверхности образования – шипики, содержащие контактные участки для связывания вируса с рецепторами клеток-мишеней. Отдельные белки и гликопротеины имеют значение в диагностике ЦМВИ. Основными иммуногенами, индуцирующими синтез вируснейтрализующих антител и клеточный иммунный ответ, являются гликопротеиды (gB, gC, gD). В настоящее время известно три штамма ЦМВ, обладающих видовой специфичностью: Davis, AD169, Kerr.

Herpes (греч.) означает «ползучий». Причины бытовой ползучести заключаются в следующих характеристиках возбудителей: вирионы очень термолabile и инактивируются при 50-52°C в течение 30 мин., при 37,5°C – в течение 20 ч. При комнатной температуре на металлических предметах (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) вирусы выживают в течение 2 ч, на пластике и дереве – до 3 ч, во влажной вате и марле до 6 ч. Хорошо переносят лиофилизацию, замораживание, длительно сохраняются в тканях, помещенных в 50% глицерина. Полная инактивация вируса наступает при воздействии 20% раствора эфира, 70% раствора этилового спирта, а также других растворителей жиров.

**3.2. Эпидемиология.** ЦМВИ – типичный антропоноз. Источником ЦМВИ являются больные люди как с манифестными проявлениями, так и без них (латентная инфекция), у которых вирус можно обнаружить в слюне, крови, мочи, фекалиях, носоглоточном и других секретах. Контагиозность невы-

сока, поэтому необходим тесный контакт с носителем вируса. Заражение происходит воздушно-капельным, контактным, парентеральным, половым, транспланцентарным путем. Восприимчивость к ЦМВ отмечается повсеместно и в любом возрасте. Можно выделить два критических для инфицирования периода в жизни человека:

- первый – это детский возраст – от перинатального до дошкольного (передача инфекции от матери ребенку во время беременности, родов, грудного вскармливания, а также в результате контакта с другими детьми, выделяющими вирус через слюну);
- второй – от 16 до 30 лет ( передача со слюной, спермой, выделениями из влагалища и шейки матки, мочой, кровью).

В разных странах уровень серопозитивных лиц к ЦМВ колеблется в пределах 25-95%. Это зависит от условий и образа жизни населения. В большинстве развитых стран ЦМВ инфицировано в возрасте до 35 лет от 40 до 60% населения, после 60 лет – 90%. В развивающихся странах заражение происходит в раннем детстве и почти 100% населения являются носителями этого вируса. Высокая частота инфицирования детей наблюдается в детских дошкольных учреждениях. Инфицированные дети длительно выделяют вирус со слюной и мочой. Часто дети являются основным источником в семье. Риск семейной передачи инфекции возрастает при плохом соблюдении гигиены, низком уровне образования, тесным контактом с детьми моложе 2-х лет. ЦМВИ когда-то из-за частого обнаружения в слюне цитомегаловирусных включений называли «болезнью поцелуев».

Внутриутробное заражение становится возможным благодаря инфицированию ЦМВ женщин репродуктивного возраста. Можно выделить следующие варианты ЦМВИ у беременных:

- первичная инфекция, которая встречается у 0,7-4% всех беременных;
- реактивация текущей ЦМВИ – примерно у 13,5%;
- повторное заражение, но другим штаммом (допускается).

При первичной инфекции заражение плода наступает в 30-40%, а по некоторым данным – в 75% случаев. В то время как при вторичной инфекции (реактивации текущей ЦМВИ, инфицирование новым штаммом вируса) данный исход встречается только в 0,2-2,0%. Это объясняется тем, что у женщин, перенесших первичную ЦМВИ до беременности, формируется специфический иммунитет как клеточный, так и гуморальный, которые обеспечивают защиту плода от инфицирования и развития болезни. ЦМВ может проникнуть в организм плода через плаценту в любой период беременности. При этом первичная инфекция матери более опасна для плода, чем реактивация старого инфекционного процесса. Если заражение матери произошло в первом триместре, то у 15% женщин беременность заканчивается выкидышем без вирусного поражения самого эмбриона, т.е. инфекционный процесс ограничивается только поражением плаценты. Таким образом, с одной стороны, плацента выполняет роль барьера, а с другой – становится резервуаром ЦМВ, так как в ней происходит репликация вируса. Инфицирование может произойти во время родов при заглатывании шеечной слизи и влагалищных выделений матери. ЦМВ содержится также в грудном молоке, риск заражения существует более чем у половины детей, находящихся на грудном вскармливании.

ЦМВ самый распространенный среди возбудителей вирусных инфекций у лиц с ослабленным иммунитетом, включая больных СПИД, реципиентов органов и тканей, онкологических больных. Первичная инфекция в сочетании с уже имеющейся иммуносупрессией в значительной степени ухудшают прогноз жизни у данной категории.

ЦМВИ относится к неуправляемой инфекции, не имеет четкой сезонности, периодичности и не поддается регистрации.

**3.3. Иммунопатогенез.** Входными воротами для ЦМВ могут быть эпителиальный покров слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного, респираторного тракта, мочеполовой системы при прямом контакте или через предметы обихода и гигиены. Роль входных ворот при врожденной

ЦМВИ выполняют плацента, амниотические оболочки, внешние покровы плода, дыхательные пути и пищеварительный тракт.

Уникальным биологическим свойством всех герпесвирусов является тканевой тропизм, персистенция (способность непрерывно или циклично размножаться – реплицироваться в инфицированных клетках тропных тканей) и латенции (пожизненное сохранение вирусов) в организме инфицированного человека. ЦМВ имеет выраженный тропизм к эпителию слюнных желез и канальцев почек. Также мишенью для ЦМВ являются многие клетки человеческого организма: эпителиальные, макрофаги, глиальные клетки, миоциты, но репликация чаще происходит в фибробластах. Синтез вирусов зависит от интенсивности внутриклеточного обмена. Наиболее высокий темп обмена веществ свойственен короткоживущим клеткам эпителиоидного типа, поэтому ЦМВ особенно хорошо колонизируют клетки эпителия слизистых оболочек, крови и лимфатических тканей. Особенностью ЦМВИ является способность репликации без повреждения клетки. Благодаря этому в одной инфицированной клетке может накапливаться до 10 тыс. вирусных частиц, формирующих крупные внутриядерные включения, значительно увеличивающие ее размеры. Это так называемы цитомегалические клетки, напоминающие «совиный глаз».

ЦМВ-это вирус парадоксов, он может быть молчаливым пожизненным сожителем в человеческом организме или же превратиться при определенных условиях в потенциального убийцу. Это зависит не только и не столько от биологических свойств вируса, сколько от индивидуальных (фило- и онтогенетических) особенностей иммунного ответа в ответ на инфицирование. Репликация вируса в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и последующая вирусемия в иммунокомпетентном организме, как правило, не приводит к развитию манифестных форм болезни. Вирус сохраняется в состоянии латенции в лимфоидных образованиях. При этом клетки, инфицированные ЦМВ, не подвергаются лизирующему действию цитотоксических Т-лимфоцитов вследствие снижения экспрессии вирусных антигенов на мем-

бране инфицированной клетки, а также блокирования рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Выше сказанное является основой для формирования латентной формы ЦМВИ.

Основная роль в контроле за ЦМВИ отводится клеточному иммунитету. При иммуносупрессии различной этиологии (беременность, ВИЧ-инфекция, трансплантация органов и тканей, лейкемии) возрастает риск развития манифестных форм болезни. В ряде исследований показано развитие тяжелых форм нейроинфекций, обусловленных ЦМВ на фоне снижения количества CD-4 лимфоцитов. Среди ВИЧ-инфицированных реактивация ЦМВИ наступает при снижении CD-4 менее 50-100 в мкл.

В противовирусной защите организма при ЦМВИ участвуют четыре системы клеток:

- 1) цитотоксические Т-лимфоциты;
- 2) естественные киллеры;
- 3) мононуклеарные фагоциты;
- 4) В-лимфоциты и их производные – плазматические клетки.

Все эти клеточные элементы обычно присутствуют в узелковых инфильтратах, образующихся в тканях. Лимфомоноцитарные инфильтраты, образующиеся при ЦМВИ, имеют большое сходство с проявлениями гиперчувствительности замедленного типа.

В некоторых случаях внутриутробного инфицирования иммунная система плода воспринимает антигенные детерминанты возбудителя как свои собственные, что сопровождается формированием состояния иммунологической толерантности, при котором отсутствует способность организма вырабатывать иммунный ответ на определенный антиген при сохранении реактивности к другим антигенам. Подобное состояние может возникнуть и при инфицировании ЦМВ. Период формирования толерантности к антигенам ЦМВ в процессе развития иммунологической реактивности продолжается и в постнатальном периоде и, возможно, этим и объясняется у части детей, имеющих антигены вируса, отсутствие специфических антител.

Процессы развитие и формирование иммунной системы у детей раннего возраста находятся в состоянии функционального напряжения и могут нарушаться под действием различных средовых факторов. Возникающие при этом транзиторные иммунодефицитные состояния могут стать причиной реактивации латентной ЦМВИ, приобретенной внутриутробно.

**3.4. Классификация клинических форм.** Несмотря на большой накопленный опыт по изучению ЦМВИ до настоящего времени не существует общепринятой классификации клинических форм заболевания. Наиболее часто в практике используется классификация, согласно которой выделяют следующие формы:

Приобретенная ЦМ:

- 1) латентная форма,
- 2) острая мононуклеозная форма,
- 3) генерализованная форма.

Врожденная ЦМ:

- 1) острая форма,
- 2) хроническая форма

Для клиницистов является очевидным, что данная классификация как и Международная классификация болезней МКБ -10 не отражает многообразия клинических форм и особенностей течения болезни.

**3.5. Клиника ЦМВИ у беременных.** Инфицирование беременной ЦМВ возможно в любом сроке беременности. Симптомы в виде субфебрильной температуры, ринофарингита, кашля, утомляемости, мышечных и головных болей нередко рассматриваются как проявления острой респираторной инфекции и обследования беременной на ЦМВ не проводится. Женщины с ЦМВИ, как правило, имеют отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: аборт, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, неразвивающаяся беременность. Течение беременности у значительной части женщин в первой половине осложняется токсокозом и угрозой выкидыша, во второй – гестозом и угрозой прерывания беременности. Имеют место и такие

осложнения как многоводие, анемия, хроническая внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода.

Исходы беременности и характер патологических изменений у плода и новорожденного имеют различия в разные сроки гестации при наличии одной общей тенденции – неблагоприятного прогноза:

- в первом триместре (до 12 недель) могут происходить самопроизвольные выкидыши;
- во втором триместре (13-27 недель) возникают аномалии развития плода, несовместимых с жизнью, самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность;
- в третьем триместре (28-36 недель) может быть искусственное прерывание
- беременности в связи с антенатальной гибелью плода и аномалиями развития плода;
- в поздние сроки (37-41 неделя) возможна антенатальная гибель плода.

Тем не менее, имеется и шанс родить клинически здорового ребенка, но с наличием латентной инфекции. Это зависит от степени активности и характера течения ЦМВИ у матери и сроков инфицирования.

**3.6. Врожденная ЦМВИ** у части детей проявляется сразу после рождения или в течение первых трех недель жизни ребенка. Первыми признаками болезни являются низкая оценка по шкале Апгар, низкая масса тела, лихорадка, интоксикация, геморрагический синдром, судороги, гепато-и спленомегалия, анемия, синдром дыхательных расстройств, т.е. характеризуется большим полиморфизмом клинических проявлений.

В периоде новорожденности у подавляющей части больных имеется манифестная неврологическая симптоматика, в основе которой могут быть пороки развития головного мозга как проявление ЦМВ- фетопатий: микроцефалия, микрогирия, макрогирия либо специфический воспалительный процесс (ЦМВ энцефалит), который встречается в 3-8% случаев генерализованных форм, либо нарушения церебральной гемодинамики за счет развития

экссудатино-пролиферативных васкулитов и гипоксии. Очаги размягчения мозговой ткани в дальнейшем подвергаются обызвествлению. Как правило, кальцификаты имеют околожелудочковое расположение. Угнетение рефлексов новорожденных, нарушения мышечного тонуса, иногда расстройства актов сосания и глотания наряду с признаками поражения черепно-мозговых нервов (косоглазие, нистагм, асимметрия мимической мускулатуры) – все это может выявляться в первые дни с момента рождения. Однако, нередко дети с врожденной ЦМВИ при рождении могут выглядеть здоровыми, а симптомы болезни, включая нарушения слуха, проявляются в последующие после рождения месяцы. Тем не менее, маркеры инфекции позволяют выявить заболевание сразу же после рождения (анти-ЦМВ IgM и IgG в крови, антиген ЦМВ в крови и моче).

При интранатальном инфицировании признаки ЦМВ-поражения ЦНС, как правило, отсутствуют. Но через 1-2 месяца появляется беспокойство, вялость, адинамия, сонливость, срыгивания, рвота. Развивается гидроцефалия или микроцефалия, спастические парезы. Может возникать хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва.

Течение ЦМВ-поражений ЦНС отличается от энцефалопатий гипоксического и травматического генеза более медленным восстановлением, большей частотой резидуальных явлений.

Кроме поражения ЦНС врожденная ЦМВ-инфекция может проявляться гепатитом, для которого характерна желтуха, увеличение печени, признаки холестаза. Желтуха может начинаться и на второй неделе жизни. Интенсивность ее нарастает в течение нескольких дней и держится 1-2 мес, приобретая иногда волнообразное течение. В генезе желтухи можно выделить три механизма: гемолитические свойства ЦМВ, поражение гепатоцитов и внутрипеченочный холестаз за счет развития облитерирующего холангита. Селезенка может увеличиваться незначительно и выступать на 1-2 см из-под края реберной дуги, оставаясь при этом мягкой и эластичной. В биохимических показателях обычно отмечается повышение уровня общего билирубина,



преимущественно за счет прямой фракции, с последующим увеличением непрямой, умеренно выраженная ферментемия, высокие значения ГГТ, щелочной фосфатазы, что свидетельствует о внутрипеченочном холестазае. Врожденный ЦМВ гепатит может протекать как хронический гепатит с исходом в портальный фиброз печени.

