

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
Институт медицины, экологии и физической культуры
Медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова
Кафедра педиатрии

А.И. Кусельман, И.Л. Соловьева, А.П. Черданцев

Герпесвирусные инфекции у детей

Руководство для врачей

Под редакцией профессора А.И. Кусельмана

Ульяновск
2017

УДК 616 – 022.7: 578.825 – 053.2. (0758)
ББК 57.335.14 я 73
К94

*Печатается по решению Ученого совета ИМЭиФК УлГУ
(протокол от 27 июня 2016 № 10/180)*

Рецензенты:

*В.А. Исаков – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова Минздрава РФ», академик РАЕН;
Т.И. Каганова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России*

Кусельман А.И.

К94 **Герпесвирусные инфекции у детей** : руководство для врачей /
А.И. Кусельман, И.Л. Соловьева, А.П. Черданцев ; под ред.
А.И. Кусельмана. – Ульяновск : УлГУ, 2017. – 280 с.

В руководстве изложены этиология, патогенез и клиническая картина герпесвирусных инфекций у детей; вопросы лабораторной и инструментальной (УЗИ) диагностики данной группы заболеваний; показаны возможные патоморфологические изменения при герпесвирусных инфекциях. В издании представлены клинические иллюстрации, даны рекомендации по комплексному лечению противовирусными и иммуностропными препаратами. Детально рассмотрены вопросы ведения беременных при герпетической инфекции и меры профилактики с применением современных вакцин.

Книга предназначена для врачей педиатров, детских инфекционистов, врачей общей практики, клинических иммунологов, врачей клинко-иммунологических лабораторий, врачей клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616 – 022.7: 578.825 – 053.2. (0758)
ББК 57.335.14 я 73

***Работа выполнена на клиническом материале
Областной детской клинической больницы г. Ульяновска.
Авторы признательны коллегам: руководителям ОДКБ –
заслуженному врачу РФ Лебедько А.М., Винокуровой Е.В.,
а также заведующим клиническими отделениями за содействие
в накоплении клинических наблюдений***

© Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П., 2017
© Ульяновский государственный университет, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Эпидемиология вирусных герпетических инфекций (Соловьева И.Л.)	9
Глава 2. Этиология и патогенез герпетических инфекций (Кусельман А.И.)	20
Глава 3. Особенности иммунного ответа при герпетической инфекции (Кусельман А.И.)	24
Глава 4. Классификация герпетических инфекций (Кусельман А.И.)	28
Глава 5. Клиническая картина герпетических инфекций (Кусельман А.И.)	31
Глава 6. Лечение герпетических инфекций (Кусельман А.И.)	47
Глава 7. Herpes zoster (Кусельман А.И.)	51
Глава 8. Лечение опоясывающего герпеса (Кусельман А.И.)	59
Глава 9. Эпштейна-Барра вирусная инфекция (Кусельман А.И.)	66
Глава 10. Роль вируса Эпштейна-Барра в развитии патологии почек (Кусельман А.И., Спассков А.А.)	82

Глава 11. Инфекции, вызываемые герпесвирусами 6, 7, 8 типов (Кусельман А.И.).....	91
Глава 12. Цитомегаловирусная инфекция (Кусельман А.И., Лютая З.А.)	110
Глава 13. Патогенез и клиника цитомегаловирусной инфекции (Кусельман А.И., Лютая З.А.)	112
13.1. Клиническая картина ЦМВ инфекции	117
13.2. Поражение мозга плода и новорожденного	121
13.3. Поражение желудочно-кишечного тракта при ЦМВ	130
13.4. Цитомегаловирусные поражения легких.....	135
13.5. Поражение сердца при ЦМВ	142
13.6. Поражение почек.....	151
Глава 14. Ультразвуковая диагностика при герпетической инфекции (Белов В.Г., Кусельман А.И., Молочникова Е.А.).....	157
Глава 15. Лабораторная диагностика герпетических инфекций (Кусельман А.И., Матвеева И.Ю.)	198
Глава 16. Лечение цитомегаловирусной инфекции (Кусельман А.И.).....	212
Глава 17. Герпетическая инфекция и беременность (Черданцев А.П.).....	237
Глава 18. Профилактика герпетических инфекций (Соловьева И.Л.).....	257
Заключение	278

ВВЕДЕНИЕ

Согласно мировой статистике, у взрослого населения распространенность герпетических инфекций за последние 20-30 лет увеличилась до 20 раз. Ещё в 1984 г. Европейское бюро ВОЗ включило цитомегаловирусную инфекцию в группу новых инфекций, определяющих перспективу инфекционной патологии. По прогнозам Всемирного банка информации, заболевания, вызываемые ГВИ, на ближайшее будущее определяются как «глобальная проблема человечества». Некоторые специалисты используют даже термин «герпетическая болезнь», подчеркивая политропность герпетической инфекции (Самсыгина Г.А., 2016). Это обусловлено многообразием и полиморфностью клинических проявлений герпетических инфекций, которых в настоящее время насчитывается около 100 видов и 8 из них патогенны для человека.

Инфицированность ЦМВ достигает 91,6 %, герпесвирусом П типа - 47 %, хламидийной инфекцией до 40 % (Самсыгина Г.А. и соавт)). Широкое распространение данных видов связано с их пожизненным носительством, зачастую, латентным течением и особенностями путей передачи (Демидова С.А. и соавт, Meisel R.L. et al.). Герпесвирусные инфекции объединяет однотипность строения генома, представленного двухспиральной ДНК, и общность свойств: термолабильность, способность к длительной персистенции в эпителиальной, лимфоидной, сосудистой и нервной ткани различных органов, что выражается разнообразной клини-

ческой картиной, неизменность к колебаниям pH среды. По мнению Н.А. Геппе и соавт., проблема герпесвирусных инфекций, в частности, простого герпеса в педиатрии стоит наиболее остро, что связано с малой изученностью эпидемиологии, особенностей иммунопатогенеза, клинических проявлений, терапии и, главное, профилактики обострений ГВИ. Частота встречаемости в настоящее время более 40 %. Самое, пожалуй, неприятное заключается в возросшем количестве рецидивирующих форм в раннем школьном возрасте (6-7 лет).

Внутриутробное инфицирование герпесвирусами является одной из основных причин самопроизвольных абортов, выкидышей, недоношенности, мертворожденности, внутриутробной гипотрофии, развития различных фетопатий, пороков развития мочевыделительной системы, брюшной полости, сердца, поражения ЦНС, тугоухости и глухоты (чаще при врожденной ЦМВ), которые зачастую выявляются значительно позже периода новорожденности, снижение остроты зрения вплоть до слепоты (хориоретиниты, гипоплазия или атрофия зрительного нерва, микрофтальмия и др. В основе ретинопатий недоношенных имеют большое значение сосудистые нарушения, связанные с внутриутробным инфицированием. Частота неонатального герпеса за последние 25 лет возросла в 15 раз. Как показали проведенные нами ранее исследования (Белов В.Г, Молочникова Е.А.), сосудистые изменения головного мозга, брюшной полости имеют решающее значение в развитии патологии головного мозга, печени у детей раннего возраста.

Конечно, при тщательном изучении анамнеза, клинических симптомов можно с определенной долей вероятности предполагать или даже утверждать (при наличии симптомов герпесвирусной инфекции у мамы или/и папы) присутствие той или иной

герпесвирусной инфекции, но без соответствующего лабораторного подтверждения назначение противовирусной терапии будет недостаточно эффективно, поскольку разные типы патогенных вирусов имеют нюансы лечебной тактики. Лабораторное обследование дает возможность определять пролонгированную терапию, обусловленную особенностями течения заболевания. Следовательно, верификация герпетических инфекций, согласно имеющимся клиническим и лабораторным данным, определение тактики ведения больного имеет принципиальное значение для пациента любого возраста.

Литература

1. Белов В. Г. Состояние сосудов органов брюшной полости и почек у детей, инфицированных цитомегаловирусом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Белов Вячеслав Геннадьевич. - М., 2000. - С. 18.
2. Геппе Н. А. Проблемы герпесвирусных инфекций в педиатрической и дерматологической практике / Н. А. Геппе, Н. А. Халдин, Д. В. Кирдяков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008, Приложение «Герпес». - С. 4-9.
3. Демидова С. А. Цитомегаловирусная инфекция человека / С. А. Демидова, Е. Н. Сепянова, В. М. Жданов и др. - М., 1976. – 167 с.
4. Молочникова Е. А. Состояние церебральной гемодинамики у детей раннего возраста с цитомегаловирусной и ассоциированной с ней инфекциями : дисс. ... канд. мед. наук / Молочникова Елена Анатольевна. - М., 2004, С. 157.
5. Орехов К. В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К. В. Орехов. – М., 2002, - 252 с.

6. Самсыгина Г. А. Герпесвирусные инфекции у детей // *Consilium medicum*. – 2016. - № 2. - С. 18-23.

7. Самсыгина Г. А. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях / Г. А. Самсыгина, Т.Н. Буслаева, М.В. Непокульчицкая и др. // *Педиатрия*. – 1996. - № 31. - С. 22-25.

8. Meisel R. L. Fetal cytomegalovirus infections: a case report / Meisel R.L. // *Am. J. Obstet gynecol.* – 1990. - Vol. 162. - P. 663-664.

ГЛАВА 1

Эпидемиология вирусных герпетических инфекций

И.Л. Соловьева

На сегодняшний день внимание специалистов привлечено к герпесвирусным инфекциям, поскольку они являются причиной развития многих соматических и онкологических заболеваний, занимают ведущее место среди причин мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности. При отсутствии лечения летальность у инфицированных новорожденных достигает 60 %, а заболеваемость новорожденных способствует, зачастую, ранней инвалидизации детей.

В Западной части Тихого океана ВПГ страдают 74 % женщин и 73 % мужчин (488 и 521 млн соответственно), в странах Америки 49 % и 39 %, что в целом составляет 312 млн человек, в Европе болеют 69 % женщин (207 млн) и 61 % мужчин (187 млн) (ж. Вестник Ферона, Герпес в цифрах, 2016). Наиболее частая заболеваемость простым герпесом приходится на возраст 2-5 лет, что обусловлено, с одной стороны, семейными контактами и началом посещения детского коллектива и, с другой, - увеличением частоты рецидивирующих форм ПГ, приходящихся на возраст 6-7 лет (Н.А. Геппе, А.А. Халдин, 2008). По данным Н.Н. Воло-

дина, предполагаемая заболеваемость неонатальным герпесом в России регистрируется от 1 на 3000 до 1 до 30 000 родов. В Англии ВПГ наблюдается реже: 1 на 40 000-70 000 новорожденных. В Америке неонатальная герпетическая инфекция регистрируется у 700-1500 живорожденных младенцев (цит. по Н.А. Геппе, 2008). По данным Halwachs-Baumann G., Lanzieri T.M. at all., врожденная ЦМВ встречается около 1 %, в развивающихся странах в 3-4 раза чаще.

В связи с вышеизложенным, весьма актуальным является изучение распространённости вирусов группы герпес у детей. Поэтому нами было проведено эпидемиологическое исследование в возрастном аспекте. Мы определяли вирусные антигены, а также антитела классов М и G к ВПГ 1 и 2-го типов, ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ 6-го типа, хламидиям пневмонии, пситтаци. Проведенный анализ показал, что лишь у небольшой части детей не было выявлено антигенов указанных возбудителей и антител к данным инфекционным агентам. В случаях выявления у детей антигенов либо антител к перечисленным возбудителям мы относили этих детей к различным группам наблюдения в зависимости от их инфицирования. В случае выявления у ребенка лишь одного какого-либо из маркеров возбудителей - его относили к группе с моноинфицированием. При выявлении инфицирования несколькими герпесвирусами детей относили к группе с вирусно-вирусным инфицированием; в случае обнаружения сочетанного инфицирования герпесвирусами и хламидиями – к группе с вирусно-хламидийным инфицированием.

В целом среди обследованных детей лишь 13,6 % в возрасте от 1 года до 17 лет не встречались с указанными возбудителями оппортунистических инфекций. Детей с моноинфицированием выявлено 16,6 %. Чаще всего среди детей наблюдали сочетанное

инфицирование возбудителями вирусно-вирусной этиологии (30,4 %), или вирусно-хламидийной этиологии (39,4 %).

Принципиально важным является распределение инфицирования в зависимости от возраста детей (табл. 1). Так, было показано, что у детей в возрасте 1–2 лет в 1/3 случаев определялся антиген цитомегаловируса, при этом анти-ЦМВ антитела класса М, указывающие на ранние сроки инфицирования обнаруживались всего в 2,6 % случаев ($p < 0,05$ с группой 7-17 лет), Ig G – в 69,6 %. В этом возрасте, по литературным данным, частота инфицированности ЦМВ составляет 57,1 %. Вероятно, такой высокий уровень регистрации антигена ЦМВ в этом возрасте обусловлен передачей вируса преимущественно воздушно-капельным путем, наиболее характерным для этой возрастной группы.

Предположение о том, что заражение ЦМВ происходит преимущественно в первые 2 года жизни, подтверждается тем, что в возрасте 5-6 лет резко снижалось число детей, у которых определялись антигены ЦМВ ($p < 0,05$ с группой 1-2 и 7-17 лет). В школьные годы вирусный антиген регистрировался в 18,7 % случаев; Ig M – в 14,7 %, а Ig G определялись примерно на одном уровне во всех возрастных периодах.

Антиген вируса простого герпеса у детей в возрасте 1-2 лет выявлялся в половине случаев, при этом более чем у 1/3 выявлялись Ig M, свидетельствующие о «свежем» инфицировании и столько же Ig G ($p < 0,05$ с группой 7-17 лет). В возрасте 5-6 лет было отмечено достоверное снижение острофазовых маркеров (IgM), однако нарастала частота обнаружения Ig G (70,4 %), при $p < 0,05$ с группой 1-2 и 7-17 лет. В школьные годы число детей с выявляемыми антигенами ВПГ 1–2-го типа сохранялся на прежнем уровне, как и в предыдущей группе. Частота выявления Ig M возрастала (при $p < 0,05$ с группой 5–6 лет), но все же в меньшей

степени, чем у детей 1–2 лет, а процент обнаружения Ig G достигал наибольших значений – 90,5 % (при $p < 0,05$ с группой 1–2 и 7–17 лет).

Как показали наши исследования, IgG к ВГЧ-6 у детей в возрасте 1–2 лет регистрировался в 79,4 % случаев. В последующем к 5-6 годам было отмечено максимальное обнаружение IgG, практически до 90 %, что, скорее всего, связано с расширением контактов среди детей в организованных коллективах. В дальнейшем, с увеличением возраста, выявляемость в сыворотке крови вирусоспецифических антител снижалась (при $p < 0,05$ с группой 7–17 лет).

Было установлено, что из всех герпесвирусов, маркеры вируса Эпштейна-Барра у детей в возрасте 1–2 лет встречались чаще всего. Регистрировались маркеры активности процесса – IgM в 27,3 % ($p < 0,05$ с группой 5–6 лет и 7–17 лет) и IgG-EA-EBV в 90,1 % случаев ($p < 0,05$ с группой 7–17 лет).

Таблица 1.1

**Возрастная структура выявляемости маркеров возбудителей
семейств Herpesviridae и Chlamydiaceae (%)**

Возраст	ЦМВ			ВПГ 1-2 типа			ВГЧ-6 типа	ВЭБ			Хламидии пневмонии и пситтаци		
	Анти- ген	Ig M	Ig G	Анти- ген	Ig M	Ig G	Ig G	IgG- EA -EBV	IgG-NA - EBV	IgM VCA - EBV	антиген	Ig M	Ig G
Дети 1-2 лет n-58	34, 4	2, 6 **	69, 6	52, 3	38, 8 **	39, 2 **	79, 4	90, 9 **	100	27, 3 **	2, 1	40, 7	90, 4 **
Дети 5-6 лет n-70	3, 6 *, **	5, 4 **	72, 9	43, 2 *	7, 1 *, **	70, 4 *, **	88, 7 **	65, 2 **	95, 7	4, 3 **	28, 6 **	39, 7	77, 6
Дети 7-17 лет n-219	18, 7	14, 7	74, 8	45, 5	11, 9	90, 5	71, 3	58, 6	98, 7	19, 6	9, 76	33, 8	56, 9

Достоверность различий рассчитана по критерию χ^2 :

* – $p < 0, 05$ – разница статистически значима в сравнении с детьми в возрасте 1-2 лет;

** – $p < 0, 05$ – разница статистически значима в сравнении с детьми в возрасте 7-17 лет.

При этом антитела к ядерному антигену определялись в 100 % случаев. Скорее всего, такой высокий уровень определения маркеров ЭБВ обусловлен трансплацентарной передачей от матери, поэтому у детей 1-го года жизни могли выявляться антитела, не только сформированные при первой встрече с возбудителем, но и в том числе материнские антитела. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, указывающих на то, что большинство детей инфицируется ВЭБ в возрасте до 3 лет. Считается, что чаще всего инфицирование не сопровождается какими-либо клиническими симптомами либо протекает под маской ОРЗ. В последующие годы снижалась частота обнаружения IgM ЭБВ до 4,3 % случаев (при $p < 0,05$ с группой 5–6 лет и 7–17 лет) и снижался показатель IgG к раннему поверхностному антигену до 65,2 % ($p < 0,05$ с группой 1–2 лет) у детей в возрасте 5–6 лет. Антитела к ядерному антигену определялись практически в том же процентном соотношении.

У школьников в возрасте 7–17 лет вновь увеличивался процент детей, у которых регистрировался IgM ЭБВ (19,6 % случаев при $p < 0,05$ с группой 5-6 лет). Вероятно, в этом возрасте преобладающую роль в передаче инфекции играет воздушно-капельный путь передачи, что актуально для детей в организованных коллективах. IgG к ядерному антигену определялись в том же процентном соотношении, что и в предыдущих возрастных периодах.

Хламидии в настоящее время являются широко распространенными микроорганизмами. Инфицирование может происходить уже в раннем возрасте. В нашем исследовании показано, что IgM антитела к *S. pneumoniae* и *psittaci* были обнаружены при сероэпидемиологическом исследовании в 40,7 %, что могло отражать закономерный процесс первичного инфицирования у детей

первых лет жизни либо при активации в случае внутриутробного инфицирования. При этом непосредственное обнаружение антигена хламидий составляло всего 2,1 %. Процент обнаружения IgG в этом возрастном периоде был максимальным – 90,4 % и, возможно, в составе антител класса G у части детей могли присутствовать материнские антитела (при $p < 0,05$ с группой 5–6 лет и 7–17 лет).

В возрасте 5–6 лет увеличивался процент детей, у которых определялись антигены хламидий, при этом частота обнаружения IgM сохранялась, а специфические IgG удавалось выявить реже. В школьные годы доля детей, у которых определялись антигены, достоверно уменьшалась по сравнению с 5-6-летними детьми. Также продолжало уменьшаться число детей, у которых определялись IgG.

Кроме того, представляла интерес оценка соотношения числа инфицированных лиц в различных группах наблюдения. Так, среди здоровых детей в первые 6 лет жизни практически половина детей имели маркеры инфекций, в то время как среди школьников процент инфицированных детей увеличивался. Наибольшее число детей, инфицированных каким-либо одним возбудителем, регистрировалось среди здоровых детей первых двух лет жизни, в последующие годы процент детей с моноинфицированием уменьшался. Среди здоровых в возрасте 1-2 лет жизни регистрировалось меньше детей, инфицированных сразу несколькими возбудителями. С возрастом доля лиц, имеющих вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации, заметно увеличивалась даже у здоровых детей.

Среди ЧБД всего 13,6 % лиц не имели маркеров инфицирования в возрасте 1-2 лет, что достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых детей. В последующие возрастные пе-

риоды у ЧБД процент детей, не имеющих инфицирования, также был существенно ниже, чем в группах здоровых детей ($p \leq 0,05$). Моноинфицирование в группе ЧБД в раннем и школьном возрасте регистрировалось примерно с одинаковой частотой и практически не отличалось от здоровых детей. В то же время, в возрасте 5–6 лет в группе ЧБД отмечалось наибольшее количество детей с моноинфицированием (33,3 %), что было достоверно выше, чем в группе здоровых ($p=0,05$). Вирусно-вирусные ассоциации определялись у ЧБД в первые 6 лет жизни у 1/4 части наблюдаемых детей. В школьные годы существенно увеличивалась доля лиц, имеющих сочетанное инфицирование. Так у 43,5 % ЧБД определялось вирусно-вирусное инфицирование и в 45,8 % случаев вирусно-хламидийные ассоциации.

Среди детей с аллергическими заболеваниями всего в 10 % случаев не было выявлено инфицирования в возрасте 1–2 лет, что достоверно отличало их от здоровых детей ($p=0,03$). С возрастом происходило сокращение процента детей, не имеющих маркеров инфицирования, что также отличало их от здоровых ($p=0,03$ и $0,05$). В раннем возрасте у детей данной группы частота обнаружения лиц с моноинфицированием была примерно одинакова при сравнении со здоровыми детьми. В возрасте 5-6 лет уровень моноинфицирования практически оставался прежним.

Ввиду того, что среди здоровых детей уменьшалось число лиц с моноинфицированием, разница становилась достоверно значимой. Среди школьников в 3–4 раза меньше регистрировалось лиц с моноинфицированием, по сравнению с младшими возрастными группами, и было достоверно ниже, чем у здоровых.

У детей с аллергическими заболеваниями вирусно-вирусные ассоциации определялись достаточно часто. В возрасте 1-2 лет они регистрировались в 38,2 % случаев.

Таблица 1.2

**Возрастная структура инфицированности детей
разных групп наблюдения (%)**

Группы наблюдения	У детей данного возраста	Группа здоровых детей, n-62	Группа ЧБД, n-155	Дети с аллергическими заболеваниями, n-179
Дети в возрасте 1–2 лет				
Не имеющие инфицирования	26,5	58,3	13,6*	10,0*
Моноинфицированные	21,7	20,8	13,6	27,5
Вирусно-вирусные ассоциации	21,7	8,3	25,0	18,7
Вирусно-хламидийные ассоциации	30,1	12,5	52,5*	38,2
Дети в возрасте 6–7 лет				
Не имеющие инфицирования	15,6	55,5	3,87*	2,4*
Моноинфицированные	27,5	11,1	32,2*	23,8*
Вирусно-вирусные ассоциации	18,7	33,3	26,4	28,6
Вирусно-хламидийные ассоциации	38,2	0,0	37,7*	45,2*
Дети в возрасте 7–17 лет				
Не имеющие инфицирования	3,9	8,3	1,2*	3,4
Моноинфицированные	9,8	13,4	9,5*	6,8*
Вирусно-вирусные ассоциации	43,6	45,0	43,5	42,4
Вирусно-хламидийные ассоциации	42,6	33,3	45,8	47,4

Достоверность различий рассчитана по критерию χ^2 :

* – $p < 0,05$ – разница статистически значима с группой здоровых детей.

К 5-6 годам частота вирусно-вирусных ассоциаций становилось меньше.

Новое увеличение вирусно-вирусных ассоциаций, обнаруживалось у школьников (42,4 %). Вирусно-хламидийные ассоциации регистрировались у большинства детей данной группы начиная с раннего возраста, и были достоверно выше, чем в группе здоровых ($p=0,05$). В дошкольном и школьном возрасте процент детей с вирусно-хламидийным инфицированием увеличивался до 45,2 и 47,4 %..

Таким образом, у часто болеющих детей и у детей с аллергическими заболеваниями чаще наблюдались микст-инфекции - вирусно-вирусные и вирусно-хламидийные, нарастание инфицированности происходит наиболее в среднем и старшем школьном возрасте преимущественно увеличением IgG, что свидетельствует о подостром или латентном (бессимптомном) течении процесса в этом возрасте.

Литература

1. Соловьева И. Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с измененным преморбидным фоном : дисс. ... д-ра мед. наук / Соловьева Ирина Леонидовна. – Ульяновск-М. – 2006. – С. 72-86.

2. Герпес в цифрах // Вестник Ферона. - 2016. - № 1. - С. 38-39.

3. Геппе Н.А. Проблемы герпесвирусных инфекций в педиатрической и дерматологической практике / Н. А. Геппе, А. А. Халдин, Д. Ф. Кирдаков // Российский журнал кожных и

венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС». – 2008. – № 2. - С. 4-9.

4. Володин Н.Н. Неонатология / Н. Н. Володин // Национальное руководство. - М., 2007.

5. Halwachs-Baumann G. Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis, Therapy. SpringerWien / G. Halwachs-Baumann. – NewYork, 2011. - P. 149.

6. Lanzieri T. M. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries / T. M. Lanzieri, S.C. Dollard, k S.R. Biale, S.D. Grosse. // Int. J. Infect. Dis. 2014 (22). - 44-48.

ГЛАВА 2

Этиология и патогенез герпетических инфекций

А.И. Кусельман

О «простуде» или «лихорадочном герпесе» (ВПГ 1 и II типов) впервые упоминается в трудах римского врача Геродота (Н.В.Каражас, 2007). За 100 лет до н.э., встречаются упоминания о нем в трудах Гиппократ, Авиценны, Парацельса. Впервые ВПГ был выделен в 1912 г. Грютером. Он является ДНК содержащим вирусом размером 120-200 нм и относится к α -герпесвирусам.

Эти вирусы могут вовлекать в инфекционный процесс как различные органы, так и системы, что сопровождается легкими и очень тяжелыми формами заболевания с вовлечением ЦНС.

Показана возможность влияния ГВИ на развитие хромосомных aberrаций и возникновение болезни Дауна (Малкова Е.М. и соавт., 2007)

Герпесвирусы независимо от их вида проникают в ребенка и взрослого через поврежденные слизистые или кожные покровы, передаются воздушно-капельным, контактным и вертикальным путем. При этом повреждение может быть обусловлено предварительной активацией условно-патогенной флоры или другой ин-

теркурентной инфекцией. Вирусная герпетическая инфекция не только проникает в организм человека, но главная его «задача» реплицироваться (размножиться) в клетках хозяина. Для этого, по мнению Н.В. Каражас и соавт. (2012), происходит:

Абсорбция вируса благодаря специфическим рецепторам на клетках хозяина.

Раздевание и разрушение вириона (но не до конца - ДНК вируса сохраняется, проникает в ядро клетки, где происходит транскрипция и репликация ДНК).

Пенетрация в клетку.

Синтез и сборка вирусных частиц в ядре клетки.

Освобождение вирусных частиц.

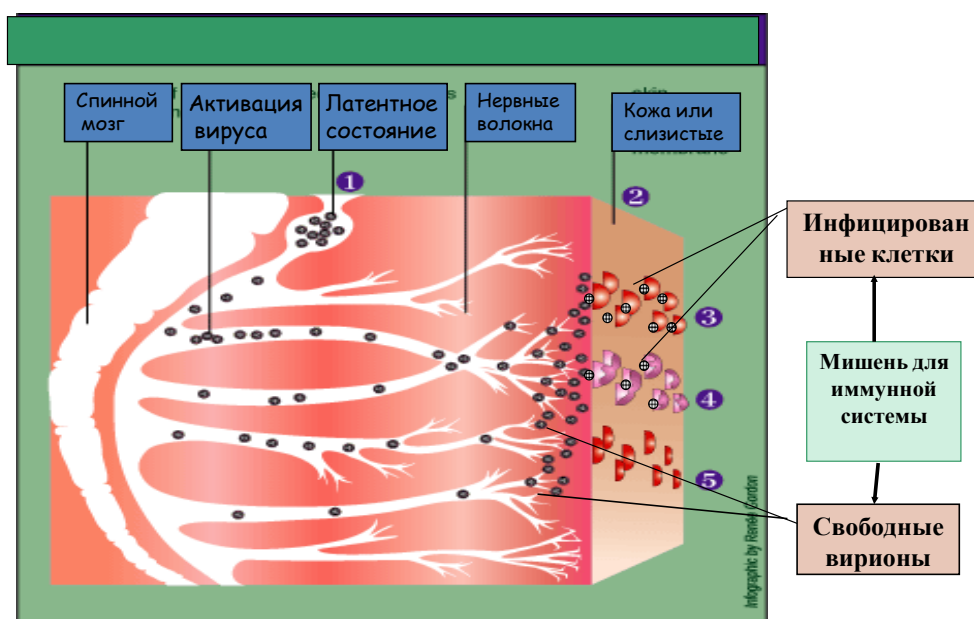


Рис. 2.1. Фазы развития герпесвирусной инфекции

Выделяют 4 фазы патогенеза. Первая фаза сопровождается взаимодействием герпесвирусов с клеткой. Вирус внедряется в клетки эпителия путем пиноцитоза, где происходит его размножение. Вирусная ДНК попадает в ядро, где с помощью клеточ-

ных и вирусных ферментов происходит её депротеинизация, а затем транскрипция и репликация.

Во второй фазе патогенеза вирусные частицы проникают в чувствительные нервные окончания и по центростремительным нервным волокнам в паравертебральные ганглии. В ядрах нейронов происходит репликация вируса, который продолжается около 10 часов с образованием в клетке от 50 до 200 000 вирионов. По эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых оболочек, где проявляется новыми высыпаниями. Может в этой фазе происходить лимфогенная и гематогенная диссеминация патогена.

В третьей фазе, которая может быть спустя 2-4 недели после заражения, в случае адекватного иммунного ответа вирус элиминирует из тканей и органов. Тем не менее, в паравертебральных ганглиях возбудитель сохраняется в течение всей жизни человека, и в стрессовых ситуациях (переохлаждение, нервное перенапряжение, интеркуррентная инфекция и т.п.), сопровождающихся транзиторным иммунодефицитом, вирусная инфекция может рецидивировать.

Четвертая фаза характеризуется реактивацией и размножением ВПГ и его перемещением по нервным волокнам к месту первичного вхождения с рецидивом инфекционного процесса и возможной диссеминацией инфекции (особо остро это проявляется у онкогематологических больных на фоне длительной химиотерапии). Существуют многочисленные исследования о связи менингитов, энцефалитов с герпетической инфекцией (ВПГ-1, Н.В. Скрипченко и соавт.), а в последнее время ВГЧ-6 (Казимирчук, Симонова Е.В. и соавт. 2016; Harberts E. et al. 2011 соавт.; Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., 2016) в слизистой оболочки носа обнаружили ВГЧ-6 у 50 %.

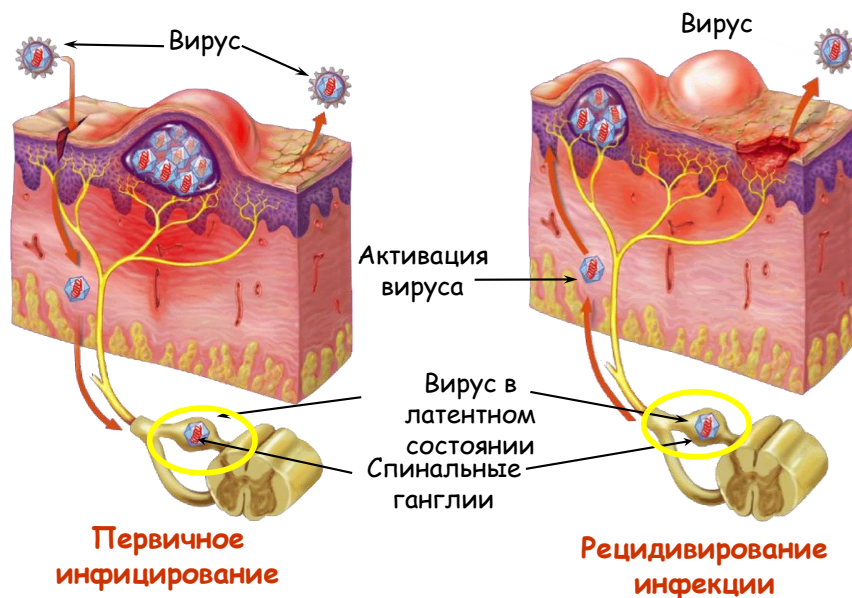


Illustration by FH Netter. ©2001 Icon Learning Systems.

Рис. 2.2. Патогенез герпесвирусной инфекции

Авторами установлено, что глиальные клетки, сопровождающие обонятельный тракт от носовых рецепторов до мозга, чувствительны к этому вирусу и могут служить ему проводником в проникновении в нейроглиальные клетки: олигодендриты, микроглию и астроциты – фагоцитирующие клетки ЦНС (Симонова Е.В. и соавт., 2016). В материале из очагов поражения обнаруживаются зрелые вирионы с дополнительными мембранными слоями, а у больных с нетяжелым течением заболевания выявляются незрелые формы капсиды, нуклеокапсиды.

Как и бактериальные микроорганизмы, которые патогенны с безоболочечными формами, так и вирусы герпеса в процессе формирования латенции при прохождении пути от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия трансформируются в безоболочечные L – и PREP-частицы и в таком виде длительное время персистируют в нервных клетках и неспособны к репликации.