Одним из наиболее частых проявлений врожденной инфекции является интерстициальная пневмония, которая обычно сопровождается бронхообструктивным синдромом в результате поражения мелких бронхов, бронхиол с развитием перибронхита. Поражаются альвеоциты, эпителий бронхиол. Наряду с цитомегалическим метаморфозом обнаруживаются неспецифические изменения в легочных сосудах, вокруг которых формируются муфтообразные лимфомоноцитарные инфильтраты. Васкулиты часто являются основой для тромбообразования. Симптомы поражения легких могут возникнуть в первые дни или спустя неделю. Обычно температура не повышается выше субфебрильной, кашель, одышка, как правило, не сопровождаются аускультативными проявлениями со стороны легких.

Поражение органов мочевыделительной системы часто проявляется аномалиями их развития, которые не всегда сопровождается появлением клинических симптомов в периоде новорожденности. Очаговый интерстициальный ЦМВ нефрит протекает с микропротеинурией, микрогематурией.

В большинстве случаев (80-85%) ЦМВИ в неонатальном периоде протекает без клинических проявлений – скрытый цитомегаловирусный синдром, в результате которого в более поздние периоды могут выявляться хориоретинит с атрофией зрительных нервов, нарушение речи, глухота, задержка психомоторного развития, малая мозговая дисфункция, снижение интеллекта.

Поражение кожи при врожденной ЦМВИ чаще проявляется петехиальной сыпью за счет поражения эндотелия капилляров дермы или тромбоцитопенической пурпурой.

Врожденные цитомегаловирусные увеиты, как правило, выявляются у детей с тяжелыми поражениями ЦНС в виде микроцефалии и наличия кальцификатов головного мозга, расположенных перивентрикулярно.

Таким образом, клинические проявления врожденной ЦМВ чрезвычайно многообразны, что затрудняет своевременную диагностику и требует дифференциального диагноза с рядом инфекционных эмбрио- и фетопатий, таких как краснуха, листериоз, токсоплазмоз, а также гемолитической болезнью новорожденных, сепсисом новорожденных, врожденным сифилисом.

Исходы врожденной ЦМВИ у выживших детей могут проявляться отставанием в физическом и психомоторном развитии, развитием ДЦП, микро- и гидроцефалии, эпилепсии, нейросенсорной тугоухости, энуреза, хронического гепатита и хронического интерстициального нефрита.

### **3.7. Приобретенные формы ЦМВИ**

**Латентная форма**, по всей вероятности, наиболее частая, хотя и не регистрируется, возникает у иммунокомпетентных лиц. Отсутствие каких-либо клинических проявлений приводит к тому, что диагноз ставится только на основании случайной или целенаправленной индикации маркеров возбудителя (ДНК вируса при ПЦР) и наличии специфического антительного ответа. Латентная форма на фоне снижения иммунитета может переходить в манифестные.

**Манифестные формы** острой приобретенной ЦМВИ могут быть локализованными и генерализованными и чаще протекают без поражения ЦНС. Но в отдельных случаях регистрируются поражения как центральной, так и периферической нервной системы.

Главными проявлениями локализованной формы являются симптомы поражения слюнных желез (сиалоаденит), чаще околоушных, реже – подчелюстных и подъязычной. Увеличение размеров слюнных желез без четких контуров и умеренной интоксикацией напоминает эпидемический паротит.

Мононуклеозная форма начинается остро с подъема температуры тела и появления симптомов интоксикации (снижение аппетита, вялость, адинамия,

головная боль). Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей могут дополнять клинику начального периода. Среди главных симптомов следует отметить увеличение задне- и переднешейных лимфатических узлов, а так же подчелюстных, которые могут сопровождаться гепатомегалией (край печени выступает на 2-3 см из-под реберной дуги, мягкой консистенции). В гемограмме лейкоцитоз, нейтрофилез и увеличение числа атипичных мононуклеаров. При биохимическом обследовании могут обнаруживать признаки гепатита в виде цитолитического синдрома, увеличения уровня холестерина, щелочной фосфатазы,  $\beta$  –липопротеидов. Заболевание протекает доброкачественно, заканчивается клиническим выздоровлением, хотя вирус может длительно персистировать.

Более редкими проявлениями генерализованной ЦМВИ, возникающей у иммунокомпроментированных лиц, могут быть поражение легких в виде интерстициальной пневмонии, почек (протеинурия), желудочно-кишечного тракта по типу гастроэнтерита.

### **3.8. Морфологическая характеристика ЦМВИ**

При внутриутробном поражении ЦМВ выявляются признаки дизэмбриогенеза во внутренних органах плода: гипоплазия легких, внутripеченочных желчных протоков, трехеопищеводные свищи, атрезия пищевода, незавершенный поворот кишечника, а также множественные пороки развития головного мозга (микро- и макроцефалия, гидроцефалия и т.д.). Основными патоморфологическими проявлениями являются:

- 1) гигантоклеточный метаморфизм, проявляющийся появлением больших цитомегаловирусных клеток в эндотелии сосудов внутренних органов – легких, почек, печени, головного мозга, слюнных и других экзокринных желез;
- 2) лимфогистиоцитарные инфильтраты, возникающие в интерстиции внутренних органов.

Практически всеми исследователями признается специфичность ЦМВ-клеток, имеющих вид «совиного глаза». При обнаружении этих клеток, как правило, не требуется вирусологическая верификация.

### **3.9. Дифференциальный диагноз**

Врожденную цитомегаловирусную инфекцию с клиническими проявлениями эмбрио- и фетопатий следует дифференцировать с другими внутриутробными инфекциями, такими как врожденная краснуха, токсоплазмоз, листериоз. Характерным для всех перечисленных заболеваний является невынашивание беременности и преждевременные роды.

Листериоз у беременных характеризуется различными клиническими вариантами: от бессимптомной формы до манифестной, но, не имея при этом характерных симптомов. Гриппоподобный вариант проявляется катаром верхних дыхательных путей, конъюнктивитом, кратковременной лихорадкой с мышечными болями; кишечная форма протекает по типу энтерита. При врожденном листериозе (транспланцентарный путь заражения) ребенок рождается недоношенным, с гипотрофией и низкой оценкой по шкале Апгар. Через 1-2 суток состояние резко ухудшается: повышается температура, беспокойство, одышка, цианоз, судороги. В течение суток присоединяются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, печени, почек, слизистой полости рта – как проявления полиорганной недостаточности, присущей сепсису. На коже могут появляться узелковые образования, пятнистые или геморрагические элементы, желтуха. При интранатальном заражении симптомы болезни могут появиться спустя неделю, помимо поражения внутренних органов может развиваться менингит или менингоэнцефалит. Диагноз листериоза можно поставить только при наличии положительных результатов бактериологического или серологического обследования. Наиболее чувствительна и специфична РСК с титром 1/10 и выше. Используют так же РПГА (диагностический титр 1/80 и выше) и РА (1/160). Диагностическое значение имеет также и нарастание титра антител в динамике.

Врожденный токсоплазмоз может проявляться с первых дней после рождения. Ведущие проявления болезни складываются из лихорадки, высыпаний на коже (сыпь может быть розеолезной, папулезной, геморрагической), поражения печени (гепатит), увеличения селезенки и полиаденопатии. Иногда развивается отечный синдром: отек конечностей, нижней части живота. Наиболее тяжелые формы протекают с поражением ЦНС в виде менингоэнцефалита или энцефалита. Прогноз часто неблагоприятный, так как заболевание заканчивается гибелью ребенка в первые недели жизни.

Диагностика врожденного токсоплазмоза опирается на результаты серологического обследования (обнаружение специфических антител в ИФА, IgM, IgG и контроль за их динамикой), индикация ДНК в крови, ликворе методом ПЦР, а также учитываются данные, полученные при осмотре глазного дна (наличие хориоретинита), рентгенографии или ЯМРТ (кальцификаты, гидроцефалия).

Врожденная краснуха не всегда проявляется своим классическим синдромом – катарактой, глухотой, врожденным пороком сердца. При заражении в третьем триместре у новорожденного в течение первой недели может возникнуть тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, гемолитическая анемия, интерстициальная пневмония. Диагностика основана на индикации специфических антител к вирусу краснухи.

Среди приобретенных форм ЦМВИ необходимость иногда возникает в проведении дифференциального диагноза с инфекционным мононуклеозом, который не всегда протекает с классическим набором ведущих симптомов болезни и характерной картиной периферической крови. В этом случае решающее слово за лабораторными тестами ИФА, при проведении которых определяются антитела к антигенам EBV.

Часто приобретенная ЦМВИ протекает с гриппоподобным синдромом, что вызывает необходимость в дифференциальной диагностике с ОРВИ. Особенно внимательно следует относиться при постановке диагноза ОРВИ у беременных, так как за банальными проявлениями может маскироваться

ЦМВИ. Решающим фактором будут результаты лабораторного обследования на наличие маркеров вирусов респираторной группы. Однако, сочетание гриппоподобного синдрома с мононуклеозоподобным синдромом является главным признаком ЦМВИ.

**3.10. Диагностика.** Лабораторная диагностика ЦМВИ опирается на комплекс методов, позволяющих верифицировать этиологический агент (выделение вируса, его генома, антигенов), определить наличие маркеров иммунного ответа (специфические антитела), оценить остроту инфекционного процесса.

Выявление этиологического фактора может осуществляться с помощью вирусологического исследования с определением цитопатического эффекта. Данный метод в силу трудоемкости и длительности в практическом здравоохранении практически не используется. Наиболее признанным и распространенным методом является выявление генома вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Клинически значимым является обнаружение в крови самого возбудителя (вирусемия), его генома (ДНК-емия) или его антигенов (антигенемия).

Специфические антитела: анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG, являющиеся маркерами иммунного ответа, в настоящее время определяются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

К маркерам активной репликации ЦМВИ относятся: вирусемия, антигенемия, ДНК-емия, анти-ЦМВ IgM, низкоavidные анти-ЦМВ IgG (у ранее серонегативных больных), нарастание титра антител в 4 раза и выше в парных сыворотках, отобранных с интервалом в 2-3 недели. При оценке лабораторных данных следует принимать во внимание не только чувствительность используемых тестов, но и их специфичность. Самый высокий показатель специфичности – 100% - это индикация ДНК ЦМВ в лейкоцитах. Пренатальная диагностика ЦМВИ должна проводиться у первородящих, при неблагоприятном исходе предыдущей беременности, при клинической манифе-

станции ЦМВИ у беременных (мононуклеозоподобный синдром, гепатит).

Комплекс методов диагностики включает:

- 1) УЗИ, доплерометрию с целью выявления патологии беременности (многоводие, маловодие, задержка внутриутробного развития) и плода (микроцефалия, гидроцефалия, внутричерепные кальцинаты, водянка, гепато- и спленомегалия). Сроки проведения УЗИ-скрининга: 1-й - до 15 недель, 2-й – 18-24 неделя, 3-й – 32-34 неделя. Доплерометрия плода и плаценты в сроки: 18-24 неделя и 32-34 неделя. Антенатальная кардиотокография – функциональная оценка плода – после 32 недели беременности;
- 2) индикация маркеров ЦМВ с помощью молекулярно-биологических методов – определение ДНК вируса в биологических субстратах (моча, слюна, выделения из цервикального канала) методом ПЦР;
- 3) определение у беременных специфических антител к ЦМВ – иммуноглобулинов класса М и G с помощью ИФА;
- 4) при наличии ультразвуковых признаков поражения плода целесообразно провести амниоцентез, кордоцентез для индикации специфических антител к вирусу в крови плода.

В отличие от генетических болезней, пренатально диагноз ЦМВИ нельзя предсказать с определенной точностью, так как у многих из новорожденных врожденная ЦМВИ может проявляться атипичными формами, включая бессимптомные. Тем не менее, среди беременных женщин целесообразно выделять группу высокого риска по внутриутробной передаче вируса плоду и развитию врожденной инфекции. В эту группу в случае отсутствия возможности лабораторного обследования на ЦМВ должны входить женщины, переносящие в периоде беременности мононуклеозоподобные заболевания. Абсолютным критерием для включения в группу высокого риска по внутриутробному заражению плода ЦМВ является наличие у женщин во время беременности маркеров активной репликации вируса цитомегалии.

Постнатальная диагностика ЦМВИ у новорожденных проводится при указании на первичную или вторичную ЦМВИ у матери, клинических

признаках внутриутробной инфекции (геморрагический синдром, гемолитическая анемия, стойкая гипербилирубинемия, гепато-спленомегалия, интерстициальная пневмония, гипотрофия, микроцефалия, гидроцефалия, внутричерепные кальцинаты, врожденные пороки развития и т.д.). отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе матери (выкидыши, мертворождения). Помимо общеклинического обследования диагностика включает следующие методы:

- 1) УЗИ внутренних органов и головного мозга;
- 2) определение ДНК вируса методом ПЦР в биологических средах;
- 3) выявление специфических антител к ЦМВ – IgM и IgG, с обязательным повторным определением титров через 3-4 недели и в сопоставлении с результатами серологического обследования матери;
- 4) цитологическое исследование соскобов со слизистых полости рта, носоглотки, слюны, мочи на 2, 5 сутки после рождения.

Критерии активности внутриутробной ЦМВИ у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде следующие:

- 1) обнаружение ДНК вируса в крови и ликворе (определение в других биологических средах требует дополнительной оценки характера антительного ответа);
- 2) выявление в крови, в пуповинной крови анти-ЦМВ IgM и низкоавидных анти-ЦМВ IgG с нарастанием титра в динамике;
- 3) сопоставление уровня специфических антител у ребенка с материнскими титрами для правильной трактовки результатов.

Присутствие специфических IgM будет свидетельствовать о острой (первичной) инфекции, а IgG – о хроническом процессе. Наличие только IgG указывает на ранее перенесенную инфекцию. Специфические анти-ЦМВ IgG, выявляемые у новорожденных без клинических проявлений, следует рассматривать как материнские транспланцентарные антитела (при документальном подтверждении об их обнаружении у матери). При динамическом обследовании уровень их должен снижаться.



В диагностике приобретенных форм ЦМВИ, в частности мононуклеоза, значение имеют следующие методы:

- 1) обнаружение в лимфоцитах структурного вирусного антигена (pp 65) или антигена быстрой репликации ЦМВ (pp 72);
- 2) наличие ДНК вируса в крови, мочи, слюне;
- 3) индикация анти ЦМВ IgM, анти ЦМВ IgA ;
- 4) нарастание титра анти ЦМВ IgG.