ГЛАВА 3

Особенности иммунного ответа при герпетической инфекции

А.И. Кусельман

Инфицирование всеми типами герпесвирусов, как, впрочем, и другими вирусами, запускает последовательные неспецифические и специфические реакции, которые приводят к формированию достаточно сильного иммунитета. Полноценный специфический противогерпетический иммунный ответ формируется только при контакте иммунной системы с антигенами герпесвирусов. Однако сами по себе вирионы являются слабыми сигналами для иммунной системы. По этой причине первичная ГВИ протекает поначалу с полным превосходством вирусов (Исаков В.А. и соавт., 1999, Кицак В.Я., 2000). Антигены герпесвирусов образуются в результате разрушения вирионов ферментами фагоцитирующих клеток. Герпесвирусы имеют следующие антигены: общие для всех ГВ группоспецифические антигены – gB и gD, типоспецифические, связанные с нуклеокапсидом и липопротеидной оболочкой и галлоспецифические нуклеокапсидные антигены, которые отражают индивидуальные особенности каждого штамма герпесвирусов (Баринский И.Ф., 1982, Исаков В.А. и соавт.). Это обеспечивает специфичность противовирусного иммунитета. Вируснейтрализующие антитела действуют непосред-

венно на возбудитель в тот момент, когда он, разрушив клетку, находится в межклеточном пространстве, и не действуют когда он проникает в клетку. Однако возбудители герпеса и цитомегаллии переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам и таким образом избегают прямого действия циркулирующих антител (Исаков В.А., 1999). Уникальные свойства герпесвирусов - тканевой тропизм, способность к персистенции, высокая мутабельность позволяют не реагировать на иммунологический надзор и вызывать хроническую и латентную инфекцию у человека, а при появлении стрессовых ситуаций –переохлаждение, суперинфекция, снижение иммунного ответа реинфицировать пациента «выходя из укрытия»-из нервных ганглиев, из макрофагов и других иммунокомпетентных клеток. Не исключено, что «органом–хранителем» может быть и главный орган иммунитета – тимус.

Ход любого инфекционно-вирусного иммунного процесса определяют Т-, В-лимфоциты, макрофаги, приток в очаг воспаления полиморфноядерных лейкоцитов. Они (особенно макрофаги) поглощают и разрушают ВПГ (Самгин М.А., Халдин А.А., 2002, Тазулакова Е.Б., Ботвиньева, 2002). Этому также способствуют образование неспецифических альфа, бета и гамма интерферонов. Интерфероны являются ведущими в противовирусном врожденном иммунитете и влияют на особенности течения и исход вирусной инфекции (L. Malmgaard). Система ИФН отличается быстродействием, она опережает специфические реакции. При этом интерфероны составляют «первую линию обороны» против вируса, действующую задолго до того, как иммунные механизмы оказываются полностью мобилизованы.

Такая универсальность системы ИФ послужила основанием для введения интегрального понятия «интерфероновый статус». Все виды ИФ оказывают иммуномодулирующее действие, однако

наиболее выраженным влиянием обладает ИФ- γ . Он является тимусзависимым лимфокином. Считается, что он непосредственно взаимодействует с лимфоцитами, приводя к подавлению их активности и увеличению антителогенеза. Имеются сведения о том, что вирусы могут не только «ускользнуть» от воздействия ИФН, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию (Weber F. Kochs G., Haller O.) Описаны вторичные дефекты в системе интерферона у лиц, страдающих повторными ОРВИ и рецидивами герпесвирусных инфекций (Нестерова И. В. и соавт.). Эти данные определяют целесообразность использования интерферонов в подобных ситуациях.

Различные популяции Т- и В-лимфоцитов могут продуцировать большое количество иммунных медиаторов под влиянием которых происходит как формирование, так и активация защитных сил организма. Следовательно, количественная и качественная недостаточность этих клеток позволяет оценивать степень иммунодефицита (Сухих Г.Г и соавт., 1997, Хахалин Л.А, 1977). При этом, как показали наши исследования, величина снижения содержания Т-хелперов, обусловлена не только тяжестью процесса, но и сочетанием герпетических инфекций (Кусельман А. И., Черданцев. А. П, Соловьева И. Л, 1996). Причем, если при ЦМВИ имеет место стимуляция цитотоксических клеток, то при ВПГ-инфекции чаще наблюдается глубокое угнетение субпопуляций Т-лимфоцитов, прежде всего хелперного их звена.

Следует отметить также наличие снижения высокоаффинных Т-лимфоцитов, что свидетельствовало о нарушении функции клеток, в частности, рецепторного аппарата Т-лимфоцитов, Toll-подобных рецепторов, которые ответственны в определенной степени за распознавание вирусных антигенов на поверхностной мембране клеток. Часто это сочеталось с общим относительно

нормальным их содержанием. Особенностью ВПГ-инфекции является то, что иммунная система реагирует на внеклеточное расположение свободных вирусных частиц или антигенных детерминант, а не на латентные вирусы в нервных ганглиях, макрофагах реакции иммунной системы не наблюдается. Тем не менее, ВПГ инфекция может провоцировать нарушения функционального характера в клетках иммунной системы-макрофагах, Т-лимфоцитах, нарушается бласттрансформация лимфоцитов. Отсюда, по-видимому, и наблюдается клинически вялотекущее состояние при, казалось бы, нормальных показателях (численно) клеточного иммунитета, при котором требуется иммунная терапия для активации функции иммунокомпетентных клеток.

Показательны в этом отношении проведенные исследования состояния функции вилочковой железы, определенные с помощью тимической активности в сыворотке крови (СТА) определения тимикоподобного фактора в моче (уритим) (Айзикович Л.А, 2003). Отмечено постепенное снижение активности СТА, по сравнению с нормой, от группы детей с атопическим дерматитом без ВПГ ко II группе (атопический дерматит с низким титром IgM к ВПГ в III группе (атопический дерматит с высоким титром IgM, Показатели СТА уменьшались в 1,5 – 1,9 - 3,3 р. и составили $2,74 \pm 0,12$; $2,25 \pm 0,1$ и $1,28 \pm 0,21 \log_2$ титра СТА соответственно. Показатели уритима уменьшались 1,5 – 1,9 – 3,6 раза. Показано соответствие изменений функционального состояния вилочковой железы в сторону снижения её активности по мере нарастания титра противовирусных антител IgM в сыворотке крови у детей с глубиной нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Данное обстоятельство подтверждает воздействие герпетической инфекции как на главный орган иммунитета – тимус, так и на клеточные факторы.

ГЛАВА 4

Классификация герпетических инфекций

А.И. Кусельман

В настоящее время получено более 80 представителей семейства ГВ (Савенкова М.С., 2016), но патогенными для человека считается 8 типов, при этом тип ГВ-6 (HHV-6) недавно внесен в список известных человеческих патогенов.

Таблица 4.1

**Клинические формы заболеваний,
вызываемых герпетическими инфекциями,
у детей и взрослых (Ершов Ф.И., 2006)**

Группа	Вирусы	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
альфа	ВПГ–1	Первичный HSV гингивостоматит HSV–энцефалит. Неонатальная HSV-инфекция.	Рецидивирующий Орально-лабиальный герпес.
		Генитальная HSV инфекция.	Рецидивирующий ано-генитальный герпес. HSV-энцефалит.
		Генитально-ректальный герпес.	HSV-эзофагит HSV-гепатит

Группа	Вирусы	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
альфа	ВПГ-2	Неонатальный герпес Менингоэнцефалит. Крестцовый радикулит.	Генитальный герпес. HSV- менингит HSV-энцефалит. Хроническая кожно-слизистая форма (с-м Капоши).
	ВПГ-3	Субклиническая инфекция (ВО, опоясывающий лишай - virus herpes zoster (VHZ))	Постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма (Спид-индикаторный признак)
Бета	ЦМВ (вирус герпеса 5 типа)	Субклиническая инфекция Гетерофильно-негативный мононуклеоз	CMV-ретинит CMV-колит, холангит CMV-пневмония CMV-адреналовая недостат-ть., нарушение функции костного мозга
	ВГЧ – 6	Розеолезная сыпь	Возможен гепатит Возможна интерстиц. пневмония у лиц с иммунодефицитом. Рассеянный склероз
	ВГЧ 7	У детей возможна экзантема	Не идентифицирована
Гамма	ВЭБ (вирус герпеса 4 типа)	Инфекционный мононуклеоз. Саркома мышц. Энцефалит у новорожденных.	EBV-ассоциированный лимфопролиферативный синдром.
	ВГЧ 8	Лимфоидная интерстициальная пневмония у детей	EBV-обусловленная лимфома ЦНС
		Неизвестно	Ассоциация с саркомой Капоши. Лимфома. Болезнь Коссельмана

ГВ классифицируется также по другим признакам (классификация Савенковой М.С., 2016):

- *механизму* поражения: приобретенная-первичная, рецидивирующая (вторичная), врожденная;
- *по форме течения*: латентная, локализованная, распространенная, генерализованная;
- *по локализации* поражений: кожа, слизистые, дыхательные пути, глаза, внутренние органы, нервная система (ЦНС, периферическая нервная система);
- *по тяжести*: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

Мы считаем, необходимым выделять по **механизму** - посттрансфузионную, по форме течения - **генерализованную форму** с поражением нескольких органов и систем и **вирусно-бактериальную** - требующую своевременного включения антибактериальной терапии.

ГЛАВА 5

Клиническая картина герпетических инфекций

А.И. Кусельман

Клиническая картина герпетической инфекции (ВПГ 1 типа обусловлена особенностями проникновения инфекта через входные ворота, его способностью внедряться и сохраняться длительно в нейронах. В зависимости от места проникновения различают поражения кожи, слизистых оболочек, глаз, нервной системы, внутренних органов. Чаще всего происходит поражение кожи и слизистых. Могут быть сочетанные поражения кожи и внутренних органов, нервной системы. Согласно В.Н. Тимченко герпетическая инфекция классифицируется следующим образом:

Приобретенная – манифестная, бессимптомная.

Врожденная – манифестная, бессимптомная.

По локализации поражения – кожи, слизистых оболочек, глаз, половых органов, нервной системы, внутренних органов.

По распространенности - локализованная, распространенная, генерализованная.

По типу – типичные, атипичные - abortивная, отечная, зosteriformная, геморрагическая, язвенно-некротическая, герпетическая экзема Капоши.

По тяжести - легкая, среднетяжелая, тяжелая.

По течению - острая (первичная); хроническая (вторичная).

По характеру - гладкое, негладкое, с осложнениями, с рецидивами, с наслоениями вторичной инфекции, с обострением хронических заболеваний.

Различные клинические формы герпетической инфекции зависят преимущественно от входных ворот и особенностей иммунной системы ребенка. В типичных случаях диагностика герпетической инфекции не сложна так как появляются в месте входных ворот симптомы жжения и зуда и в последующем появление везикулы с прозрачным содержимым. Чаще всего это наблюдается в области каймы губ, носа, ушей и в самых неожиданных местах поскольку контактным путем разносится инфекция в разные части тела, могут заражаться и родители, ухаживающие за больным. При этом наблюдаются симптомы интоксикации, температура. Через несколько дней содержимое везикул мутнеет, они вскрываются, образуются мокнутие и эрозии, которые вскоре покрываются корочками и эпителизируются. Важно не допустить расчесов и инфицирования эрозивных поверхностей.

Как правило, течение процесса благоприятное и разрешается за 10-14 дней. Появление герпетических высыпаний 1 раз в несколько лет или не более 2-х раз в год можно расценивать как благоприятный прогностический признак. По мнению А. Халдина, это легкое течение заболевания. Если обострения возникают 3-4 раза в год это умеренное течение процесса и о тяжелом течении заболевания надо думать при рецидивах более 6 раз в год. (Халдин А.А., 2016).

Конечно, следует учитывать распространенность процесса. И если даже впервые имеет место многочисленные высыпания, явления лихорадки, интоксикации, то отнести данный случай к легкому течению не представляется возможным. Тем более это

невозможно при осложнениях – энцефалитах, менингоэнцефалитах, что не столь редко наблюдаются у детей. Рецидивы, возникающие чаще 1 раз в 3 месяца, свидетельствует о несостоятельности иммунной системы и требуют соответствующего дообследования, в частности, иммунологического, и коррекции лечения.

Вызывают трудности атипичные варианты течения герпетической инфекции. *Абортивная* форма сопровождается возникновением розовых или розово-желтых пятен с нечеткими контурами, небольшим отеком кожи без везикул. Возможно появление ярко-розовых узелков конической формы.

Отечная форма характеризуется выраженным, локализованным отеком подкожной клетчатки, резкой гиперемией и малозаметными или отсутствующими везикулами.

У онкологических и гематологических пациентов может иметь место *язвенно-некротическая форма*, характеризующаяся возникновением на месте везикул язв, увеличивающихся в размерах до 2-х см и более. Они могут сливаться в обширные язвенные поверхности. При присоединении бактериальной инфекции покрываются гнойным содержимым. Эти изменения могут сохраняться достаточно долго, эпителизация и заживление происходит с образованием рубцов. Пациенты нуждаются в расширенном иммунологическом обследовании и исключения СПИД.

Приводим **наши наблюдения заболеваний ВПГ 1** типа различной степени тяжести.

Ребенок М., 10 лет (см. фото 5.1).

Поступил в клинику с жалобами на кашель, незначительные выделения из носа. Из анамнеза заболевания известно, что болен в течение пяти дней. В первые два дня лихорадка была фебрильной, затем субфебрильной, усилился кашель сухой вначале, затем с небольшим количеством мокроты. В первые два дня в области

нижней губы отмечалось жжение, затем появился небольшой пузырек. Направлен в стационар с острым бронхитом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1-й беременности и родов, родился с весом 3200,0. Неонатальный период без особенностей. В психомоторном и физическом развитии не отставал. Болеет редко. Мама отмечает, что высыпание на губах начало появляться около двух лет тому назад, не сопровождается ухудшением самочувствия и достаточно быстро самостоятельно проходит.

Объективно: при поступлении состояние средней тяжести, вяловат, кожные покровы лица бледноваты, в левом нижнем углу нижней губы геморрагическая корочка - проявления вируса простого герпеса, в зеве умеренная гиперемия, налетов, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечный аппарат без особенностей.



*Фото 5.1. Герпетическая инфекция. Лёгкое течение
(фото А.И. Кусельмана)*

Над легкими легочный звук, жестковатое дыхание, единичные сухие хрипы с обеих сторон. Сердце – границы соответствуют возрастной норме, тоны ясные ритмичные. Органы брюшной полости без патологии.

В анализе крови клиническом: эр. - $3,8 \times 10^9$, Нв - 128 г/л, л - $6,9 \times 10^9$, п/я - 3, эоз. - 4, с/я - 51, баз. - 2, мон. - 5, лимф. - 35, СОЭ - 12 мм/час, ОАМ, биохимические показатели не изменены. Течение заболевания было гладкое, и на фоне стандартной терапии был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом *острый простой бронхит (среднетяжелое течение)*. Герпетическая инфекция в связи с легким её течением в выписном эпикризе не указана, тем самым первопричина заболевания упущена. На это указывают ряд авторов. По данным ВОЗ, частота инфицирования герпетических инфекций уступают только гриппу и другим ОРВИ. В США, Европе проводят учет и регистрацию всех ГВИ, в России ведется учет генитального герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза и цитомегаловирусной инфекции (М.С. Савенкова и соавт, 2016).

Ребёнок Х., 5 лет (см. фото 5.2).

Поступил с жалобами на повышенную температуру (свыше 38,3), слюнотечение, отказ от еды, вялость, раздражительность.

Болен 4-е сутки. Посещал детский сад, где контактировал с ребенком, болевшим герпетической инфекцией. Высыпания на губах и слизистой полости рта появились на второй день болезни. В связи с ухудшением состояния госпитализирован в боксовое отделение.

Анамнез жизни – ранний возраст не отягощен, прививки по национальному календарю. До года практически не болел, развивался в физическом и психическом развитии соответственно возрасту.



Фото 5.2. Острая, первичная герпетическая инфекция средней степени тяжести (фото А.И. Кусельмана)

Болеет не часто 2-3 раза в год, но мама указывает на учащение заболеваний в связи с началом посещения детского коллектива. В семье ГВИ никто не страдает.

При осмотре отмечают умеренно выраженные лимфоузлы шейные и подчелюстные, остальные группы не изменены. Во рту несколько энантем с венчиком гиперемии больше слева, умеренное слюнотечение. На слизистой губ, в углах рта типичные герпетические высыпания. Помимо этого, у ребенка эрозивный элемент с венчиком гиперемии под половым членом (контактный путь передачи, см. фото 5.3), у мамы герпетические элементы в области предплечий.

Со стороны легких, сердца, органов брюшной полости особых изменений не отмечено. В анализе крови клиническом выявлено повышение числа моноцитов до 12 %, лимфоцитоз, СОЭ до 15 мм/час. Проведенное исследование ПЦР слюны, крови подтвердило наличие ДНК ВПГ 1, а по ИФА анализу антитела к IgM более 1,3, IgG более 25,0. Все это позволило назначить и провести специфическое лечение «Зовираксом» из расчета 10 мг/кг веса вначале в/в 5 дней, затем per os до 10 дней. Параллельно назначалось введение «Виферона» 250 000 x 2p/сутки 10 дней в свечах, проводилась дезинтоксикационная и местная терапия. Течение заболевания прошло без осложнений, выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по пролонгированной терапии «Вифероном» и применения курса «Иммунорикса».

Таким образом, ребенок перенес «острую, первичную герпетическую инфекцию средней степени тяжести, герпетический стоматит», подтвержденные лабораторно.



Фото 5.3. Герпетические высыпания (фото А.И. Кусельмана)

Ребёнок, 9 месяцев (см. фото 5.4).



Фото 5.4. Острая, первичная, приобретенная, генерализованная герпетическая инфекция, тяжелое течение (фото А.И. Кусельмана)

Острая, первичная, приобретенная, генерализованная герпетическая инфекция, тяжелое течение. Проводился дифференциальный диагноз с ветряной оспой.

Диагноз подтвержден как клинически, так и лабораторно – выявлен с помощью ИФА анализа вирусный ВПГ-1 антиген, а также антитела к IgM и IgG в высоких титрах. Подтверждением этому явилось достаточно хорошая положительная клиническая динамика на применение «Зовиракса» в/венно в дозе 30 мг/кг сутки и циклоферона парентерально. Вторым подтверждением яви-

лось заражение матери герпесвирусной инфекцией в нетипичных местах (на предплечьи) контактно-бытовым путем при уходе за ребенком. Особенно тяжело протекает герпетическая инфекция на фоне иммунодефицитных состояний, обусловленных лимфо-пролиферативными заболеваниями, ВИЧ инфекцией.

Ребенок 2, 5 года (см. фото 5.5).

Ребенок поступил в ОДКБ с герпетической инфекцией на фоне лимфобластного лейкоза.

Анамнез заболевания: Девочка поступила в клинику в тяжелом состоянии, с жалобами мамы на наличие у ребенка высыпаний на коже. Анамнез отягощен острым лимфобластным лейкозом по поводу, которого находится на диспансерном учете в течение года и получает поддерживающую терапию «Меркаптопурином». Заболела остро, когда повысилась температура до фебрильных цифр, появились обильные везикулезные высыпания на коже, которые угасали без образования корочек, и появлялись новые. В течение 2-х недель лечилась на дому, поскольку была диагностирована ветряная оспа. Однако в связи с тем, что высыпания продолжались, корочки не образовывались, а токсикоз нарастал, диагноз ветряной оспы был снят, ребёнок госпитализирован в ОДКБ.

Данные физикального обследования: Состояние ребенка при поступлении расценено как очень тяжелое (см. фото 5.5), что обусловлено токсикозом 3 степени. Высоко лихорадит. На коже обильная везикулёзная сыпь. В зеве гиперемия. Над легкими в нижних отделах укорочение звука и там же ослабленное дыхание, немногочисленные влажные мелкопузырчатые хрипы. Сердце – границы в пределах возрастной нормы. При аускультации нежный систолический шум на верхушке. Печень и селезенка не увеличены.

Данные дополнительных методов обследования: В анализе крови: эр. $4,1 \times 10^{10}$, Нв 134, ЦП 0,9, лейкоц. $3,3 \times 10^9$, п/я 12, с/я 51, лимф. 32, мон. 2, тромб. 106×10^9 , СОЭ 5 мм/ч. Анализ мочи: без особенностей. Коагулограмма без особенностей. Электролиты крови: Na-129 мкмоль/л, калий - 3,7 мкмоль/л. Биохим. анализ крови: креатинин 2,8 мкмоль/л, АЛТ 33 *u/L*, АСТ 56 *u/L*, мочевины 2,7 мкмоль/л, щел. фосфатаза 788 *u/L*. В анализе крови лейкопения, тромбоцитопения, СОЭ - 5 мм/час, что свидетельствует о вирусном генезе процесса и об отсутствии рецидива лимфопролиферативного процесса. В биохимическом анализе умеренная гиперферментемия при нормальном содержании билирубина, что может быть проявлением герпетического гепатита.



*Фото 5.5. Герпетическая инфекция на фоне лимфобластного лейкоза.
Ребенок при поступлении в отделение ОДКБ
(фото А.И. Кусельмана)*



Фото 5.6. Герпетическая инфекция на фоне лимфобластного лейкоза. Состояние при выписке через три недели (фото А.И. Кусельмана)

Анализ крови на ВИЧ отрицательный. Анализ крови на антитела к герпесу I-II типа отрицательный. ПЦР не проводили. Отсутствие антител в остром периоде не является редкостью, поскольку, с одной стороны, они не успевают «нарабатываться» и поэтому необходимо контрольное исследование через 10-12 дней, а во-вторых, у иммунокомпроментированных детей, к которым относится этот ребенок, они могут вырабатываться в минимальных количествах, поэтому целесообразно параллельное исследование крови, слюны на ПЦР.

После проведенного обследования на основании клинической картины и данных анамнеза выставлен **клинический диагноз**: 1-й основной – острая первичная герпетическая инфекция, генерализованная форма, осложнения: герпетический гепатит, острая внебольничная двухсторонняя пневмония, токсикоз

П, ДН-1-2 (в острый период), 2-й основной острый лимфобластный лейкоз, клинико-гематологическая ремиссия.

Проведена катетеризация подключичной вены для использования адекватной инфузионной терапии. Комплексная противовирусная, антибактериальная, дезинтоксикационная терапия дала положительный результат. Через 3 недели от начала госпитализации девочка была выписана в удовлетворительном состоянии (см. фото 5.6, улучшение) с рекомендациями продолжить лечение меркаптопурином и через 2-3 недели госпитализироваться для проведения реиндукции. В катамнезе реиндукция проведена без осложнений. Рецидивов основного заболевания и герпесвирусной инфекции в течение 2-х лет не отмечено.

Таким образом, **особенностями наблюдения** явилось развитие генерализованной формы герпетической инфекции на фоне ремиссии острого лейкоза, проводимой поддерживающей терапии, которая вызывает иммунодефицитное состояние по клеточному типу, что и способствовало генерализации вирусной инфекции. Отсутствие антител к вирусу герпеса свидетельствует о ранней фазе процесса, а также о недостаточном иммунном ответе на имеющуюся антигеномию. В последующем выявлено нарастание титра к Ig G, к Ig M, к вирусу ВПГ - 1 типа.

Герпетиформная экзема Капоши–Юлиусберга рассматривается в настоящее время как одна из форм простого герпеса. Возбудитель этой инфекции является ДНК содержащий ВПГ. При этом выделяется ВПГ 1 и 2 типов. Синдром Капоши вызывается преимущественно ВПГ 1 типа. Большой вклад в изучение герпетической экземы внесли Ф.А. Зверькова и С.Я. Голосовкер, которые еще в 1955 г. впервые в СССР, описали 10 больных с данным дерматозом (цит. по Тамразовой О.Б. и соавт, 2012).

Источником инфекции является больной острым простым герпесом (это, как правило, ближайшие родственники). Пути передачи - воздушно-капельный или контактный.

Инкубационный период составляет 2-7 дней, иногда 10 дней. Отмечается сезонный подъем осенью, зимой, в начале весны. Герпетическая экзема возникает чаще всего у детей, имеющих хронические дерматозы. У 90-95 % детей, страдающих герпетической экземой, имеют в анамнезе атопический дерматит или другие дерматозы (фолликулит, гнойничковые поражения кожи и т.п.). По литературным данным, герпетическая экзема возникает на фоне себоррейного дерматита, хронической экземы, доброкачественной семейной пузырчатки Гужеро Хейли, при термических ожогах, грибковидном микозе, вульгарной пузырчатке. Группу риска составляют дети с ОРВИ и получавшие местную терапию глюкокортикостероидами, а также больные, независимо от возраста, получающие иммуносупрессивную терапию в связи с онкологическим или соматическим заболеванием.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, чаще без продромального периода. Продромальный период длится обычно 1-3 дня и сопровождается сонливостью, вялостью, безучастностью ребенка. В последующем состояние резко ухудшается, тахикардия, появляется высокая лихорадка, может развиваться токсикоз, одышка, приглушенность тонов сердца, иногда присоединяется судорожный синдром, анорексия. Лихорадка может длиться 6-10 дней и сопровождается везикулезными высыпаниями на ранее измененных поверхностях кожи и затем распространяется на другие участки лица, туловища, конечностей. Температура держится на высоких цифрах и плохо корригируется жаропонижающими средствами. Наиболее частая локализация кожа лица – щеки, лоб, заушные

складки, ушные раковины, верхние конечности (см. фото 5.7). Высыпания сопровождаются жжением, болью и соответственно резким беспокойством пациента, бессонницей. На слизистой щек, на небе могут быть высыпания, но они эфемерны и превращаются в эрозии. Это сопровождается обильным слюнотечением. В течение 6-12 часов появляются последовательно папуло-везикулы. Везикулы вначале с серозным содержимым, затем геморрагическим, многие из везикул с серозным содержимым превращаются в пустулы. Высыпания обильные, сгруппированы. В процессе наблюдения полостные элементы вскрываются, эрозии сливаются, образуя участки, лишенные эпидермиса, которые в последующем подсыхают, и формируют коричневые геморрагические корки. Могут образовываться при этом кровоточащие эрозии, глубокие трещины. При неосложненном течении заболевания через 6-10 дней геморрагические корки отпадают. На месте отпавших корок остаются участки умеренно выраженных атрофий кожи.

При герпетическом стоматите высыпания локализуются на слизистой оболочке щек, десен, неба, внутренней поверхности губ, языка. Возникают везикулы, эрозии, десны отечны, образуются эрозивные очаги с фестончатыми краями. Развивается неконтролируемое слюнотечение.

Могут поражаться слизистые глаз, половых органов (см. фото 5.8).

По данным В.П. Адаскевич, (2001 г) в 10-15 % случаев герпетическая экзема Капоши протекает с тяжелым течением, с выраженным токсикозом, септическими проявлениями при наслоении стрепто- и стафилодермии и септического процесса. Летальность достигает 10-50 %. У 10 % детей развиваются менингит, менингоэнцефали, в связи с чем наблюдается напряжение родничка, судорожный синдром, ригидность мышц затылка.



Фото 5.7. Типичные высыпания при герпетической экземе у детей грудного возраста (фото Тамразова О.Б., Мазанкова Л.Н., Корсунская И.М., Павлова Л.А., 2012 г.)



Фото 5.8. Герпетическая экзема у подростка. Офтальмогерпес (фото Тамразова О.Б., Мазанкова Л.Н., Корсунская И.М., Павлова Л.А., 2012 г.)

По данным О.Б. Тамразовой и соавт. (2012), у всех детей наблюдается региональный лимфаденит, у большей половины - гепатоспленомегалия, диаррейный синдром.

Диагноз герпетиформной экземы Капоши выставляется на основании:

- наличия в анамнезе атопического дерматита, нейродермита;
- выявления контакта пациента с больным герпетической инфекцией;
- острого начала заболевания (высокая температура, появление типичных везикулезных или пустулезных высыпаний на лице);
- лабораторного подтверждения (ПЦР, диагностически значимое число копий вируса ВПГ);
- выявления антител к IgM или высоких титров низкоавидных антител к IgG.

Дифференцировать герпетическую экзему приходится с пиодермией, стрепто- и стафилококковой экземой, опоясывающим лишаем, ветряной оспой, простым герпесом. При длительном наличии герпетических высыпаний на слизистой полости рта следует исключать **болезнь Бехчета**, инициатором которой может быть герпетическая инфекция.

ГЛАВА 6

Лечение герпетических инфекций

А.И. Кусельман

Лечение герпетической экземы проводится с учетом общего состояния пациента, распространенности кожных проявлений и степени интоксикации и присоединения бактериальной флоры. Ребенок, независимо от состояния, должен быть госпитализирован, поскольку требуется непрерывное врачебное наблюдение и своевременная коррекция лечения, которое проводится в условиях инфекционного, а лучше инфекционно-боксового отделения. Больной должен быть изолирован от других пациентов, персоналу необходимо соблюдать меры предосторожности. Питание может соответствовать возрасту с исключением детям старшего возраста соленых, пряных, кислых продуктов. При наличии стоматитов - стол № 1, протертые супы, бульоны, иногда требуется зондовое питание. Дезинтоксикационная терапия включает частое питье, внутривенное введение 5-10 % глюкозы, физиологического раствора с 5 % раствором аскорбиновой кислоты и 50-100 мг кокарбоксылазы. При тяжелой интоксикации показаны препараты янтарной кислоты - реамберин, цитофлавин, альбумин, при симптомах ДВС-синдрома свежезамороженная плазма.

Специфическая этиотропная терапия назначается с первых дней госпитализации. Препаратом выбора для лечения в данной

ситуации является «Ацикловир», поскольку он блокирует синтез ДНК вируса и защищает неинфицированные клетки. Препарат не обладает иммуносупрессивным свойством. Период полувыведения из организма около 3-х часов и на 90 % выводится с мочой в неизменном виде. Детям раннего возраста вводят Ацикловир внутривенно в дозе 5-10-15 мг/кг массы в зависимости от тяжести и распространенности процесса каждые 8 часов в течение 5-8 суток, затем до 10 дней продолжают пероральное введение старшим детям из расчета 5 мг/кг. Целесообразно в первые же дни применение противогерпетического иммуноглобулина по 1 дозе 1 раз в 2-3 дня от 3 до 5 инъекций. Вводится препарат внутримышечно. Поскольку герпетическая инфекция практически всегда сопровождается иммуносупрессией в комплексной терапии герпетической экземы показано применение иммуномодулирующих препаратов. В настоящее время широко используются препараты интерферонового ряда, которые, являясь естественными факторами неспецифической защиты и медиаторами иммунитета, обладают широким спектром противовирусного действия. Одним из наиболее эффективных препаратов в детской практике является рекомбинантный интерферон альфа 2 b- виферон. Он обладает антивирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью.

Назначение производится по схеме : по 2 свечи в сутки ежедневно в течение 5-10 дней. Затем прерывистым курсом по 1 свече 2 раза в сутки 3 раза в неделю - 4 недели, далее 2 раза в неделю в течение 2-х месяцев. Детям до 3-х лет назначается Виферон-1 (150 000 МЕ, от 3-х до 7 лет – Виферон-2 (500 000 МЕ) и детям старше 7 лет Виферон-3 (1 000 000 МЕ). В ряде случаев при распространенном процессе требуется использование высокодозного виферона – увеличение дозы в 1,5-2 раза.

Для профилактики бактериальных осложнений часто сопутствующих герпетической экземе целесообразно назначение антибактериальных препаратов (цефтриаксон, амоксиклав, цефтазим, аугментин, макролиды и др.).

При имеющемся синдроме интоксикации назначаются дезинтоксикационная терапия: введение в/венно растворов 5 % глюкозы, физиологического раствора, при необходимости - реамберин, при наличии сердечной недостаточности – сердечные гликозиды, рекомендуется в каплях витамин А и витамины В1, В2, В6, В12, витамин С. При наличии выраженного зуда показано применение антигистаминных препаратов – фенкарол, гифаст (фексофенадин) для детей старше 12 лет, супрастинекс (левоцитеризин дегидохлорид), тавегил, пролонгированные препараты зиртек, цетрин и др.

Наружная терапия герпетической экземы проводится совместно с дерматологом. В начальной стадии заболевания пузырьки и пустулы смазываются 1 % раствором бриллиантового зеленого 2-3 раза в день или метиленового синего, после чего очаги смазываются противовирусными мазями 5 % мазь или крем Ацикловир, 3 % видорабиновый крем, эпиген спрей, мазь «Виферон», 12,5 % крем циклоферона. На массивные геморрагические корки накладывают 4-6-слойную марлевую салфетку с 5 % стрептоцидовым линиментом, метилурациловой мазью, а лучше кремом с солкосерилом, актовегином. При отторжении корок можно использовать крем «Эплан», обладающий защитными, противовоспалительными и восстановительными свойствами и не содержащий антибиотиков и гормонов.

Высыпания на слизистой лечатся противовирусными препаратами, описанными при высыпаниях на коже. Но помимо этого, необходимо обрабатывать полость рта 0,1-0,5 % раствором про-

теолитических ферментов (трипсин, хемотрипсин, панкреатин.), что способствует удалению некротических тканей со слизистой. В репаративном периоде эффективны аппликации масляного раствора витамина А, масло шиповника, облепихи, каротолина, солкосерила.

У детей с сопутствующим офтальмогерпесом показана своевременная консультация окулиста, назначение противовирусных средств 3 % мазь ацикловира, интерферон в глазных каплях до 6-8 раз в день, Офтан ИДУ, керевид, полудан, глазные капли эмоксипина 3раза в сутки. В репаративном периоде используют глазную мазь солкосерила, глазные капли 3 % этадена.

В последнее время рекомендуется применение **герпенксагеля**. Он имеет ряд положительных качеств: предупреждает развитие герпетических высыпаний, повышает местный иммунитет, устраняет зуд, жжение, отек, ускоряет заживление трещин, шрамов. Применение его наиболее эффективно в острый период, но он будет полезен и в другие периоды герпетической инфекции.

ГЛАВА 7

Herpes zoster

А.И. Кусельман

Опоясывающий герпес инфекционное заболевание, вызываемое вирусом ветряной оспы, протекающее с лихорадкой, достаточно выраженным синдромом интоксикации, выраженным болевым симптомом и появлением везикулезных высыпаний, сгруппированных по ходу нервных стволов (В.Н. Тимченко).

Вирусная природа герпеса зостер была известна достаточно давно. Ещё на заре применения вариоляции ветряную и обыкновенную оспы считали одной и той же болезнью. Впервые и ветряная оспа, и герпес зостер были описаны в Италии в 17 столетии, однако именно эти две клинически разные формы одной болезни как раз и считали разными заболеваниями.

Путаницу усугубил в XIX веке известный врач-дерматолог Герб, который успешно доказывал единство обоих видов оспы. Лишь после эпидемии оспы 1868-1874 годов исследователи особенно тщательно подошли к вопросу изучения обеих болезней и разделили оба вида оспы как самостоятельные заболевания. Но значительно позже - только в первой половине XX века - уже на основании изучения вирусов-возбудителей учёные обнаружили, что герпес зостер вызывается тем же вирусом, что и ветряная оспа.

Распространение вируса *Varicella zoster* происходит воздушно-капельным путем или же при непосредственном контакте с содержимым пузырьков сыпи больного. После попадания в организм возбудитель размножается в клетках слизистой верхних дыхательных путей, а потом с кровью и лимфой проникает в кожу, вызывая специфические везикулярные высыпания.

После того, как ребенок переболел ветряной оспой, вирус навсегда остается в его организме, вероятнее всего, в нейронах задних рогов спинного мозга, черепных нервах или ганглиях автономной нервной системы, реже - в клетках нейроглии.

Детально механизмы перехода вируса ветряной оспы в латентное («дремлющее») состояние и выхода из него до сих пор остаются неизученными. Предполагают, что реактивация («пробуждение») возбудителя связана с выходом вирусных частиц из тел нейронов и продвижением вдоль их длинных отростков – аксонов. Достигнув окончания нерва, вирус вызывает инфекцию участка кожи, который им иннервируется.

Именно деструктивные изменения нейронов на сегодняшний день считают основой так называемой «постгерпетической невралгии» – ощущения боли и зуда в пораженных участках, сохраняющиеся в течение длительного времени у больных опоясывающем лишаем.

Возбудитель – вирус 3 типа, относящийся к Альфа герпес вирусам, к вирусу ветряной оспы - опоясывающему герпесу. Для него характерно наличие короткого цикла репродукции и цитопатический эффект в клетках инфицированных культур.

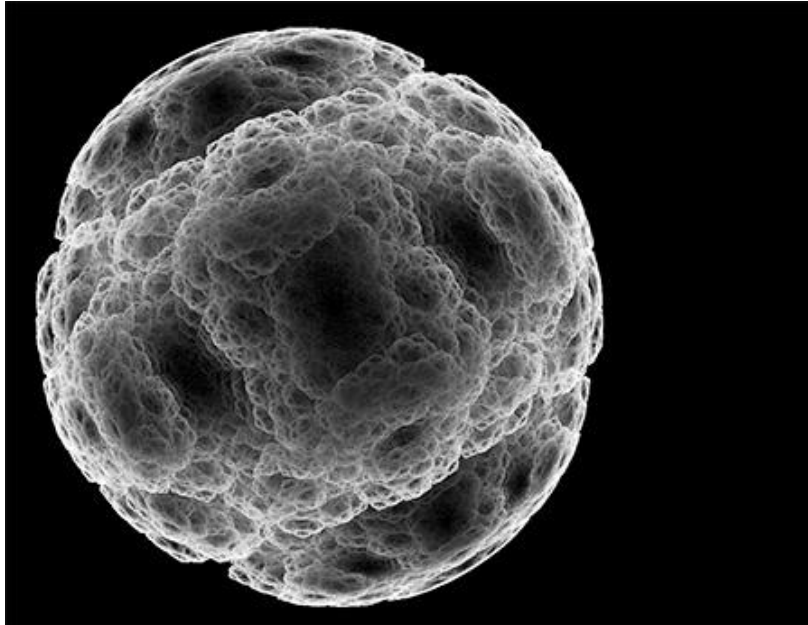


Рис. 7.1. Возбудитель вируса 3 типа

Он способен персистировать в центральной нервной системе. Вирус тесно связан с инфицированными клетками и с трудом из них освобождается. Это способствует и поддерживает латенцию инфекции и периодические рецидивы заболевания. Вирус ветряной оспы дебютирует клиникой ветряной оспы, в организме затем следует латентная фаза с персистенцией вируса преимущественно в нервных ганглиях. При развитии транзиторного иммунодефицита, особенно у лиц пожилого возраста, может произойти реактивация вирусной инфекции с проявлением разнообразных клинических форм, одной из которых является опоясывающий герпес.

Выделяют следующие клинические формы ОГ (Исаков В.А, Архипова Е.И., Исаков Д.В., 2006):

- ганглиокожная (см. фото 7.1);
- типичные высыпания при герпетической инфекции, протекающие по типу «herpes zoster» (см. фото 7.2);
- ушная и глазная;

- гангренозная;
- опоясывающий герпес с поражением вегетативных ганглиев;
- менингоэнцефалитическая;
- диссеминированная.

По тяжести протекания болезни выделяют:

- легкую, гладкое течение;
- среднетяжелую, негладкое течение;
- тяжелую, течение с наслоением вторичной инфекции;
- с обострением хронических заболеваний;
- с рецидивами.

По наблюдению В.А.Исакова и соавт. (2006), средний возраст пациентов был 57,3 г., и среди них был всего 1 до 19 лет.

Инкубационный период может длиться несколько лет, а заболевание проявляется в связи с наслоением другой инфекции или факторов внешней среды, отрицательно сказавшихся на иммунной системе пациента. Период высыпания длится 1-2 недели и сопровождается интоксикацией, везикулезной экзантемой по ходу нервных стволов (лицевого, тройничного), ганглионевритом и достаточно интенсивной жгучей болью.

При поражении шейных, грудных и пояснично-крестцовых ганглиев заболевание начинается остро, порой с лихорадки, симптомов интоксикации, головной боли и, самое неприятное, жгучих болей в местах будущих высыпаний. Через несколько дней – обычно 3-4 суток появляется сыпь – группы тесно расположенных пузырьков величиной от 0,3 до 0,5 см, наполненные серозным (прозрачным) содержимым. Высыпания, как правило, односторонние и локализуются по ходу нервного ствола. Вначале кожа становится гиперемированной, отечной, затем по нарастающей появляются пузырьки с 1-го по 9-й дни.



*Фото 7.2. Ганглиокожная форма опоясывающего герпеса
(фото А.И. Кусельмана)*



*Фото 7.3. Типичные высыпания при рецидиве герпетической инфекции
(фото А.И. Кусельмана)*

Содержимое пузырьков вначале прозрачное, затем мутнеет, после чего подсыхает и образуются корочки. Иногда сыпь отсутствует, тем не менее, неврологическая боль и интоксикация регистрируются. (Каражас Н.В. и соавт, 2012). Боль в это время может носить приступообразный мучительный характер. При своевременной этиологической терапии боли могут купироваться, однако незначительно, пузырьки могут подсыхать, регистрируется регионарный лимфаденит.

При поражении тройничного нерва, гассерова узла высыпания располагаются по ходу ветвей тройничного нерва – на слизистой оболочке глаза, носа, на коже лица. Невралгия тройничного нерва сопровождается интоксикацией, лихорадкой, болевым синдромом. Поражение коленчатого узла сопровождается высыпаниями на ушной раковине и вокруг неё, в наружном слуховом проходе. Может развиваться синдром Ханта – паралич лицевой мускулатуры. При ОГ возможны поражения шейных симпатических узлов, которые часто сопровождаются высыпаниями на коже шеи и волосистой части головы. Боли наблюдаются в месте высыпаний и в зонах паравертебральных точек.

Менингоэнцефалитическая форма встречается редко, но протекает очень тяжело, а летальность достигает 60 %. При этом ганглиокожные симптомы сопровождаются признаками менингоэнцефалита.

В анализах крови ускоренное СОЭ встречается менее, чем у половины больных, умеренный лейкоцитоз в острый период, у 35 % лимфоцитоз, выявлялись мононуклеары, содержание сегментоядерных, палочкоядерных не увеличивалось.

У детей в раннем неонатальном периоде опоясывающий герпес наблюдается 1: 3500 детей. В анамнезе у матерей зачастую перенесенный герпес в 3-м триместре. Пути передачи вируса –

плацентарный, маточный, заражение через слизистые родовых путей во время родов. Могут появляться высыпания пузырьков на кожных покровах и слизистых (и здесь важен антенатальный анамнез - наличие герпесной инфекции у матери в анамнезе и, в частности, во время беременности: не переносила ли сама герпес зостер, либо кто-то из ближайшего окружения. Часто у новорожденных поражаются конъюнктивы. Течение процесса довольно тяжелое, часто развивается вирусный энцефалит. Особенно неблагоприятный прогноз у недоношенных детей, у которых, по литературным данным, летальный исход достигает 70 %.

У детей раннего возраста ОГ развивается редко – это дети с со значимыми транзиторными или первичными ИДС, ВИЧ инфицированные дети. У них, в отличие от старших детей и взрослых, редко наблюдаются невралгии, болевой синдром редко сохраняется после исчезновения сыпи.

Из диагностических критериев данного заболевания наиболее значимы (см. фото 7.3):

- наличие в анамнезе ветряной оспы;
- наличие сгруппированных везикулезных высыпаний по ходу нервных стволов;
- выраженный болевой синдром в месте высыпаний и по ходу нервных окончаний;
- помимо этого могут быть синдром интоксикации и лихорадка как проявления инфекционного процесса.

Дифференцировать приходится с энтеровирусной инфекцией, сопровождающейся миалгией, простым герпесом, рожей, экземой Капоши, генерализованной формой ветряной оспы.

Диагноз выставляется на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований:

- выделение вируса в культуре клеток;

- иммуноферментный анализ на наличие антитела к IgG и IgM;
- непрямая иммунофлюоресцентная реакция;
- дот-гибридизация;
- полимеразная цепная реакция.



Фото 7.4. Опоясывающий герпес (фото: www.medmoon.ru/rebenon)

Наиболее доказательна ПЦР-реакция, дающая информацию о наличии диагностически значимой репликации вируса и иммуноферментный анализ, подтверждающий наличие иммуноглобулинов М или G к протеину gE вируса *varicella zoster* в сыворотке крови больного, свидетельствующих об остром заболевании. Выявление IgG свидетельствует о носительстве вирусной инфекции. Однако высокие титры антител, либо 4-5 кратное их увеличение в динамике наблюдения может свидетельствовать о реактивации процесса, требующего активного лечения. Поскольку ОГ зачастую сочетается с другими герпетическими инфекциями целесообразно проведение исследования на ВПГ, ЦМВ инфекции.

Лечение опоясывающего герпеса

А.И. Кусельман

Лечение ОГ представляет собой сложную задачу как минимум по четырем причинам:

1. В связи с возможностью присоединения вторичной инфекции и своевременным назначением антибиотиков.
2. В связи с тяжелой невралгией, сопровождающей ОГ.
3. В связи с подбором адекватной противовирусной терапии.
4. В связи со своевременным введением в комплекс лечения иммунной терапии, поскольку вирусная инфекция нарушает клеточный иммунитет, цитокиновый обмен, интерфероновый и другие виды взаимодействия иммунных структур.

Основным направлением лечения ОГ является вполне достижимое снижение репликативной активности вирусной инфекции и лечение невралгических осложнений, порой, мучительно отягощающих течение заболевания и влияющих на качество жизни как во время самого заболевания, так и в последующем.

Что же выбрать из предлагаемого массива лекарственных препаратов? В последнее время приходится убеждаться в недостаточной эффективности «пионеров» противовирусной (противогерпетической) терапии ацикловира, зовиракса, несмотря на то, что

они влияют на уровне синтеза вирусной ДНК и сборки вирусных частиц, тормозя их репродукцию.

Таблица 8.1

**Средства терапии и профилактики
герпесвирусных инфекций (В.А. Исаков, 2006)**

I. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
А. Аналоги нуклеозидов, пирофосфатов и другие препараты	Б. Ингибиторы с другим механизмом действия
Ацикловир (зовиракс, виролекс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир, валганцикловир*, видарабин, цитарабин, фомивирсен*, фоскарнет, рибавирин, идоксиуридин, трифтортимидин*, трифуридин*, цидофовир*, лобукавир*, соривудин*, бривудин*	Аллокин-альфа, аллоферон, алпизарин, бонафтон, оксолин, ридоксол, флореналь, теброфен, флакозид, хелепин, тромантадин, дезоксирибонуклеаза, полирем, панавир, пандавир (Болгария), эпиген (Испания), виусид (Испания)
II. СРЕДСТВА ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И ИНТЕРФЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	
А. Специфические гамма- и иммуноглобулины	Б. Интерфероны и их индукторы
Человеческий иммуноглобулин, цитотект (ФРГ), интраглобин (ФРГ), пентаглобин (ФРГ), везикбулин (Болгария),	человеческий лейкоцитарный интерферон, амиксин, изопринозин, ликолипид, виферон, лейкинферон, ридостин, камедон, неовир, циклоферон, реаферон, реаферон-ЕС-липид, риальдерон, роферон-А (Швейцария), полиоксидоний, витамедин-М, веллферон (Великобритания), кагоцел
III. ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ	
(а) Живые; (б) инактивированные («Витагерпавак»); (в) рекомбинантные	

Наступила эпоха антигерпетических препаратов второго поколения, к которым относятся препараты из группы аномальных нуклеозидов – валацикловир, ганцикловир, фамцикловир, пенцикловир (Романцов М.Г. и соавт).

В многочисленных рандомизированных исследованиях показана эффективность ацикловира (зовиракса) и аномальных нуклеозидов. В последнее время в связи с распространенным применением ацикловира и развитием, порой, резистентности к нему эффективность его снизилась. К сожалению, у него низкая биодоступность – 15-20 %, что требует более частого его приема, а это снижает приверженность больных к терапии, особенно в педиатрии. У 57 % пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом, ОГ чаще, в процессе лечения развивается резистентность, или он изначально не оказывает должного лечебного эффекта. В этой ситуации следует применить более новый и эффективный препарат – валтрекс или фамцикловир (пенцикловир).

Валтрекс по клинической эффективности в лечении и профилактике рецидивирующих герпетических инфекций на 25-40 % превосходит ацикловир. Фамвир (фамцикловир) по клинической эффективности близок к валтрексу однако в 75-100 раз активнее валацикловира. Фамвир трансформируется в организме в активное противовирусное соединение пенцикловир, эффективнее в отношении герпесвирусов. Он достигает инфицированных герпесом клеток, где превращается в трифосфат под действием тимидинкиназы. Биодоступность фамцикловира составляет 77 %, у валацикловира 57 %, а у ацикловира - 22 %. При развитии резистентности возможно применение других противовирусных препаратов – ганцикловир, фоскарнет, цидовира, а местно – трифлуридина.

Целесообразно использование на очаги поражения противовирусных препаратов – 3 % крема фоскарнета, 1 % мази тромонтадина, для лечения герпетических поражений кожи рекомендуется использование 15 % раствора циклоферона или 5 % линимента циклоферона, которые наносятся на пораженную поверхность до 2-3 раз в сутки не менее 5-7 дней.

По данным Ю.Н. Кузнецовой (2006), отечественный препарат Панавир является растительным биологически активным полисахаридом, относящимся к классу гексозных гликозидов. Применение его в комплексном системном и местном лечении наружно (панавир-гель) способствует сокращению продолжительности текущего эпизода болезни и более быстрому и безболезненному заживлению герпетических поражений кожи и слизистых оболочек (при высыпании на слизистых рта или гениталий), улучшая качество жизни пациентов.

Местная терапия 5 % линиментом циклоферона сопровождалась достоверным укорочением лихорадочного периода и общеинфекционного синдрома, а также более коротким периодом везикуляции и эпителизации (по сравнению с базовой терапией). Реже развивались осложнения в виде эрозий и мокнутий, наслоения вторичной бактериальной флоры. Это обусловлено противовирусным и противовоспалительным действием циклоферона, что связано с механизмом действия циклоферона. Он способствует выработке клетками продуцентами – Т-лимфоцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, фибробластами и эпителиальными клетками эндогенного интерферона. В зависимости от типа инфекции имеет место активация того или иного звена иммунитета. Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях. Он преодолевает гематоэнцефалитический барьер. У больных, использовавших линимент циклоферона, реже возникали невралгии.

Однако одной противовирусной терапии недостаточно поскольку больного беспокоят порой жгучие боли в месте высыпаний и по ходу нервных стволов. В связи с этим необходимо назначение препаратов, снимающих это болезненное состояние. К ним относятся препараты группы карбамазепина.

Карбамазепин оказывает анальгезирующее действие при невралгиях тройничного нерва (что особенно актуально при лицевой форме ОГ). Предполагают, что в основе этой особенности действия противосудорожных препаратов лежит общность некоторых патогенетических механизмов тригеминальной невралгии и эпилепсии. Назначают К. начиная с 0,1 г 2 р/день, затем по необходимости увеличивают до 0,6-0,8-1,0 г в день в 2-3 приема.

В последующем будут полезны габагамма или габапентин в течение месяца. В начале в 1-й день 300 мг на ночь, во 2-й 300 мг днем и на ночь с 3-го дня по 300 мг 3 р/в сутки. Их терапевтический эффект обусловлен ГАМК-эргическим влиянием, снижением нейрональной возбудимости. Они обладают актиноцептивными свойствами, снижая передачу импульсов в задних рогах спинного мозга. При правильной дозе побочные эффекты - головокружение, слабость, головная боль, тремор - минимальны или отсутствуют.

Снижают болевые проявления анальгетики ненаркотического действия – напроксен, ибупрофен, кеторол в инъекциях, кеторолак, кетопрофен. Существенно уменьшает боль крем «Эплан», обладающий бактерицидным, противовоспалительным и обезболивающим действием. Он не содержит гормональных и антибиотических средств (ЗАО «Оберон», Москва). В период угасания сыпи следует использовать аппликации масляных растворов: масло шиповника, кароталина, мази и желе солкосерила, мази метилурацила. При длительно незаживающих эрозиях, когда на-

слаивается бактериальная флора можно использовать мазь «Банеоцин», содержащую 250 мг бацитроцина, 5000 мг неомидина и ланолин.

Помимо этого, отмечаются выраженные нарушения иммунного статуса. Как показано нашими исследованиями, страдает преимущественно клеточное звено иммунитета, его функциональное состояние, снижается активность Т-клеток, Т-регуляторный индекс, снижается величина интерферонов. В связи с этим необходима иммунная терапия. Показано применение дезоксирибонуклеата натрия (Деринат) по 8 мг 1 раз в 3 дня на курс три инъекции, применение виферона, являющегося донатором интерферона альфа 2b, применение которого возможно с периода новорожденности. Препарат следует применять в течение 10 дней *per rectum* в дозе соответствующей возрасту - 150 000, 250 000, 500 000 2 раза в сутки, затем через день до месяца и через 2 дня на третий еще 1,5 мес.

В тяжелых случаях используется высокодозный виферон – в 1,5-2 раза выше возрастной дозы в первые 10 дней, затем необходимо продолжить по выше приведенной схеме. Для лечения и профилактики рецидивов целесообразно применение 12,5 % (125 мг/мл) циклоферона в инъекциях по схеме, приведенной в инструкции к препарату. Он является индуктором эндогенного интерферона вырабатываемого Т-клетками, В-лимфоцитами, эпителиальными клетками и макрофагами.

Антибиотикотерапия используется при появлении бактериальных осложнений или для их профилактики при тяжелых формах. Применяются цефалоспорины 3-4 поколения, карбопенемы, фторхинолоны, по показаниям противогрибковые препараты. При генерализованных формах показано применение кортикостероидных препаратов 1-3 мг/ кг 3-5 дней.

Таким образом, протокол лечения представляет собой комплекс лечебных препаратов состоящих из противовирусных, интерфероновых, антибактериальных средств. По показаниям болеутоляющих, а также местных лекарственных средств.

Рецептура лечебного питания при герпесе.

Было обнаружено интересное явление – продукты, содержащие аминокислоту аргинин, по-видимому, подпитывают вирус герпеса, включение же в рацион питания продуктов, содержащих аминокислоту лизин, блокирует действие аргинина. Сохраняя высокий уровень лизина по сравнению с аргинином в организме, можно держать герпес под контролем. Необходимо для этого потреблять до 3000 мг лизина в несколько приемов в день.

Продукты, богатые лизином:

- курица (85 г.) - 1800 мг лизина;
- бифштекс (110,0) - 1640;
- камбала (85,0) - 1500;
- креветки (85,0) – 1500;
- домашний сыр (110,0) – 1200;
- натуральный йогурт (1 чашка) – 706;
- обезжиренное молоко (1 чашка) – 663.

Поскольку чеснок насыщен полиоксидантами, фитонцидами, обладающими противовирусными свойствами, селеном, его следует использовать по 2 – 3 зубчика в день, порезав на кусочки.

1 раз в день чашку йогурта с живыми культурами – *Lactobacillus*, *Bifidus*, *Streptococcus*, *Acidophilus*. Можно использовать лакричник, снимающий боль, воспаление, ускоряющий заживление за счет содержащейся в нем глицирризиновой кислоты. Нарезается мелко и прикладывается на проблемные места.

Исключаются из меню: шоколад, орехи, семена и желатин или продукты на желатине, бобовые, поскольку они богаты аргинином («Еда на здоровье», 2009).

Эпштейна-Барра вирусная инфекция

А.И. Кусельман

Вирус ВЭБ-инфекции впервые был обнаружен Эпштейном (Эбстайном) и его коллегами в 1964 г. при электронно-микроскопическом исследовании клеток лимфомы Беркитта. Известно, что инфекция вируса Эпштейна-Барра преимущественно болезнь молодого возраста, для которой свойственна вариабельность и полиморфизм клинических симптомов, создающих, порой, сложности при диагностике заболевания. У детей часты бессимптомные и атипичные формы болезни.

Впервые заболевание было описано в 1884 г. Российским педиатром Н.Ф. Филатовым, когда было отмечено «идиопатическое воспаление шейных желез». В 1889 г. Пфейффер описал заболевание как «железистая лихорадка». Американские ученые Т.Sprunte и F.Evans в 1920 г. предложили термин «инфекционный мононуклеоз», а 1964 г. после открытия возбудителя появилось новое название « инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барра.

Вирус ВЭБ-инфекции впервые был обнаружен Эпштейном (Эпстайном) и его коллегами в 1964 г. при электронно-микроскопическом исследовании клеток лимфомы Беркитта. По своим свойствам вирус мало отличается от других представителей семейства вирусов герпеса, но его особенность обусловлена

способностью вызывать не цитолиз пораженных клеток, а размножение инфицированных В-лимфоцитов, при этом геном ВЭБ обнаруживается и в Т-лимфоцитах. Эта одна из причин того, что инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барра рецидивируют в основном у больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Это могут быть ВИЧ-инфекция и другие бактериальные затяжные инфекции (та же стафилококковая или стрептококковая инфекции), иммунодефицитные состояния у онкологических больных. Учитывая, что большинство частоболеющих детей имеют транзиторные вторичные иммунодефицитные состояния и они, порой, являются носителями ВЭБ-инфекции, её распространение за счет высокой контагиозности, особенно в детских коллективах, может иметь реальное влияние на здоровье детского населения.

По данным литературы, дети чаще болеют в зимне-весенний период, преимущественно страдают дети дошкольного и школьного возраста. При этом у дошкольников заболевание, порой, протекает по типу средней степени тяжести ОРЗ с нечасто выявляемым поражением миндалин и нечетко выраженным на них налетом. Это приводит к недостаточному лечению и персистенции вируса в коллективе и заражению вновь прибывших детей. Имеется связь между частотой рождения детей с пороками развития ЦНС и других органов и инфекционным мононуклеозом. У пациентов с выраженной иммунной недостаточностью зачастую развиваются генерализованные формы ВЭБ-инфекции с развитием поражений центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты, мозжечковой атаксии, полирадикулоневрита).

Также могут развиваться миокардиты, гломерулонефриты, пульмониты. Об этом писал ещё Jensen M.M. (1967) в большом обзоре, посвященном влиянию вирусных инфекций на развитие

различной патологии органов и систем. Генерализованные формы нередко заканчиваются, порой, летальным исходом.

Согласно теории Г. Миллера, первоначальная инфекция вирусом представляет 6 последовательных фаз:

- имплантация;
- орофарингеальная репликация;
- местная иммортализация лимфоцитов;
- развитие противоопухолевого иммунитета;
- вирусная резистентность и репликация инфекции.

Специфическое связывание вируса с мембраной клетки происходит посредством рецептора CD-21. Данный гликопротеид является также рецептором к C3d – компоненту комплемента, что может при его активации способствовать запуску системы свертывания.

По своим свойствам геном вируса представлен двойной спиралью ДНК, в которой закодировано 30 полипептидов, молекулярная масса $101 \cdot 10^6$ дальтон, капсид имеет форму икосаэдра. (Н.В. Каражас и соавт, 2007).

ВЭБ-антропонозное инфекционное заболевание

Источником инфекции является больной ребенок или носитель. И неслучайно «домашний» ребенок, попадая в детский коллектив, инфицируясь, начинает часто болеть ОРЗ - диагностируются фарингиты, ангины, появляется увеличение лимфоузлов.

Пути передачи ВЭБ, как впрочем, и других герпетических инфекций, являются воздушно-капельный, контактный, половой. Факторами передачи вируса могут быть слюна, моча, кровь, сперма, вагинальный секрет, донорские органы и ткани. Восприимчивость как детского, так и взрослого населения высокая. Роль ВЭБ-инфекции доказана в развитии лимфомы Беркитта, назофа-

рингеальной карциномы и инфекционного мононуклеоза, который описан в 1895 выдающимся педиатром Н.Ф. Филатовым.

С 1990 г. в России введен обязательный учет заболеваемости инфекционным мононуклеозом. При этом следует различать ИМ и мононуклеозоподобный синдром, который может развиваться на фоне цитомегаловирусной инфекции или инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6 типа. Важно иметь в виду, что инфекционный мононуклеоз в большом числе случаев протекает инанпаратно и врачи выставляет диагноз ОРВИ или банальной ангины.

Критерии диагностики инфекционного мононуклеоза.

Клинические:

1. Температура субфебрильная, реже фебрильная.
2. Симптомы интоксикации.
3. Затруднение носового дыхания.
4. Увеличение шейных, заднечелюстных лимфоузлов от 1,0 до 2 см, что приходится дифференцировать с ЛГМ.
5. Острый тонзиллит с отеком и пленчатыми налетами.
6. Нередко определяется аденоидит.
7. Гепатоспленомегалия, обычно быстро исчезает.
8. Экзантема в виде необильной полиморфной сыпи, иногда имеет геморрагический, петехиальный характер.

Параклинические (по анализу крови):

9. Лимфоцитоз.
10. Моноцитоз.
11. Характерно появление атипичных мононуклеаров.
12. СОЭ ускоренно умеренно.
13. Показатели красной крови и тромбоцитов, как правило, не изменены.

1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11 симптомы наиболее патогномоничны.

Абсолютными доказательствами являются:

- Определение в диагностически значимом титре количества ДНК копий вируса Эпштейна-Барра, выявляемых с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) (более 500 копий на мл) из слюны, мочи, крови (чаще выявляется ДНК ВЭБ из слюны, соскоба слизистой полости рта).

- Определение с помощью иммуноферментного анализа специфических IgM и IgG. При этом следует помнить, что выявление диагностически значимых титров IgM свидетельствует об остром процессе или обострении хронической ВЭБ инфекции. А высокие титры IgG обозначают хроническое, персистирующее течение процесса, которое тоже требует лечения, но отличающееся от острого заболевания.

Если методом ПЦР можно исследовать все биологические среды организма - слюна, моча, спинномозговая жидкость, кровь, то ИФА преимущественно кровь. Установлено, что наибольшую значимость для серодиагностики ВЭБ инфекции имеет определение антител к определенным вирусным белкам раннему антигену (early antigen), нуклеарному ядерному антигену (NA-1) и вирусному капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр. Ранние антигены ВЭБИ экспрессируются на первых стадиях вирусной репликации в клетках до начала синтеза вирусной ДНК. NA-1 участвует в образовании нуклеопротеинового комплекса, включающего двуспиральную вирусную ДНК, а вирусный капсидный антиген (VCA) формирует оболочку капсида ВЭБИ. По скорости получения результата ПЦР имеет явные преимущества. Опираясь в диагностике следует на проведение обоих методов, поскольку ПЦР метод имеет существенную погрешность, особенно при малом количестве копий в 1 мл. Трактовка результатов лабораторной диагностики ВЭБИ.

Таблица 9.1.

**Лабораторная диагностика вируса Эпштейна-Барра
инфекции (Н.В. Каражас и соавт., 2007 г.)**

Стадии болезни	Антитела ЕА IgG к раннему антигену	Анти ЕВНА IgG к ядер- ному антигену	Анти VCA (капсид- ные) IgM	ПЦР
Острая стадия	+	-	+ или +/-	+++
Стадия реконвалесценции	+/-	+/-	или +/-	
Хроническая персистирующая инфекция	-	+	-или +	++
Хроническая инфекция, реактивация	+	+	+или++	+++
Латентная инфекция		+	-или+	+
Постинфекционный период	Ранний +	++	+	+
Здоровое носительство		+	-или +/-	-

Как следует из таблицы, для получения достоверных результатов необходимо проведение иммуноферментного метода исследования для определения антител к иммуноглобулинам М и G к ВЭБ инфекции, так и определение ДНК ВЭБ с помощью ПЦР реакции, что характеризует степень вирусемии.

Приводим наши клинические наблюдения ВЭБ-инфекции:

Девочка, 7 лет (см. фото 9.1) поступила в тяжелом состоянии в реанимационное отделение с жалобами на повышенную температуру до 38,2, единичную мелкоточечную геморрагическую сыпь и наличие единичных мелких экхимозов на верхних и нижних конечностях и больших размеров с неправильными контурами кровоизлияние на левой ягодице.

Из анамнеза болезни известно, что больна с 12.04., когда повысилась температура и появились боли в горле. Участковым педиатром диагностирована острая ангина и назначено лечение цефазолином, флемоксином. Однако девочка продолжала лихорадить, и в связи с появлением судорожного синдрома и геморрагий переведена в реанимационное отделение. Судорожный синдром был купирован в первые сутки, состояние ребенка сохранялось тяжелым за счет интоксикации, наличия некротической ангины, увеличения печени до 3,5 см, селезенки до 2,0 см; лимфоузлы были увеличены - заднечелюстные до 1,5 см, тестоватые, малоподвижные, боковые шейные (больше слева) - до 0,5-0,6 см.

Выраженный экхимоз на ягодице, единичные до 1,0-1,5 см, экхимозы на предплечьях и бедрах.

Геморрагические проявления сохранялись все время пребывания в реанимации, что было связано с низким содержанием тромбоцитов периферической крови и повышенной длительностью свертываемости крови: эр. – $3,01 \times 10^9$, Нв – 85 г/л, лейкоциты $6,9 \times 10^8$, юные – 1, п/я – 4, с/я – 35, эоз. – 1, лимф. – 37, мон. – 2, **атипичные мононуклеары 20 %**, **тромбоциты – $6,0 \times 10^9$** , свертываемость крови нач. - **4'40"** **конец 5'10"**, СОЭ – 25 мм час. Учитывая особенности клиники и лабораторных данных необходимо было провести дифференциальный диагноз с лимфопролиферативным заболеванием.



Фото 9.1. Выраженный экхимоз на ягодице при инфекционном мононуклеозе тяжелого течения (фото А.И. Кусельмана)

Проведенное, по назначению гематолога, исследование костного мозга из подвздошной кости с двух сторон позволило исключить данное состояние, поскольку бластных клеток было - 1, 2 %, костный мозг клеточный, полиморфный по составу, умеренная гипоплазия белого ростка, мало зрелых нейтрофилов, умеренный моноцитоз, умеренная гиперплазия красного ростка, эритропоз по нормобластическому типу с задержкой созревания, Нв на полихроматофильных формах. Отмечалась выраженная гиперплазия мегакариоцитов которые были функционально незрелые с единичной отшнуровкой тромбоцитов. Последующие исследования анализа крови (9-й день болезни): Нв - 85 г/л, эр. - $4,07 \times 10^9$, Л - 6,9, баз. - 1, эоз. - 1, лимф. - 51, мон. - 8, тромб. - $121,0 \times 10^9$, СОЭ - 15 мм/час. На 13-й день болезни - Нв 139 г/

эр. – $4,56 \times 10^{12}$, атипичных мононуклеаров – 2 %, тромб. – 208×10^9 .