**3.11. Лечение** врожденной ЦМВИ зависит от клинической формы и тяжести болезни и включает комплекс специфических и неспецифических методов терапии. Специфическое лечение проводится только после верификации диагноза, подтвержденного результатами клинического, вирусологического, иммунологического обследования.

При тяжелой генерализованной форме, сопровождающейся поражением ЦНС, пневмонией, назначается следующая комбинация: специфический *анти-ЦМВ-иммуноглобулин* (Цитотект, 10% раствор, готовый к применению) в дозе 2 мл/кг внутривенно капельно через 2 дня до исчезновения клиники (3-5 введений) и противовирусный препарат ганцикловир (цимевен) 5 мг/кг в сутки внутривенно в течение 2-3 недель. Более длительный прием невозможен из-за высокой токсичности. Цитотект (Cytotect) – иммуноглобулин против цитомегаловируса, производимый фирмой Biotest Pharma (Германия), представляет собой 10% бесцветный или слегка опалесцирующий раствор белков плазмы человека, из которых не менее 95% составляют IgG, в т.ч. 50 ЕД антител против ЦМВ. Вводится внутривенно капельно как для лечения, так и для профилактики ЦМВИ. Скорость введения не должна быть более 20 капель в минуту.

*Ганцикловир* (Ganciclovir) – кристаллический порошок белого цвета. Противовирусный эффект обусловлен образованием в пораженных ЦМВ клетках ганцикловиртрифосфата, тормозящего синтез вирусной ДНК путем конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы и прямого включения в состав вирусной ДНК, прекращая ее развитие. Препарат активен в отношении

не только ЦМВ, но и других герпесвирусов. Лечение начинают с внутривенно введения из расчета 5 мг/кг, растворенного в 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы два раза в сутки в течение 2-3 недель. Противопоказан при агранулоцитозе, беременности и детям в возрасте до 12 лет ввиду большого числа побочных действий.

*Ацикловир (Aciclovir)* – высоко избирательно влияет на вирусы простого герпеса, опоясывающего лишая, Эпштейн-Барр и цитомегаловирусов. Противовирусное действие обусловлено образованием ацикловиртри-фосфата, который ингибирует ДНК-полимеразу и подавляет репликацию. Разрешен к применению у детей с 3 месячного возраста. Стандартный курс лечения при приеме внутрь составляет 5 дней, для детей до 2 лет по 0,1 x 5 раз в день, старше 2 лет по 0,2 x 5 раз в день. При наружном применении курс лечения удлиняется до 7-10 дней. Ограничением к назначению препарата является беременность и грудное вскармливание.

При легкой и средне-тяжелой форме ЦМВИ проводится лечение *рекомбинантными интерферонами* – вифероном, рофероном А и др. в течение 1 месяца. При наличии признаков активации (анти-ЦМВ IgM, ЦМВ-антиген в крови) противорецидивное лечение также проводится интерферонами по аналогичной схеме, что и в остром периоде.

При тяжелых генерализованных формах болезни проводится инфузионная терапия с целью уменьшения явлений инфекционного токсикоза по общепринятым стандартам. Кроме того, в зависимости от специфики пораженного органа (гепатит, панкреатит, увеит, энцефалит и т.д.) терапия дополняется назначением соответствующих препаратов. Антибактериальное лечение начинается при угрозе возникновения осложнений, наслоении бактериальной инфекции. В качестве стартовых могут быть цефалоспорины 2-3 поколения, макролиды, аминогликозиды в дозах, соответствующих возрасту. Индивидуально и комиссионно с участием клинического фармаколога решается вопрос о значении фторхинолонов, имеющих возрастные ограничения.

Больные с ЦМВИ должны получать физиологическое питание с витаминной и микронутриентной поддержкой.

**3.12. Профилактика.** В настоящее время проходят клинические испытания субъединичная вакцина (содержит гликопротеид В) и живая аттенуированная вакцина. Основным контингентом для вакцинации должны стать женщины в возрасте 15-25 лет. Вакцинация – это перспектива будущего. Сейчас приходится ограничиваться неспецифическими методами профилактики врожденной ЦМВИ. Прежде всего, это скрининг на ЦМВ-антитела на ранних сроках беременности. При отрицательном результате нужно дать рекомендации по снижению инфекционного риска. При наличии анти-ЦМВ IgG и отсутствии анти-ЦМВ IgM риск врожденной инфекции минимальный. При обнаружении антител обоих классов необходимо провести весь комплекс пренатальной диагностики.

### **Список литературы к разделу 3.**

#### **Основная литература**

1. Фомин В.В., Сабитов А.У., Царькова С.А., Бейкин Я.Б. Герпетические инфекции у детей. Екатеринбург; УГМА, 2008. 184 с.
2. Бырка Л.А., Спыну К.И., Русу Г.И. и др. //Клинико-эпидемиологические особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции. В кн.: «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2007 год, С.41-42
3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Москва, 2002

#### **Дополнительная литература**

1. Ершов Ф.И., Романцев М.Г.– Антивирусные средства в педиатрии, Москва, 2005, 343 с.
2. Сидоров И.С., Макаров И.О, Матвиенко Н.А.. Внутриутробные инфекции. Москва, 2006. С.36.

3. Козлова С.Н., Плеханов О.Б., Аверьянова С.С., Савельева Е.В. – Роль хламидийной, уреоплазмозной и цитомегаловирусной инфекции в формировании патологии органов дыхания и иммунологической недостаточности у детей раннего возраста.// Внедрение лабораторно-диагностических технологий в практику здравоохранения. Сб.научных трудов под ред. В.В.Фомина. Екатеринбург, 2000, с.292-296.

## **РАЗДЕЛ 4. ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА**

### **4.1. Этиология**

Вирус опоясывающего герпеса *Varicella zoster virus* (VZV) входит в состав подсемейства *Alphaherpesvirinae*. VZV принадлежит этиологическая роль в развитии двух различных нозологических форм – **ветряной оспы** (*varicella*) и **опоясывающего герпеса** (*herpes zoster*), чем и объясняется двойное название вируса. В 1952 году Weller и Stoddard выделили *in vitro* идентичный вирус от больных ветряной оспой и опоясывающим герпесом, полностью доказав взаимосвязь этих заболеваний.

Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность герпес-вирусов непрерывно или циклично реплицироваться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция – это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения вируса) ганглиев чувствительных нервов. Важное свойство герпес-вирусов – способность после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персистировать в организме и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов.

**Ветряная оспа** является системной клинической манифестацией первичного инфицирования VZV.

Реактивация вируса клинически проявляется **опоясывающим герпесом** – болезненными высыпаниями папулезно-везикулезного характера с вовлечением смежных дерматомов, соответствующих пораженным ганглиям.

Вирионы VZV представляют собой сферу диаметром 150-200 нм и состоят из нуклеоида; икосаэдрического нуклеокапсида; тегумента и наружной мембраны.

Внешняя оболочка вируса (суперкапсид) состоит из липопротеидов. Суперкапсид пронизывают гликопротеиновые шипы, образованные белками ядерной мембраны. Обнаружено 13 гликопротеидов, но только 7 из них распознаются иммунной системой и стимулируют выработку вируснейтрализующих антител. Под суперкапсидом расположен волокнистый тегумент, содержащий белки, необходимые для начала воспроизводства новых вирусов. Нуклеоид (геном вируса) представлен двуспиральной ДНК, имеет схожую с ВПГ организацию.

VZV живёт и размножается только в человеческом организме. Вирусу свойственна чрезвычайно малая устойчивость. Во внешней среде вирус быстро погибает – в капельках слизи, слюны сохраняется не более 10–15 мин; нагревание, солнечные лучи, УФО быстро инактивируют его.

**4.2. Ветряная оспа – широко распространенное острое инфекционное заболевание, преимущественно, детского возраста, характеризующееся симптомами интоксикации, лихорадкой, везикулезной сыпью.**

#### **МКБ 10:**

B01 – Ветряная оспа;

B01.0 – Ветряная оспа с менингитом (G02.0);

B01.1 – Ветряная оспа с энцефалитом (G05.1);

B01.2 – Ветряная оспа с пневмонией (J17.1);

В01.8 – Ветряная оспа с другими осложнениями;

В01.9 – Ветряная оспа без осложнений.

Впервые ветряная оспа была описана итальянскими врачами Ingranus и Vidus-Vidius в середине XVI века. Heberden в 1767 г. дал четкое описание клиники ветряной оспы, но считал ее проявлением натуральной оспы. В результате длительной полемики между унитаристами, считавшими ветряную и натуральную оспу разновидностями одного заболевания, и дуалистами – сторонниками их полной обособленности, самостоятельность ветряной оспы как нозологической единицы получила всеобщее признание.

В России вакцинопрофилактика ветряной оспы начата лишь с 2008 года, но до сих пор не введена в национальный календарь профилактических прививок и проводится лишь в рамках региональных календарей. Эпидемиологические особенности ветряной оспы (высокая контагиозность вируса, его способность распространяться на большие расстояния, воздушно-капельный путь передачи) вкупе с отсутствием универсальной массовой вакцинопрофилактики данной инфекции в России приводят к тому, что в нашей стране показатели заболеваемости ветряной оспой остаются стабильно высокими. Ежегодно регистрируется 600-800 тыс. случаев этого заболевания. В структуре инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя (без гриппа и ОРВИ) доля ветряной оспы превышает 80%.

Несмотря на распространенные ложные представления о ветряной оспе как легкой инфекции с гладким течением и благоприятным исходом, даже у исходно здоровых детей это заболевание нередко вызывает различные осложнения, включающие вторичные бактериальные инфекции кожи и пневмонии, чревато развитием тяжелой формы с поражением центральной нервной системы и может приводить к летальному исходу.

Риск развития тяжелой генерализованной формы ветряной оспы резко возрастает у детей с врожденными или приобретенными Т-клеточными иммунодефицитами, а число иммунокомпрометированных детей увеличивается

за счет рождения детей ВИЧ-инфицированными матерями. Кроме того, к группе риска осложненного течения и тяжелых форм болезни относят детей первых месяцев жизни, особенно если они не получили материнского иммунитета; детей старшего школьного возраста, подростков, взрослых, беременных женщин.

Высокая заболеваемость ветряной оспой детей дошкольного возраста ведет к экономическим потерям, обусловленным временной нетрудоспособностью взрослых членов семьи в связи с необходимостью ухода за больным ребенком.

Ежегодно в России регистрируются случаи смерти от ветряной оспы.

Таким образом, ветряная оспа в РФ является актуальной медико-социальной проблемой.

**4.2.1. Эпидемиология.** VZV является патогенным только для человека, распространен повсеместно и обладает высокой контагиозностью. При домашних контактах заболевает 60–100% восприимчивых людей.

Источником инфекции является больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Больной ветряной оспой заразен в последние 48 часов инкубационного периода, когда вирус начинает обнаруживаться на слизистой респираторного тракта, весь период высыпаний и в течение 5 дней после появления последних везикул. Основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный, который реализуется при непосредственном контакте с источником инфекции либо на расстоянии. Вирус распространяется со слизистой верхних дыхательных путей (при кашле, разговоре, чихании), из элементов сыпи на коже и, вероятно, из элементов сыпи на слизистой полости рта (энантема). Вирус может распространяться на большие расстояния, но из-за его малой устойчивости во внешней среде передача инфекции через предметы или третье лицо невозможна.

Существует также трансплацентарный путь передачи инфекции. Последствия для плода зависят от срока беременности на момент инфицирования матери. Тяжелая форма ветряной оспы у беременной чревата внутриут-

робной гибелью плода независимо от срока гестации. Заражение ветряной оспой в первые 20 недель беременности в 0,4–2,0% случаев приводит к развитию у плода синдрома **врожденной ветряной оспы**, характеризующегося рубцовыми изменениями кожи, аномалиями скелета, органа зрения и нервной системы, включающими гипоплазию и паралич конечностей, атрофию коры головного мозга, хориоретинит, катаракту. 30% детей с синдромом врожденной ветряной оспы умирают в течение первых месяцев жизни. Инфицирование на последних неделях беременности может привести к заболеванию ветряной оспой новорожденного.

Климатогеографические и социальные условия оказывают влияние на эпидемический процесс ветряной оспы. В России, как и в других регионах с умеренным климатом, максимальная заболеваемость приходится на конец зимы – раннюю весну, ветряная оспа является преимущественно детской инфекцией, серопозитивность к 15 годам превышает 90%. Чаще всего болеют организованные дети дошкольного возраста. Наибольший вклад в структуру заболеваемости вносит городское население. Периодический подъем заболеваемости регистрируется каждые 2–5 лет. В зонах тропического климата сезонность отсутствует, чаще болеют подростки и взрослые. К современным эпидемиологическим особенностям ветряной оспы в России относится увеличение доли заболевших среди взрослых, что определяет высокий риск развития тяжелых форм, осложнений болезни и летальных исходов.

**4.2.2. Патогенез и патоморфология.** Местом внедрения вируса являются слизистая верхних дыхательных путей и конъюнктивы. Далее вирус инфицирует Т-лимфоциты лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера, преимущественно активированные CD4<sup>+</sup>-клетки памяти. Первыми клетками-мишенями вируса могут быть и дендритные клетки, которые затем мигрируют в периферические лимфоузлы, где осуществляют передачу вируса Т-лимфоцитам. Тропизм вируса к Т-лимфоцитам важен для развития клеточно-ассоциированной виремии и является необходимым звеном патогенеза ветряной оспы. Именно постоянно рециркулирующим Т-лимфоцитам отводится основная роль в транс-



порте VZV к клеткам кожи. По существовавшим ранее представлениям, вирус попадал в кожу при вторичной виремии после амплификации в органах ретикулоэндотелиальной системы лишь в конце инкубационного периода, чем и объяснялась большая продолжительность последнего. Однако согласно полученным в последние годы экспериментальным данным, инфицированные Т-лимфоциты выходят в кровеносное русло и осуществляют перенос вируса к клеткам кожи уже во время первичной виремии. А длительный инкубационный период отражает время, необходимое VZV для преодоления мощных врожденных иммунных барьеров, особенно продуцируемого эпидермальными клетками  $IFN\alpha$ .