УЗИ органов брюшной полости (5-й день болезни):

- печень по краю реберной дуги, структура её однородна;
- желчный пузырь изогнут, содержимое его гомогенно;
- поджелудочная железа: головка – 18 мм, тело – 10 мм, хвост – 17 мм, эхогенность повышена, паренхима однородная;
- селезенка – 133x45, увеличена, у нижнего полюса следы жидкости до 0,5 мл;
- почки типично расположены, левая почка 87x34 мм, паренхима – 16 мм, структура паренхимы сохранена, ЧЛС не расширена, правая почка 84x33 мм, паренхима 15 мм, структура паренхимы сохранена, ЧЛС не расширена;
- мезентериальные лимфоузлы до 6 мм, в виде пакета, типичной формы и структуры.

Отмечалось умеренное увеличение печени и селезенки (*см. фото 9.2*). В биохимическом исследовании крови в острый период отмечено: общий билирубин - 4,1 мкм/л, Д-билирубин – 0,9 мкм/л, АЛТ – 48 у/л., АСТ – 60,1 у/л, альбумин – 35,7 г/л, общий белок – 65 г/л, К, Na, Са, креатинин, мочевины не превышали нормальных значений.

Таким образом, уже на раннем этапе лечения в стационаре был поставлен диагноз инфекционного мононуклеоза тяжелого течения, протекающего с некротической ангиной, с умеренно выраженным гепатолиенальным синдромом, умеренным цитолизом и не обычным тромбоцитопеническим синдромом влажной формы.

Подтверждением этому было наличие некротической ангины, температурной реакции, лимфаденопатии (лимфоузлы периферические и мезентериальные), увеличения печени и селезенки, главное, наличие атипичных мононуклеаров.



Фото 9.2. Умеренное увеличение печени и селезенки при инфекционном мононуклеозе тяжелого течения (фото А.И. Кусельмана)

Подтверждением этому явилось также выявление ДНК ВЭБ инфекции, по данным ПЦР - 424000 копий, ВПГ - 400 копий (носительство), ЦМВ отриц.

Особенностью наблюдения явилось резкое снижение тромбоцитов в острый период заболевания и связанный с ним геморрагический синдром, т.е. имела место вторичная неиммунная влажная форма тромбоцитопенической пурпуры, что бывает весьма редко. По данным Г.А. Самсыгиной, тромбоцитопения чаще наблюдается у новорожденных при ЦМВ инфекции. Больная получала следующую терапию: цефтриаксон 1, 0 г в сутки в/мышечно, циклоферон первые 2 дня в/венно, затем в/мышечно, виферон 500000 ед 2 р/сутки, преднизолон в первые 2 дня парентерально - 2 мг/кг/сут), затем перорально, запивая альмагелем, рибоксин 2,5 % 2, 5 мл 1 р/сут. Температура нормализовалась на 3-4 сутки, гепатоспленомегалия исчезла на 8-е сут. Новых гемор-

рагических элементов не появлялось. Гематологические показатели восстановились к 11 дню лечения. Была выписана в удовлетворительном состоянии.

Однако далеко не всегда течение заболевания бывает столь очевидным. Примером может служить следующая история болезни.

Ребенок К., 5 лет поступила в клинику с жалобами на боли в животе, субфебрильную температуру, боли в правом тазобедренном суставе.

Из анамнеза известно, что болеет более 20 дней, лихорадила до субфебрильных цифр, беспокоят боли в мышцах правого бедра и в правом тазобедренном суставе. В анамнезе: от 1-х срочных родов, неонатальный период без особенностей. Вес при рождении 3400,0. Прививки БЦЖ, гепатит сделаны, выписана на 5-е сутки. Развивалась удовлетворительно, но в 8 мес. диагностирована эпилепсия средней степени тяжести. Инвалидности нет. При поступлении состояние средней тяжести, умеренная интоксикация, отмечалось увеличение подчелюстных лимфоузлов до 1,0 см, шейные боковые до 0,7 см, подключичные до 3,0 см, подмышечные и паховые 0,5-0,6 см. Зев чист, носовое дыхание свободное, легкие без особенностей, сердце границы не расширены, выслушивается нежный систолический шум вдоль левого края грудины, во втором межреберьи. Печень, селезенка не увеличены, отправления не нарушены. Осмотр психиатра – F 20.889.

При обследовании при поступлении: эр. - $3,65 \times 10^9$, лейкоциты - $8,6 \times 10^9$, п/я - 0, с/я – 52 %, эоз. – 0, лф - 36 %, мон. - 12 %, тромбоциты – 438×10^9 , СОЭ - 45 мм/час. Свертываемость – нач. - 3 мин. 20”, конец - 3 мин. 40”., анализ мочи без особенностей. Т.е. имел место умеренный лейкоцитоз, моноцитоз, высокое

СОЭ, что могло свидетельствовать об остром вирусном процессе. При УЗИ брюшной полости видимой патологии со стороны печени, поджелудочной железы, почек и селезенки не выявлено. УЗИ лимфоузлов: подчелюстные л/у до 10 мм, структура сохранна, шейные л/у расположены по ходу кивательных мышц до 3 см., в подмышечных областях до 5 мм, в паховых областях до 3 мм, мезентериальные узлы в виде пакета до 3,2 см.

На компьютерной томографии органов брюшной полости с КУ получено изображение органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Печень: ПД - 110 мм, ЛД – 51 мм., структура однородная, с ДП 64-73 едН, селезенка 77x28 мм., структура однородная, плотность 52-62т ед Н, воротная вена – 8, 5 мм, селезеночная вена – 6,8 мм. Поджелудочная железа: головка 19 м., тело – 20 мм, хвост -17 мм. С ДП 52-61 ед. н, структура её однородна, контуры четкие, ровные. Правая почка 78x40x39 мм, паренхима равна 14 мм, левая почка 41x43x83, паренхима равна 13 мм. Контрастирование ЧЛС своевременное, симметричное. Надпочечники не увеличены. Определяются многочисленные мезентериальные и параортальные лимфоузлы, мах. до 8 мм, паховые л/у до 13 мм. Заключение – КТ признаки гепатомегалии, лимфаденопатии.

Рентгенография: тазобедренный сустав костно-травматических изменений нет.

В биохимическом анализе крови, включающем показатели функции почек, микроэлементы, ферментов печени изменений не выявлено Коагулограмма без признаков патологии. Анализы на СРБ, ревматоидный фактор, АСЛО отриц. **Исследование крови методом ПЦР на ВЭБ –ДНК обнаружено, мазок из ротоглотки ВЭБ ДНК обн. ЦМВ – ДНК не обнаружено ни из крови, ни из**

ротоглотки. **Вирус герпеса 6 типа ДНК обнаружено как из крови так и из ротоглотки.**

Проведенное лечение вифероном, зовираксом, циклофероном дало положительный результат – исчезли боли в животе, в тазобедренном суставе, нормализовалась температура.

Таким образом, у ребенка имела место микст-вирусная герпетическая инфекция (ВЭБ + ВПГ 6 типа) с преимущественной клиникой ВЭБ инфекции, острым мезаденитом, артралгией ТБС. Особенностью данного наблюдения является отсутствие изменений в ротоглотке, клинических и УЗИ признаков гепатомегалии (выявлена лишь на КТ), изменений функции печени, острофазовых белков, что более свойственно вирусной герпетической инфекции, подтверждением чему был достаточно положительный эффект на противовирусную и иммуномодулирующую терапию.

Приводим еще один пример нестандартного течения ВЭБ инфекции у подростка:

Девочка, 12 лет (*см. фото 9.3*) поступила в клинику с жалобами на слабость, головную боль, боли в мышцах и суставах, боли в горле при глотании и высыпания на коже. Ребенок заболел остро, когда впервые стали отмечаться слабость, повышение температуры до 38,5 С, боли в суставах и мышцах. Затем появилась резкая боль в горле при глотании. Был вызван участковый врач, который выставил ребенку диагноз - лакунарная ангина, назначил лечение ампицилином. От назначенного лечения состояние ребенка не улучшалось, после появления обильного высыпания на коже ребенок был доставлен скорой медицинской помощью в приемное отделение.

Из анамнеза выяснено, что девочка за 2 недели до болезни находилась в детском лагере на летнем отдыхе. Состояние больной тяжелое. Кожные покровы бледно-розового цвета, на лице,

туловище, конечностях обильная пятнисто папулезная и в складках мелкоточечная сыпь. Пальпируются увеличенные околоушные, поднижнечелюстные, заднешейные лимфоузлы размерами 1-3 см, малоблезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями. При осмотре зева отмечается его умеренная гиперемия; миндалины, язычок, задняя стенка глотки отечны. На миндалинах различные по величине беловато-желтые, легко снимаемые налеты. Язык сухой, обложенный белым налетом. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, ритмичные, тахикардия. Над легкими легочной звук, везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени при пальпации выступает из-под края реберной дуги на 1–2 см, гладкий, эластичный, умеренно болезненный. Умеренная спленомегалия – до 1,5 см. Перкуторные границы селезеночной тупости – 6*9 см.

Дополнительные обследования.

ОАК Нб 130 г/л; Ег 4, $5 \cdot 10^{12}$; цв. показатель 1,0; Le $13,4 \cdot 10^9$ /л; п. – 11; с. – 15; э. – 1; л. – 50; м. – 2; **атипичные мононуклеары** – $21 \cdot 10^9$, СОЭ – 11 мм/ч.

ОАМ - без особенностей.

Биохимический анализ крови – АЛТ 15 е/л, АСТ 37 е/, биллир. общ. - 8, 9 мкмоль/л, щел. фосфатаза - 259 е/л.

УЗИ органов брюшной полости – печень на 2 см выступает из-под края правой реберной дуги, желчный пузырь без особенностей. Спленомегалия.

На основании эпид. анамнеза, синдрома увеличения лимфоузлов шеи, изменений в ротоглотке, выраженной экзантемы, гепатоспленомегалии, изменений в крови – атипичных мононуклеаров до $21 \cdot 10^9$ выставлен диагноз: острый инфекционный мононуклеоз, тяжелое течение, по характеру гладкое.



*Фото 9.3. Острая экзантема в период разгара болезни
(фото А.И. Кусельмана)*



*Фото 9.4. Период разгара болезни
(фото А.И. Кусельмана)*

Особенности наблюдения

Диагноз *инфекционный мононуклеоз* был выставлен ребенку только после появления острой экзантемы на фоне приема ампициллина. При осмотре участковым врачом не было учтено увеличение лимфатических узлов заднешейной группы, наличие острого тонзиллита, гепатоспленомегалии, анамнеза (проживание в



детском лагере), не было проведено общего анализа крови, что повлекло за собой выставление неточного диагноза.

После проведенного комплексного лечения выписалась в удовлетворительном состоянии (см. фото 9.5). Следует отметить, что появлению обильной сыпи способствовало назначение ампициллина, которое в данной ситуации не показано.

Фото 9.5. Больная в период стихания болезни (фото А.И. Кусельмана)

ГЛАВА 10

Роль вируса Эпштейна-Барра в развитии патологии почек *А.И. Кусельман, А.А. Спассков*

Известна тропность вируса к эпителиальным клеткам, поэтому среди широкого спектра заболеваний, при которых обнаруживается вирус Эпштейна-Барра, определенное место занимает и патология почек. Описываются наблюдения острой почечной недостаточности в связи с развитием тубуло-интерстициального нефрита. Заболевание проявляется как у детей, перенесших мононуклеоз, так и у тех, у кого первичное поражение вирусной инфекцией протекало асимптомно. Имеются единичные сведения и о возможном поражении клубочковой системы почек вирусом Эпштейна-Барра с развитием нефротического синдрома [5].

Исследуя биоптаты почечной ткани при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, мембранозной нефропатии и IgA-нефропатии, Н. Imata et al. (1998) обнаружили присутствие вируса Эпштейна-Барра в мезангии, что, по их мнению, свидетельствует о его способности поражать гломерулярные структуры. Однако остается неясным, является ли указанная инфекция этиологическим фактором или сопутствует иммунному процессу в связи с иммуносупрессивной терапией. Также неизвестно, спо-

способствует ли вирусная инфекция Эпштейна-Барра прогрессированию гломерулонефрита.

При морфологическом исследовании биоптата почки девочки 11 лет, у которой после повторно перенесенной ОРВИ появились отеки век и голеней, повышение АД до 170/100 мм рт. ст., изменения в моче в виде лейкоцитурии и протеинурии до 9,9 г/сут, гипоальбуминемия, обнаружен мезангиокапиллярный (лобулярный) гломерулонефрит с началом фибропластической трансформации и формированием тубулоинтерстициального компонента (рис. 10.1, 10.2).

При вирусологическом исследовании (Длин В.В, Чумакова О.Б.) сыворотки крови маркеры гепатитов В и С не выявлены. Определялись IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа, к цитомегаловирусу. К вирусу Эпштейна-Барра положительны были IgM, капсидные и ядерные антигены IgG (VCA IgG и EBNA IgG соответственно). При иммуногистохимическом исследовании выявлена фиксация IgG, IgA, IgM и C3-фракции комплемента на гломерулярной базальной мембране и в мезангии диффузного мелкогранулярного характера. Электронно-микроскопическая картина соответствовала диагнозу мезангиокапиллярного гломерулонефрита с фибропластической трансформацией. Большая часть клубочка представляла собой массивные накопления мембраноподобного вещества со сдавленными капиллярами и мезангиальными клетками и большим количеством крупных иммунных комплексов. В относительно сохранной части клубочка иммунные комплексы расположены субэндотелиально, в просветах капилляров много полиморфноядерных лейкоцитов и эритроцитов, базальные мембраны капилляров неравномерно утолщены и очагово истончены (рис. 10.3).

В эндотелиоцитах и подоцитах обнаруживается большое количество вирусоподобных включений (рис. 10.4). При вирусологическом исследовании морфобиоптатов почечной ткани методом РИФ определялось: слабоположительное свечение диагностической антисыворотки к вирусу простого герпеса 1-го типа в канальцевых структурах, слабоположительное свечение к цитомегаловирусу как в клубочках, так и в канальцах. Выраженное свечение отмечалось к капсидным и ядерным антигенам вируса Эпштейна-Барра (рис. 10.5, 10.6), (Imata H, 1998), что в сочетании с выявленным выраженным свечением IgM и С3-фракции компонента в клубочковых структурах (рис. 10.7, 10.8) свидетельствует об активном образовании и отложении Эпштейна-Барра вирусных иммунных комплексов в клубочках почек (Kudoh A. et al, 2003).

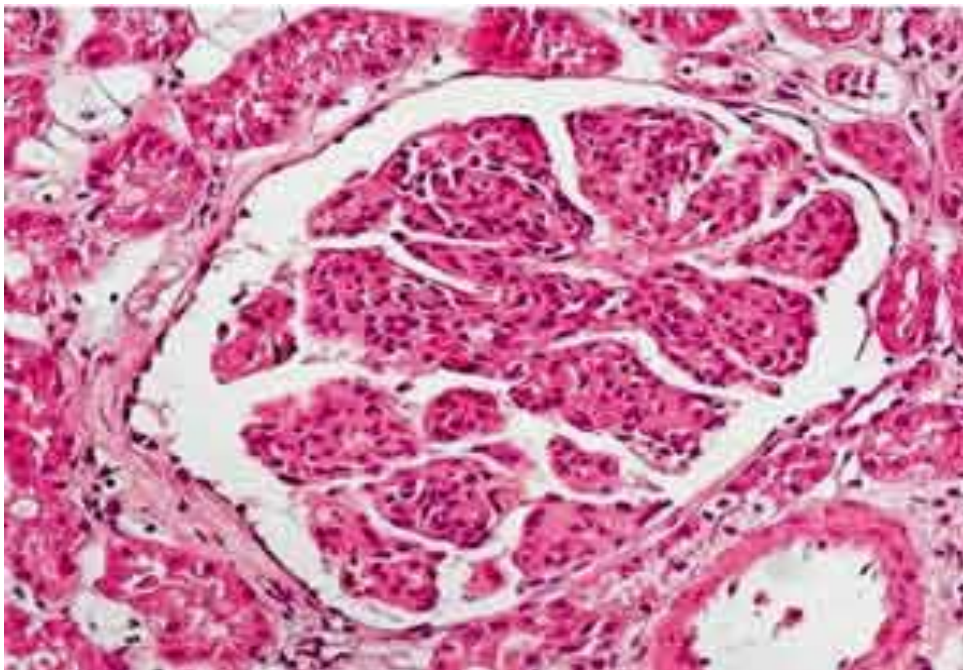


Рис. 10.1. Почечный клубочек при мезангиокапиллярном гломерулонефрите. Окраска гематоксилином и эозином. X 400

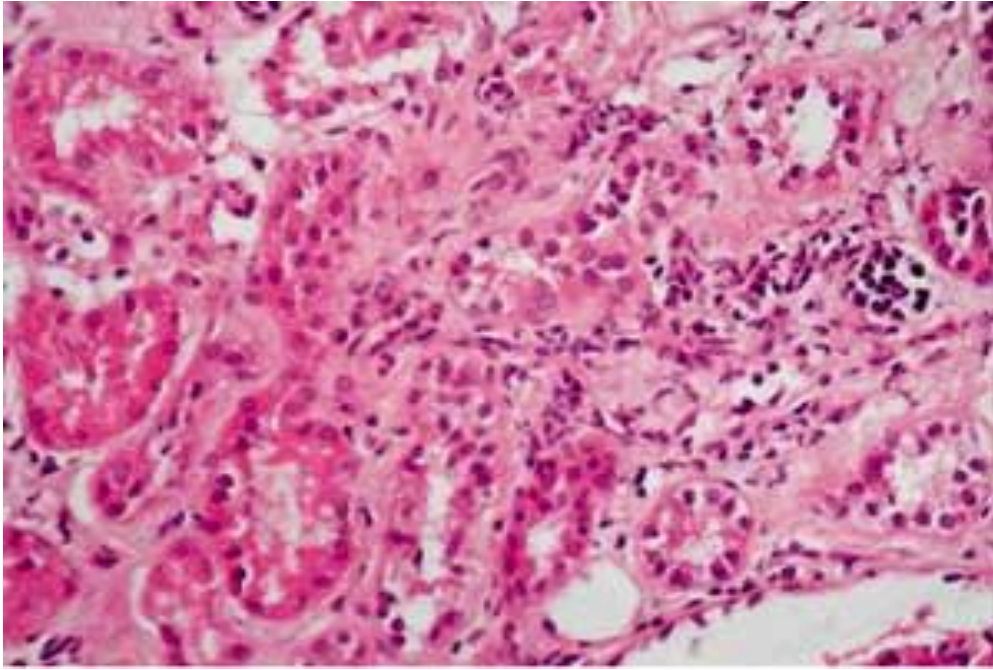


Рис. 10.2. Очаговый склероз стромы с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и дистрофией эпителия канальцев (тубулоинтерстициальный компонент). Окраска гематоксилином и эозином x400

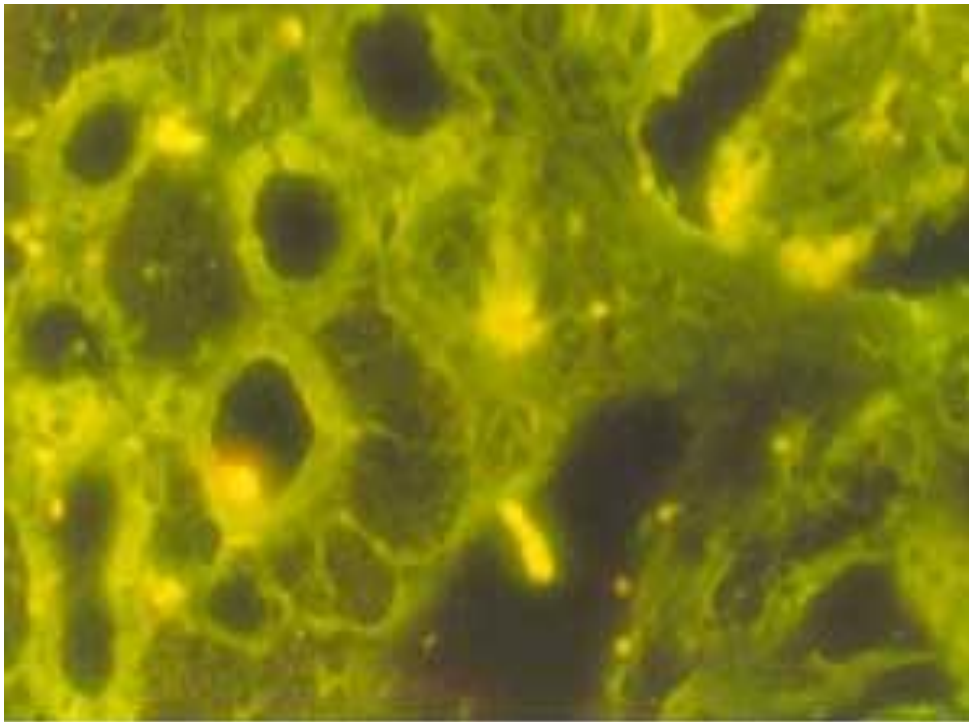
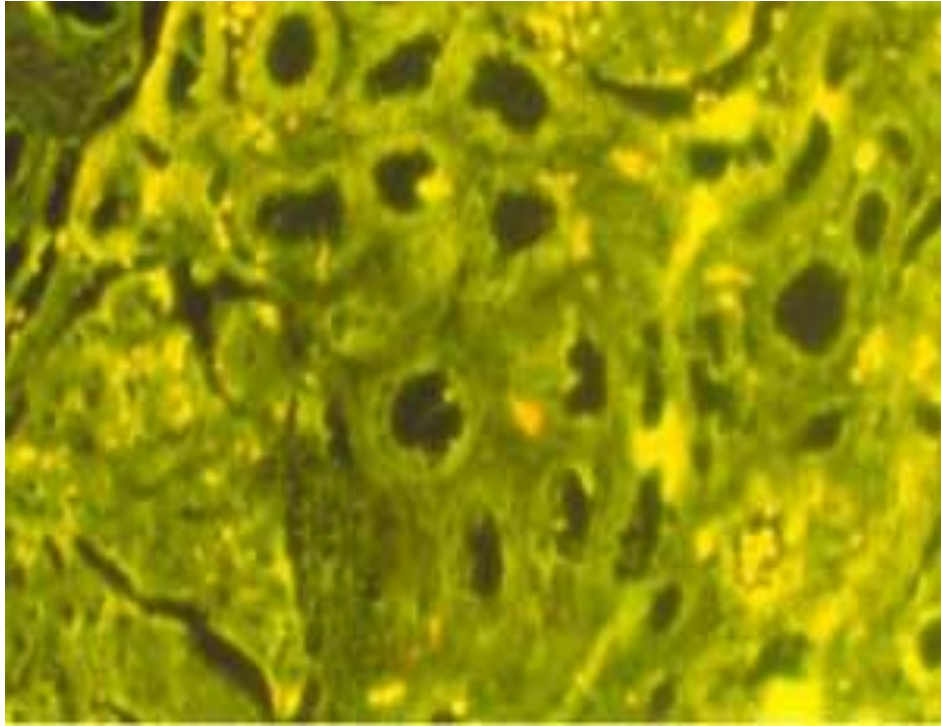


Рис. 10.3. Почечный клубочек, свечение ядерного антигена ВЭБ в подоците. Непрямая иммунофлюоресценция. x250



*Рис. 10.4. Почечный клубочек, свечение капсидного антигена ВЭБ в подоците. Непрямая иммунофлуоресценция. x250
(Imata H, Horikochi S., Shirato L.)*

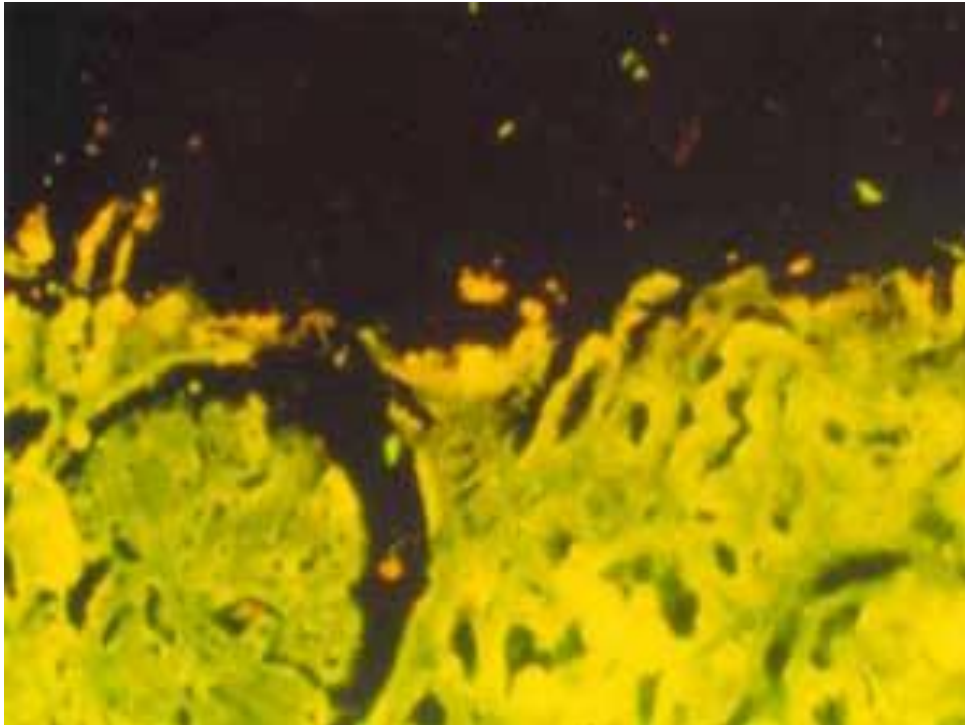
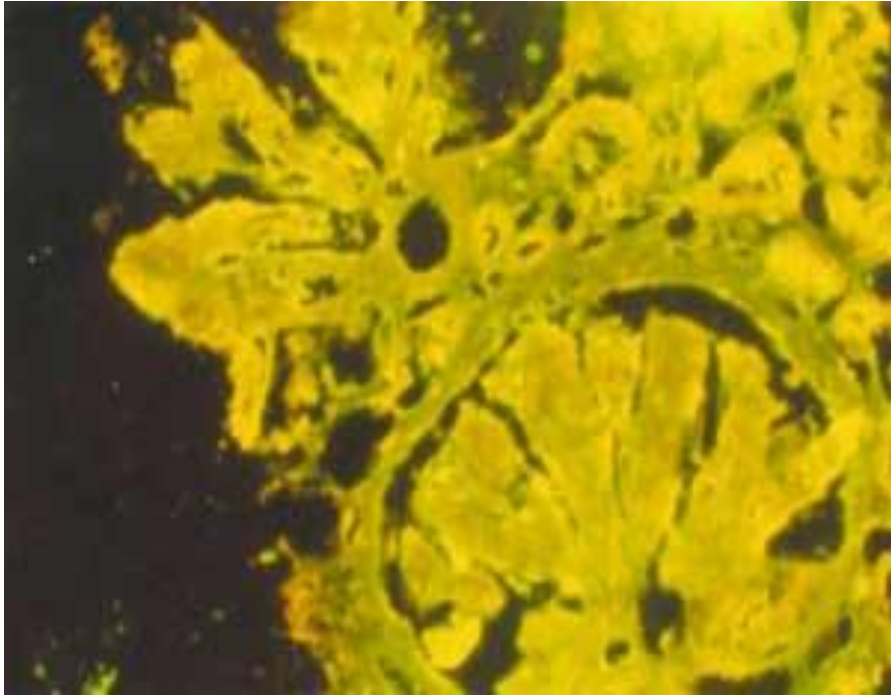
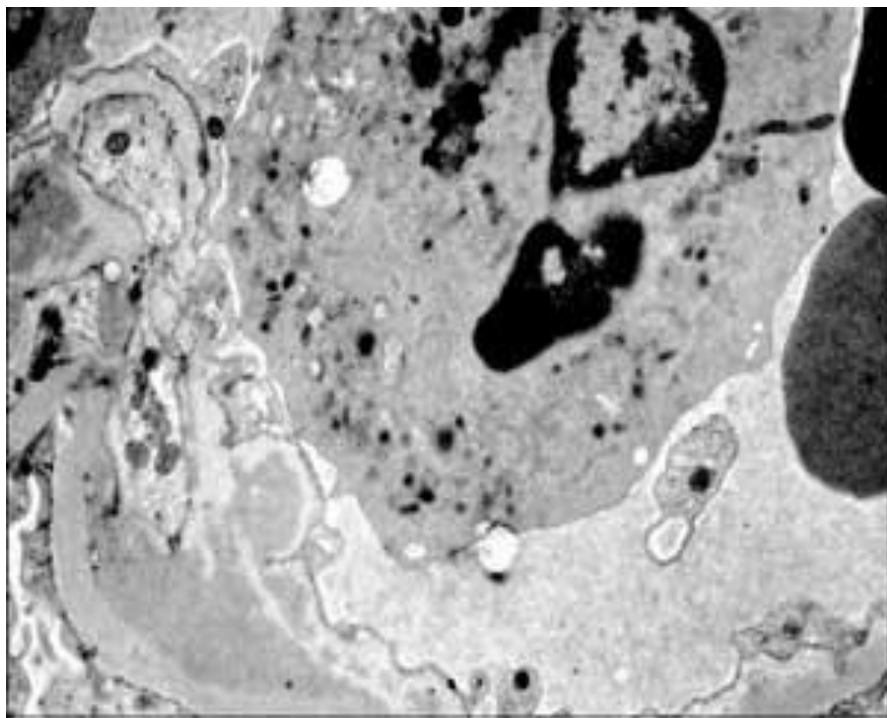


Рис. 10.5. Почечный клубочек, отложение С3-компонента комплемента на базальной мембране. Непрямая иммунофлуоресценция. x250



*Рис. 10.6. Почечный клубочек, отложение комплексов IgM.
Непрямая иммунофлюоресценция. x250*



*Рис. 10.7. Субэндотелиальные иммунные комплексы
и полиморфно-ядерный лейкоцит в просвете капилляра
клубочка при электронной микроскопии. x8000*

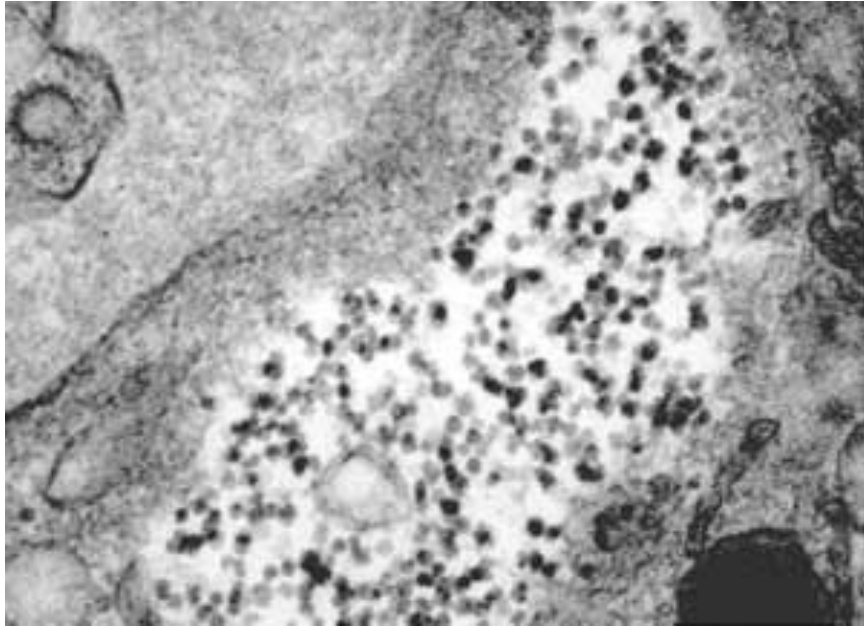


Рис. 10.8. Вирусные включения в цитоплазме подоцита при электронной микроскопии. x50 000

Проведено лечение валтрексом в дозе 250 мг x 2 раза в день в течение 10 дней с последующим использованием виферона по 1 000 000 ед x 2 раза в день в течение 10 дней с последующей поддерживающей терапией в половинной дозе. При проведении противовирусной терапии девочка получала преднизолон в дозе 1 мг/кг/48 ч. По окончании активной противовирусной терапии назначено лечение сандиммуном-неоралом в дозе 5 мг/кг/сут. на 6 мес. При повторном вирусологическом исследовании через 10 дней (по окончании противовирусной терапии валтрексом) в сыворотке отсутствовали IgM к вирусу Эпштейна-Барра.

Вирусологические исследования выявили у больной активное состояние Эпштейна-Барра вирусной инфекции, а морфобиоптические данные указывали на выраженное гломерулярное и тубулоинтерстициальное поражение почек. Обнаружение при этом в почечной ткани вирусоподобных включений позволяет предполагать наличие реактивированного вируса, поразившего гломерулярные и тубулярные структуры почек.

Трудно представить простую персистенцию вируса в почечной ткани больной, тем более, что специфическая противовирусная терапия привела к исчезновению маркеров активной вирусной репликации. Ответить на вопрос, когда произошло заражение вирусом Эпштейна-Барра, сложно, хотя и можно предположить, что инфицирование возможно от матери, а также под маской ОРВИ. Такое предположение подтверждается тем, что сразу после ОРВИ обнаружена протеинурия и лейкоцитурия, что может свидетельствовать о тубулоинтерстициальном процессе в почках (Кусельман А.И., 1974).