Инфекционный процесс является взаимодействием возбудителя и макроорганизма. Результат этого взаимодействия, возникновение и течение болезни определяются выраженностью иммунной перестройки. Однако геном VZV кодирует иммуномодуляторные протеины, позволяющие вирусу «ускользнуть» от действия факторов иммунного ответа. Например, в инфицированных вирусом клетках нарушается транспорт молекул МНС-I из комплекса Гольджи на клеточную мембрану, что препятствует их распознаванию и цитотоксическому действию  $CD8^+$ -лимфоцитами. Другой механизм модуляции иммунного ответа состоит в снижении инфицированными клетками  $IFN\gamma$ -индуцированной экспрессии белков МНС класса II, вследствие чего клетки теряют способность презентировать антиген  $CD4^+$ -лимфоцитам. Блокирование действия  $IFN\gamma$  на экспрессию молекул МНС-II нарушает сенсibilизацию Т-лимфоцитов к пептидам VZV, тормозит клональную пролиферацию вирусспецифичных Т-хелперов и высвобождение цитокинов в местах репликации вируса в коже, что дает вирусу необходимый временной интервал для репликации и накопления достаточного количества инфицированных вирусом клеток.

Таким образом, во время начальной фазы репликации в клетках кожи VZV не распознается иммунной системой, не вызывает развитие иммунного ответа, который мог бы препятствовать появлению заполненных вирусом везикул на поверхности кожи.

Репликация вируса в клетках кожи вызывает классические ветряночные высыпания. Элементы сыпи проходят следующие стадии эволюции: макуло-папула, везикула, корочка. Начальные морфологические изменения включают васкулит мелких кровеносных сосудов и слияние эпителиоцитов с формированием многоядерных клеток с внутриядерными эозинофильными включениями. Превращение папулы в везикулу связано с прогрессирующей «баллонной» дистрофией клеток эпителия, слиянием клеточных вакуолей со смежными, появлением жидкостных пространств между клетками. В этот период происходит увеличение числа инфицированных клеток в элементе сыпи и выход свободных частиц вируса в везикулезную жидкость. Через 48 часов элементы сыпи начинают покрываться корочкой. Ветряночные элементы обычно не оставляют после себя рубцов, т.к. располагаются в поверхностном слое кожи. Толчкообразное появление новых элементов на коже может быть связано с рециркуляцией Т-лимфоцитов через уже имеющиеся элементы сыпи, их инфицированием с развитием вторичной Т-клеточно-ассоциированной виремии и повторным заносом вируса в клетки кожи. Этот процесс появления новых высыпаний будет прерван лишь благодаря включению специфического Т-клеточного иммунного ответа.

Помимо высыпаний на коже, VZV способен вызывать появление эрозий и поверхностных язвочек на слизистых оболочках, включая слизистые ротоглотки, половых органов, конъюнктиву. При высыпании ветряночных элементов на слизистой гортани и голосовых складок может развиваться круп.

Типичным проявлением недостаточности клеточного иммунитета является генерализованная форма ветряной оспы с поражением легких, печени, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Ветряночная пневмония характеризуется инфицированием альвеолярных эпителиоцитов, мононуклеарной инфильтрацией, отеком альвеолярных септ. Интенсивная вирусная репликация в гепатоцитах сопровождается быстрым разрушением клеток печени и приводит к развитию фульминантной печеночной недостаточности.

Вирус ветряной оспы, как все герпесвирусы, обладает тропизмом к нейροцитам. Помимо инфицирования клеток сенсорных ганглиев, где вирус сохраняется пожизненно, могут поражаться кора мозжечка, кора мозга, подкорковая область. Считается, что вирус может проникать в нервную систему двумя путями: гематогенно во время виремии либо достигать чувствительных ганглиев ретроградным путем, поражая сенсорные аксоны, оканчивающиеся в коже.

Хотя ветряночный энцефалит и церебеллит являются наиболее частыми формами поражения ЦНС при ветряной оспе, патогенез их изучен не полностью. По-видимому, развитие ветряночного энцефалита имеет двойкий генез и обусловлено как непосредственно действием самого вируса (генерализация инфекции и репликация вируса в нейροцитах), так и иммуноопосредованными механизмами - разрушение инфицированных клеток нервной системы цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, VZV может инфицировать клетки эндотелия сосудов, вызывая васкулит, являющийся пусковым моментом развития энцефалита. В генезе васкулита играет роль и повреждение сосудистой стенки циркулирующими иммунными комплексами. По особенностям вирусного поражения сосудов варицелла-зостерный энцефалит в настоящее время расценивается как ангиопатия с поражением сосудов большого и малого калибра.

Установлено, что в развитии поражения нервной системы при ветряной оспе имеет значение микст-герпесвирусная инфекция. Микст-герпесвирусная инфекция выявляется в 82,9% и является фактором, отягощающим течение заболевания.

Таким образом, VZV обладает тропностью к лимфоцитам, эпителиоцитам, нервной ткани. Результатом инфицирования этих клеток вирусом могут быть как легкая форма ветряной оспы с ограничением процесса в коже, так и тяжелые генерализованные формы болезни с поражением внутренних органов и нервной системы. Исход инфекционного процесса зависит от

взаимодействия возбудителя с факторами врожденного и приобретенного иммунитета организма-хозяина.

Клеточно-опосредованный иммунный ответ осуществляют в тесном взаимодействии макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры. Первичный иммунный клеточный ответ при ветряной оспе реализуется системой врожденного иммунитета путем активации натуральных киллеров и выработки противовирусных цитокинов. Эти факторы представляются необходимыми для осуществления первоначального иммунного надзора в местах внедрения VZV и запуска адаптивного VZV-специфичного иммунного ответа. Натуральные киллеры лизируют инфицированные VZV клетки. Кроме того, активированные NK<sup>+</sup>-клетки являются основным источником продукции IFN $\gamma$ , который стимулирует рост клонов антигенспецифических Т-клеток. Снижение количества или отсутствие NK<sup>+</sup>-клеток ассоциируется с развитием тяжелой формы ветряной оспы. Цитотоксичность натуральных киллеров усиливается под действием IL2. Противовирусная активность в первой фазе иммунного ответа является также результатом продукции IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ , которые блокируют репликацию вируса ветряной оспы.

С появлением первых высыпаний происходит включение адаптивного специфического иммунитета.

Ведущая роль в иммунопатогенезе ветряной оспы отводится специфическому Т-клеточному иммунному ответу. Отсутствие или запаздывание индукции распознающих VZV Т-лимфоцитов коррелирует с удлинением фазы виремии, увеличением длительности и интенсивности высыпаний и риском диссеминации инфекции в легкие, печень и другие внутренние органы. При ветряной оспе первичный Т-клеточный ответ характеризуется преимущественной продукцией цитокинов Th1-типа: IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$ , что определяет смещение баланса двух форм иммунного ответа (клеточного и гуморального) в пользу клеточного звена. Продукция провоспалительных цитокинов Т-хелперами первого типа сопровождается активацией моноцитов-макрофагов и цитотоксических клеток. В случае с VZV функцию цитотоксичности выполняют не только CD8<sup>+</sup>,

но и  $CD4^+$ -лимфоциты. Цитотоксические лимфоциты лизируют инфицированные клетки наряду с натуральными киллерами. Низкие показатели врожденного и Т-клеточного иммунитета, преимущественно  $CD3^+/IFN\gamma^+$ -лимфоцитов и натуральных киллеров, определяют развитие тяжелой формы ветряной оспы.

Гуморальный иммунный ответ при ветряной оспе связан с индукцией В-лимфоцитов и выработкой Ig G, Ig M, Ig A к различным вирусным белкам. Обычно продукция антител начинается на 1–3 день клинической манифестации ветряной оспы, уровень иммуноглобулинов достигает максимума на 4–8 неделе болезни, остается высоким на протяжении 6–8 месяцев, а затем снижается. Антитела к VZV способны нейтрализовать вирус непосредственно либо в присутствии комплемента, а также медиировать антителозависимый лизис инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами. Антитела к отдельным гликопротеинам вируса не только нейтрализуют VZV, но и ограничивают его распространение от зараженных клеток к неинфицированным, действуя в синергизме с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -интерферонами и TNF $\alpha$ . Образующиеся ЦИК лизируются макрофагами. Таким образом, при ветряной оспе сопряженная активность клеточных и гуморальных иммунных реакций способствуют связыванию, утилизации вируса и выздоровлению от острой инфекции.

Иммунная перестройка при ветряной оспе характеризуется развитием лимфопении за счет снижения Т- и В-лимфоцитов на фоне нормальных показателей цитотоксических  $CD8^+$ -клеток, нормального или повышенного содержания иммуноглобулинов и высокого уровня ЦИК.

VZV-специфические антитела Ig G и  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -лимфоциты сохраняются в течение десятилетий после перенесенной ветряной оспы. Формируется стойкий иммунитет, который не является стерильным, т.к. вирус продолжает персистировать в дорсальных ганглиях. Исходя из знаний о патогенезе ветряной оспы, понятно, почему повторные случаи заболевания являются казуистикой. Функция адаптивного VZV-специфического иммунитета состоит в защите организма от реинфекции при контактах с больными ветряной оспой и от реактивации собственной латентной инфекции. Реактивация

инфекции в виде опоясывающего герпеса развивается в случае, когда число специфических Т-клеток становится ниже порогового уровня.

**4.2.3. Клиника и классификация клинических форм.** Определяющими проявлениями заболевания являются острое начало, типичная везикулезная сыпь на коже и слизистых, сопровождающаяся лихорадкой.

Инкубационный период при ветряной оспе составляет 11–21 день. Могут наблюдаться продромальные явления в виде лихорадки, недомогания, снижения аппетита, головной и абдоминальной боли, которые длятся от 24 до 48 часов и чаще встречаются у детей старшего возраста и взрослых.

Элемент ветряночной сыпи возникает в виде небольшого пятна, которое в течение 12–24 часов превращается в везикулу, заполненную прозрачным содержимым и окруженную красным ободком – «капля росы на лепестке розы». Примерно через 2 суток содержимое пузырька мутнеет, везикула подсыхает и покрывается корочкой. Как правило, корочка отпадает, не оставляя рубчиков, за исключением корочек, образовавшихся на месте инфицированных везикул.

Обычно сыпь появляется на верхней половине туловища, волосистой части головы, лице с последующим распространением на конечности. В типичных случаях вслед за появлением первых разрозненных элементов наступает массовое высыпание. По мере созревания первых элементов продолжается толчкообразное подсыпание новых, чем обусловлен характерный для ветряной оспы ложный полиморфизм сыпи - на одном участке тела можно увидеть элементы одной (везикулезной) сыпи, но в разных стадиях развития (от пятна до корочки).

Период высыпаний продолжается от 1 до 7 дней, чаще 3–5 дней. Последние высыпания обычно не содержат инфекционный вирус и могут протекать лишь абортивную эволюцию, не доходя до стадии везикул, что объясняется запуском в этот период специфического Т-клеточного иммунитета. Сыпь обычно сопровождается зудом. Раздраженные участки кожи (солнечные ожоги, дерматит, область пеленания у грудных детей) могут быть

местом наибольшей выраженности экзантемы или даже ее единственной локализацией.

Энантема наблюдается у 40–70% больных ветряной оспой, частота симптома и обилие высыпаний на слизистых зависят от степени тяжести заболевания. Везикулы появляются на слизистых полости рта, половых органов (чаще у девочек), гортани, конъюнктиве, быстро мацерируются, образуя поверхностные эрозии.

Массовое высыпание сопровождается общеинфекционными симптомами: подъемом температуры, симптомами инфекционного токсикоза, что, вероятно, является клиническими эффектами действия провоспалительных цитокинов. У детей отмечаются бледность кожи, вялость, недомогание, снижение аппетита, нарушение сна, раздражительность, капризность. Толчкообразное появление высыпаний определяет неправильный тип температурной кривой.

Классификация ветряной оспы построена по принципу А. А. Колтыпина и предусматривает группирование случаев по типу, тяжести, течению (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Классификация ветряной оспы

Тип	Форма тяжести	Течение
Типичные формы	Легкая	Неосложненное
Атипичные формы:	Среднетяжелая	Осложненное
• рудиментарная	Тяжелая	• бактериальная инфекция (абсцесс, флегмона, лимфаденит и др.)
• гангренозная	Критерии формы тяжести:	• пневмония
• геморрагическая	• интенсивность и продолжительность высыпаний	• гематологические осложнения
• генерализованная	• выраженность и длительность лихорадки	• осложнения со стороны ЖКТ
	• наличие энантемы	
	• геморрагический синдром	
	• поражение нервной системы	

К **типичным** относятся формы, при которых имеются характерные везикулезные высыпания.

Для типичной **легкой формы** характерны не обильная сыпь с коротким периодом высыпаний, редкое вовлечение слизистых, отсутствие симптомов инфекционного токсикоза, нормальная или субфебрильная температура тела.

**Среднетяжелая форма** проявляется обильной распространенной сыпью, в том числе на слизистых, появляющейся в течение 4–5 дней, фебрильной лихорадкой, умеренно выраженными симптомами интоксикации.

**Тяжелая форма.** Сыпь очень обильная, наблюдается энантема, период высыпаний может удлиняться до 7 дней, лихорадка стойкая фебрильная, резко выражены симптомы интоксикации, возможно развитие нейротоксикоза.

Критерием постановки диагноза тяжелой формы может быть не только выраженность общеинфекционных симптомов, но и **вовлечение в патологический процесс нервной системы**. Частота поражения нервной системы при ветряной оспе составляет от 0,1% до 7,5%, может вовлекаться как центральная, так и периферическая нервная система. Самым распространенным проявлением поражения нервной системы при ветряной оспе являются **энцефалиты**, с преобладанием церебеллярной (мозжечковой) формы над церебральной. Неврологические проявления обычно возникают на 2–10 день периода высыпания, но могут появляться с первого по 20-й день либо предшествовать появлению сыпи.

**Ветряночный церебеллит** встречается примерно в одном из 4000 случаев ветряной оспы среди детей младше 15 лет. Типичным для этой формы являются постепенно нарастающие мозжечковые нарушения, часто сопровождающиеся общемозговыми и общеинфекционными симптомами. Первыми признаками развивающегося поражения ЦНС являются интенсивная головная боль разлитого характера и повторная рвота. Во всех случаях заболевания развивается атаксия. Другие мозжечковые нарушения - скандированная речь, отличающаяся замедленностью, невнятностью, растянутостью звуков, и нистагм - выявляются у 80-85% больных. Степень выраженности мозжечковых



нарушений может быть различной. При легкой степени мозжечковых нарушений отмечается пошатывание при ходьбе, дети ходят, широко расставив ноги, покачиваясь; может быть небольшая интенция в руках. При средней выраженности нарушений пациент не может самостоятельно передвигаться, появляется нистагм в крайних отведениях и скандированность речи. При тяжелой степени атаксии больные не могут не только стоять, но и сидеть, с трудом берут предметы в руки, также отмечается горизонтальный нистагм и скандированность речи; тремор в конечностях и туловище при попытке движения. Нарушение сознания для церебеллита не характерно. Выражена диффузная мышечная гипотония. В первые дни от появления неврологической симптоматики наблюдается угнетение глубоких рефлексов, иногда вплоть до арефлексии, при сохранности поверхностных рефлексов. В последующем появляются высокие глубокие рефлекссы, нередко с клонусами стоп, анизорефлексией. Общеинфекционный синдром встречается у большинства больных. У части больных определяются положительные менингеальные симптомы при отсутствии воспалительных изменений в ликворе (синдром менингизма). Положительные менингеальные симптомы в сочетании с воспалительными изменениями в цереброспинальной жидкости свидетельствуют о развитии менингоэнцефалита. На М-ЭХО и ЭЭГ специфических отклонений не выявляется. Прогноз заболевания благоприятный, выздоровление без остаточного неврологического дефицита обычно наступает через 2–4 недели.

**Церебральная форма** ветряночного энцефалита развивается реже, в 0,01–0,02% случаев ветряной оспы. Можно выделить два варианта течения ветряночного энцефалита. Первый наблюдается чаще и характеризуется постепенным нарастанием отека головного мозга, проявляющимся сонливостью, атаксией, энцефалопатией. Для второго варианта свойственно бурное начало, когда на высоте ветряночного высыпания происходит резкий подъем температуры тела, внезапно развиваются выраженные общемозговые симптомы и судороги. Отличительной особенностью церебральной формы ветряночного энцефалита является глубокое нарушение сознания и частое

развитие судорожного синдрома. Выявляются менингеальные симптомы. Очаговая симптоматика проявляется в виде гемипарезов. У части больных отмечаются корковые нарушения (афазия, агнозия, апраксия, брадипсихия, центральный тетрапарез) и акинетико-ригидный синдром. Обратное развитие симптомов происходит медленнее, чем при церебеллярной форме энцефалита - через 3-6 мес. У 10–20% больных в исходе заболевания отмечаются остаточные неврологические нарушения в виде парезов либо формирование симптоматической эпилепсии. Смертность при ветряночных энцефалитах достигает 5–25%, чаще регистрируется у иммунодефицитных больных.

Редкими формами поражения нервной системы при ветряной оспе являются серозный менингит, поперечный миелит, полирадикулоневрит, синдром Guillain-Barre.

Следует подчеркнуть, что не всегда вовлечение ЦНС в патологический процесс при ветряной оспе коррелирует со степенью выраженности общеинфекционных симптомов - ветряночный энцефалит, менингит могут развиваться и у пациентов с необильными высыпаниями на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела.

Факторами риска развития тяжелой формы ветряной оспы с поражением ЦНС можно считать возраст детей старше трех лет и наличие атопии.

### ***Атипичные формы.***

**Рудиментарная форма** встречается у детей, получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин или плазму. Сыпь состоит из папулок и мелких недоразвитых везикул, лихорадка и симптомы интоксикации отсутствуют.

Остальные атипичные формы ветряной оспы являются одновременно тяжелыми и встречаются нечасто, по данным некоторых авторов не более чем в 0,05 % случаев. Имеют злокачественное течение и характеризуются высокой летальностью, хотя возможен и благоприятный исход.

Для **гангренозной формы** характерен прогрессирующий некроз. Наряду с обычным высыпанием на коже появляются круглые, крупные, диаметром

в несколько сантиметров, везикулы с гнойно-кровянистым содержимым и гангренозным ободком. После их вскрытия образуется некротический струп, отторгающийся с образованием глубоких долго не заживающих язв с подрытыми краями, грязным гнойным дном. Характерна выраженная интоксикация.

При **геморрагической форме** содержимое везикул приобретает геморрагический характер, развиваются кровоизлияния в кожу, слизистые, внутренние органы, кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта, кровохарканье.

**Генерализованная (висцеральная) форма** определяется поражением внутренних органов.

**Осложнения.** Хотя ветряная оспа чаще протекает в легкой или средне-тяжелой форме, осложнения встречаются не так уж редко, у 4–9% больных с любой формой болезни, причем большинство случаев осложненного течения приходится на долю ранее здоровых детей.

Наиболее частым осложнением ветряной оспы считается присоединение вторичной **бактериальной инфекции**, включающее инфекции кожи и мягких тканей – флегмоны, абсцессы, лимфадениты, рожистое воспаление; также ангину, синусит, средний отит. Более тяжелыми и редкими формами являются остеомиелит, некротизирующий фасциит, токсико-инфекционный шок, сепсис. Входными воротами инфекции становятся эскориации, возникающие при расчесывании больным зудящих элементов сыпи. Риск развития тяжелых вторичных бактериальных инфекций кожи и мягких тканей при ветряной оспе увеличивается при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (кроме парацетамола). Основными этиологическими агентами бактериальной суперинфекции являются  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А и золотистый стафилококк.

**Респираторные осложнения** включают поражение верхних и/или нижних дыхательных путей и могут быть вызваны самим VZV, а также интеркуррентной вирусной или бактериальной инфекцией. Специфическая ветряночная пневмония у детей встречается редко, чаще наблюдается у лиц с

иммунодефицитами либо иммунокомпетентных подростков и взрослых. При рентгенологическом обследовании картина интерстициальной пневмонии выявляется у 2,7%–16,3% взрослых с ветряной оспой, однако клинические симптомы, включающие кашель, одышку, редко – кровохарканье, отмечаются лишь у трети из них. Обычно пневмонии протекают доброкачественно, но возможны тяжелые формы, с развитием дыхательной недостаточности. Частота и тяжесть ветряночных пневмоний увеличивается у беременных.

**Гематологические осложнения**, в основе которых лежит тромбоцитопения, у ранее здоровых детей встречаются редко. Степень выраженности клинических симптомов может варьировать от геморрагических элементов сыпи, петехий, экхимозов до гематурии, кровотечений из ЖКТ, ДВС синдрома. Крайне тяжелым, угрожающим жизни осложнением ветряной оспы является тромбоцитопеническая пурпура, представляющая сочетание ДВС синдрома с быстрым развитием некротических изменений в тканях.

**Осложнения со стороны органов пищеварительного тракта** представлены болями в животе, рвотой, диареей. Описаны транзиторные субклинические гепатиты, проявляющиеся лишь нарастанием показателей печеночных трансаминаз.

К редким осложнениям ветряной оспы относятся вирусный артрит, нефрит, миокардит, перикардит, панкреатит, орхит.

### **Возрастные особенности клиники ветряной оспы у детей**

Течение ветряной оспы у **новорожденных** зависит от возраста, когда произошло инфицирование. Если беременная заболевает ветряной оспой в течение 5 дней до или 2 дней после родов, то заболевание у новорожденного в 20–50% случаев протекает в тяжелой генерализованной форме и у 20% детей заканчивается летально. Причиной этого может являться незрелость клеточного звена иммунитета и отсутствие материнских антител к вирусу. Если женщина заболевает за 6–10 дней до родов, ветряная оспа у новорожденного протекает легче, т.к. за этот период у матери успевают сформироваться антитела, которые передаются плоду через плаценту.

Трансплацентарно полученные Ig G обеспечивают невосприимчивость **детей первых 6 месяцев жизни** к ветряной оспе или развитие легкой формы болезни. Если ребенок рожден от серонегативной к VZV матери или материнские антитела уже катаболизировались, то ветряная оспа у таких детей может протекать в среднетяжелой или тяжелой форме и осложняться развитием вторичной бактериальной инфекции.

У детей грудного и раннего возраста развитие болезни часто сопровождается появлением катарального синдрома в виде гиперемии зева, кашля, насморка.

Тяжесть инфекционного процесса увеличивается с возрастом детей - у детей первых трех лет жизни преобладает легкая форма болезни; удельный вес тяжелой формы болезни возрастает у детей дошкольно-школьного возраста.

Бактериальные осложнения ветряной оспы чаще регистрируются у детей раннего возраста, а поражение ЦНС при ветряной оспе - у детей старше 3-х лет.

**4.2.4. Диагностика.** Критерием постановки диагноза ветряной оспы является характерный симптомокомплекс заболевания в совокупности с данными эпидемиологического анамнеза. Выделяют следующие **опорно-диагностические признаки ветряной оспы:**

- развитие болезни в течение 11-21 дня после контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом;
- однокамерная везикулезная сыпь на коже и слизистых оболочках, с толчкообразным появлением новых элементов;
- наличие высыпаний на волосистой части головы;
- эволюция сыпи от пятна до корочки и ложный полиморфизм высыпаний;
- повышение температуры тела с появлением свежих элементов сыпи – неправильный тип температурной кривой.

В анализе периферической крови при неосложненных формах ветряной оспы не имеется специфических изменений. У детей всех возрастных групп отмечаются лейкопения, лимфопения. По данным наших исследований, для детей грудного возраста характерно развитие нейтрофилеза; у детей старше года наблюдается снижение численности нейтрофилов и моноцитов. Скорость оседания эритроцитов обычно не изменена.

Лабораторные методы исследования включают **определение антител к вирусу ветряной оспы в крови**. Наличие специфических Ig M подтверждает диагноз VZV-инфекции.

Кроме того, используются **молекулярно-биологические методы**, направленные на выявление ДНК вируса. Исследуемым материалом могут быть везикулярная жидкость, соскобы с высыпаний, кровь, ликвор.

Больным с подозрением на развитие церебеллита, энцефалита, менингита необходимо выполнять **спинномозговую пункцию** с последующим **исследованием ликвора** для определения цитоза, уровня белка и глюкозы. При церебеллите воспалительные изменения в ликворе отсутствуют. При менингите, менингоэнцефалите ликвор вытекает под небольшим давлением, прозрачный, цитоз невысокий, лимфоцитарного характера, белок и сахар - в пределах нормы.

Учитывая высокую частоту микст-герпесвирусной инфекции у детей, больных тяжелой формой ветряной оспы с поражением нервной системы, федеральный стандарт медицинской помощи детям при тяжелой форме ветряной оспы включает **молекулярно-биологическое исследование крови** на цитомегаловирус, а также **определение антител** классов M, G к цитомегаловирусу, к вирусу Эпштейна-Барра, к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus 1, 2*) и к вирусу герпеса человека (*Herpesvirus 6, 7, 8*) в крови.

**4.2.5. Дифференциальный диагноз** ветряной оспы проводится с опоясывающим герпесом, импетиго, стропулюсом, генерализованными формами герпетической инфекции.

**Опоясывающий герпес** является клиническим проявлением реактивации VZV-инфекции и наблюдается обычно у лиц старше 60 лет. Характеризуется везикулезными высыпаниями в пределах одного-двух смежных дерматомов. Обычно в процесс вовлекаются дерматомы от Th3 до L3. В отличие от генерализованной экзантемы при ветряной оспе высыпания при опоясывающем герпесе имеют односторонний характер, часто сопровождаются сильными болями. Типичным осложнением опоясывающего герпеса является постгерпетическая невралгия.

**Импетиго** отличается от ветряной оспы преимущественной локализацией сыпи на лице, руках. Пузыри дряблые, наполнены желтовато-гнойным содержимым, быстро лопаются с образованием гнойных корок.

**Строфулюс** может сопровождаться образованием пузырьков на вершинах папул. Элементы сыпи имеют большую плотность, чем при ветряной оспе, локализуются преимущественно на пояснице, ягодицах, тыльной поверхности конечностей, сопровождаются сильным зудом. Течение более длительное.

**Генерализованные формы герпетической инфекции.** Возникают чаще у детей раннего возраста или новорожденных, протекают тяжело, характеризуются появлением группирующихся пузырьков, имеющих склонность к слиянию на открытых участках тела. Часто отмечаются спленомегалия, увеличение лимфатических узлов. Для проведения дифференциальной диагностики рекомендовано использование серологических и молекулярно-биологических методов исследования.

**4.2.6. Лечение.** Больные с легкой формой ветряной оспы могут лечиться на дому при соответствующей организации медицинского наблюдения, лечения, и ухода.

Госпитализации по клиническим показаниям подлежат следующие категории пациентов:

- дети со среднетяжелой и тяжелой формами болезни;
- больные с осложненным течением ветряной оспы;

- дети с тяжелой сопутствующей патологией.

Относительным показанием для госпитализации является ранний возраст ребенка.

По эпидемическим показаниям госпитализируются дети из закрытых учреждений, по социальным - из семей с неблагоприятными социально-бытовыми условиями.

Важная роль отводится гигиеническим мероприятиям. Ребенка нужно одеть в хлопчатобумажную, легкую одежду, следить за чистотой нательного и постельного белья. Не следует перегревать, кутать ребенка, так как это провоцирует повышенное потоотделение и усиление кожного зуда. Руки больного должны быть чистыми, ногти - коротко остриженными. Маленьким детям для предотвращения появления расчесов на коже и их последующего инфицирования можно надеть на руки хлопчатобумажные рукавички. Чистота кожи имеет большое значение. Ребенка можно купать - прохладный душ, ванны, содержащие пищевую соду (1/2 стакана) или овсяный отвар, помогут уменьшить зуд. Везикулы обрабатывают 1% спиртовым раствором бриллиантовой зелени или 1-2% раствором перманганата калия, избегая при этом повреждения пузырьков.

Необходим тщательный гигиенический уход за слизистыми полости рта, половых органов, глаз и носа. Ребенку назначается обильный питьевой режим (с учетом наличия лихорадки и симптомов интоксикации). Предпочтение отдается прохладным чистым жидкостям. Горячие, газированные, цитрусовые напитки лучше не предлагать, учитывая частоту поражения слизистых полости рта.