Именно поражение эпителиальных клеток характерно для первичной фиксации вируса. Дальнейшее развитие заболевания может быть связано с особенностями иммунитета больной и вирулентностью вируса Эпштейна-Барра. Возможно, что в интервале между двумя ОРВИ произошло образование иммунных комплексов с участием вируса и развитие нефротического синдрома как клинического выражения мезангиокапиллярного гломерулонефрита, что позволяло бы говорить об этиологической роли указанного вируса.

Однако возможно и другое представление об обнаружении активной вирусной инфекции у девочки. Латентный вирус, существовавший у нее и до болезни, активизировался при проведении иммуносупрессивной терапии, тем самым явился фактором, препятствующим развитию ремиссии заболевания и способствующим прогрессированию гломерулонефрита. Вне зависимости от ответа на поставленный вопрос больной была целесообразна противовирусная и иммуномодулирующая терапия, которая, в совокупности с селективным иммуносупрессантом неоралом, препятствует дальнейшему прогрессированию патологического процесса в почках.

Таким образом, вирус Эпштейна-Барра может быть этиологически значимым при заболевании почек у детей, и это должно

учитываться в программе терапии, особенно в тех ситуациях, когда имеет место длительная персистенция вирусной инфекции, а антибактериальная терапия неэффективна.

Литература

1. Длин В. В. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей / В. В. Длин, О. Б. Чумакова // Материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии. – М., 2002. – С. 12–19.

2. Кусельман А. И. Изменения почек при острых респираторных заболеваниях у детей : дисс. ... канд. мед. наук / Кусельман Алексей Исаевич. – 1974. – Ленинград. – 152 с.

3. Blowey D. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection / D. Blowey // *Pediatr nephrology*. – 1996. – № 10. – С. 507–508.

4. Jamata H. Epstein-Barr virus detection in kidney biopsy specimens correlates with glomerular mesangial injury / H. Jamata, S. Horikoshi, R. Shirato et al. // *J. Kidney Dis.*, 1998. – № 32. – P. 785–793.

5. Jensen M. M. Viruses and kidney diseases / M. M. Jensen // *Amer. J. Med.* – 1967. – № 43, 6. – P. 897–911.

6. Rudoh A. Reactivation of lytic replication from B cells latently infected with Epstein-Barr virus Occurs with high S-phase Cyclin-Dependent kinase Activity while inhibiting cellular DNA Replication. / A. Rudoh, M. Fujita, T. Kijono et al. // *J. of Virology*. – 2003. – № 77. – P. 851–861.

8. Syxbey J. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells / J. Syxbey, J. Nedrad, Raab-Traub et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – № 310. – P. 1225–1330.

9. Tsai J. D. Epstein-Barr virus associate acute renal failure diagnosis, treatment and follow-up / J. Tsai, H. C. Lee, C. C. Lin et al. // *Pediatr. Nephrologie*. – 2003. – № 18. – P. 267–274.

ГЛАВА 11

Инфекции, вызываемые герпесвирусами 6, 7, 8 типов

А.И. Кусельман

Инфекции, вызываемые герпесвирусами 6, 7 и 8 типов.

Герпесвирусы 6, 7 и 8 типов выделены в последние 15 лет, все они относятся к антропонозам. Вирус 6 типа был обнаружен у детей с диагнозом *Roseola infantum* и на основании выявленного тропизма к В-лимфоцитам назван «В-лимфотропным вирусом герпеса». Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма. При этом выяснено, что лучше всего он размножается в Т-лимфоцитах с фенотипом СД-4 (хелперы), но способен поражать Т-клетки с детерминантами СД3, СД5, СД7 и СД8.

ВГЧ 6 типа состоит из электронноплотной сердцевины, содержащей двухцепочечную ДНК. Вирион покрыт трехслойной оболочкой, пронизанной гликопротеидами. Как и другие вирусы, группы герпеса имеет сферическую форму. Диаметр вириона составляет 160 – 200 нм. Нуклеокапсид организован по типу кубической симметрии и состоит из 162 капсомеров. Суперкапсид пронизывают гликопротеидовые шипы, образованные белками ядерной мембраны, которые способствуют прикреплению и проникновению вирусных частиц в клетку. Геном ВГЧ-6 представ-

лен двунигчатой ДНК и состоит из 102 генов. Интересным и важным представляется тот факт, что белки, кодируемые геном ВПГ-6, на 65 % гомологичны цитомегаловирусу и на 21 % – остальным герпесвирусам. Наиболее близким к ВГЧ-6 является ВГЧ-7, который до 70 % имеет гомологии ДНК. Важно и то, что 67 % кодируемых белков ВГЧ-6 сходны и с ЦМВ.

При сравнении первичной структуры геномов ВГЧ-6 и ЦМВ было обнаружено их сходство. Возможно, с этим связано частое сочетание этих двух инфекций при лабораторной диагностике, а отдифференцировать их по клинике весьма проблематично.

Вирионы ВГЧ-6 термолабильны – инактивируются при 50-52⁰С в течение 30 мин, при 37,5⁰ С – в течение 20 час., устойчивы при – 70⁰С, на металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, краны) вирусы выживают в течение 2-х часов, на пластиковых поверхностях – до 3-х часов, во влажных тканях – до их высыхания.

Проникновение в клетку и репликация ВГЧ-6 происходит аналогично другим герпесвирусам. Американские ученые проанализировав образцы со слизистой оболочки носа обнаружили ВГЧ-6 в 50 % случаев. В последующих экспериментах авторы установили, что глиальные клетки, сопровождающие обонятельный тракт от носовых рецепторов до мозга, чувствительны к этому вирусу и могут служить ему проводниками в проникновении в нейроглиальные клетки – олигодендриты, микроглию и астроциты фагоцитирующие клетки ЦНС (Harberts Е.цит. по Е.В. Симоновой и соавт, 2016). С этим, по всей вероятности, может быть связано развитие энцефалитов, менингитов, фебрильных судорог.

ВГЧ-6 способен инфицировать эпителиоциты, эндотелиоциты, гепатоциты, эмбриональные астроциты, предшественники глиальных клеток, микроглии, фибробласты, стволовые клетки,

дендритные клетки, мононуклеары крови, реплицируется весьма активно в CD₄ + Т-лимфоцитах, оказывая при этом цитопатическое действие. Вирус обнаруживается в лимфатических узлах, почках, слюнных железах и мозге.

Исследование изолятов ВГЧ-6 от людей с различной патологией показали, что они принадлежат к двум подгруппам – А и В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В). Варианты различаются по клеточному тропизму *in vitro*, нуклеотидной последовательности. Инфекция, вызванная ВГЧ-6А, наблюдается реже, ВГЧ-6В является основным этиопатогенным фактором внезапной экзантемы.

Широкому распространению ВГЧ-6 способствует его присутствие в слюне взрослых и детей. Через слюну дети инфицируются в детских коллективах, особенно вновь поступившие и находящиеся уже в первые дни пребывания длительное время. Это подтверждается выявлением идентичного штамма в коллективе одного учреждения, в семье.

По данным различных авторов, у 80 % доноров, у 65 % ВИЧ-инфицированных и 73 % онкологических больных выявляются антитела к ВГЧ-6 (Белова Е.Г., Кускова Т.К., 2006). У новорожденных серопозитивность может быть за счет материнских антител. Относительная защита новорожденных от первичной инфекции до тех пор, пока есть материнские антитела, указывает на то, что антитела сыворотки обеспечивают защиту против ННУ-6.

Первичная инфекция отличается виремией, которая стимулирует продукцию нейтрализующих антител, что приводит к прекращению виремии. Специфические антитела IgM появляются в течение первых пяти дней от начала клинических симптомов, в последующие 1-2 месяца IgM снижаются и в дальнейшем не определяются. Специфические IgM могут присутствовать при ре-

активации инфекции и, как указывают многие авторы, в небольшом количестве – у здоровых людей. Специфические IgG повышаются в течение второй и третьей недели, с возрастанием их авидности в дальнейшем. IgG к HHV-6 персистируют всю жизнь, но в более низких количествах, чем в раннем детстве. Уровни антител могут колебаться после перенесенной первичной инфекции, возможно, в результате реактивации латентного вируса. Существенное возрастание уровня антител, по данным некоторых ученых, наблюдается в случае заражения другими вирусами с похожими DNA, например, HHV-7 и CMV.

В наблюдениях некоторых исследователей указывается, что у детей в течение нескольких лет после первичной инфекции может снова происходить четырехкратное нарастание титра IgG к HHV-6, иногда вследствие острого заражения другим агентом, нельзя исключить и возможной реактивации латентного HHV-6. В литературе описано, что возможна реинфекция другим вариантом или штаммом HHV-6. Клеточный иммунитет является важным в контроле первичной инфекции HHV-6 и впоследствии в поддержании латентного состояния. Реактивация HHV-6 у иммунологически скомпрометированных больных подтверждает важность клеточного иммунитета. Острая стадия первичной инфекции подтверждается активностью НК, возможно, через IL-15 и индукцию IFN- α .

В изучениях *in vitro* отмечалось снижение репликации вируса под влиянием экзогенного IFN. HHV-6 также индуцирует IL-1 β и TNF- α , это свидетельствует о том, что HHV-6 может модулировать иммунный ответ в течение первичной инфекции и реактивации посредством стимуляции продукции цитокинов.

После первичной инфекции сохраняется персистенция вируса в латентном состоянии или в виде хронической инфекции с

продукцией вируса. Компоненты иммунного ответа, важного в контроле хронической инфекции, не известны. Реактивация латентного вируса происходит у иммунологически скомпрометированных больных, но может наблюдаться и у иммунокомпетентных людей по неизвестным причинам. HHV-6 DNA часто обнаруживается после первичной инфекции в моноядерных клетках периферической крови и секретах здоровых людей, но главное местоположение латентной инфекции HHV-6 недостаточно известно. Экспериментальные исследования, проведенные учеными, свидетельствуют, что HHV-6 латентно инфицирует моноциты и макрофаги разных тканей, а также стволовые клетки костного мозга, из которых впоследствии происходит его реактивация. Репродукция вирусов при острой инфекции и персистенция HHV-6 в клетках крови внешне здоровых людей, включая доноров, является серьёзным риском передачи инфекции при переливании крови или её компонентов, трансплантации органов и тканей.

Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ-6 достаточно широк, что связано со штаммом вируса. С ВГЧ-6 связывают развитие внезапной экзантемы у новорожденных и старших детей, инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, этиологически не связанный с ВЭБ инфекцией, гистиоцитарный некротический лимфаденит, злокачественная лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома. Около половины всех случаев первой в жизни лихорадки у новорожденных связаны с первичным инфицированием ВГЧ-6, чаще вариант ВГЧ-6В. Реинфекция ВГЧ-6 наблюдается у пациентов с нарушенным иммунным статусом иммуносупрессией (после трансплантации, СПИД).

Антитела к данной инфекции (как впрочем, и другим герпетическим инфекциям) и начинают определяться на 7–10–12 день

болезни. IgM – антитела выделяются на 5-й день лихорадки и обнаруживаются в течение нескольких недель, IgG антитела появляются на 7 день и достигают максимума через 2–3 недели и выявляются длительно. Диагностика, порой, основывается на росте этих антител, определяемых в динамике. ВГЧ, как и другие герпесвирусы, могут **персистировать** – т.е. непрерывно или циклично размножаться в тропных тканях (эпителии сосудов, тканях, иммунокомпетентных клетках и т.п.), что представляет постоянную угрозу рецидивирования инфекционного процесса, особенно при суперинфекции, холодом и другом стрессе, применении иммуносупрессивных препаратов.

Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в нервных ганглиях чувствительных нервов, макрофагах, лимфоцитах, особенно у пациентов с нарушениями функции фагоцитоза. Отмечено, что латенция и персистенция у разных штаммов герпесвирусов неодинакова в связи с особенностью их ферментных систем, а также обусловлена интенсивностью противовирусной и иммуномодулирующей терапии в острый (или обострение) период. После перенесенной инфекции персистенцию вирусного генома выявляли в слюнных железах, а вирусная ДНК с помощью ПЦР обнаруживалась в слюне и ликворе. Кроме того, вирус персистирует в мононуклеарах периферической крови. Он способен инфицировать микроваскулярные эндотелиальные клетки аорты и сердца, не оказывая на них цитопатического действия. Наряду с нервными ганглиями, ЦНС, эти клетки служат дополнительным резервуаром для ВГЧ-6 и, возможно, и других герпесвирусов, поскольку, в большом проценте случаев находят сочетанную герпетическую инфекцию.

Заболевания, которые связывают с ВГЧ-6, довольно многообразны. Полиморфизм клиники зависит как от вида ВГЧ-6, так и

от штаммовых различий вируса ВГЧ-6. В отечественной и зарубежной литературе ВГЧ-6 отождествляется с молниеносной экзантемой у детей, лихорадкой с судорожным синдромом у новорожденных, что основано на молекулярно-биологических и иммунологических исследованиях. Причиной почти трети всех судорожных приступов, регистрируемых у детей в возрасте до 2-х лет, является ВГЧ-6, что подтверждается тропизмом к линиям нейробластомы, глиобластомы и эмбриональной глии. Это объясняет способность вируса вызывать менингиты, энцефалиты, порой, сочетающиеся с экзантемой.

Е.В.Симоновой, Ф.С. Харламовой, В.Ф. Учайкиным и соавт., (2016) обследовано 96 детей: поступивших в неврологическое и инфекционное отделения с диагнозом *судорожный синдром* - 41 ребенок, у 22 детей диагностирована *эпилепсия*, у 24 *вирусный энцефалит*, у 9 *нейропатия*. Авторами показано, что ведущая роль в генезе заболевания принадлежит герпесвирусной инфекции, доминирующее значение при этом имеет ВГЧ-6 типа. Возраст детей колебался от 6 мес. до 16 лет. Однако ВГЧ-6 как моноинфекция наблюдалась от 4 до 34 % случаев, у остальных пациентов это была микст-герпесная инфекция (ВГЧ-6 +ЦМВ, или ВПГ, или ВЭБ, или редко сочетание 3 герпетических вирусов).

У одного ребенка диагностирован **FIERS-синдром** (синдром эпилепсии, связанный с фебрильной температурой) на фоне активно персистирующей ВГЧ-6 в сочетании с персистирующей ВПГ инфекции. При этом сочетанное герпесвирусное инфицирование сопровождается поражением нервной системы, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о реактивации ВГЧ-6 при микст-инфицировании.

Острая ВГЧ-6 микст-инфекция чаще регистрируется при формировании эпилепсии. У 68 % детей с эпилепсией в анамнезе имело место атипичное течение фебрильных судорог. Судороги являются типичным клиническим проявлением ВГЧ-6, при этом МРТ головного мозга в таких случаях демонстрирует вовлечение медианных отделов височных долей головного мозга (Вишура Л.В., Савенкова М.С, Заваденко Н.Н., 2016). Имеются доказательства того, что ВГЧ -6 А играет роль в развитии рассеянного склероза и эпилепсии и активации других гереспесвирусов или эндогенных ретровирусов (Nora Krukle at al., Chi J. at al. цит. по Е.В. Симоновой, 2016).

Внезапная экзантема (розеола, «псевдокраснуха» (связывается преимущественно с ВГЧ-6В) развивается остро с лихорадки (и на её высоте наличие судорог) продолжающейся 4-5 дней и имеющимися незначительными катаральными проявлениями в зеве и появлением розовой пятнисто-папулезной сыпи которая может быть эфемерной (сохраняется 1-2 часа) или наблюдаться в течение нескольких дней. Сыпь приподнята над поверхностью кожи и распространена на шею, туловище, в меньшей степени на конечностях и лице. Ребенок раздражителен, вял, снижен аппетит, отмечается увеличение шейных и заднеушных лимфоузлов, печень и селезенка увеличены редко. Заболевание диагностируется по клиническим данным редко - выставляется краснуха, энтеровирусная инфекция либо аллергическая сыпь.

Клиническое течение чаще всего протекает без осложнений, однако описаны случаи длительной высокой лихорадки, энцефалиты, менингоэнцефалиты, гастроинтестинальные симптомы, фульминантный гепатит, фатальная диссеминированная инфекция протекающие доброкачественно. Зачастую имеет место соче-

танная герпетическая инфекция, причем наиболее часто сочетаются ВГЧ-6 с ЦМВ инфекцией, реже с ВПГ1-2 типа.

В период лихорадки или перед ней вирус присутствует в CD4+ клетках, и выделить его удастся с помощью ПЦР в 90 % случаев.

Синдром хронической усталости и связанная с ним ВГЧ-6 в фокусе внимания многих исследователей. Диагностическими критериями СХУ является:

- непреходящая усталость и снижение работоспособности более чем на 50 %;
- повышение температуры до субфебрильных цифр;
- незначительное увеличение и болезненность шейных, челюстных, затылочных лимфоузлов;
- миалгии;
- артралгии;
- быстрая физическая утомляемость и усталость.

Объективными критериями служат:

- + субфебрильная лихорадка;
- + неэкссудативный фарингит;
- + пальпируемые шейные или подмышечные лимфоузлы (не более 2,0 см в диаметре).

Установлено, что ВГЧ-6 является этиологическим фактором или ко-фактором многих патологических состояний не только у детей, но и у взрослых, проявляющимся мононуклеозоподобной симптоматикой, и сопровождается лимфаденопатией, воспалением носоглотки, повышением уровня печеночных ферментов и быстрой утомляемостью.

ВГЧ-6 связывают с различными лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями, злокачественной (неходжкинской) лимфомой, периферической Т-клеточной лейкемией, си-

нусоидальной В-клеточной лимфомой. Потенциальная онкогенность вируса 6 типа и роль во множественных стадиях онкогенеза подтверждается активацией вирусом онкопротеинов Е6 и Е7 вируса папилломы человека, способностью ДНК ВГЧ-6 индуцировать неопластическую трансформацию на животных моделях. Предполагается связь назофарингеальной карциномы с вирусом 6 типа, поскольку при ней, зачастую, выявляются антитела класса IgA к данному вирусу, выявляется ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР.

Доказана этиологическая роль ВГЧ-6 в развитии внезапной экзантемы у детей в возрасте от 3 мес. до 3-х лет (Кэрол Дж. Бэйкер. Атлас детских инфекционных заболеваний / перевод с англ., под ред. профессора В.Ф. Учайкина, 2009 г.).

Заболевание характеризуется высокой лихорадкой в течение 3-5 дней, в дальнейшем в течение 1-3 дней наблюдается эритематозная или макулезная сыпь, при этом снижается температура. С развитием экзантемы связывают преимущественно вариант ВГЧ-6 В. В период лихорадки и даже перед ней вирус присутствует в СД4, + клетках, что позволяет выделить вирус в 90 % случаев (Белова Е.Г., Кускова Т.К., 2006). Обнаружение геномнеспособных клеток в пределах от 200 до 7500 свидетельствует о патогенетической связи HHV-6 с заболеванием.

По нашим наблюдениям (Кусельман А.И., Антохина Ю.А., 2017), наиболее частыми проявлениями ВПГ-6 были:

- внезапная распространенная эфемерная экзантема несколько приподнятая над поверхностью кожи;
- повышение температуры тела;
- «беспричинные» подъемы температуры;
- умеренное увеличение периферических лимфоузлов;

- симптомы интоксикации: снижение аппетита, раздражительность, снижение двигательной активности;
- нередко судорожный синдром.

Анализ зависимости клинической картины от величины вирусной нагрузки показал, что кашель был наиболее выраженным при величине вирусной нагрузки более 2500 копий ДНК, одышка нарастала от 8,3 % детей при количестве копий от 1000 до 2500 до 16 % у детей с вирусной нагрузкой более 4000. Выраженная заложенность носа наблюдалась при нагрузке более 7000 копий ДНК, при этом же количестве имело место жесткое дыхание у более чем 60 % детей. Связи между наличием числа лейкоцитов и числом копий не выявлено. Имелась достаточная зависимость между вирусной нагрузкой и содержанием моноцитов и лимфоцитов, а также с С-реактивным белком.

Таким образом, по клиническим и некоторым лабораторным данным можно судить о возможной вирусной нагрузке и соответственно планировать противовирусную терапию.

Вирус герпеса 7 типа

Вирус 7 типа впервые выделен из СД+8-Т-клеток здоровых людей в 1990 г. в США. Frenkel at al. Анализ ДНК вируса показал, что ВГЧ-7 отличается от известных герпесвирусов, но имеет идентичные участки с ЦМВ и ВГЧ-6 типа. При электронномикроскопическом исследовании ультратонких срезов клеток, инфицированных HHV-7 видны типичные для герпесвируса вирионы диаметром до 170 нм, ДНК 150 Кб. Вирионы содержали электронно-плотное цилиндрическое ядро, капсид, тегумент и внешнюю оболочку и имели значительное морфологическое сходство с HHV-6, HHV-7 классифицируется как член подсемейства β -герпесвирусов. Позднее вирус с аналогичными характеристиками был выделен другими исследователями.

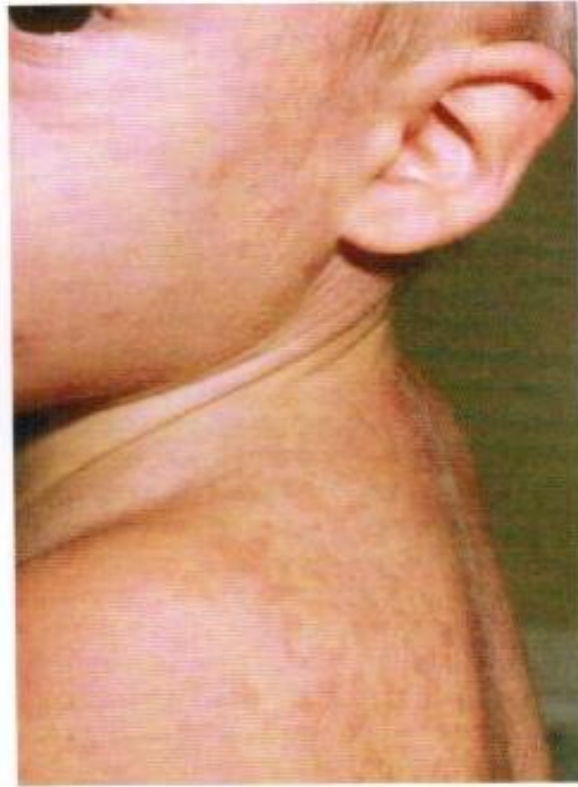


Фото 11.1. Экзантема у детей раннего возраста при герпетической вирусной инфекции 6 и 7 типов (фото из Атласа детских инфекционных заболеваний К. Бейкер, в переводе проф. В.Ф. Учайкина, 2009)

Сероэпидемиологические исследования показали, что ВГЧ-7 типа широко распространен. HHV-7 является распространенной инфекцией детского возраста, которая проявляется несколько позже, чем HHV-6, и в более широком возрастном диапазоне. Серологические исследования показали, что большинство индивидумов в Соединенных Штатах инфицируются HHV-7 к 6–10-му году жизни. HHV-7 выделяется в слюне у 95 % взрослых, что указывает на высокий уровень инфицированности населения и склонность HHV-7 к персистенции.

HHV-7 наиболее вероятно передается через слюну, в которой вирус активно реплицируется. Почему заражение HHV-7 более характерно для младшего детского возраста, остается неясным. Вирус вездесущ, он присутствует в секретах почти всех взрослых, дети контактируют с этим вирусом постоянно с раннего возраста, инфекция HHV-7 относительно редко встречается в первые месяцы жизни. Вскармливание грудью детей до 20 месяцев жизни связано с более низким риском раннего приобретения антител к HHV-7.

Частота изоляции ВГЧ-7 типа у детей в возрасте 0–11 мес. составляет 0 %, 12–23 мес. – 50 %, 24 мес. – 35 %, 24–36 мес. – 75 %, старше 36 мес. – 100 %. В крови доноров ДНК ВГЧ-7 была выявлена у 97,3 % обследованных. Гибридизационный анализ показал, что ДНК ВГЧ-7 отличается от вируса ДНК простого герпеса, вируса опоясывающего герпеса и ЦМВ. В то же время ДНК ЦМВ имеет ограниченную перекрестную гибридизацию с ВГЧ-7 (гомология, т.е. подобие находится на уровне 36 %). ВГЧ-7 классифицируется в настоящее время как член подсемейства β -герпесвирусов. Значение ВГЧ-7 в патологии также мало изучено. Ассоциируется ВГЧ-7 с синдромом хронической усталости, лимфопролиферативными заболеваниями, острой экзантемой у

детей раннего возраста. Синдром хронической усталости был выделен в 1988 г. (штат Атланта, США) Поводом для этого послужило увеличение числа больных, жалующихся на постоянную усталость, сопровождающуюся рядом соматических и психологических симптомов при отсутствии видимой причины заболевания. Согласно диагностическим критериям 1994 г., диагноз достоверен, если у больного имеется два обязательных и 4 дополнительных признака из восьми дополнительных, которые наблюдаются не менее 6 месяцев: нарушение памяти, концентрации внимания, фарингит, болезненные шейные лимфоузлы, мышечные боли, полиартралгии, неосвежающий сон, недомогания после физического напряжения, СХУ наблюдается чаще. Отмечено, что, что женщины в возрасте 25-49 лет болеют чаще, чем мужчины. Предполагают, что HHV-7 может быть причиной exanthema subitum, но не прямо, а опосредованно за счет реактивации HHV-6 из латентного состояния. HHV-7 селективно тропен к CD4+T-клеткам. Показано, что он инфицирует CD4+ в 42 %, а CD8_ в 4 % случаев. (С.А. Крамаров).

Вирус простого герпеса 8 типа

Это герпес вирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Он был недавно открыт и идентифицирован молекулярным клонированием с использованием тканей саркомы Капоши (KS). KS – многоочаговая злокачественная опухоль сосудистого происхождения с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Выделяют четыре различных эпидемиологических формы KS: классическая, африканская, ятрогенная и СПИД – ассоциированная. HHV-8 подразделяют на три варианта: А, В и С на основании различий в нуклеотидной последовательности субсегментов генома. Вариант А связывают с классическим KS и со СПИД – ассоциирован-

ными поражениями кожи и внутренних органов, В и С с лимфо-пролиферативными заболеваниями (лимфомами, генерализованными лимфоденопатиями (болезнью Кастлемана).

Вирусная теория развития KS впервые была выдвинута в 1967 г. В. MacKinney, изучавшим её эпидемиологию у жителей Африки. В дальнейшем эту концепцию поддержали другие ученые. Новый этап в понимании роли вирусов в развитии KS наступил в 1994 г., когда Y. Chang и соавторы обнаружили с помощью ПЦР с использованием синтезированного ими праймера KS 330233 присутствие уникальной ДНК-последовательности в геноме опухолевых клеток, выделенных из биоптатов очагов поражения кожи больных СПИД – ассоциированным типом KS. Этиологическая роль HHV-8 в развитии KS также подтверждена в России. Причем сывороточные антитела к этому вирусу у здоровых из России обнаруживалось в 9,6 % случаев.

Необходимо учитывать роль хронического воспаления в снижении иммунитета и местного иммунного контроля в тканях репродуктивных органов при том, что выявляется высокая частота выявления HHV-8 в эякуляте здоровых доноров. В связи с этим интересны данные S. Lin и соавт. (1965 г) показавших, что у 13 больных ВИЧ из 30, имевших в эякуляте HHV-8 через 5 лет развился KS, тогда как у 30 серонегативных по HHV-8 пациентов с ВИЧ через 5 лет не было ни одного случая KS. HHV-8 в лимфоцитах периферической крови выявляется, как правило, только у больных с выраженной иммуносупрессией. Вирус обнаруживали в эякуляте только при наличии у больных с KS хронического воспалительного процесса в мочеполовых органах (хронический уропростатит). Т.о. эякулят у больных с KS является естественным резервуаром инфекции. Следовательно, местом латенции HHV-8 может быть урогенитальный тракт.

У детей ВГЧ-8 типа клиника практически не изучена.

Лечение вирусов 6, 7, 8 типов малоэффективно при использовании аналогов нуклеозидов. Более чувствительны они к ганцикловиру и фоскарнету. Можно использовать валлтрекс, инозин, пранобекс в сочетании с иммуномодуляторами (оптимально – виферон) в возрастных дозах.

Литература

1. Адаскевич В. П. Неотложные состояния в дерматологии / В. П. Адаскевич. – СПб. : Мед. издательство, 2001.

2. Айзикович Л. А. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита, ассоциированного с герпесвирусами у детей : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Айзикович Лариса Алексеевна. – 2003. – 23 с.

3. Белова Е. Г. Герпесвирусы 6, 7, 8 типов / Е. Г. Белова, Т. К. Кускова // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 12–19.

4. Булгакова В.А. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой / В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин, Л. К. Катосова, Т. Б. Сенцова и др. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 2. – С.6–11.

5. Баринский И. Ф. Семейство герпесвирусов / И. Ф. Баринский // Общая и частная вирусология. – М., 1982. – С. 375–412.

6. Вашура Л. В. Роль герпесвирусов в генезе судорожных состояний у детей: современный взгляд на проблему / Л. В. Вашура, М. С. Савенкова, М. М. Заваденко // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 203–208.

7. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты / Ф. И. Ершов // Справочник. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006, 2-е изд. – С. 311.

8. Еда на здоровье. 75 рецептов целебных блюд. – Ридерз дайджест. Печатается по изданию Food Cares. 2009.

9. Исаков В. А. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика / В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д.В. Исаков. – СПб, 1999. – 227 с.

10. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб., 2006. – 301 с.

11. Каражас Н. В. Современные аспекты герпесвирусной инфекции / Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, Т. Н. Рыбалкина и соавт. – М., 2012. – 127 с.

12. Кицак В. Я. Особенности патогенеза вирусных инфекций: прикладные аспекты лабораторной диагностики и терапии / В. Я. Кицак // Вестник последипломного мед. образования. – 2000. – № 2. – С. 19–23.

13. Кузнецова Ю. Н. Панавир-гель в комплексной терапии рецидивов лабиального и генитального герпеса. Панавир, опыт применения в лечебной практике / Ю. Н. Кузнецова. – М., 2006. – С. 69-72.

14. Кусельман А.И. Состояние иммунитета и эндокринной систем у детей, инфицированных вирусами семейства герпеса / А. И. Кусельман, А. П. Черданцев, И. Л. Соловьева, М. А. Смирнова // Педиатрия. – 1996. – № 5. – С. 28–31.

15. Самгин М. А. Простой герпес: дерматологические аспекты / М. А. Самгин, А. А. Халдин. – М. : Медпрессинформ, 2002. – С. 160.

16. Симонова Е. В. Вирус герпеса 6 типа: роль и поражение нервной системы / Е. В. Симонова, Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, И. М. Дроздова // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 172–178.

17.Скрипченко Н.В. Эффективность препарата «Виферон» в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, Е. Ю. Скрипченко и др. // Вестник Ферона. – 2016. – № 1. – С. 23–36.

18.Савенкова М. С. Значение герпесвирусных инфекций у детей / М. С. Савенкова, Л. В. Вашура, Абдуллаев и др. // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 134–141.

19.Сухих Г.Г. Иммунитет и генитальный герпес / Г. Г. Сухих, Л.В. Ванько, Кулаков. – Н. Новгород : Изд-во ИГМА, 1997. – 224 С.

20.Тамразова О. Б. Герпетическая экзема у детей учеб. пособие / О. Б. Тамразова, Л. Н. Мазанкова, И. М. Корсунская и др. – М., 2012. – С. 23.

21.Тимченко В. М. Инфекционные болезни у детей / В. М. Тимченко. – СПб. : Спецлит, 2008. – 608 с.

22.Тазулахова Е.Б. Опыт применения циклоферона: в руководстве «Циклоферон». Эффективное средство для педиатрии / Е. Б Тазулахова. – СПб., 2002. – С. 75–79.

23.Хахалин Л. Н. Патогенетическое обследование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций / Л. Н. Хахалин // Герпес: неизвестная эпидемия (патогенез, клиника, диагностика, лечение). – Смоленск : Фармагрификс, 1997. – С. 32–57.

24.Халдин А. А. Мы придерживаемся принципа персонифицированной терапии герпетических инфекций /А. А. Халдин // Вестник Ферона. – 2016. – № 1. – С. 40–43.

25.Харламова Ф. С. Хроническая постгерпетическая невралгия (постзостерный синдром Рансея-Ханта) / Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, Л. Н. Гусева. и соавт. // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 185–188.

26. Jensen M.M. Viruses and kidney disease. American J.med., 1967. – № 43, 6. – P. 897–911.

27. Harberts E., Jao K., Woler J.E. et.al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. Proceedings of the national academy of Sciences, 2011;108 (33) – 13734

28. Керол Дж. Бейкер Атлас детских инфекционных заболеваний / пер. с англ.; под ред. проф. В.Ф. Учайкина. – М., 2012. – 437 с.

ГЛАВА 12

Цитомегаловирусная инфекция

А.И. Кусельман, З.А. Лютая

Цитомегаловирусная инфекция у детей



Рис. 12.1. Строение цитомегаловируса

Впервые клинические симптомы ЦМВ-инфекции были описаны немецким патологом Риббертом в 1882 г. Однако, несмотря на классическое описание, оно прижизненно не диагностировалось из-за полиморфности проявления. Сам вирус был выделен и описан только в 1956 г. Возбудитель ЦМВИ в современной классификации вирусов под видовым названием *Cytomegalovirus*

hominis отнесен к подцарству Deoxyvira, классу Deoxycubika, порядку Narplovirales, семейству Herpesviridae и роду Citomegalovirus (Жданов В.М., Гайдамович С.Я., 1962, Демидова С.А. и соавт, 1968. (цит. по П.А. Самохину, 1987)). Выделено не менее четырех штаммов ЦМВ: Davis.AD₁₆₉, Kerr, Toun₁₂₅ (Самохин П.А.). За последующие годы проведены многочисленные исследования по эпидемиологии, морфологии, иммунологии и клиническим проявлениям заболевания. Тем не менее, создается впечатление, что чем глубже знания о данной инфекции, тем больше неясностей и вопросов (Фарбер Н.А., 1989, Nagay Z.J. et al., 1996, Nelson C.T., Demmler G.J., 1997)).

В настоящее время существует скрытая эпидемия ЦМВ инфекции. По данным многочисленных авторов, ЦМВ инфицируется от 0,5 до 3 % новорожденных, к 5 годам жизни этот процент достигает 20, в странах СНГ – 60 %. С возрастом этот процент увеличивается и к фертильному возрасту достигает 95–100 % (Фарбер Н.А., 1989, Nelson C.T., 1997).

Для ЦМВ свойственна полигистиотропность, т.е. возможность реплицироваться во всех тканях и органах без их повреждения до поры до времени; излюбленной локализацией являются лимфоциты, эпителий сосудов (Потехин О.Е. и соавт, 1999). Пораженная вирусом клетка увеличивается до гигантских размеров (до 40 мкм) и отличается характерным внутриядерным включением, окруженным светлым ободком, напоминающим «совиный глаз». В ней может содержаться до 10 000 вирусных частиц. По мнению исследователей, за последнее время появилось множество генетически измененных штаммов, представляющих опасность для человека. Все вирусы обладают четким тропизмом и поселяются только в организме своих хозяев. Поэтому штаммы ЦМВ, паразитирующие на различных животных, не патогенны для человека.

ГЛАВА 13

Патогенез и клиника цитомегаловирусной инфекции

А.И. Кусельман, З.А. Лютая

Цитомегаловирус относится к группе β -вирусов.

В 9598 % случаев инфекция протекает хронически со слабо выраженной симптоматикой или латентно с обострениями в неблагоприятные для организма периоды (Stagno S., 1990). Дефекты поражения тканей и органов могут проявляться как в период острого процесса, так и спустя много лет (Ветрова Н.С., Савватеева В.Г.) Развитие поздних осложнений и летальность в первые годы жизни у анте- и интранатально инфицированных с манифестной и латентно протекающей инфекцией существенно не отличаются. При цитомегаловирусной инфекции вирус может выделяться в течение нескольких месяцев и даже лет. Латентная стадия персистирующей ЦМВ инфекции характеризуется отсутствием формирования зрелых вирионов. Продуктивная стадия или фаза репликации характеризуется формированием зрелого инфекционного вириона и появление его в периферическом сосудистом русле, что сопровождается той или иной клинической симптоматикой. Около 10 % населения являются вирусовыделителями. Переход из латентной стадии в стадию репликации называют фазой реактивации и связывают со снижением иммунитета под

влиянием интеркуррентной инфекции, стресса нервного, физического и т.п. Обязательным условием для реактивации ЦМВ, находящегося в латентном состоянии, а также для интенсивной репликации вируса при первичном или повторном инфицировании является нарушение в клеточном звене иммунитета, прежде всего CD-4-лимфоцитов (В.И. Шахгильдян, 2004).

Цитомегалия является одной из самых частых и тяжелых врожденных инфекций. Среди всех новорожденных 0,5 – 3 % инфицированы ЦМВ в период внутриутробного развития, часть из них имеет явную или скрытую патологию. Инфицирование до 24 недели беременности, пока не закончилось основное морфологическое формирование нейрональной миграции в головном мозге, приводит к различным мальформациям его, нарушению формирования коры (полимикрогирия, диссэнцефалия, пахигирия, шизэнцефалия, нейрональные гетеротопии, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, вентрикуломегалия) (цит. по Карпова А.Л., Нароган. В., Карпов Н.Ю., 2017). Внутриутробное поражение органов дыхания может быть причиной гипоплазии легких, нарушение строения бронхиального дерева и легочных сосудов, интерстициального пульмонита. Согласно данным А.М. Чарного, удельный вес ЦМВ-пневмоний среди пневмоний другой этиологии, диагностированных после вскрытия, составляет 13,8 %. С ЦМВ связывают возможность развития интерстициальной пневмонии, ЦМВИ может служить кофактором развития бронхиальной астмы (Цинзерлинг В.А., Балаболкин И.И., 2003).

По данным П.А. Самохина, изменения центральной нервной системы при врожденной ЦМВ наблюдалось в 26,2 % случаев. Эти дети рождались с низкой массой тела, низкими баллами по шкале Апгар. Нужно отметить, что большее число инфицированных детей «проходит» период новорожденности бессимптомно и

только значительно позднее это проявляется заторможенностью, недостаточной памятью, неуспеваемостью (Гаврилина О.В, Кусельман А.И., Биктимиров Т.З., 2007). Следует отметить, что для последующего клинического течения процесса имеет значение трансплацентарный, гематогенный путь инфицирования поскольку процесс происходит во время закладки и развития органов, особенно ЦНС и вследствие этого возникшие морфологические изменения неудовлетворительно поддаются коррекции. При инфицировании в позднем пренатальном или интранатальном периоде течение и лечение более оптимистично.

По данным В.А. Романенко, при инфицировании в интранатальном периоде поражение ЦНС при рождении, как правило, отсутствует. Однако, порой, весьма сложно определить время инфицирования. Реактивация цитомегаловирусной инфекции обычно не сопровождается какими-либо симптомами. Тем не менее, она опасна, особенно в период беременности, в связи с возможностью трансплацентарной передачи вирусного инфекта, который может воздействовать на эмбриональные клетки. Характер и тяжесть инфекционных поражений плода обусловлена вирулентностью возбудителя, но важным является стадия внутриутробного развития плода в момент инфицирования.

Вирусная агрессия может привести к остановке процессов клеточного деления, аутолизу сформировавшихся зародышевых клеток с последующим отторжением плодного яйца, что реализуется самопроизвольным прерыванием беременности на ранних сроках. По мере формирования плода и развития внутренних органов трансплацентарно переданная инфекция повреждает приоритетно развивающийся орган. Поэтому после рождения клиницисты наблюдают преимущественное поражение ЦНС, печени и желчевыводящих путей, мочевыделительной системы или желу-

дочно-кишечного тракта. М. Aumard и соавт. (1983), сравнивая проявления заведомо врожденной ЦМВИ у 27 детей и у такого же числа детей того возраста с постнатальной ЦМВИ, различий в клинической картине не нашли. Однако авторы указали на ряд особенностей ЦМВ в зависимости от сроков инфицирования.

Механизм передачи ЦМВ от матери плоду или блокирование этого механизма продемонстрировано Maidu и соавт, 2006. иммуногистохимическими методами.

ЦМВ инфицирует плаценту до того, как вирус попадает в кровь плода. ЦМВ после образования иммунного комплекса с ЦМВ-антителами связывается с наружным слоем эпителия поверхности плаценты (синтиотиотрофобластами) с помощью неонатального Fc-рецептора (FcRn), который экспрессирует эти клетки. Иммунный комплекс (антиген/антитело) проникает через синцитио трофобласты и инфицирует расположенные под ними трофобласты.

Анти-ЦМВ-антитела класса IgG с высокой нейтрализующей активностью, вступающие в устойчивую связь с иммунодоминантным гликопротеином B(gB) оболочки ЦМВ, предотвращают репликацию ЦМВ в трофобластах и стимулируют фагоцитоз посредством макрофагов на «стороне плода».

Анти-ЦМВ-антитела класса IgG с низкой нейтрализующей активностью (низкая авидность к ЦМВ), которые образованы после сероконверсии в первом поколении, усиливают репликацию вируса и инфицированность плода.

При врожденном заболевании отмечаются признаки фетопатии, незрелости, гепатоспленомегалии, тромбоцитопенической пурпуры. По наблюдениям П.А. Самохина (1987), клинические проявления инфекции имеют место в первые 3 мес. жизни (у матери при этом наблюдается цервицит, эндометрит, лихорадка

разной степени длительности), у ребенка признаки фетопатии-склероза в органах, умеренная гидро- и микроцефалия, изменения специфические в плаценте, картина сочетанного миелоэритробластного и лимфопролиферативного иммунного ответа наряду с выраженной цитомегалической трансформацией клеток и высокой степенью генерализации инфекции (более 3 пораженных органов). При постнатальном заражении обнаруживаются преимущественно респираторные симптомы, лимфо- и моноцитоз, нейтрофилопения.

Таблица 13.1

Классификация ЦМВИ (А.И. Кусельман, 1998)

Форма	Клинические варианты	Течение	Фаза активации вируса	Стадия репликации вируса
Врожденная	Моноорганный (гепатит)	Острое	Вне активации	Очень ранняя
Приобретенная	Полиорганный (гепатит + пульмонит)	Подострое (хроническое)	Реактивация	Ранняя
Посттрансфузионная	Септический	Латентное		Поздняя

Зачастую мы наблюдаем сочетание герпетических инфекций: ЦМВ+ВПГ, ЦМВ+ВЭБ, ВПГ+ЦМВ+ВЭБ, и тогда речь идет о микст-инфекции, но на первое место ставится инфекция, которая лидирует по клинике или лабораторным данным (насколько выражены антитела IgM к той или иной вирусной инфекции, к какой инфекции преобладает количество копий ДНК по ПЦР).

Помимо этого следует учитывать наличие бактериальной флоры, особенно кокковой, клебсиеллезной, госпитальной, которые, безусловно, отягощают инфекционный процесс и могут провоцировать развитие сепсиса. Однако своевременное использова-

ние маркеров SIRS–синдрома (прокальцитонина, пресепсина, S-100, С-реактивного протеина), с его высокими показателями позволяют отдифференцировать эти состояния. При вирусемии эти показатели не превышают нормальных значений. Но нужно помнить, что у детей в неонатальном периоде прокальцитонин диагностически мало значим в связи с его физиологически высокими показателями.

13.1. Клиническая картина ЦМВ инфекции

Клиническая картина ЦМВИ зависит прежде всего от того, на каком этапе произошло инфицирование ребенка: внутриутробно, в период родов, в раннем или позднем постнатальном периоде.

Таблица 13.2

Типы внутриутробного поражения при инфицировании ЦМВ в зависимости от срока гестации (Г.В. Яцык и соавт., 2009 г.)

Срок гестации	Тип поражения	Характер поражения
0-14-й день	Бластопатии	Гибель зародыша, выкидыш или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями
15-75-й день	Эмбриопатии	Пороки развития на органном или клеточном уровне (истинные пороки), выкидыши
76-180-й день	Ранние фетопатии	Развитие генерализованной воспалительной реакции с преобладанием альтеративного и экссудативного компонентов и исходом в фиброзно-склеротические деформации органов. Возможно прерывание беременности
Со 181-го дня и до родов	Поздние фетопатии	Развитие генерализованной воспалительной реакции с поражением органов и систем (гепатит, энцефалит, тромбоцитопения , пневмония и др.)

Поражение ЦНС при ЦМВ

У 60 % детей отмечается синдром угнетения ЦНС: гипотония, гипорефлексия. Церебральная форма может проявляться в виде менингоэнцефалита, но чаще бывают приступы судорог, спастические диплегии, парепарезы, приступы эпилепсии. В последующем выявляется отставание в психическом развитии

ЦМВ оказывает цитолитическое повреждение почти всех типов клеток центральной нервной системы (ЦНС): нейронов, глии мозга и мозжечка, аденогипофиза, эпендимных клеток и хориоидального сплетения желудочков головного мозга (ГМ), серозных оболочек, эндотелия сосудов (Кудашов Н.И., 2008). Возникающее внутриутробно обеднение кровообращения в ЦНС и, соответственно, ее выраженное голодание в сочетании с повышенным давлением расширенных желудочков ГМ и повреждением вирусом нервных клеток и глии ведет к комплексному нарушению развития последних (кортикальная дисплазия, энцефалит) и к гибели. Некротический процесс может захватить различные участки ЦНС: большие полушария и ствол мозга, мозжечок, субкортикальное белое вещество, но особенно он заметен вокруг желудочков (перивентрикулярная лейкомаляция). Здесь возникает атрофия и воспалительное уплотнение вещества мозга, а затем происходит размягчение ГМ, образование множества мелких кист и на месте гибели клеток откладываются соли кальция. На компьютерной томографии (КТ) более чем в 50 % случаев выявляется обызвествление в виде мелкоточечных кальцификатов на месте энцефаломалеции (Кудашов Н.И.2008, Stehel E. 2005). Если при токсоплазмозе подобные кальцификаты распространены диффузно во многих областях ГМ, то при ЦМВИ они в основном локализируются вокруг желудочков ГМ.

Цитомегаловирусный (ЦМВ) вентрикулоэнцефалит, являющийся одним из проявлений генерализованной ЦМВИ, ежегодно диагностируют у 1-2 стационарных больных, с частотой 0,9- 4 % среди случаев поражения ЦНС. Манифестация ЦМВИ началась за несколько недель и даже месяцев до наступления неврологических симптомов и психических нарушений, проявляясь лихорадкой ремитирующего типа, значительной потерей массы тела, выраженной слабостью, снижением аппетита. Но с момента возникновения первых признаков поражения ЦНС (адинамии, рассеянности, ослабления памяти на недавние события, огрубления речи, затруднения усвоения прочитанного и выполнения интеллектуальных операций, умеренных непостоянных головных болей) заболевание приобрело скоротечный характер с развитием грубых нарушений психической деятельности и гибелью больного в течение нескольких недель.

В разгаре заболевания у больных ЦМВ-вентрикулоэнцефалитом над неврологической симптоматикой преобладали тяжелые мнестико-интеллектуальные расстройства в виде изменения личности, существенного ослабления памяти по типу фиксационной амнезии с конфабуляциями и псевдореминисценциями, нарушения ориентировки в месте и времени, снижения психической и двигательной активности, прогрессирующего снижения способности к интеллектуальной деятельности, нарушения контроля за функциями тазовых органов.

Нарушения психической деятельности наблюдали у 94 % больных, причем в половине случаев патологические изменения достигали степени деменции (Malingier G, Vorpana S.) При этом неврологическая симптоматика оставалась скудной: непостоянные головные боли, не резко выраженные менингеальные знаки, оживление сухожильных рефлексов на конечностях, горизон-

тальный нистагм, головокружение. Расстройства функций черепно-мозговых нервов в виде пареза глазодвигательного нерва и невралгии лицевого нерва развивались у четверти больных в поздние сроки болезни. Повышенная судорожная активность не была. Изменения в ликворе характеризовались незначительным повышением белка, отсутствием воспалительной реакции, нормальным содержанием сахара и хлоридов. МРТ-картина ЦМВ-вентрикулоэнцефалита variabelна, но характерна локализация сливающихся очагов в перивентрикулярной зоне желудочков и ножках мозжечка; расширение желудочков, утолщение их стенок.

Патоморфологические изменения в головном мозге, чаще всего были представлены распространенным деструктивным вентрикулитом и паравентрикулярным энцефалитом. Иным вариантом поражения ЦНС при ЦМВИ может быть мелкоочаговый энцефалит, при котором определяют микронодулярные узелки в паренхиме головного мозга, мозжечке и спинном мозге. В случае вентрикулоэнцефалита на разрезах ткань мозга была дряблой консистенции, отечная, бледная, с нечеткими контурами подкорковых узлов серого вещества. Боковые, 3 и 4 желудочки мозга расширены, стенки размягчены, контуры на всем протяжении размыты желеобразной массой серого цвета. При гистологическом исследовании аутопатов эпандима желудочков имела вид разрушенных фрагментов эпандимарных грануляций с цитомегалоклетками (ЦМК) — крупными клетками с гиперхромными ядрами, напоминающими «совиный глаз»; стенки желудочков были разрушены многофокусными некрозами с участками полиморфной клеточной инфильтрации различной степени выраженности, среди которой имелись единичные округлые образования с зернистой цитоплазмой и ЦМК..

13.2. Поражение мозга плода и новорожденного

При врождённой ЦМВИ плода, диагностированной сонографически в течение II и III триместров беременности, были выявлены: уменьшение мозжечка, вентрикуломегалия, «гипоэхогенные» перивентрикулярные очаги и тяжёлые изменения церебральной «архитектуры» (Tassin I.)

В другом, весьма подробном исследовании (Achiron Pinhas-Samuel) дано описание плода с ЦМВИ, диагностированной на 30-й неделе с выраженной вентрикуломегалией, с билатеральными синехиями (тяжистыми структурами) в затылочном роге, ассоциированной с двумя субэпендимальными кистами и с точечными гиперэхогенными очагами. У матери этого плода клинических проявлениях не отмечено.

J. Malinger и соавт. наблюдали интравентрикулярную адгезию («слипание») у троих плодов, последние сочетались обычно с другими перивентрикулярными повреждениями мозга. Перивентрикулярные изменения, связанные с изменениями эхогенности, авторы наблюдали у 8 плодов.

Эти изменения могут быть обусловлены перивентрикулярной кальцификацией или отёком, как результат «трансэпендимальной резорбции» цереброспинальной жидкости (Daneman A. at al.)

Надо полагать, что эти изменения, в частности кальцификация, была начинающаяся, так как в ряде случаев эти изменения исчезали (Frank D. at al.).

Перивентрикулярные кисты и некроз герминативного матрикса развивается в течение второго триместра беременности. Некроз матрикса особенно опасен до 20 недель беременности. Часть плодов (с нормальной перивентрикулярной эхогенностью)

вероятно повреждаются ЦМВ в течение третьего триместра беременности и могут иметь активную инфекцию при рождении. Нормальное развитие, наблюдаемое у четырёх плодов, авторы объясняли тем, что перивентрикулярные повреждения могли быть удачно локализованы и изолированы или эти наблюдения связаны с «внутриутробным выздоровлением» (Frank D. et al.).

Авторы полагают, что это можно объяснить гиперпродукцией матерью антител к ЦМВ и трансплацентарным переходом их плоду.

Аномалии мозжечка, связанные с ЦМВИ у плодов, были выявлены при магнитно-резонансной томографии. Наличие этих повреждений предполагает, что ЦМВИ у плода наступила перед 18 неделями, так как в это время заканчивается формирование мозжечка. (Malinge и соавт.)

В подробной работе J. Malinge и соавт. обследовали мозг плодов с доказанной цитомегаловирусной инфекцией в культуре клеток. Патологические проявления экзогенности в перивентрикулярном регионе были выявлены у всех плодов. Изменения экзогенности сочетались с другими патологическими процессами (у 5 плодов сочетались с вентрикуломегалией). Другие признаки фетальной инфекции сочетались с интравентрикулярной адгезией, перивентрикулярными кистами, изменением борозд и «артериальной васкулопатией», реже с гипоплазией мозжечка и мозолистого тела. Во всех случаях УЗИ оказалось основным методом диагностики повреждения мозга плода; в меньшей степени информационной ценностью обладала магнитно-резонансная томография.

Анализ иностранной литературы позволяет сделать заключение, что повреждение мозга плода цитомегаловирусной инфекцией – наиболее частая интракраниальная патология; она проис-

ходит чаще, чем мы об этом думаем. Выявляемые патологические изменения головного мозга плода: изменения эхогенности перивентрикулярных регионов в сочетании с уменьшением мозга, кортикальной дисплазией, гипоплазией мозжечка, мозолистого тела, наличие кист могут предполагать их цитомегаловирусную этиологию. Они являются показанием для исключения ЦМВИ у женщин с помощью трансвагинальной сонографии (Malinge и соавт.).

Получение иммуносерологических данных, демонстрирующих ЦМВИ, патологические перивентрикулярные сигналы, внутривентрикулярные эхогенные фокусы, внутрижелудочковые адгезии (слипания), вентрикуломегалия, повреждения борозд, патология мозжечка могут быть показанием для амниоцентеза, для подтверждения активной цитомегаловирусной инфекции в культуре тканей. Комбинация этих данных всегда ассоциируется с плохим неврологическим прогнозом.

Таким образом, по данным зарубежных и российских специалистов (Stagno S., Кудашов Н.И.) врожденная ЦМВИ – является ведущей причиной повреждения мозга у плода. Первичная ЦМВ-инфекция, по уточненным данным, встречается у 2, 2 % беременных женщин, а серологические или культуральные доказательства внутриутробной ЦМВИ получают от 0, 2–2, 2 % живорожденных новорожденных. (Stagno S).

Диагностическая концепция: беременная женщина высокого риска → трансвагинальная сонография (в корональной и саггитальной плоскостях сканирования) → повреждение мозга плода → доказательства наличия ЦМВ (анти ЦМВ IgM) → амниоцентез → заражение культуры тканей → демонстрация ЦМВ → или анти ЦМВ IgM в крови плода (Malinge G., Tassin I., Droze J).

Дополнительным методом обследования служит магнитно-резонансная томография. Таков алгоритм выявления повреждений плода цитомегаловирусной этиологии. Такая технология позволяет выявить повреждение мозга на самых ранних этапах развития плода, в первый период развития инфекции.

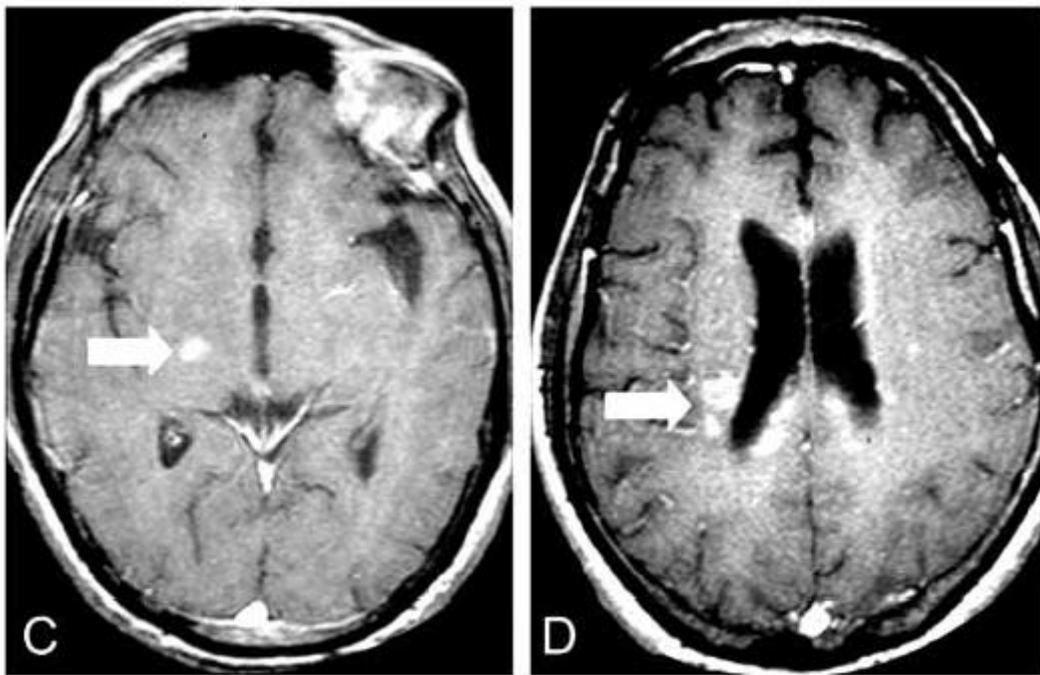
В России такие исследования почти не проводятся. Изменения мозга выявляются в основном постнатально.

Развитие множественных кальцификатов безусловно свойственно цитомегаловирусной инфекции, особенно соответствует раннему поражению мозга плода. Структурные нарушения обусловлены изменением процессов миграции нейронов. Следует заметить, что тяжёлые повреждения мозга сопровождаются длительной инфекционной активностью (наличие анти-ЦМВ – антител IgM в крови и ликворе, резко положительной ПЦР), особенно при отсутствии терапии беременной.

Точная диагностика врождённой ЦМВИ у плода с демонстрацией наличия вируса в культуре тканей не везде возможна. Однако развитие ПЦР диагностики, её количественная характеристика вирусной нагрузки позволит идентифицировать процесс на ранних этапах развития плода.

Врождённые проявления ЦМВИ выявляются в основном после рождения ребёнка. Имеются определённые сходства и различия в клинике герпес-вирусной и ЦМВ инфекций. При серьёзной цитомегаловирусной инфекции поражаются ретикулоэндотелиальная и лимфоидная системы, её острое течение обусловлено отсутствием специфических противовирусных средств.

Однако следует подчеркнуть способность ЦМВИ к хронизации, локализации, но в отличие от герпес-вирусной инфекции – отсутствие некротизации. Частота внутриутробных повреждений различных органов и систем ЦМВ, по данным различных авторов, не одинакова.



*Рис. 13.1. ЦМВ – вентрикулоэнцефалит.
Несколько околожелудочковых лейкомаляций
(магнитн-резонансное исследование мозга)*

По уточненным данным, наиболее частой находкой являются поражения мозга: кисты в перивентрикулярных областях на фоне отсутствия подъёма специфических IgM антител (до 45–56 %) с вентрикуломегалией или без, кальцинация мозговых сосудов, кальцификаты, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Эти изменения, очевидно, свидетельствуют о заражении плода в начале II триместра беременности. При генерализованной форме врожденной ЦМВИ (до 5–7 %) проявления перенесённого диффузного энцефалита: кортикальная атрофия, патология миграции нейронов в сочетании с патологическими проявлениями поражения белого вещества, поражение подкорковых вегетативных ганглиев, недоразвитие лобных долей, перивентрикулярных зон, реже гипоплазия мозжечка, мозолистого тела, выявляются в ос-

новном при МРТ. Это необходимо для уточнения поражения отдельных структур.

ЦМВИ новорождённого с повреждением мозга сопутствуют отдаленные последствия (до 50 %) : умственная отсталость, церебральная недостаточность, атрофия зрительного нерва, хориоретинит (до 12 %), тугоухость и др. Все эти морфологические изменения сопровождаются различными неврологическими проявлениями: от лёгких церебральных изменений до серьёзного судорожного, гипертензионно-гидроцефального синдромов, церебральной недостаточности.

Проведенные нами исследования (Кусельман А.И., Гаврилина О.И., Биктимиров Т.З.) у детей 5–7 лет подтверждают эти наблюдения. Так, нарушения в области внимания, сенсорно-моторной сферы и наглядно-действенного мышления у здоровых детей выявлялось у 8 %, у инфицированных – 7 %, детей с подостротекущим ЦМВ заболеванием (повышенные титры антител к IgG, или диагностически значимые титры IgM к ЦМВ) – у 85 %. Нарушения процессов памяти соответственно у 12,20 % и 68 %. А нарушения абстракции и обобщения наблюдались у 7 %, 20 % и 73 %. Следовательно, к этим детям необходим особый подход при обучении как в дошкольном, так и в школьном возрасте.

Это же подчеркивается в работе Ветровой Н.С., Савватеевой В.Г, (2016): у каждого 3-го ребенка с ЦМВ выявляется минимальная мозговая дисфункция с преобладанием гипердинамического синдрома наряду с дефицитом внимания и нарушением развития речи.

Одним из проявлений ЦМВИ является блокада ликвороносных путей (до 7–8 % из числа перинатальных повреждений мозга вирусной этиологии). Другой точкой «приложения» ЦМВ являются сосудистые сплетения с последующим образованием кист.

Наблюдения Кудашова Н.И. (М., 2006) показали, что минерализационная васкулопатия («кальцификация» – по терминологии зарубежных авторов) мозговых сосудов, сопровождающая ЦМВИ, может быть причиной судорожного синдрома у новорожденного. Судорожный синдром в этом случае возникает с первых часов после родов и продолжается до 5 дней и более.

Клиническая картина полинейропатии и полирадикулопатии характеризуется болевым синдромом в дистальных отделах нижних конечностей, реже в поясничной области в сочетании с чувством онемения, парестезией, гиперестезией, каузалгией, гиперпатией. При полирадикулопатии развивается вялый парез нижних конечностей, сопровождающийся снижением болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах ног, ослаблением тонуса мышц, мышечной гипертрофией, расстройством мочеиспускания по периферическому типу. В ликворе больных полирадикулопатией выявляют повышение содержания белка, плеоцитоз.

В основе полинейропатии и полирадикулопатии лежит демиелинизация нервных стволов, что ведет к нарушению проведения нервного импульса. ЦМВ принадлежит ведущая роль в развитии миелита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Поражение спинного мозга носит диффузный характер и является поздним проявлением ЦМВИ.

В дебюте заболевание имеет клиническую картину полинейропатии или полирадикулопатии, в дальнейшем, в соответствии с преимущественным уровнем поражения спинного мозга, развиваются спастическая тетраплегия или спастический парез нижних конечностей, пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности, в первую очередь в дистальных отделах ног. Регистрируют каузалгию, трофические нарушения. Все больные страдают разной степени расстройствами функции

тазовых органов, в основном, по центральному типу. В ликворе определяют умеренное повышение содержания белка, плеоцитоз.

У детей с ЦМВИ повреждения в развивающемся мозге приводят к умственной недостаточности, ДЦП, микроцефалии, глухоте и т.д. Исследования (Odeberg J, 2006) показали продолжающееся в норме образование нейронов, астроцитов из их предшественников (Neural Precursor Cells – NPC) на протяжении почти всей жизни человека, а не только внутриутробно, как было принято считать еще недавно. Проникновение ЦМВ в NPC и даже его латентное состояние в клетке может препятствовать развитию, созреванию и переходу NPC в зрелые нервные клетки ГМ, что становится одной из ведущих причин умственной недостаточности у части больных детей.

Осложнения со стороны ЦНС (чаще в виде гипертензионно-ликворного синдрома) могут проявляться не сразу, а спустя 3–5 лет, в том числе, и у детей с латентным субклиническим течением ЦМВИ. Это обуславливает необходимость длительного наблюдения за детьми с врожденной ЦМВИ, даже при её субклиническом течении.

Поражения ЦНС часто сопровождается патологией глаз в виде ретинита, увеита, катаракты, атрофии зрительного нерва. Новые очаги ретинита при врожденной ЦМВИ могут появляться и в последующие годы, поэтому необходимы периодические повторные обследования у офтальмолога. У больных ВИЧ-инфекцией самой частой причиной потери зрения является ЦМВ-ретинит, который описан также у реципиентов органов, детей с врожденной ЦМВИ, в единичных случаях у беременных женщин.

Больные предъявляют жалобы на плавающие точки, пятна, пелену перед взором, снижение остроты и дефекты полей зрения. При офтальмоскопии на сетчатке по периферии глазного дна вы-

являют очаги белого цвета с геморрагиями по ходу ретинальных сосудов.



Рис. 13.2. Очаги белого цвета с геморрагиями по ходу ретинальных сосудов. ЦМВ ретинит

Прогрессирование процесса ведет к формированию диффузного обширного инфильтрата с зонами ретинальной атрофии и очагами кровоизлияний по поверхности поражения. Начальная патология одного глаза через 2–4 месяца приобретает двусторонний характер и в отсутствие этиотропной терапии приводит в большинстве случаев к потере зрения. По данным Н.Р. Марченко (1998, 2003), наиболее частыми осложнениями некротического ретинита являются иридоциклит, атрофия зрительного нерва, ретинальный васкулит, реже частичный гемофтальм, отслойка сетчатки, тромбоз центральной вены сетчатки. У больных ВИЧ-инфекцией, имеющих в анамнезе ЦМВ-ретинит, при повышении на фоне количества CD₄-лимфоцитов в крови более 100–150 кл/мкл возможно развитие увеита через 4–12 недель от начала терапии.

ЦМВ ретинит

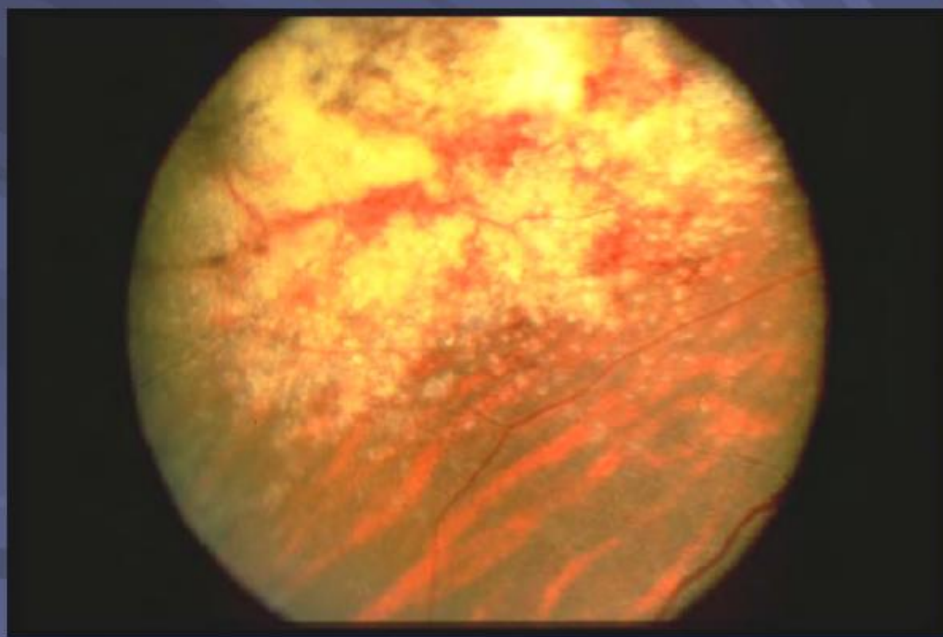


Рис. 13.3. ЦМВ ретинит

ЦМВ ретинит – аркообразная зона пигмента с обширным кровоточением и припухлостью диска зрительного нерва.