Основу медикаментозного лечения ветряной оспы должна составлять **этиотропная терапия**. Для **этиотропной терапии** ветряной оспы у детей используется противовирусный препарат из группы синтетических ациклических нуклеозидов – *ацикловир*. Ацикловир - это ациклический аналог гуанозина, взаимодействующий с репликационными ферментами герпесвирусов. Тимидинкиназа герпесвируса связывается с ацикловиром быстрее,



чем клеточная, поэтому препарат накапливается практически только в инфицированных клетках. Препарат безопасен, обладает хорошей переносимостью и редко вызывает побочные реакции. Назначение препарата в первые 24-48 час. от начала высыпаний приводит к уменьшению продолжительности основных симптомов ветряной оспы, предотвращает развитие тяжелых форм и осложнений болезни, оптимизирует иммунный ответ.

Учитывая, что по начальным симптомам болезни нельзя предугадать развитие тяжелой формы ветряной оспы у конкретного ребенка, а также тот факт, что ацикловир эффективен при назначении его в первые 48 час. от начала болезни, назначение ацикловира рекомендовано детям независимо от формы тяжести ветряной оспы в первые 48 часов от момента появления высыпаний. При легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у иммунокомпетентных детей рекомендуется прием препарата per os в суточной дозе 1 г, разделенной на 5 приемов, на 7-10 дней. У детей в возрасте до двух лет суточная и разовая дозы уменьшаются вдвое. При тяжелой форме болезни, а также у пациентов с выраженной иммуносупрессией рекомендуется назначение ацикловира внутривенно капельно в разовой дозе 10-15 мг/кг 3 раза в сутки, продолжительностью 10-14 дней.

При среднетяжелой и тяжелой формах болезни возможно использование препаратов интерферона и его индукторов (тилорон, анаферон), а также иммуноглобулина.

При бактериальных осложнениях ветряной оспы показано назначение антибактериальных препаратов. Выбор антибактериального препарата должен проводиться с учетом возможной антибиотикорезистентности возбудителя.

При лихорадке выше 38°C применяются жаропонижающие препараты на основе парацетамола. Аспиринсодержащие препараты не используются при ветряной оспе из-за опасности развития синдрома Рея. Другие нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск развития бактериальных осложнений ветряной оспы.

Если ребенка сильно беспокоит зуд, можно рекомендовать антигистаминные препараты.

При лечении тяжелой формы ветряной оспы с поражением нервной системы назначается дегидратационная терапия (маннитол, фуросемид), вазоактивные и ноотропные препараты, в тяжелых случаях - гормональная терапия (преднизолон или дексаметазон).

**4.2.7. Диспансеризация.** Дети, перенесшие ветряную оспу, нуждаются в диспансерном наблюдении участковым педиатром в течение месяца после заболевания. Согласно литературным данным, перенесенная в течение последних 12 месяцев ветряная оспа признана фактором риска развития ишемического инсульта в детском возрасте. По нашим данным, в периоде реконвалесценции ветряной оспы у детей сохранялись высокие показатели циркулирующих иммунных комплексов. Таким образом, реконвалесценты ветряной оспы составляют группу риска развития системных поражений, включая васкулиты.

Дети, перенесшие тяжелую форму ветряной оспы с поражением нервной системы, наблюдаются неврологом не менее одного года после выздоровления.

**4.2.8. Профилактика.** Больной ветряной оспой изолируется до 5-го дня от момента появления последнего элемента сыпи. В соответствии с состоянием больного изоляция проводится в домашних условиях либо, если больной госпитализирован - в боксе Мельцера. Дезинфекция в очагах не проводится.

На детей до семи лет, не болевших ранее ветряной оспой, накладывается карантин с 11-го до 21-го дня контакта (при точно установленном сроке).

Специфическая профилактика ветряной оспы может проводиться несколькими способами.

Пассивная иммунизация (введение иммуноглобулина) применяется для постэкспозиционной профилактики у лиц группы риска тяжелой формы ветряной оспы, которым противопоказана вакцинация от заболевания – беременные;

новорожденные от матерей, заболевших ветряной оспой за 5 дней до или в течение 2 дней после родов; недоношенные новорожденные независимо от того, является ли мать серопозитивной; иммунокомпromетированные лица. Иммуноглобулин должен вводиться как можно раньше (желательно в течение первых 96 час.), но не позднее 10 суток после контакта. Восприимчивость к вирусу у получивших иммуноглобулин восстанавливается через 3–6 мес. К сожалению, в нашей стране специфический варицелла-зостерный иммуноглобулин не зарегистрирован и не применяется. Поэтому с целью серо-профилактики вышеуказанным лицам возможно введение нормального человеческого иммуноглобулина.

Основным методом специфической профилактики ветряной оспы является вакцинация. Живая ослабленная вакцина против VZV была создана в 1974 году в Японии на основе Ока штамма вируса.

В настоящее время Япония, США и большинство стран Европы включили вакцинацию против ветряной оспы в национальные календари прививок.

Рассмотрим доводы в пользу вакцинации и те задачи, которые она решает. Эффективность и безопасность универсальной массовой вакцинации (УМВ) детей, начиная с 11–12-месячного возраста, доказана на практике снижением распространенности ветряной оспы, количества связанных с ней госпитализаций, тяжелых и осложненных форм болезни и летальных исходов. УМВ снижает риск заболевания беременных женщин и родильниц, следовательно, происходит снижение числа случаев врожденной и неонатальной ветряной оспы. Вакцинация предотвращает отдаленные последствия заболевания (ишемические инсульты в детском возрасте), является профилактикой опоясывающего герпеса. Наконец, вакцинация экономически гораздо более выгодна, чем лечение больных ветряной оспой.

Против универсальной массовой вакцинации от ветряной оспы выдвигается ряд возражений, основанных на ложных утверждениях. Ниже приведены наиболее часто встречающиеся из них вместе с ответами экспертов.

1. Ветряная оспа – неопасная легкая инфекция, после которой формируется стойкий пожизненный иммунитет.

На самом деле ветряная оспа далеко не безобидная инфекция, чревата развитием осложнений и тяжелых форм даже у исходно здоровых лиц, а после перенесенной первичной инфекции всегда имеется риск ее реактивации в виде опоясывающего герпеса.

2. Вакцинация детей в возрасте 12 месяцев приведет к сдвигу заболеваемости в более старшие возрастные группы.

В действительности мониторинг заболеваемости после введения вакцинации в США показал отсутствие сдвига заболеваемости на более старшие возрасты, снижение заболеваемости произошло во всех возрастных группах.

3. С введением прививок возрастет риск развития опоясывающего лишая.

Нет, рост заболеваемости опоясывающим лишаем во всех возрастных группах в странах, где была введена УМВ против ветряной оспы, отсутствует.

Существуют три стратегии вакцинопрофилактики:

1. селективная вакцинация (пациентов из групп риска, профессиональных групп, окружения иммунокомпрометированных лиц и беременных). Данная стратегия позволяет защитить пациентов из групп риска – т.е. наиболее уязвимых;
2. постэкспозиционная профилактика – вакцинация контактных лиц в очаге, которая позволяет осуществлять контроль над вспышечной заболеваемостью и предотвращать среднетяжелые, тяжелые формы болезни;
3. универсальная массовая вакцинация всех восприимчивых детей, начиная с 12-месячного возраста.

Постэкспозиционная и селективная вакцинация позволяют снизить риск заболевания в конкретных группах больных, но никак не влияют на формирование популяционного иммунитета, не снижают экономическое бремя инфекции. Только универсальная массовая вакцинация может способ-

ствовать формированию популяционного иммунитета, защищая от заболевания все группы пациентов, решить вышеназванные задачи вакцинации и поэтому должна стать современной стратегией контроля инфекции.

Эффективность живой вакцины против ветряной оспы достигает 90%. Однако, после однократной вакцинации, примерно у 20% привитых детей уровень антител не достигает того защитного уровня, который возникает в популяции высокоиммунизированных детей. Поэтому при контакте с «диким» VZV может возникнуть «прорывное» заболевание, и хотя течение болезни, как правило, оказывается более легким, чем при обычном развитии, но вирус, тем не менее, может передаваться далее восприимчивым лицам. Учитывая вышеизложенное, оптимальной схемой представляется не однократная, а двукратная универсальная вакцинация против ветряной оспы.

Ветряная оспа в Российской Федерации представляет острую проблему в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости среди подростков и взрослых с увеличением доли тяжелых форм и осложнений. Учитывая актуальность проблемы и накопленный мировой опыт использования вакцины против VZV, группа экспертов в области вакцинопрофилактики еще в 2008 году обосновала необходимость внедрения универсальной массовой вакцинации против ветряной оспы в России и странах СНГ всех восприимчивых детей, начиная с 12 месяцев жизни. Однако до настоящего времени вакцинация от ветряной оспы в национальный календарь профилактических прививок в России не включена и проводится лишь в рамках региональных календарей, в том числе - в Свердловской области.

В России зарегистрированы две вакцины для профилактики ветряной оспы.

*Варилрикс* – живая вакцина, производства фирмы Глаксо СмитКляйн, Англия. Используется в РФ с 2 квартала 2008 г. Схема вакцинации: дети от 12 месяцев и взрослые прививаются двукратно с минимальным интервалом между инъекциями 6 недель.

*Окавакс* - живая вакцина, производства Институт Бикен, Япония. Используется в РФ с первого квартала 2010 г. Схема вакцинации: дети от 12 месяцев и взрослые прививаются однократно.

Обе вакцины вводятся по 0,5 мл подкожно. Экстренная профилактика может осуществляться любой из вакцин и проводится однократно одной дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов).

Для повышения уровня охвата прививками рекомендовано одновременное введение вакцины против ветряной оспы с вакциной против кори, краснухи, паротита.

Увеличение комплаентности может быть достигнуто использованием тетравалентных вакцин Приорикс тетра или MMRV, которые на территории нашей страны пока не зарегистрированы.

#### **4.3. Опоясывающий герпес (герпес зостер).**

Опоясывающий герпес является клинической манифестацией реактивации инфекции, вызванной VZV. Ключевую роль в реактивации инфекции играет снижение уровня специфических Т-лимфоцитов. Цитотоксические VZV-специфические CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-лимфоциты сохраняются в течение десятилетий после перенесенной ветряной оспы и удерживают вирус в латентном состоянии. Уменьшение количества этих Т-клеток наблюдается у людей старшего возраста (возрастная инволюция иммунной системы), у больных злокачественными новообразованиями, а также у пациентов с иммуносупрессией клеточного звена – получающих иммунодепрессивную терапию, страдающих иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфекцией. Риск развития опоясывающего герпеса увеличивается с возрастом и у лиц старше 85 лет достигает 50%. На реактивацию инфекции влияет также иммунный статус пациента в момент заболевания ветряной оспой. Низкий уровень специфического иммунного ответа при первичной инфекции наблюдается у детей, инфицированных перинатально, перенесших ветряную оспу в младенчестве, либо у ВИЧ-инфицированных с CD4<sup>+</sup>-лимфопенией.

Таким образом, опоясывающий герпес чаще встречается у пожилых пациентов. Возникновение этого заболевания в детском возрасте **нехарактерно**, должно насторожить врача в плане выявления **иммунодефицитного состояния** у ребенка (хотя может быть обусловлено и тем, что ветряная оспа перенесена внутриутробно или в младенчестве).

Заболевание часто начинается с продромальных явлений в виде недомогания, подъема температуры, слабости, головной боли, тошноты, светобоязни и односторонней невралгии определенной зоны иннервации. Затем в зоне возникновения невралгии на гиперемированной и отечной коже появляются сгруппированные везикулы, располагаясь по ходу пораженного нерва и его ветвей, как правило, односторонне (чаще вдоль межреберных нервов, по ходу лицевого, тройничного нервов). Содержимое везикул вскоре мутнеет, образуются пустулы, при вскрытии которых формируются эрозии, покрывающиеся корками. В тяжелых случаях возникают язвенные и язвенно-некротические поражения с плотными геморрагическими корками. Высыпания сопровождаются зудом, жжением, гиперестезией или аллодинией (болевая реакция кожи на неболевой раздражитель). Длительность заболевания составляет от 2 до 4 нед.

У части больных реактивация вируса может быть субклинической, когда репликация вируса ограничивается быстро мобилизующимися иммунными клетками, что предотвращает появление кожных высыпаний. В таком случае больные ощущают боль, зуд, жжение, аллодинию в области соответствующего дерматома, но высыпания на коже отсутствуют— этот синдром известен как *zoster sine herpete*.

В 2—4% случаев наблюдается генерализованная форма поражения с увеличением лимфатических узлов и распространенными по кожному покрову высыпаниями без сильных болей. Эта форма возникает у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (лимфомой, лейкозом, раком внутренних органов), у больных, длительно получающих иммунодепрессанты, цитостатики, кортикостероиды.

Самая тяжелая форма – гангренозная, развивающаяся у ослабленных и пожилых людей, страдающих сахарным диабетом, язвой желудка. При этом образовавшиеся гангренозные язвы долго не заживают и оставляют после себя рубцы.

Наиболее частым **осложнением** опоясывающего герпеса является постгерпетическая невралгия, встречающаяся у 10-18% больных. Боли могут сохраняться длительное время после разрешения высыпаний - от месяца до полугода и более. Они тупые, стреляющие, жгучие.

Тяжелым осложнением опоясывающего герпеса является поражение органа зрения (VZV-офтальмогерпес). Оно наблюдается в том случае, когда реактивация латентной инфекции затрагивает первую ветвь тройничного нерва. Высыпания могут повреждать роговицу, конъюнктиву, склеру, радужную оболочку. Кератит развивается у 2/3 больных. Даже при правильном и своевременном лечении это состояние чревато развитием стойких остаточных явлений вплоть до потери зрения.

Другие возможные осложнения опоясывающего герпеса включают миелит, менингит, менингоэнцефалит, бактериальную суперинфекцию, этиологическим агентом которой часто выступают метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка.