Сенсорноневральная глухота имеет место у 60 % детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ. Снижение слуха возможно и у взрослых ВИЧ-инфицированных больных с манифестной ЦМВИ. В основе связанных с ЦМВ дефектов слуха лежит воспалительное и ишемическое повреждение улитки и слухового нерва.

13.3. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ЦМВ

Клинически проявляется как язвенная болезнь желудка, язвенный колит, полипоз прямой кишки, язвенный энтерит. Желудочно-кишечная форма характеризуется вздутием живота, бледностью кожных покровов, упорной рвотой, учащенным до 10–15

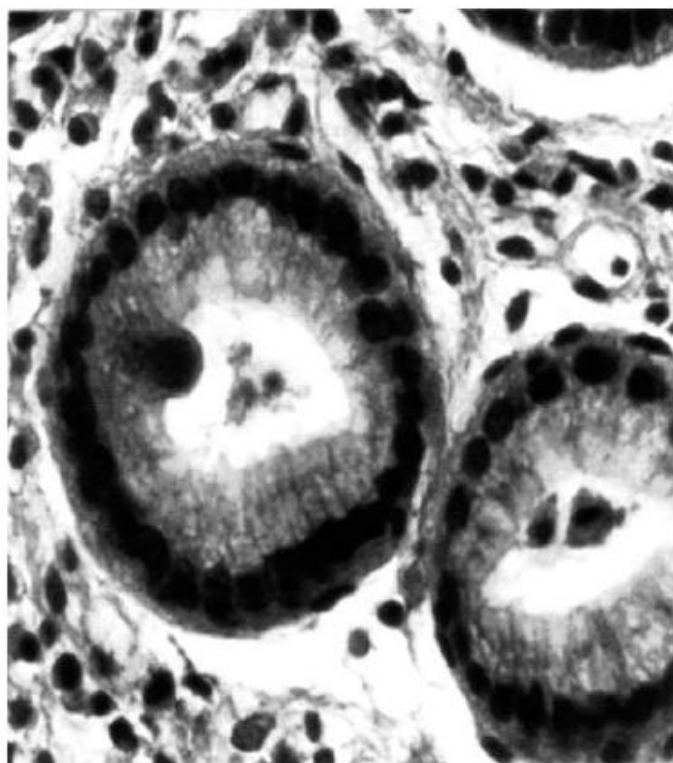
раз в сутки жидким стулом без существенных патологических примесей, отставанием в физическом развитии. В кале большое количество нейтрального жира в связи с поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения (Шахгильдян В.И., 2009).

ЦМВ – основной этиологический фактор язвенных дефектов пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией. Патологический процесс локализуется в пищеводе, толстой кишке, реже – в терминальном отделе тонкой кишки и желудке, описаны случаи поражения глотки, слизистой ротовой полости, языка. Типичными признаками ЦМВ-эзофагита служат лихорадка, затруднение при глотании, сильная загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противогрибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв и/или эрозий в дистальном отделе пищевода. Гастрит ЦМВ-этиологии характеризуется сочетанием симптомов интоксикации и наличием острых или подострых язв в различных отделах желудка. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита включает значительное снижение массы тела, выраженную слабость, похудание, повышение температуры, диарею, а также стойкие абдоминальные боли, сочетающиеся с болезненностью толстой кишки при пальпации.

Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки кишки. Для больных с глубокой иммуносупрессией характерно поражение нескольких отделов пищеварительного тракта, в ряде случаев приводящее к кровотечению, перфорации стенки кишки и гибели больного (Шахгильдян В.И., 2009).

Цитомегалы обнаруживаются в слизистой оболочке желудка, тонкой и толстой кишки, полипах прямой кишки. При ФГДС на ранних стадиях ЦМВ-инфекции выявляются линейные серповидные язвы в средней и нижней трети пищевода. Цитомегалы

могут быть выявлены в осадке промывных вод желудка. (Воробьева В.А.)



*Рис. 13.4. Биоптат желудка с цитомегаловирусной инфекцией.
Цитомегаловирусный метаморфоз в эпителиальной клетке
слизистой оболочки желудка*

В начальной стадии формирования при окраске гематоксилином и эозином данные цитоплазматические включения были эозинофильными, а в завершающей - базофильными. В результате цитопатического действия вируса клетка увеличивалась в 3-4 раза по сравнению с нормой, при этом ядерно-плазматическое соотношение не изменялось.

В световом микроскопе клетки с вирусом (зрелые цитомегалические клетки) содержали эксцентрично расположенное ядро с базофильным включением, окруженным оптически светлым, «пустым» ободком. Они приобретали характерный вид свиного глаза.

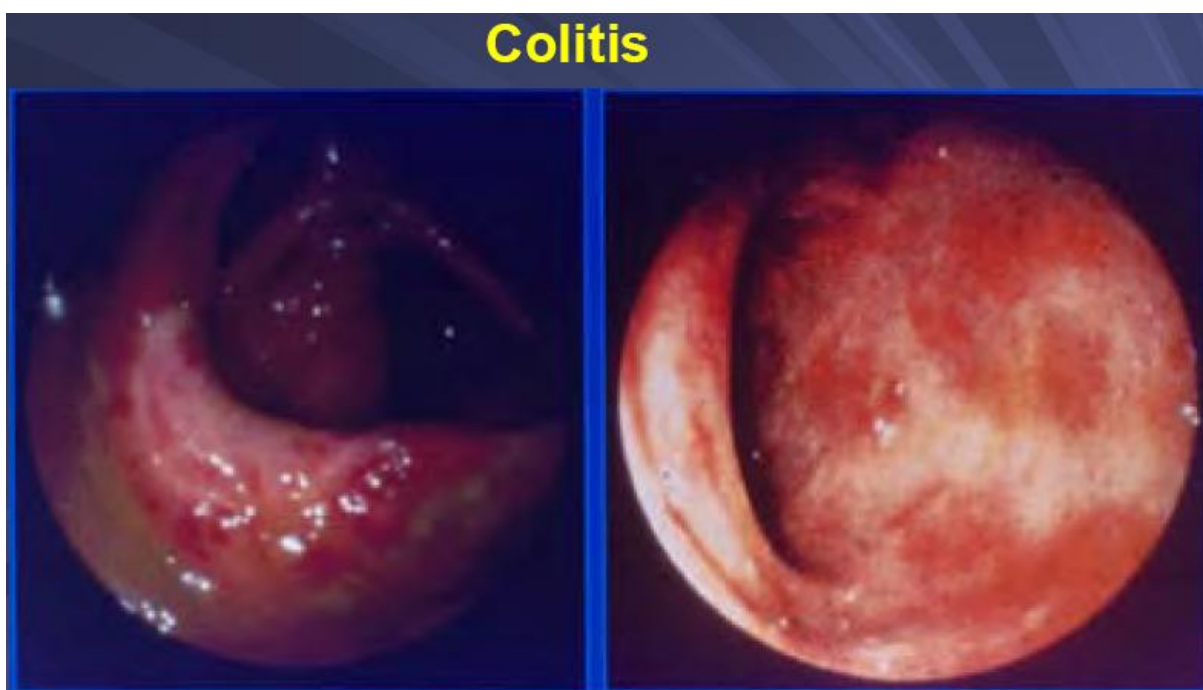
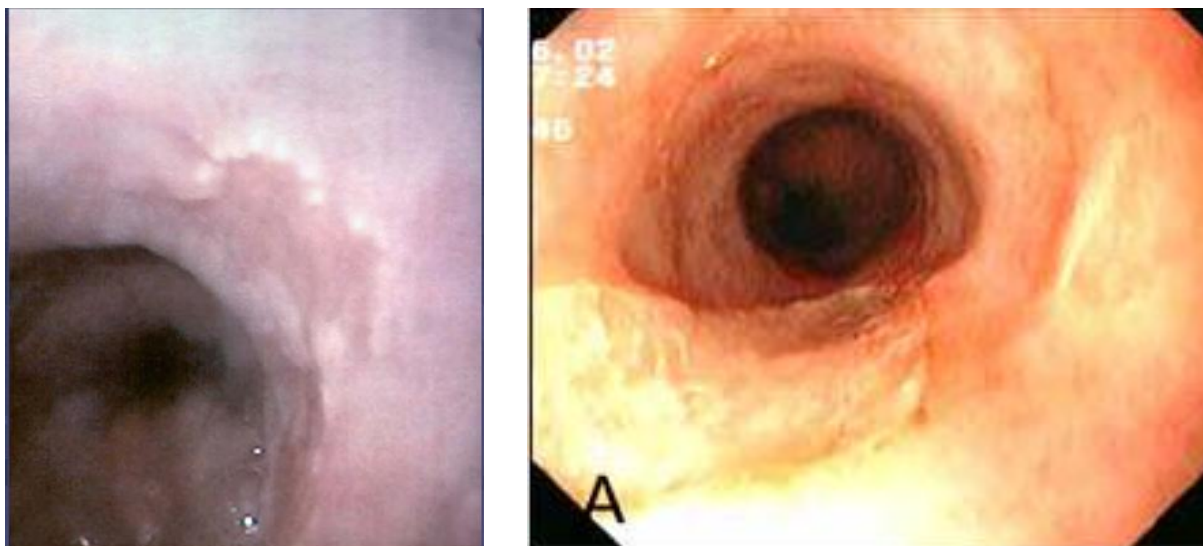


Рис. 13.5. ЦМВ колит

Гистологическое обнаружение подобных цитомегалических клеток является «золотым стандартом» для диагностики ЦМВ-инфекции. ЦМВ-эзофагит представлен в виде крупных и мелких язв, имеющих возвышенные границы.

Особое место при ЦМВИ занимает патология печени.

Гепатит - одна из основных клинических форм ЦМВИ при трансплацентарном заражении ребенка, у реципиентов после пе-

ресаdки печени, больных, инфицированных ЦМВ во время гемо-трансфузий.

Клинической особенностью поражения печени при ЦМВИ является частое вовлечение в патологический процесс желчных путей. Собственно ЦМВ-гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии склерозирующего холангита имеют место боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность печени, повышение активности ЩФ и ГГТ. Может развиваться холестаза. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдают выраженный фиброз и даже цирроз печени. У ребенка длительно сохраняется гепатоспленомегалия, слабая иктеричность кожи и слизистых оболочек за счет увеличения в сыворотке крови количества связанного билирубина при незначительном увеличении активности гепатоцеллюлярных ферментов, нормальной тимоловой пробе.

Цитомегаловирусный гепатит, развивающийся в ответ на внедрение ЦМВ, характеризуется перерождением эпителия желчных путей и гепатоцитов, звездчатых эндотелиоцитов и эндотелия сосудов. Они формируют цитомегалические клетки, в их окружении располагаются воспалительные мононуклеарные инфильтраты. Совокупность этих изменений приводит к внутрипеченочному холестазу. Цитомегалические клетки слущиваются, заполняют просветы желчных протоков, являясь причиной механического компонента желтухи. В то же время перерожденные ЦМВ-гепатоциты деструктивно изменены, вплоть до некроза, что обуславливает развитие синдрома цитолиза. Необходимо отметить, что при ЦМВ-гепатите, имеющем пролонгированное, подострое или хроническое течение, ведущая роль принадлежит синдрому холестаза. В диагностике ЦМВ-гепатита большое значение имеют результаты пункционной биопсии печени (обнаружение в

пунктате гигантских, диаметром 25-40 мкм, цитомегалических клеток в виде совиного глаза с огромным ядром и узкой каймой цитоплазмы), а также цитологический (выявление в осадке мочи цитомегалических клеток) и серологический (обнаружение анти-тел IgM к ЦМВИ) методы (Шахгильдян В.И.).

Патология поджелудочной железы у больных генерализованной ЦМВИ обычно протекает бессимптомно или со стертой клинической картиной при повышении амилазы в крови. Почти у 10 % погибших ВИЧ-инфицированных пациентов с манифестной ЦМВИ диагностируют панкреатит, для которого характерен фиброз интерстициальной ткани поджелудочной железы различной степени.

При ЦМВИ, как правило, поражаются слюнные железы. В них обнаруживаются мононуклеарные инфильтраты. Сиалоаденит носит хронический характер. Одновременно с поражением слюнных желез наблюдается перерождение эпителия желудка и кишечника с развитием эрозий и язв и лимфогистиоцитарными инфильтратами в толще кишечной стенки. (Шахгильдян В.И., 2009).

13.4. Цитомегаловирусные поражения легких

Пневмония - наиболее частая и крайне тяжелая клиническая форма ЦМВИ.

Рентгенологические признаки цитомегаловирусной патологии легких вариабельны и неспецифичны. В период разгара болезни на обзорных рентгенограммах грудной клетки на фоне деформированного усиленного легочного рисунка определяются двусторонние полиморфные мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах легких. Изменения возникают в периферических отделах

нижних долей и распространяются по направлению к корням. Очаги могут носить мигрирующий характер. Рентгенологическая картина ЦМВ-поражения легких сходна с изменениями при пневмоцистной пневмонии, диссеминированном туберкулезе легких. В то же время, возможны только сетчатая перестройка легочного рисунка («сотовые» легкие), формирование ограниченного затемнения, плеврального выпота, дисковидных ателектазов, кистозных изменений.. При проведении компьютерной томографии признаки ЦМВ-поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений.

Для ЦМВ-пневмонии характерно длительное рецидивирующее течение с постепенным нарастанием тяжести заболевания. При несвоевременной постановке этиологического диагноза, отсутствии этиотропной терапии, присоединении бактериальной инфекции возможно развитие симптомов дыхательной недостаточности, нарастающего респираторного дистресс-синдрома с высокой вероятностью летального исхода.

Согласно работам отечественных патологоанатомов, при вскрытии умерших, страдавших ЦМВ-поражением органов дыхания, обычно не удается обнаружить характерных для ЦМВИ макроскопических изменений в легких. Часто имеет место картина фиброателектаза легких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами. В результате анализа секционного материала можно выделить несколько последовательных этапов цитомегаловирусного поражения легких.

При гистологических исследованиях на начальной стадии патологического процесса определяется очаговая и распростра-

ненная диссеминация инфицированных ЦМВ клеток в легочной ткани. Цитомегаловирусному метаморфозу с образованием цитомегалоклеток (ЦМК) (гигантских клеток с крупным ядром, узкой каймой цитоплазмы и внутриклеточными вирусными включениями) подвергаются альвеолоциты, клетки эпителия мелких бронхов и конечных бронхиол, альвеолярные макрофаги. В этом случае воспалительная инфильтрация интерстиция выражена слабо, имеется очаговое накопление серозной жидкости в полостях альвеол с примесью макрофагов и эритроцитов.

В дальнейшем отмечается развитие интерстициальной пневмонии. Имеет место выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация легочного интерстиция: утолщение стенок альвеол с распространенной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и стенок бронхиол. В просветах альвеол наблюдается скопление нейтрофилов с примесью макрофагов и фибрина. На этой стадии имеет место расстройство кровообращения в виде расширения сосудов, стазов и массивных кровоизлияний в перегородки и просветы альвеол, а также цитомегаловирусный метаморфоз альвеолярного эпителия, эпителия бронхиол и эндотелия мелких сосудов. Нередко полисегментарно определяются обширные фокусы абсцедирования легочной паренхимы с ЦМК (альвеолоциты и эндотелиоциты) по периферии очагов деструкции. (Шахгильдян В.И).

В результате ЦМВ-поражения легких может развиваться острая каверна, начальным этапом образования которой является участок абсцедирования легочной паренхимы, вскрывшийся в бронх. При прогрессировании заболевания патологические изменения в респираторных отделах характеризуются диффузным персистирующим альвеолитом. Процесс сопровождается резко выраженным фиброзированием, нередко приводя к формирова-

нию «ячеистого» легкого. В легочной ткани определяется организуемый фибрин и фокусы микроабсцедирования. Многочисленные ЦМК выявляются в эпителии спавшихся альвеол вокруг микроабсцессов и очагов карнификации, среди мезотелия и эндотелия висцеральной плевры.

Характерной особенностью ЦМВ-поражения легких явилось формирование своеобразных гранулем, центральная часть которых была представлена некротическим детритом с наличием ЦМК и фибрином, содержащим нейтрофилы, а периферия состояла из вала лимфогистиоцитарных элементов, среди которых также встречались ЦМК. Патологические изменения трахеи и крупных бронхов для ЦМВИ не характерны. Морфологической особенностью патологического процесса в легких, вызванного ЦМВ, является специфическое поражение сосудов преимущественно микроциркулярного русла и мелкого калибра. Цитомегалическому метаморфозу подвергаются клетки эндотелия, что приводит сначала к неровности, стенозу, а затем и облитерации просветов сосудов.

Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразования. Заключительной стадией болезни является формирование двустороннего полисегментарного фиброза легких, при котором макроскопически отмечается равномерная плотность легочной ткани, неравномерно утолщенная плевра. На разрезах легких выявляются тяжистые поля сероватой ткани, деформирующей легкие, чередующиеся с зернистыми серо-желтыми фокусами. Гистологически в пораженных сегментах определяется распространенное утолщение фиброзированных межальвеолярных перегородок с выраженной деформацией. На этом фоне отмечаются крупные поля сплошной фиброзной ткани, среди которой встречаются островки щелевидных структур измененных

бронхов и альвеол, рассеянная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, скопления фибробластов, расширенные просветы склерозированных крупных сосудов.

В ряде случаев в отдельных сегментах среди фиброза могут иметь место очаги плоскоклеточной метаплазии в сочетании с разной степенью дисплазии бронхиального эпителия и формированием «адематозных» структур с цитомегаловирусной трансформацией клеток. У нескольких ВИЧ-инфицированных больных было отмечено сочетанное цитомегаловирусное и опухолевое поражение легких. Среди атипичных клеток опухолевой ткани определяли большое количество цитомегалоклеток. При посмертных исследованиях легких часто фиксируется их сочетанное поражение ЦМВ и вторичной бактериальной флорой с развитием бронхопневмонии, абсцесса легкого, гнойного плеврита (Шахгильдян В.И.)

Таким образом, степень поражения легких при ЦМВИ может варьировать от минимально выраженного интерстициального пневмонита до тяжелого диффузного повреждения альвеол. ЦМВ-поражение легких вызывает значительные патологоанатомические изменения в альвеолярно-бронхиолярных структурах и сосудах легкого. Наши исследования подтверждают мнение ряда авторов о ЦМВ-инфекции как одной из причин фиброзирующего альвеолита. Важно подчеркнуть, что на вскрытии больных ЦМВИ морфологические изменения в легких имеют большую давность, чем клинические и рентгенологические проявления пневмонии.

Известно, что группа герпетических инфекций занимает второе место в летальных исходах у новорожденных, однако, далеко не всегда врач, формулируя диагноз «герпетическая инфекция» выставляет его как основной, поскольку он (диагноз) вы-

ставляется по МКБ 10, где в основе лежит нозологическая форма заболевания. В связи с этим страдает своевременная диагностика и лечение данной патологии. Тем не менее, актуальность проблемы имеет значение, так как до 80 % людей инфицированы или имеют специфические антитела к ЦМВ, из них до 90 % женщины фертильного возраста, 10-20 % дети первого года жизни, 0,5-3 % новорожденные, из которых 5-15 % имеют генерализованную форму инфекции.

Мы (Кусельман А.И., Спассков А.А, 2016) изучили клиническую и патоморфологическую картину у 10 умерших детей, инфицированных ЦМВ, проанализировали клиническую картину заболевания, изучили лабораторные данные, исследовали патоморфологическую картину врожденной ЦМВ инфекции у детей инфицированных ЦМВ, половина из которых имели генерализованную форму инфекции. В клинике у всех детей имелась тяжелая степень недоношенности, тяжелое состояние при рождении (по шкале Апгар 1-7 баллов), отягощенный акушерский анамнез: длительный безводный период, аспирация околоплодными водами, патологическое предлежание плода.

Клинически отмечалось угнетение или возбуждение центральной нервной системы, дыхательная недостаточность в разной степени выраженности, интоксикационный синдром. Все дети находились на аппаратном дыхании. Отмечались проявления сердечной недостаточности II- III степени, наблюдались проявления надпочечниковой недостаточности и присоединение бактериальной флоры в виде *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. Лабораторно было выявлено наличие умеренного лейкоцитоза, выраженного моноцитоза, тромбоцитопении, анемии легкой и средней степени тяжести, повышение трансаминаз в 1-1,5 раза.

Патоморфологическое исследование было проведено в отделении патологии Ульяновской детской областной больницы им. Ю.Ф. Горячева (зав. отделением В.В. Попов), которое выявило наличие типоспецифических цитомегаловирусных включений в легких (10/10), головном мозге (3/10), печени (3/10), слюнных железах (3/10), почках (2/10). Также были обнаружены мегалические клетки в сердце и тимусе, в единичном случае, что в литературе описывается, как крайне редкая находка.

Анализ диагностики и лечебной тактики данных пациентов свидетельствовало о том, что прижизненно, диагноз «Цитомегаловирусная инфекция», был выставлен в трех из десяти случаев, у остальных 7 была впервые диагностирована ЦМВ при аутопсии. Противовирусная терапия проводилась в недолжном объеме и имела место на поздних сроках стационарного лечения. Следовательно, при ЦМВИ преимущественно поражаются легкие, головной мозг, печень и слюнные железы, в остальных органах характерные для данной патологии изменения наблюдаются реже.

На рисунке 13.6 видно, что рентгенограмма грудной клетки показывает диффузное помутнение, более заметное в левом основании (**A**), которое соответствуют «матовому стеклу» на компьютерной томографии (**B**). Н & Е окрашивание показало моноцитарную инфильтрацию и цитомегалические изменения в биопсии легкого (черные квадраты на панели **C**). Иммуногистохимическое выявление ЦМВ (коричневые окрашивания в **D**) показали типичные включения CMV (квадраты). Слайды показаны с 100-кратным увеличением. (Characterization of Cytomegalovirus Lung Infection in Non-HIV Infected Children. Sonia M. Restrepo-Gualteros, Lina E. Jaramillo-Barberi, Monica Gonzalez-Santos, Carlos E. Rodriguez-Martinez, Geovanny F. Perez, Maria J. Gutierrez, and Gustavo Nino 2014 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland.).

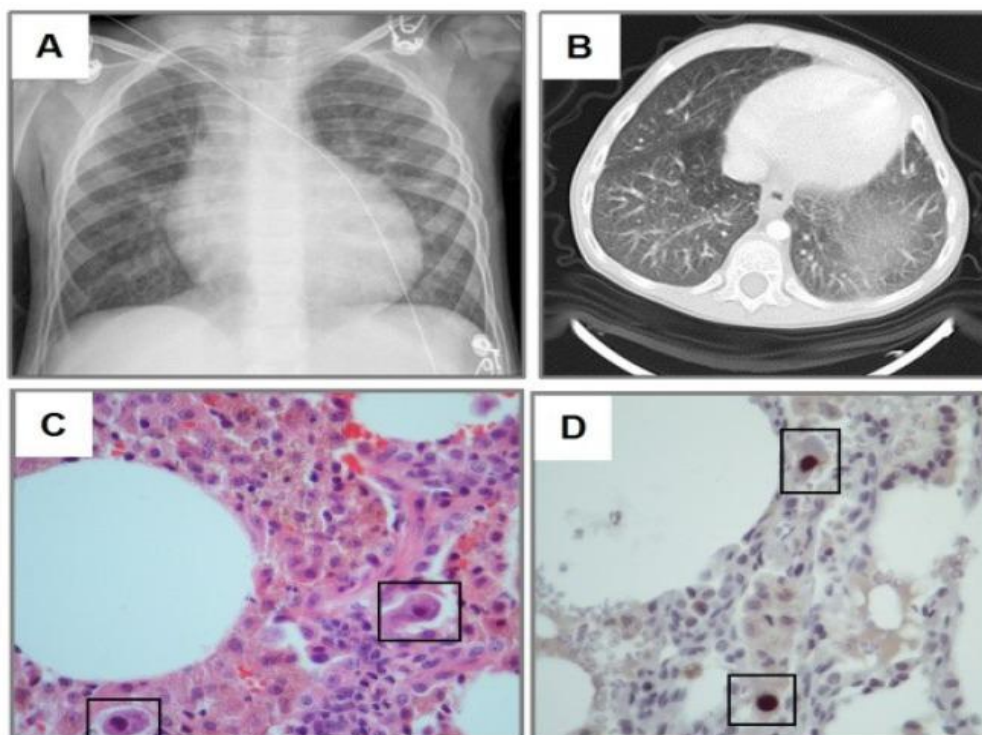


Рис. 13.6. Диагностика цитомегаловируса (ЦМВ) легких (А – рентгенограмма легких: диффузное помутнение, более заметное в левом основании; В - «матовое стекло» на компьютерной томографии; С - Н & Е окрашивание; D - иммуногистохимическое выявление ЦМВ)

Анализ проводимой терапии показал, что противовирусная терапия назначалась позже требуемого срока, а это свидетельствовало о низкой провирусной настороженности у лечащих врачей.

13.5. Поражение сердца при ЦМВ

В литературе отмечено, что в клинической практике наиболее часто встречаются вирусные перикардиты (46 %) [Toradjo-Martinez R., 1988; Suzuki S., Yano K., 1996; Babonian C., Davies M.J. et al., 1997]. Известно, что 60–80 % инфицированы цитомегаловирусом [Адаскевич В.П., 2000]. Герпесвирусы обладают определенной кардиотропностью в виде поражения сердца с выраженными изменениями ядерного хроматина вплоть до полного

лизиса, зернистой дистрофии и утраты поперечной исчерченности, в ряде случаев изменения ядер эндотелия и фибробластов. Экссудатпродуцирующая функция ЦМВ в основном обусловлена цитоплазматическим действием вируса, а также изменением липидного обмена.

Результаты многих вирусологических и клинико-эпидемиологических обследований детей с врожденными пороками сердца свидетельствуют, что почти у 75 % детей заболевание этиологически связано с трансплацентарной передачей инфекционных агентов от матерей с персистирующей формой соответствующей инфекции. По данным И.М. Охотниковой (2004), у более 50% детей с врожденными пороками развития выявлено активное течение ЦМВИ.

Согласно исследованиям, проведенным в Украине Н.В. Нагорной с соавт. (2005), у 25 % детей с пороками сердца в интра-операционных биоптатах выявляются ДНК герпесвирусных инфекций, что подтверждает их значимость во внутриутробных нарушениях органогенеза.

Во II–III триместре воспалительные изменения носят пролиферативный характер, вызывая сужение или обтурацию каналов и отверстий, приводя к аномальному развитию уже сформировавшихся органов — псевдоуродствам (фиброэластоз сердца, дилатационная кардиомиопатия).

ЦМВИ может служить причиной: миокардитов, кардиомегалии, утолщения миокарда, перикардитов, увеличения предсердия, гидроперикарда (до 15 %), Хроническая ЦМВИ стимулирует локальный и системный воспалительный процесс, который инициирует и поддерживает повреждение сосудистого эндотелия, играя важную роль в атерогенезе (Бойцов С. А. и др., 2001; Павлюкевич Д. В., Бала М. А., 2001; Gupta S. et al., 1997).

Zhou и др. сообщают, что цитомегаловирус (ЦМВ), относящийся к группе герпеса, способен индуцировать такую реакцию в клетках, которая приводит к атерогенезу и рестенозу. Присутствие вируса не обязательно для начала процесса. Это говорит о том, что в процесс вовлекается воспалительная иммунная реакция.

Однако результаты исследований взаимосвязи цитомегаловируса и атеросклероза различны. Saetta и др. не удалось обнаружить в артериальных бляшках ни частиц ЦМВ, ни последовательности оснований ДНК ЦМВ, тогда как Qavi и др. обнаружили следы ЦМВ у 53 % изучаемых ими людей. Из этих 53 % *Chl. pneumoniae* были обнаружены у 41 % лиц, а у 24 % были обнаружены как ЦМВ, так и *Chl. pneumoniae*. Всего, у 71 % лиц, обследованных Qavi, были обнаружены ЦМВ и/или ДНК *Ch. pneumoniae*.

Результаты исследования ARIC (риск атеросклероза при исследовании групп населения) указывают на наличие связи между ЦМВ и утолщением артериальной стенки.

Обнаружение вирусов герпеса и цитомегалии в составе атеросклеротической бляшки позволило подтвердить их патогенетическое значение (Потехин О.Е и соавт). При этом наличие цитомегаловируса чаще сочеталось с выраженным тромбозом в бляшке. Существуют работы, подтверждающие связь вируса цитомегалии и формирование **атеросклеротической бляшки у новорожденного ребенка** с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Получены данные, свидетельствующие о роли цитомегаловируса в патогенезе рестенозирования после баллонной ангиопластики. Так, рестенозирование было зафиксировано у 43 % больных, инфицированных цитомегаловирусом, по сравнению с 8 % пациентов контрольной группы. Исследования, проведенные

у больных разных возрастных групп, выявили зависимость серопозитивности по ЦМВ от возраста пациентов: чем моложе пациенты, тем выше корреляция между наличием ЦМВ и ранним развитием атеросклероза.

Известно, что большинство заболеваний системы кровообращения у взрослых берет свое начало в детском возрасте. Результаты проведенных исследований показали, что такие факторы риска развития болезней сердечно-сосудистой системы у взрослых, как избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, дислиппротеидемия, курение, — формируются уже в детском и подростковом возрасте. Изучение распространения цитомегаловирусной инфекции среди детского населения выявило увеличение частоты серопозитивности по цитомегаловирусу среди детей, имеющих нарушения липидного обмена. Анализ клинических проявлений атеросклеротического процесса показал, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда, цитомегаловирусный антиген встречался чаще, чем у лиц, страдающих гипертонической болезнью ($p < 0,05$). Аналогичная зависимость наблюдалась и среди детей. Так как ЦМВ обладает эндотелиотропными свойствами и способен инициировать атерогенные нарушения в стенке артерии, то вирусная инфекция может послужить одной из причин повреждения стенки артерии и, как следствие, раннего возникновения и прогрессирования атеросклеротических поражений. Выявленная атерогенная направленность липидного спектра при персистенции цитомегаловирусной инфекции у детей с отягощенной наследственностью по атеросклерозу дает основание предположить у этой категории детей возможность раннего формирования сердечно-сосудистой патологии. Это обосновывает выделение их в группу риска по раннему атеросклерозу.

При ЦМВ миокардитах выделяют фазу репликации вируса (I фаза) с вирусным поражением кардиоцитов. В эту фазу возбудитель может быть выделен из крови и сердечных биоптатов. Далее при хронизации процесса вирусные частицы могут и не обнаруживаться. Основное же значение в патогенезе вирусного поражения миокарда придается следующему за репликацией вируса клеточному и гуморальному ответу, приводящему к гистиолимфоцитарной инфильтрации и повреждению элементов сердечной мышцы (II фаза — аутоиммунная). Доказано, что нарушения иммунной системы приводят либо к длительной персистенции вируса (до 20 % случаев) с развитием хронического воспаления, либо к формированию вирусобусловленного аутоиммунного процесса в генезе миокардитов и дилатационной кардиомиопатии у детей. В дальнейшем отмечается преобладание дистрофических и фиброзных изменений с формированием дилатационной кардиомиопатии (III фаза). (Меджидова А.А.)

ЦМВ миокардиты характеризуются преимущественно диффузными поражениями ткани сердца, при которых наряду со снижением сократительной способности сердца и развитием сердечной недостаточности наблюдаются различные виды нарушений ритма и проводимости сердца. Среди причин их возникновения отмечают отек и воспаление мышечной ткани с вторичными изменениями нервных элементов, в последующих стадиях миокардита — склероз с вовлечением в процесс нервных волокон и т.д. В клинико-функциональных исследованиях Н.В. Нагорной с соавт. (2003–2006) у большинства детей с нарушениями ритма сердца и аритмогенными кардиопатиями выявлено рецидивирующее течение различных герпесвирусных инфекций, причем активно текущие инфекции и особенно их ассоциации (вирусы герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна —

Барр) были характерны для больных с тяжелым течением кардиальных проявлений заболевания. (Юлиш Е.И., Нагорная Н.В., 2007).

Клинические проявления значительно варьируют. В легких случаях симптоматика поражения сердца практически отсутствует. В тяжелых случаях развивается острая сердечная декомпенсация, приводящая к смерти больного. Недостаточность сердца является наиболее характерным признаком во всех возрастных группах.

При возникновении сердечной недостаточности быстро развивается декомпенсация, особенно у новорожденных. Боли в грудной клетке могут быть начальным проявлением заболевания у детей и подростков. Боли в грудной клетке могут возникать в результате ишемии или сопутствующего перикардита.

Начальными проявлениями вирусного миокардита могут быть различные аритмии, включая нарушения атриовентрикулярного проведения. Характерно, что синусовая тахикардия более выражена, чем температурная реакция. Может возникнуть узловая тахикардия, которая трудно контролируется медикаментозно. Симптоматика вирусного миокардита у новорожденных включает: раздражительность, беспокойство, выраженную заторможенность, периодические эпизоды внезапного побледнения, лихорадку, гипотермию, тахипноэ, анорексию, мышечную слабость.