#### **Список литературы к разделу 4.**

##### **Основная литература**

1. Верцнер В. Н. Ветряная оспа / В. Н. Верцнер. – М. : Медицинская литература, 1963. – 175 с.
2. Ветряная оспа / В. В. Фомин, А. У. Сабитов, О.А. Чеснакова [и др.] // Герпетическая инфекция у детей // В. В. Фомин, А. У. Сабитов, С. А. Царькова, Я. Б. Бейкин. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2008. – Ч. III. – С. 110-133.



## Дополнительная литература

1. Воронин Е. М. Современные эпидемиологические особенности ветряной оспы и подходы к ее профилактике: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Воронин Евгений Михайлович; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ. – Москва, 2012. – 24 с.
2. Скрипченко Е. Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11, 14.01.09 / Скрипченко Елена Юрьевна; ГБОУ ВПО СПбГМПА Минздравсоцразвития РФ. – Санкт-Петербург, 2013. – 23 с.

## РАЗДЕЛ 5. ВНЕЗАПНАЯ ЭКЗАНТЕМА

*Внезапная экзантема (синонимы- шестая детская болезнь, Roseola infantum, трехдневная лихорадка, экзантема субитум, псевдокраснуха и пр)- острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами герпеса 6 и 7 типов, проявляющееся фебрильной лихорадкой, умеренной интоксикацией и пятнисто-папулезной сыпью.*

### **МКБ 10:**

В 33. Другие вирусные болезни, не классифицируемые в других рубриках  
В 97. Вирусные агенты, как возбудители болезней, классифицированных в других рубриках.

Экзантематозную детскую болезнь как самостоятельное заболевание впервые описал Zahorsky в 1910 г. В 1941 г. Бриз (Breese) изучив более 100 случаев, дал характеристику клинических, лабораторных и возрастных особенностей розеола, преимущественно проявляющейся между 6 месяцами и 3 годами. К первому году жизни у 16 % пациентов из практики Бриза развилась розеола, и еще у 30 % - к 3 годам. Редкость синдрома у детей старше 3 лет привела его в гипотезе, что инфекция распространена повсеместно,

но у старших детей и у взрослых протекает либо бессимптомно, либо имеет другие клинические проявления. А нечастое появление болезни в первые несколько месяцев жизни – результат защиты, которую обеспечивает пассивно приобретенные от матери специфические антитела.

Возбудитель инфекции Herpes Human Virus 6 типа (HHV-6) был открыт Робертом Галло в 1986 г. Вирус был выделен им от больных СПИДом. В 1988 г. Yamanishi и др. обнаружили этот же вирус в крови четырех младенцев с детской розеолой.

В настоящее время установлено, что возбудители внезапной экзантемы принадлежат к группе вирусов герпеса человека 6 и 7 типов. На долю последнего приходится примерно 10 % всех диагностированных случаев. Остальные вызываются HHV-6.

HHV-6 относительно недавно внесен в список известных человеческих патогенов. Также его считают возможным этиологическим агентом рассеянного склероза и лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционных мононуклеозов негативных по вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) и ассоциированного с HHV-6 энцефалита. HHV-6 также является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином. Возможно, у взрослых есть связь HHV-6 типа с синдромом хронической усталости.

**5.1. Этиология.** HHV-6 репродуцируется в Т-, В-лимфоцитах и макрофагах, в большей степени поражая Т-лимфоциты. Имеет тропизм к глиальным клеткам. Вирус HHV-6 селективно тропен к CD4<sup>+</sup>-Т-клеткам, но также способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>.

Существует два варианта HHV-6: вариант А (HHV-6А) и вариант В (HHV-6В), отличающиеся генетически и эпидемиологически: более распространен подтип В, розеола и другие формы первичной инфекции, вызваны почти полностью штаммами HHV-6В. Подтип А чаще обнаруживают у пациентов с иммунодефицитом. HHV -6 является самым нейроинвазивным членом семейства герпесвирусов. По некоторым оценкам ( Кнох , Carrigan ,

1995) частота поражений ЦНС, вызываемых HHV-6, у пациентов со СПИД составляет 60-70%.

Как и все другие вирусы герпеса, HHV-6 состоит из электронно-плотного ядра, белковой оболочки (капсида), защитного слоя (оболочки) и внешнего слоя, включающего гликопротеины. Диаметр вириона — 160–200 нм, тип симметрии икосаэдрический, содержит 162 капсомера, имеет суперкапсидную липидосодержащую оболочку. Геном представлен двунитчатой ДНК. Рестрикционный анализ ДНК HHV-6 установил вариабельность генома различных изолятов вируса. При сравнении первичной структуры геномов HHV-6 и ЦМВ было обнаружено их определенное сходство. Степень гомологии между HHV-6 и ЦМВ была большей, чем между HHV-6 и другими герпесвирусами, что свидетельствует о тесной связи геномов этих двух вирусов.

Ростовой цикл вируса длится 4–5 дней. Оболочечный вирион идентифицировали методом электронной микроскопии на 5-й день после инфицирования в цитоплазме клеток и экстрацеллюлярно; вирусную ДНК и нуклеокапсид — на 3-й день. Инфицированные HHV-6 клетки на 5-й день образовывали синцитии с ядерными и цитоплазматическими включениями, отмечались «баллонообразные» крупные клетки, репродукция вируса сопровождалась деструкцией и лизисом клеток. На 5–10-й день почти 90% всех клеток были поражены вирусом.

**5.2. Эпидемиология.** Многочисленные серологические исследования показали, что HHV-6 инфекция широко распространена. HHV-6 инфекция часто регистрируется в возрасте между 6 и 18 месяцами, с незначительным подъемом в 9 месяцев. Все доношенные младенцы обладают материнскими антителами с рождения, уровни которых снижаются до низшей точки примерно к 4 месяцам. Поэтому дети первых месяцев жизни заболевают редко. Затем начинается быстрый рост доли младенцев с наличием специфических антител к HHV-6. В возрасте 4 лет почти у всех детей определяются антитела. От 60 до 96% здоровых взрослых являются серопозитивными. Особенно

высокий процент серопозитивных среди ВИЧ-инфицированных, а также больных гемобластозами.

Характерна сезонность — весна и начало лета. Механизм и пути передачи изучены недостаточно. После первичного инфицирования вирус обнаруживается в крови, дыхательных путях, носоглоточной слизи и слюне инфицированных лиц, потому в естественных условиях инфекция распространяется воздушно-капельным путем. Бессимптомное выделение HHV-6 старшими детьми и взрослыми и близкий контакт с младенцами — наиболее вероятный механизм передачи.

В экспериментах доказано содержание вируса в латентной форме в макрофагах/моноцитах. Поэтому возможно заражение при гемотрансфузиях, трансплантации органов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом. Имеются сообщения о случаях заражения наркоманов, а также медицинских работников при случайных уколах иглой, содержащей кровь инфицированных или больных. Не исключается внутриматочная или перинатальная передача: геном HHV-6 был обнаружен в мононуклеарах периферической крови здоровых в других отношениях новорожденных и в секрциях шейки матки беременных женщин. Грудное вскармливание может способствовать заражению, но не является главным путем передачи инфекции младенцам.

**5.3. Патогенез.** Патогенез изучен недостаточно, поскольку отсутствует лабораторная модель инфекции. Не до конца понятно, что именно является резервуаром инфекции в организме. Ранее большинство авторов склонялось к тому, что это эпителий протоков слюнных желез. Однако, в отличие от прежде существовавшей точки зрения, расценивающей HHV-6, как Т-лимфотропный вирус, недавние исследования обнаружили HHV-6 во многих тканях и клетках, например, в CD68 + клетках моноцитарно / макрофагальной линии у больных с саркомой Капоши, эпителиальных клетках и макрофагах в легких, дендритных клетках и макрофагах лимфатических узлов, клетках канальцевого эпителия почек, в клетках кожи, селезенки, легких,

сердца, надпочечников, пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, печени, и и пр., причем, у пациентов, которые умерли от сердечного приступа или несчастных случаев. Так как исследование проводили с помощью ПЦР, не было возможности дифференцировать носительство, латентную инфекцию или манифестную ее форму.

Попав в организм, HHV-6 всю жизнь персистирует в моноцитах, слюнных железах, других клетках и впоследствии может легко активироваться при повреждении иммунной системы (например, после трансплантации органов, СПИД и т.д.). Иногда инфекция приводит к лимфоаденопатии, фульминантному гепатиту, моноклеозоподобному синдрому, генерализованной инфекции.

При первичной инфекции у детей вирус попадает в моноклеары в том числе кожи, способствует выработке провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 и ФНО- $\alpha$ . В клинике это проявляется лихорадкой и умеренной интоксикацией. Появление специфических антител приводит к образованию иммунных комплексов, которые, оседая на эндотелии капилляров кожи, вызывают экзантему. В редких случаях, иммунные комплексы, а так же активированные клетки иммунной системы способны поражать другие системы и органы (центральная нервная система, паренхима печени, лимфоузлы и пр.).

Вирусспецифические иммуноглобулины класса М (IgM) синтезируются через 2 недели после острой первичной инфекции, а класса G (IgG) — на неделю позже. Поскольку титр IgM быстро снижается и антитела этого класса исчезают через 4–6 недель, острая первичная HHV-6-инфекция диагностируется по наличию IgG. Синтез IgM возможен как при первичной, так и при реактивации латентной HHV-6-инфекции. Периодическая реактивация и активная персистентная HHV-6-инфекция у больных с дефектом иммунного ответа, как и при других герпесвирусных инфекциях, приводит к повышению титра вирусспецифических IgG, зачастую без соответствующего повышения титра IgM.

Первичная HHV-6-инфекция у иммунокомпетентных лиц диагностируется на основании корреляции наличия и нарастания титров вирусспецифических IgG и IgM с динамикой развития клинических проявлений заболевания. Серологическое исследование должно дополняться выделением вируса и/или обнаружением генома.

Общепринятой классификации заболеваний, обусловленных ВГЧ-6, не существует.

**5.4. Клиника.** У подавляющего большинства зараженных HHV-6 формируется латентная инфекция. Однако описаны манифестные заболевания и клинические синдромы, вызванные HHV-6. Так, воздействием HHV-6 обусловлено развитие внезапной экзантемы, моноклеозоподобного синдрома, острого лихорадочного заболевания. С HHV-6 ассоциированы: синдром хронической усталости, энцефалит у лиц с иммунодефицитным состоянием, некоторые виды лимфом и др.

*Внезапная экзантема у детей.* Инкубационный период – от 5 до 15 дней. Согласно крупным проспективным исследованиям в США, типичные проявления розеолы имеют место лишь у 15-20% детей с выделением HHV-6 из крови и сероконверсией (появлением антител к HHV-6).

Клинические проявления у детей с первичной инфекцией могут быть различными, но наиболее характерен внезапный подъем высокой температуры. Температура тела до 39-40 градусов и выше наблюдается примерно у половины младенцев. Она постепенно снижается в течение следующих 3-6 дней. Период лихорадки связывают с вирусемией. В лихорадочный период младенец обычно капризный, возбудимый, но, когда температура снижается, ребенок кажется сравнительно спокойным. Частое явление – увеличение шейных лимфатических узлов, но наиболее характерна лимфаденопатия затылочных узлов. Энантема на мягком нёбе и языке также могут иметь место.

На 3-4 день болезни лихорадка стихает и появляется розовая пятнисто-папулезная мелкая сыпь. Она может быть такой мимолетной, что проходит незамеченной. Но чаще сыпь сохраняется в течение 1-3 дней, располагаясь на

туловище с распространением на шею, лицо и конечности. Сыпь может напоминать или корь, или краснуху с розовыми высыпаниями, 1-3 мм в диаметре, которые бледнеют при надавливании. Болезнь обычно протекает в легкой форме. После появления сыпи температура больше не поднимается. Сыпь постепенно угасает, не оставляя пигментации или шелушения.

Клинические описания первичной инфекции HHV-6 у более 4000 детей, наблюдаемых с острым заболеванием амбулаторно в США (Рочестер, Нью-Йорк) у которых было впоследствии доказано наличие инфекции HHV-6, варьировались от недифференцированного лихорадочного заболевания с отитом до инфекций верхних респираторных путей и гастроэнтерита.

Высокая температура тела, раздражительность и наличие отита значительно чаще наблюдались у детей с первичной HHV-6 инфекцией, чем у детей с другими острыми респираторными заболеваниями. Диарея и рвота отмечались примерно у 20% больных.

**5.6. Осложнения.** Наиболее частым осложнением детской розеолы являются фебрильные судороги (у почти 10% пациентов). К редким осложнениям относятся серозный менингит, энцефалит, гепатит, ретинит, пневмония и тромбоцитопеническая пурпура.

**5.7. Персистирующая HHV-6-инфекция.** Заболевания, ассоциированные с персистентной инфекцией, включают: лимфопролиферативные (иммунодефицит, лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация); злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, болезнь Ходжкина, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома). HHV-6 связывают с аутоиммунной патологией, некоторыми заболеваниями ЦНС и др. Реинфекция HHV-6 наблюдается у больных с нарушенным иммунным статусом, иммуносупрессией (трансплантация органов, СПИД и др.).

**5.8. Диагностика.** Типичная клиническая картина внезапной экзантемы, возраст ребенка, часто самопроизвольное выздоровление позволяют заподозрить эту инфекцию. В общем анализе крови присутствует лейкопения, относительный лимфоцитоз.

В период лихорадки (и даже перед этим) вирус присутствует в CD4+ клетках; в это время выделить вирус из крови больных удается более чем в 90% случаев. Однако только определение вирусных частиц (ПЦР) не доказывает наличие инфекции, так как вирусы идентифицируются также у лиц без каких либо клинических проявлений

Антитела к HHV-6 отсутствуют в острой фазе болезни и начинают определяться в большинстве случаев на 6–8-й день от начала заболевания. IgM-антитела выделяются на 5-й день лихорадки и обнаруживаются в течение 2–3 нед. IgG-антитела появляются на 7-й день, достигая максимума через 2–3 недели и персистируют длительное время. Также может быть использовано для подтверждения диагноза четырехкратное нарастание титра IgG.

**5.9. Дифференциальный диагноз.** Диагностическим критерием HHV-6 инфекции является не вид экзантемы, которая также может быть обусловлена и другими вирусами (адено- и энтеровирусами, краснухи и парвовирусом В-19), а типичное клиническое течение болезни.

**5.10. Лечение.** Лечение HHV-6 инфекции симптоматическое. Мероприятия по изоляции не нужны. Возможно назначение ацикловира в возрастной дозировке. Однако убедительных данных об его эффективности при внезапной экзантеме нет. При поражениях центральной и периферической нервной системы (менингиты, менингоэнцефалиты) используют иммуноглобулин для внутривенного введения и ганцикловир.

Также нет данных об этиотропном лечении персистирующей инфекции HHV-6.

Диспансерное наблюдение реконвалесцентов и специфическая профилактика не проводится.



## **Список литературы к разделу 5.**

### **Основная литература**

1. Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекций, вызванных вирусом герпеса человека 6 типа. Журнал «Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология» 2011, №6-7, с.37-43

### **Дополнительная литература**

1. Кускова Т.К., Белов Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. Лечащий врач, 2004. №5 с.35-41
2. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике. – СПб., 2009. -119 с.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

для самоподготовки по теме «Герпетическая инфекция у детей»

### Инфекция простого герпеса

1. Какая из характеристик семейства герпесвирусов неправильная?
  - а) полная элиминация возбудителя из организма при выздоровлении
  - б) многообразие клинических проявлений и путей передачи
  - в) способность к латенции и персистенции
  - г) формирование ИДС
  - д) онкогенное действие
2. ВПГ не передается:
  - а) вертикальным путем
  - б) контактно-бытовым,
  - в) воздушно-капельным
  - г) фекально-оральным
  - д) с грудным молоком
3. Антитела к ВПГ у взрослых обнаруживаются:
  - а) в 5-10% случаев
  - б) в 20-30% случаев
  - в) в 80-90% случаев
  - г) в 0.5-1% случаев
  - д) в 10-20% случаев
4. ВПГ персистирует:
  - а) в эпидермисе
  - б) в нервных ганглиях
  - в) в лимфоцитах
  - г) в дендритных клетках
  - д) остеокластах
5. Сколько серотипов содержит вирус герпеса?
  - а) 3
  - б) 2
  - в) 1
  - г) 4
  - д) 6
6. При ВПГ энцефалите не следует назначать:
  - а) антибиотики
  - б) ацикловир
  - в) гормоны
  - г) иммуномодуляторы
  - д) фуросемид
7. При экземе Капоши обязательного назначения не требуют:
  - а) антибиотики
  - б) ацикловир
  - в) гормоны
  - г) иммуноглобулины внутривенно

- д) все выше перечисленное
8. Укажите атипичную форму герпетической инфекции:
- а) герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);
  - б) герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);
  - в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т. д.);
  - г) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и т. д.);
  - д) генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис).
9. Вирус варицелла зостер вызывает:
- а) ветряную оспу
  - б) инфекционный мононуклеоз
  - в) энцефалит
  - г) гепатит
  - д) нефрит
10. Первичное инфицирование ВПГ характеризуется:
- а) лихорадкой
  - б) высыпаниями на коже и слизистых
  - в) поражением глаз
  - г) энцефалитом
  - д) гепатитом

### **Инфекционный мононуклеоз**

1. Каким возбудителем вызывается инфекционный мононуклеоз?
- а) вирусом герпеса 6 типа
  - б) цитомегаловирусом
  - в) папилломой вируса человека
  - г) Эпштейн-Барр вирусом
  - д) бокавирусом
2. В какой возрастной группе наиболее часто встречается инфекционный мононуклеоз?
- а) до одного года
  - б) от года до 3 лет
  - в) старше 7 лет
  - г) с 3-х до 7-и лет
  - д) во всех перечисленных возрастных группах
3. Какой путь передачи инфекции возможен при инфекционном мононуклеозе?
- а) воздушно-капельный
  - б) контактный
  - в) трансфузионный
  - г) половой
  - д) все перечисленные пути передачи

4. К каким клеткам иммунной системы тропен вирус Эпштейн-Барра при инфекционном мононуклеозе?
  - а) В-лимфоциты
  - б) Т-лимфоциты
  - в) NK-клетки
  - г) моноциты
  - д) цитотоксические клетки
5. Развитие какого клинического синдрома определяет тяжесть состояния при инфекционном мононуклеозе?
  - а) синдрома системной воспалительной реакции
  - б) кишечного синдрома
  - в) лимфопролиферативного синдрома
  - г) отека мозга
  - д) гипертермического синдрома
6. С чем связано появление экзантемы при инфекционном мононуклеозе у детей?
  - а) воздействием ВЭБ на эндотелий сосудов
  - б) назначением макролидов
  - в) назначением аминопенициллинов
  - г) назначением цефалоспоринов
  - д) назначением стероидов
7. Для инфекционного мононуклеоза характерна следующая гематологическая картина:
  - а) лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренная СОЭ
  - б) лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ
  - в) лейкоцитоз, лимфоцитоз, ускоренная СОЭ
  - г) лейкоцитоз, эозинофилия, лимфоцитоз
  - д) нормальное число лейкоцитов, лимфоцитоз, нормальная СОЭ
8. Дифференциальный диагноз при инфекционном мононуклеозе необходимо проводить с:
  - а) ВИЧ-инфекцией
  - б) цитомегаловирусной инфекцией
  - в) лимфогрануломатозом
  - г) вирусным гепатитом
  - д) со всеми перечисленными заболеваниями
9. Этиотропная терапия инфекционного мононуклеоза при остром течении болезни заключается в применении:
  - а) аминопенициллинов
  - б) инозин пранобекса
  - в) ацикловира
  - г) виферона
  - д) анаферона
10. В спектр обследований при подозрении на инфекционный мононуклеоз необходимо включать обследование:
  - а) на ВИЧ-инфекцию

- б) на группу герпес вирусов
- в) общий анализ периферической крови
- г) уровень аминотрансфераз
- д) весь перечисленный комплекс обследований

### **Цитомегаловирусная инфекция**

4. К какому типу герпесвирусов относится ЦМВ?

- а) 1 типа
- б) 2 типа
- в) 3 типа
- г) 4 типа
- д) 5 типа

2. ЦМВ-инфекция относится к

- а) антропонозам
- б) антропозоонозам
- в) зоонозам

3. Среди перечисленных путей передачи инфекции наибольшее значение имеет следующий путь передачи:

- а) трансмиссивный
- б) пищевой
- в) водный
- г) контактный
- д) вертикальный

4. ЦМВ часто выделяется от следующих лиц:

- а) первичные иммунодефицитные состояния
- б) СПИД
- в) онкологические заболевания
- г) реципиенты внутренних органов (трансплантатов)
- д) все вышеперечисленное

5) Для врожденной формы ЦМВИ не характерны следующие проявления:

- а) желтуха
- б) геморрагическая экзантема
- в) гнойный менингит
- г) нефрит
- д) пневмония

6) Дифференциальный диагноз врожденной ЦМВИ проводится:

- а) с листериозом
- б) врожденной краснухой
- в) токсоплазмозом
- г) ни с одним из перечисленных не проводится
- д) проводится со всеми перечисленными заболеваниями

7) Дифференциальный диагноз приобретенной ЦМВИ следует проводить:

- а) с аденовирусной инфекцией
- б) ротавирусной инфекцией
- в) ГЛПС
- г) инфекционным мононуклеозом

- д) эпидемическим паротитом
- 8) Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на:
- а) реакции Видаля
  - б) оценке общего анализа крови
  - в) уреазном тесте
  - г) ПЦР крови
  - д) реакции Пауля-Буннеля-Давидсона
- 9) Признаком активной репликации является:
- а) лейкоцитурия
  - б) повышенный прокальцитониновый тест
  - в) наличие IgM антител
  - г) лимфопения
  - д) анемия
- 10) При лечении генерализованных форм ЦМВИ используют:
- а) антиоксическую сыворотку
  - б) цитотект
  - в) осельтамивир
  - г) анаферон детский
  - д) урсосан

### **Ветряная оспа**

- 1 К какому семейству относится вирус ветряной оспы?
- а) коронавирусов
  - б) парамиксовирусов
  - в) герпесвирусов
  - г) пикорнавирусов
  - д) флавивирусов
- 2 Укажите основной путь передачи инфекции при ветряной оспе:
- а) воздушно-капельный
  - б) контактно-бытовой
  - в) водный
  - г) пищевой
  - д) трансплацентарный
3. Укажите сроки инкубационного периода (минимум-максимум) при ветряной оспе:
- а) 5-12 дней
  - б) 11-21 день
  - в) 2-7 дней
  - г) 7-14 дней
  - д) 20-30 дней
4. Укажите наиболее типичную форму поражения нервной системы при ветряной оспе:
- а) серозный менингит
  - б) cerebellит
  - в) менингоэнцефалит

- г) полирадикулоневрит
  - д) оптикомиелит
5. Назовите наиболее частое осложнение ветряной оспы:
- а) пневмония
  - б) присоединение вторичной бактериальной инфекции
  - в) нефрит
  - г) тромбоцитопеническая пурпура
  - д) гепатит
6. Какая из перечисленных вакцин используется для профилактики ветряной оспы?
- а) приорикс
  - б) варилрикс +
  - в) пентаксим
  - г) АКДС
  - д) инфанрикс
7. Антибиотики при ветряной оспе назначаются:
- а) при энцефалите
  - б) при среднетяжелых формах
  - в) при возникновении гнойных осложнений
  - г) при конъюнктивите
  - д) при нарушении сознания
8. Показано ли проведение этиотропной терапии ветряной оспы?
- а) да, только при тяжелых формах болезни
  - б) да, только при развитии осложнений
  - в) да, при среднетяжелой и тяжелой формах болезни
  - г) да, при любой форме тяжести болезни
  - д) нет, не показано
9. Для ветряночного энцефалита наиболее характерно:
- а) нарушения сознания
  - б) вялые параличи конечностей
  - в) неукротимая рвота
  - г) нарушение координации
  - д) выраженная гиперестезия
10. Какое звено иммунитета играет ведущую роль в иммунопатогенезе ветряной оспы?
- а) гуморальный иммунный ответ
  - б) Т-клеточный иммунный ответ
  - в) врожденный иммунитет
  - г) все звенья иммунной системы играют равную роль

### **Внезапная экзантема**

1. К какому семейству вирусов относится возбудитель внезапной экзантемы?
- а) парамиксовирусы
  - б) герпесвирусы
  - в) ретровирусы

- г) пикорнавирусы
  - д) тогавирусы
2. Какие ткани считаются основным резервуаром ВГЧ-6?
- а) миокард
  - б) кожа
  - в) половые железы
  - г) слюнные железы
  - д) слизистая ЖКТ
3. В каком возрасте дети чаще заболевают внезапной экзантемой?
- а) в первые 3 месяца жизни
  - б) в 4- 36 месяцев жизни
  - в) в 4-6 лет
  - г) в 7-10 лет
  - д) в подростковом возрасте
4. Какой симптомокомплекс наиболее характерен для внезапной экзантемы?
- а) лихорадка в течение 3-6 дней, пятнисто-папулезная сыпь на 3-6 день
  - б) лихорадка 1-2 дня, появление везикулезной сыпи в первый день
  - в) лихорадка в течение 3-6 дней, геморрагическая сыпь на ногах с первого дня
  - г) лихорадка в течение 3-6 дней, одномоментное появление пятнисто-папулезной сыпи в первый день
  - д) пятнисто-папулезная сыпь, диарея, высыпания на слизистых полости рта
5. Какие осложнения могут возникнуть при внезапной экзантеме у детей?
- а) менингит
  - б) энцефалит
  - в) фебрильные судороги
  - г) афебрильные судороги
  - д) пневмония
6. Какой еще вирус группы герпеса кроме ВГЧ 6 типа может вызывать детскую розеолау?
- а) ВПГ 1 типа
  - б). ВПГ 2 типа
  - в) вирус герпес зостер
  - г) ЦМВ
  - д) ВГЧ 7 типа
7. Укажите метод лабораторной диагностики инфекции, вызванной ВГЧ 6 типа?
- а) мазок из зева на микрофлору
  - б) посев крови на стерильность
  - в) иммуноферментный анализ
  - г) реакция пассивной гемагглютинации
  - д. реакция Пауля-Буннеля-Давидсона
8. Какие лечебные мероприятия проводятся в отношении больного ВГЧ 6 типа инфекцией?
- а) обязательная госпитализация



- б) назначение глюкокортикостероидов
  - в) антибактериальная терапия
  - г) назначение индукторов интерферона
  - д) симптоматическая терапия
9. Какой срок карантина при инфекции ВГЧ 6 типа?
- а) карантинные мероприятия не проводятся
  - б).7 дней
  - в).10 дней
  - г) 21 день
  - д) 1 месяц
10. Специфическая профилактика инфекции ВГЧ 6 типа проводится:
- а) живой аттенуированной вакциной
  - б) убитой вакциной
  - в) рекомбинантной вакциной
  - г) комплексной вакциной
  - д) специфическая профилактика не проводится

### ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

К тестовым заданиям для самоподготовки по теме «Герпетические инфекции у детей»

Раздел	Номера вопросов и ответы к ним									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Инфекция простого герпеса	а	г	в	б	б	в	в	б	а	б
Инфекционный мононуклеоз	г	г	д	а	в	в	в	д	в	д
Цитомегаловирусная инфекция	д	а	д	д	в	д	г	г	в	б
Ветряная оспа	в	а	б	б	б	б	в	г	г	б
Внезапная экзантема	б	г	б	а	в	д	в	д	а	д

## Герпетические инфекции у детей

### Учебное пособие

#### **Составители:**

Краснова Елена Исаковна  
Ольховиков Алексей Иванович  
Сабитов Алебай Усманович  
Фомин Виталий Васильевич  
Царькова Софья Анатольевна  
Чащина Софья Евгеньевна  
Чеснакова Ольга Александровна  
Шарова Анна Алексеевна  
Хаманова Юлия Борисовна

Рекомендовано в качестве учебного пособия студентам специальности 060103-педиатрия ученым советом педиатрического факультета ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 14 марта 2014 г.) по плану выпуска 2014 г.

Редактор В.В. Кривонищенко

Отпечатано в ОАО «Режевская типография»  
623750, г. Реж Свердловской обл.,  
ул. Красноармейская, 22. Тел. (34364) 2-25-03; 2-15-32  
Заказ № 4644 Тираж 300 экз. 2014 г.