У детей более старшего возраста симптоматика заболевания такая же, сопровождается общим недомоганием и слабостью.

Физикальные данные:

Выявляются признаки, свидетельствующие о снижении сердечного выброса, такие как тахикардия, слабый пульс, похолодание конечностей, уменьшение капиллярного наполнения, бледная или пятнистая кожа.

Определяется приглушенность тонов сердца, особенно при сопутствующем перикардите, выслушиваются третий тон, систолический шум митральной регургитации.

У детей раннего возраста часто определяется гепатомегалия.

У детей старшего возраста часто выслушиваются хрипы в легких.

Могут определяться набухание шейных вен и отеки.

Новорожденные:

- выраженное беспокойство, респираторный дистресс-синдром, возможна симптоматика сепсиса;

- при вовлечении центральной нервной системы возникают сонливость, гипотония, судорожные приступы – последние часто ассоциируются с ВГЧ-б и лихорадкой

- гипотермия или гипертермия, олигурия, повышение уровня печеночных ферментов, азотемия и высокий уровень креатинина свидетельствуют о непосредственном вирусном поражении почек и/или низком сердечном выбросе.

Дети в возрасте до одного года:

-признаки включают мышечную слабость, анорексию, тахипноэ, тахикардию, кряхтящее дыхание;

- в тяжелых случаях прогрессирует сердечная недостаточность, развивается ацидоз, смерть от декомпенсации кровообращения;

-поражение других органов и систем возникает в результате непосредственного воздействия вируса или из-за низкого сердечного выброса;

-часто возникает поражение центральной нервной системы.

Подростки:

проявления заболевания могут быть такими же, что и у детей младшего возраста. Часто возникают плохая переносимость физических нагрузок, недомогание, боли в грудной клетке, субфебрилитет, аритмия, кашель; может возникать поражение других органов и систем из-за низкого сердечного выброса.

Макроскопически сердце дряблое, мышца сердца бледная, с петехиальными очагами. Желудочковые стенки обычно тонкие, однако может обнаруживаться гипертрофия. Клапаны сердца и эндокард обычно не поражены. В некоторых случаях при хроническом миокардите может определяться эндокардиальный фиброэластоз. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эндокардиальный фиброэластоз является результатом вирусного миокардита.

Гистологическое исследование при этом выявляет воспалительную инфильтрацию миокарда, повреждение и некроз кардиомиоцитов с замещением их фиброзной тканью. Инфильтрат обычно состоит из различных типов клеток: лимфоцитов, полиморфонуклеаров, макрофагов, эозинофилов, плазматических и гигантских клеток, преобладают лимфоциты.

При нейрогистологическом исследовании сердца детей различного возраста, умерших от врожденной цитомегаловирусной инфекции, определялись значимые повреждения нервных волокон, характер и выраженность которых коррелировали со степенью органного поражения и возрастом умершего ребенка (см. рис. 13.6). Так, у детей, умерших в первые шесть месяцев после

рождения, изменения нервных элементов были преимущественно реактивными: гипо- и гиперимпрегнация, набухание и разволокнение нервных волокон с пролиферацией леммоцитов, извитость нервных стволов (см. рис. 13.6, 1–3) (Меджидова А.А.).

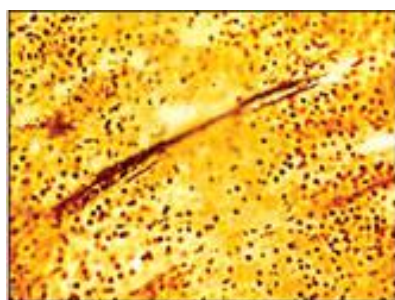


Рисунок 1. Гипо- и гиперимпрегнация, набухание и разволокнение нервных волокон (увеличение 1 : 200)

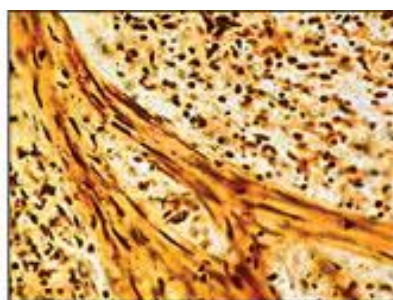


Рисунок 2. Гипоимпрегнация нервных волокон с пролиферацией леммоцитов (увеличение 1 : 400)

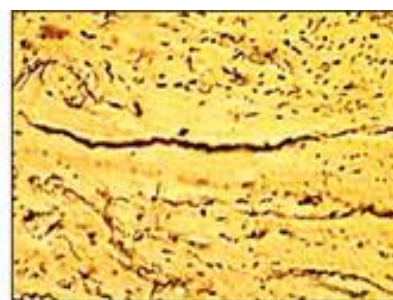


Рисунок 3. Гипо- и гиперимпрегнация и извитость нервных волокон в миокарде (увеличение 1 : 200)

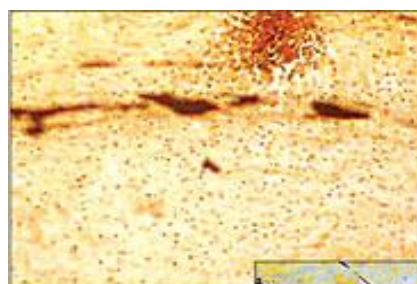


Рисунок 4. Фрагментация нервного волокна и глиозный узелок клеток леммоцитов (увеличение 1 : 300)

Рисунок 5. Распад и фрагментация нервных волокон, их частичное опустошение (увеличение 1 : 400)

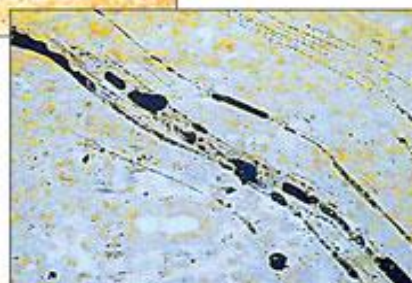


Рис. 13.6. Морфологические изменения нервных волокон (Меджидова А.А.)

С возрастом ребенка и увеличением длительности активной персистенции ЦМВ-инфекции реактивные изменения становились более глубокими и разнообразными, вплоть до лизиса нервного волокна. У детей, умерших в возрасте 1,5–2 года, в миокарде не только отмечалось увеличение числа измененных нервных проводников (практически все нервные волокна подвержены из-

менениям, интактных элементов не выявлено), но и менялся характер этих изменений. Значительная часть нервных волокон была некротизирована, причем по самому тяжелому – коагуляционному – типу.

Наблюдался распад нервных элементов на отдельные фрагменты, которые подвергались лизису, и на их месте определялись пустые капсулы, выявлялись глиозные узелки, состоящие из клеток лейкоцитов, определяющих защиту нервных элементов и при необходимости — их разрушение.

Обычно подобная морфологическая картина наблюдается при развитии локального аутоиммунного процесса (см. рис. 13.6, 4–5) (Меджидова А.А.).

13.6. Поражение почек

У здоровых лиц поражение почек ЦМВ не вызывает дисфункции органа, однако возможно наличие связи между дисфункцией трансплантата и персистенцией ЦМВ в почечной ткани при проведении трансплантации почек от ЦМВ инфицированного донора (Schnizler M). Наиболее подвержены развитию ЦМВ-инфекции ЦМВ-серонегативные реципиенты почки, полученной от ЦМВ-сероположительного донора: при отсутствии профилактики заболевание возникает в 56–80 % случаев. У этих больных защитных антител нет; ЦМВ поступает из донорского органа, инфицирование ЦМВ происходит в период максимальной иммуносупрессии – сразу после трансплантации. Несомненно, группу наименьшего риска составляют ЦМВ-серонегативные реципиенты почек от ЦМВ-серонегативных доноров (частота заболевания < 5 %). В случаях, когда и донор, и реципиент ЦМВ-серопозитивны, риск промежуточный.

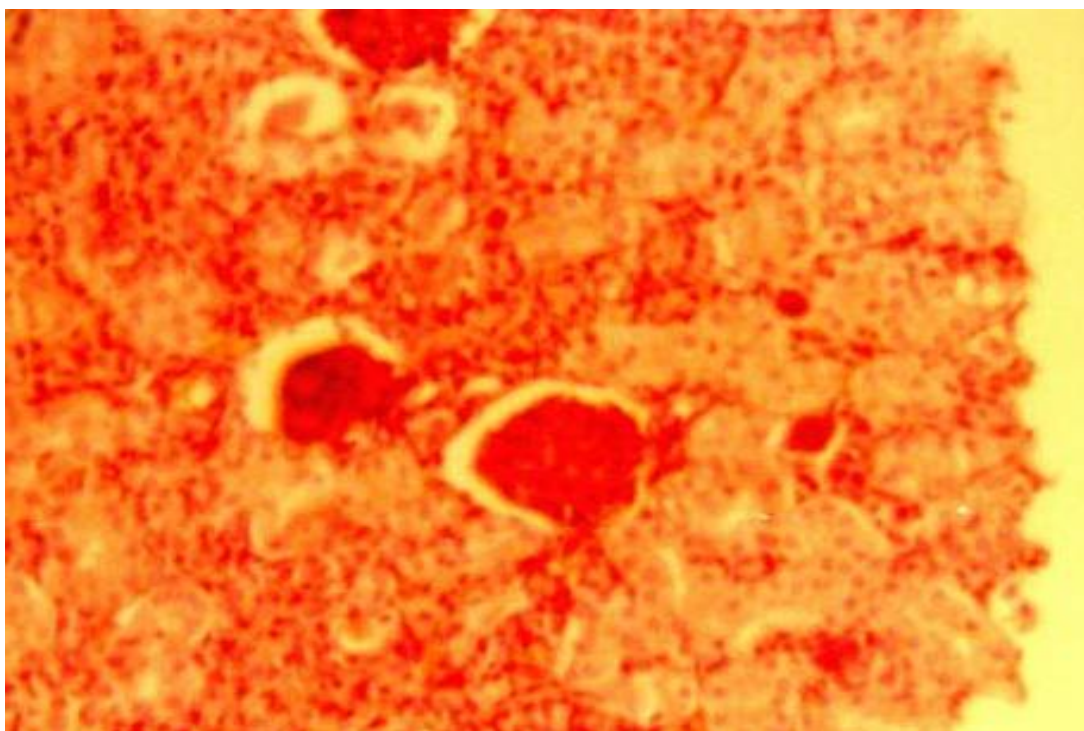
Почечная форма ЦМВ инфекции встречается довольно часто, но проявляется скудно и поэтому диагностируется при жизни

ребенка редко. Часто единственным симптомом болезни бывает наличие белка в моче, длительная микрогематурия, увеличение количества эпителиальных клеток. В основном эти «незначительные» изменения не анализируются, редко выставляется интерстициальный нефрит. Обнаружение цитомегалических клеток в осадке мочи, выявление ДНК вируса в моче с помощью ПЦР помогает установить правильный диагноз. Может быть также: полиурия, полидипсия, гипоизостенурия, микрогематурия, уремия, абактериальная лейкоцитурия, редко вторичный нефротический синдром и почечная недостаточность, что часто приводит к летальному исходу.

При гистологическом исследовании биопсии почек или органа после вскрытия цитомегалы выявляются в эпителии извитых канальцев; эпителии капсул клубочков, а также мочеточников и мочевого пузыря. Этим объясняется выявление в осадке мочи цитомегалических клеток, иногда наблюдается нефросклероз (Шахгильдян В.И.).

ЦМВ одна из причин патологии надпочечников (часто у больных ВИЧ-инфекцией), развития вторичной надпочечниковой недостаточности, проявляющейся стойкой гипотонией, слабостью, похуданием, анорексией, нарушением работы кишечника, рядом психических отклонений, реже гиперпигментацией кожи и слизистых.

Наличие у больного ДНК ЦМВ в крови, а также стойкой гипотонии, астении, анорексии требует определения уровня калия, натрия и хлоридов в крови, проведения гормональных исследований для анализа функциональной активности надпочечников. ЦМВ-адrenalит характеризуется первоначальным поражением мозгового слоя с переходом процесса на глубокие, а в дальнейшем, и на все слои коры (Шахгильдян В.И.).



*Рис. 13.7. Цитомегаловирусные включения в почке
(Наше наблюдение: Попов В.В., Кусельман А.И., Пищулина И.В.)*

Таким образом, цитомегаловирусная инфекция представляет собой хроническое полиморфное заболевание, поражающее все морфо-функциональные системы организма, ставшее в настоящее время ведущей причиной врожденных поражений ЦНС, нарушений психического развития, инфекционной нейросенсорной потери слуха, тяжело повреждающее иммунные механизмы, ухудшающее качество жизни, и в итоге – сокращающее длительность жизни человека, приводящее его к смерти. Прежнее представление о «мягкой» природе ЦМВИ подлежит пересмотру в свете новых данных о тяжелых последствиях этой инфекции.

Литература

1. Ветрова Н. С. Отдаленные последствия перенесенной в первые месяцы жизни манифестной цитомегаловирусной инфекции / Н. С. Ветрова, В. Г. Савватеева // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 61–66.
2. Воробьева В. А. Особенности поражения ЖКТ у недоношенных при внутриутробных инфекциях и методы их коррекции и др. / В. А. Воробьева // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 114–115.
3. Гаврилина О. В. Нарушения психической деятельности у детей дошкольного возраста, инфицированных ЦМВ и ВЭБ инфекциями / О. В. Гаврилина, А. И. Кусельман, Т. З. Биктимиров // Актуальные проблемы педиатрии. – Саранск, 2007. – С. 38–40.
4. Карпова А. Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика / А. Л. Карпова, М. В. Нароган, Н. Ю. Карпов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (1). – С. 10–17.
5. Кудашов Н. И. Поражения ЦНС у новорожденных с герпес-вирусной инфекцией / Н. И. Кудашов // Новорожденные высокого риска. – М. : 2006, С. 104–115.
6. Кудашов Н. И. О повреждении мозга плода и новорожденного при ЦМВИ. Журнал «Трудный пациент» / Н. И. Кудашов // Архив. – 2008. – № 1. – С. 20–23.
7. Кусельман А. И. Морфологические и иммунологические изменения при ЦМВ инфекции у новорожденных / А. И. Кусельман, А. А. Спассков // Медико-физиологические проблемы экологии человека. Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием (19–23 сентября 2016 г.). – Ульяновск, 2016. – С. 92.

8. Меджидова А. А. Выявление белков цитомегаловируса в клетках и тканях плодов и умерших детей. Патологическое действие цитомегаловируса на клеточный цикл и структуры метатического аппарата : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Меджидова Марина Гудовна. – М., – 2002. – С. 8–15.

9. Потехин О. Е. Атеросклероз и цитомегаловирусная инфекция / О. Е. Потехин, В. Т. Назаренко, А. П. Фисенко, С. Р. Голевицкий // Кремлевская медицина, клинический вестник. – 1999. – № 1. – С. 72–74.

10. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей / П. А. Самохин. – М., 1987. – С. 187.

11. Шахгильдян В. И. Цитомегаловирусная инфекция / В. И. Шахгильдян // Инфекционные болезни. Национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ОАО «Издательство “Медицина”», 2009. – 1032 с.

12. Юлиш Е. И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е. И. Юлиш, Н. В. Нагорная // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5).

13. Achiron R. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal cerebral ventriculitis associated with asymptomatic cytomegalovirus infection / R. Achiron, O. Pinhas-Hamiel, S. Lipitz et al. // Prenatal Diagn. 1994; 14: 523–526.

14. Boppana S.B. Neuroradiologic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection / S.B. Boppana, K.B. Fowler // Vaid et al. Pediatr. Radiol. 1998; 28: 83–85.

15. Daneman A. Periventricular band of increased echogenicity: edema or calcification? / E. Lobo, M. Mosskin // Pediatr. Radiol. 1998; 28: 83–85.

16. Drose J. A. Infection in utero: us findings in 19 cases / J. A. Drose, M. A. Dennis, D. Thickman // *Radiology*. 1991; 178: 369–374.

17. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis // *Clin Infect Dis* 2005; 40 (5) : 683–8.

18. Malinger G. Fetal Cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of somographic findings / G. Malinger, D. Lev, N. Zahalka, Z.B. Aroia et al. // *Am. J. neuroradiol.* 2003; 24: 28–32.

19. Nelson C. T. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother fetus and newborn infant / C. T. Nelson, G. J. Dammler // *Clin. perinatol.* –1997. – Vol. 24. – P. 151–160.

20. Odeberg J. HCMV inhibits neuronal differentiation and induces apoptosis in human neural precursor cells. / J. Odeberg // *Viol.* – 2006. – 80 (18) : 8929–39.

21. Schnitzler M. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: implications for organ allocation. / M. Schnitzler, R. Woodward, D. Brennan et al. // *Am J. Kidney Dis* 1997; 29 : 428–432.

22. Stagno S. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome / S. Stagno, R. F. Pass, I. Cloud et al. // *JAMA*. 1986; 256: 1904–1908.

23. Stehel E. CMVI in fetus and neonate. / E. Stehel, P. Sanchez // *NeoReviews*, 2005. – V. 6 (1), 38–45.

24. Tassin I. B. Cytomegalic inclusion disease: infantine sonographic diagnosis using findings involving the brain / I. B. Tassin, N. F. Maclad, R. R. Stewart, M. E. Bell // *AJNR Am. J. neuroradiol.* 1991; 12: 117–122.

25. Frank D. J. Fetal ascites and cytomegalic inclusion disease / D. J. Frank, W.D. DeVaux, J.R. Perkins, E.V. Perrin // *Am. J. Dis child.* 1996; 112: 604–60.

ГЛАВА 14

Ультразвуковая диагностика при герпетической инфекции

*В.Г. Белов, А.И. Кусельман,
Е.А. Молочникова*

Последние десятилетия ознаменовались крупными успехами в области диагностической радиологии, связанными с применением в практической медицине и в педиатрии, в частности, новых технологий и методик исследования внутренних органов. Наибольшее распространение в педиатрии получил такой метод медицинской визуализации, как ультразвуковая диагностика (УЗД). В ее основе лежит принцип эхолокации — посылка сигнала с последующим приемом его отражения от поверхностей раздела тканевых сред, обладающих различными акустическими свойствами. Широкое использование УЗД обусловлено высокой информативностью, безопасностью при проведении исследования, а, следовательно, и возможностью диагностического мониторинга, а так же безболезненностью процедуры, что очень важно в детской практике. Еще одним фактором, который определил широкое распространение УЗД в детской практике стала возможность проведения исследований непосредственно у постели ребенка, то есть в условиях реанимации или бокса, что особенно значимо у новорожденных детей с внутриутробными ин-

фекциями (ВУИ), которые считаются одной из основных причин перинатальной патологии, высокой младенческой смертности и инвалидизации детей.

Наибольшее значение среди возбудителей ВУИ отводится цитомегаловирусу (ЦМВ) и сочетанным с ним вирусом Эбштейна-Барра, простого герпеса (ВПГ) и хламидиям (1, 2).

За последние 30 лет распространенность этих возбудителей среди населения увеличилась в 10-20 раз. Согласно данным литературы у беременных инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) достигает 91,6 %, герпес-вирусом – II типа – 47 %, хламидиями – 40 %. Широкое распространение данных видов инфекции связано с их пожизненным носительством, латентным течением, особенностями путей передачи (3).

В зависимости от времени инфицирования матери, состояния её иммунитета, активности инфекционного процесса риск внутриутробного инфицирования плода ЦМВ составляет 5-60 %, ВПГ 3-60 %, хламидиями 6-7 %. Вероятность инфицирования плода при родах вирусами простого герпеса и цитомегаловирусами составляет 10 %, а хламидиями 40-50 % (4).

Считается, что патологические процессы при ВУИ развиваются во всех органах, но наибольшие изменения обнаруживаются в центральной нервной системе, органах брюшной полости и сосудах. Это связано с полигистiotропностью возбудителей к нервным и эпителиальным клеткам, эндотелию сосудистой стенки (5).

Нами было проведено исследование, направленное на изучение состояния ЦНС, органов брюшной полости и почек у новорожденных детей с ВУИ. Было обследовано 90 детей с ВУИ: мальчиков 46 (51,1 %), девочек – 44 (48,9 %) в возрасте от 3 дней до 7 дней. В зависимости от вида инфекции новорожденные были

разделены на 3 группы. Первую составили 35 детей с ЦМВИ, вторую – 30 с сочетанной цитомегаловирусно-герпетической инфекцией (ЦМВ + ВПГ), третью – 25 с цитомегаловирусно-хламидийной инфекцией (ЦМВИ + хламидии). Все дети наблюдались в течение первого года жизни с проведением ультразвуковых исследований сердца, головного мозга, органов брюшной полости и почек. Ультразвуковые исследования проводились по стандартной методике.

Оценка сосудистого русла осуществлялась с помощью дуплексного ультразвукового исследования. Дети обследовались через 40-50 минут после кормления, в состоянии физиологического сна. Исследование начинали с визуализации сосудов в дуплексном режиме с использованием ЦДК (цветового доплеровского картирования) или ЭДК (энергетического доплеровского картирования).

Этот режим позволял легко обнаруживать сосуд благодаря кодированию цветом. В нашем случае поток к датчику кодировался красным цветом, от датчика синим. Далее оценивалась траектория хода сосуда, что позволяло исследовать спектр.

Для получения качественной спектральной кривой контрольный объём помещался в центр сосуда, его размер не превышал $2/3$ просвета сосуда, что позволило избежать наложения сигналов от стенок и близкорасположенных структур. Для устранения низкочастотных сигналов, производимых пульсовыми движениями стенок сосудов, использовался частотный фильтр 100-200 МГц. Угол между доплеровским лучом и траекторией хода сосуда составлял 10-15. При расчетах использовали не менее пяти зарегистрированных комплексов.

Изучались следующие сосуды: воротная вена (ВВ) и селезеночная вена, левая и правая почечные вены, чревный ствол, ствол

печечной артерии, почечные артерии и их ветви, левая и правая средняя мозговая артерия (СМА), передняя мозговая артерия (ПМА), левая и правая задняя мозговая артерия (ЗМА), базилярная артерия (БА), вены Розенталя, вена Галена, прямой синус. Для анализа мы использовали следующие показатели:

1. V_{max} – пиковая систолическая скорость – это максимальная величина скорости в систолу. Данный показатель в основном зависит от сердечного выброса, а так же частично от свойств сосудистой стенки и реологии крови.

2. V_{min} – конечная диастолическая скорость – минимальная величина скорости в диастолу. Эти два показателя не дают информации об истинной скорости кровотока в сосуде за весь сердечный цикл, а только отражают её максимальное и минимальное значения.

3. В отличие от них, другой количественный показатель – средняя скорость кровотока V_{mean} , даёт представление о движении частиц в сосуде во время сердечного цикла. При этом данная величина является чувствительным параметром и изменяется при минимальных поражениях артериального русла. Максимальная, минимальная и средняя скорости – основные гемодинамические параметры, отражающие скоростные характеристики потока крови в сосуде. Используя выше описанные показатели, рассчитывали индексы резистентности и пульсации.

4. IR – индекс резистентности (ИР, индекс Пурсело), представляющий собой отношение разности максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости. $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ индекс отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения.

5. PI – пульсационный индекс (ПИ, индекс Гёслинга), представляющий собой отношение разности между пиковой систолической и конечной диастолической скоростями кровотока к средней скорости кровотока:

$$PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{mean}.$$

Оба индекса характеризуют степень ригидности стенки сосуда, но большинство исследователей считают, что PI наиболее чувствителен в отношении уровня периферического сопротивления. Индекс отражает упруго-эластические свойства сосудов и сопротивление кровотоку (6, 7).

Допплерограмма венозного кровотока так же имела пульсирующий вид, с менее выраженным систолическим пиком. Измеряли так же как и в артериях систолическую, диастолическую, среднюю скорости кровотока, IR, PI, а так же диаметр и объемную скорость кровотока в венах.

По нашим данным при ВУИ (ЦМВ, ЦМВ и вирус простого герпеса (ВПГ), ЦМВ и хламидии) у новорожденных детей в 96,6 % поражается центральная нервная система (ЦНС) (5). При этом у недоношенных новорожденных со смешанной цитомегаловирусно-хламидийной инфекцией наблюдались более тяжелые формы поражения ЦНС. При УЗИ структур головного мозга венрикулит был диагностирован в 6,6 % случаев, менингит 10,0 %, внутрижелудочковые кровоизлияния в 23,3 %, ишемические поражения различной степени тяжести в 64,4 % случаев. Кальцинаты и кисты головного мозга были обнаружены в 61,1 %. Кальцинаты определялись преимущественно в перивентрикулярных зонах, базальных ганглиях и в веществе головного мозга. Они имели вид гиперэхогенных зерен различного размера, дающих за собой эхо-тень (*рис. 14.1*), расположенных как в виде группы или цепочки, так и единичного очага.

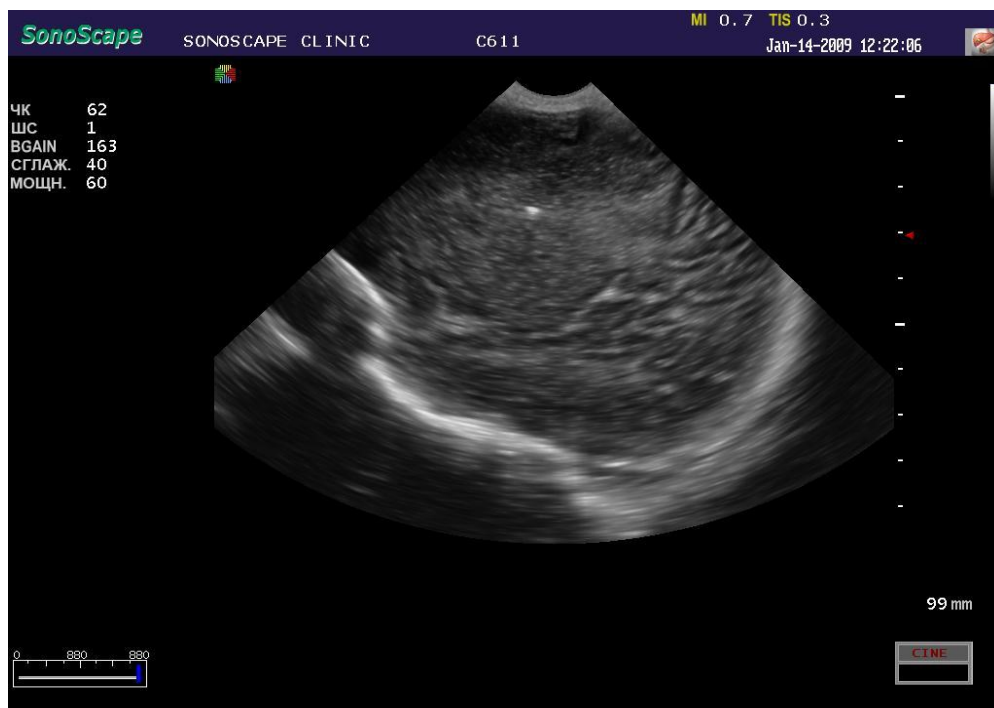


Рис. 14.1. Кальцинат в перивентрикулярной зоне

Наличие кальцинатов, как правило, свидетельствует о внутриутробном инфицировании ребенка в период закладки головного мозга.

Перивентрикулярные кисты (рис. 14.2) регистрировались в различных отделах, наиболее часто визуализировались в области передних и височных долей. В зависимости от степени поражения размеры кист и зон кистозного поражения могли быть значительными и изменять все вещество головного мозга (рис. 14.3 – 14.5).



Рис. 14.2. Перивентрикулярные кисты

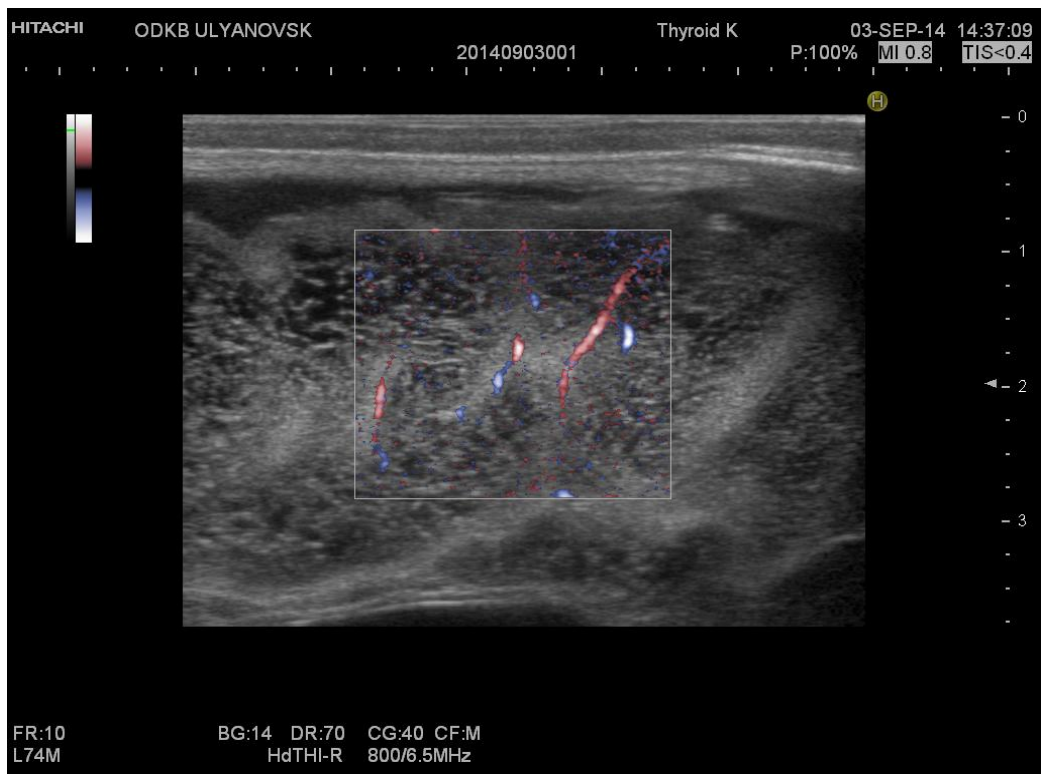


Рис. 14.3. Кистозная трансформация коры головного мозга после ЦМВ энцефалита



Рис. 14.4. Множественные кисты вещества головного мозга на фоне расширения боковых желудочков

Picone O. et al. выделяют эхографические признаки, которые могут быть свойственны для ЦМВ-инфекции – это описанные нами ранее кистозные структуры в перивентрикулярной области в районе затылочных и височных рогов, а также кальцификатов (Halwachs-Baumann G.).



Рис. 14.5. Множественные кисты коры, подкорковых структур головного мозга. Заместительная гидроцефалия

При динамическом наблюдении в течение года детей с ЦМВИ, второй по частоте встречаемости после кальцинатов и перивентрикулярных кист, была вентрикуломегалия до 60,0 %, преимущественно заместительного характера.

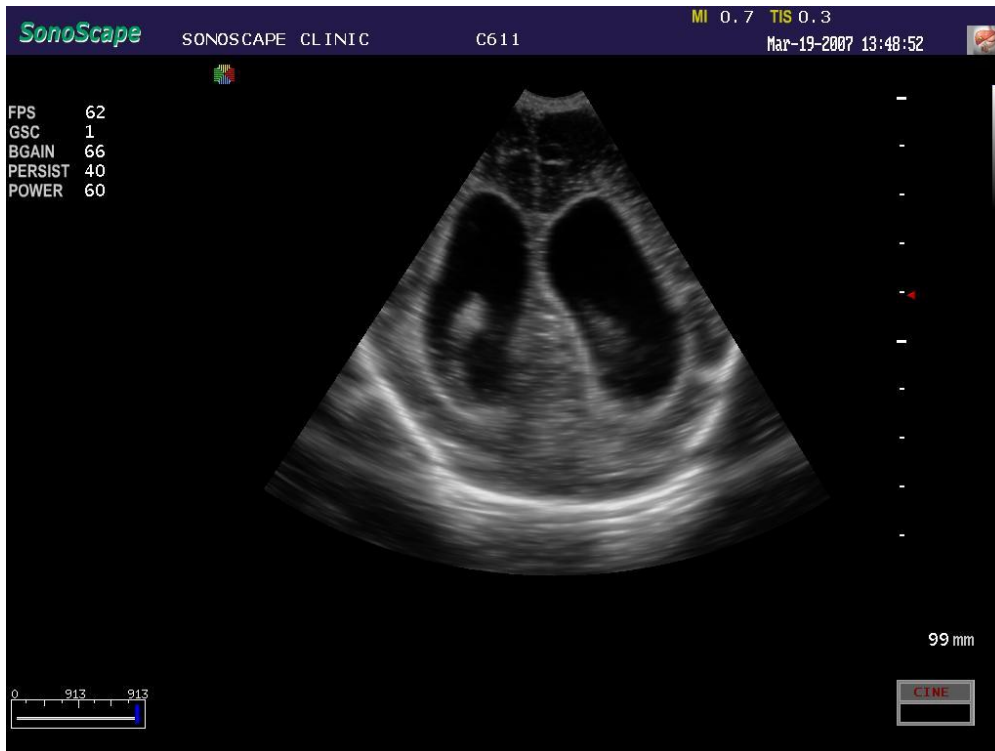


Рис. 14.6. Вентрикуломегалия

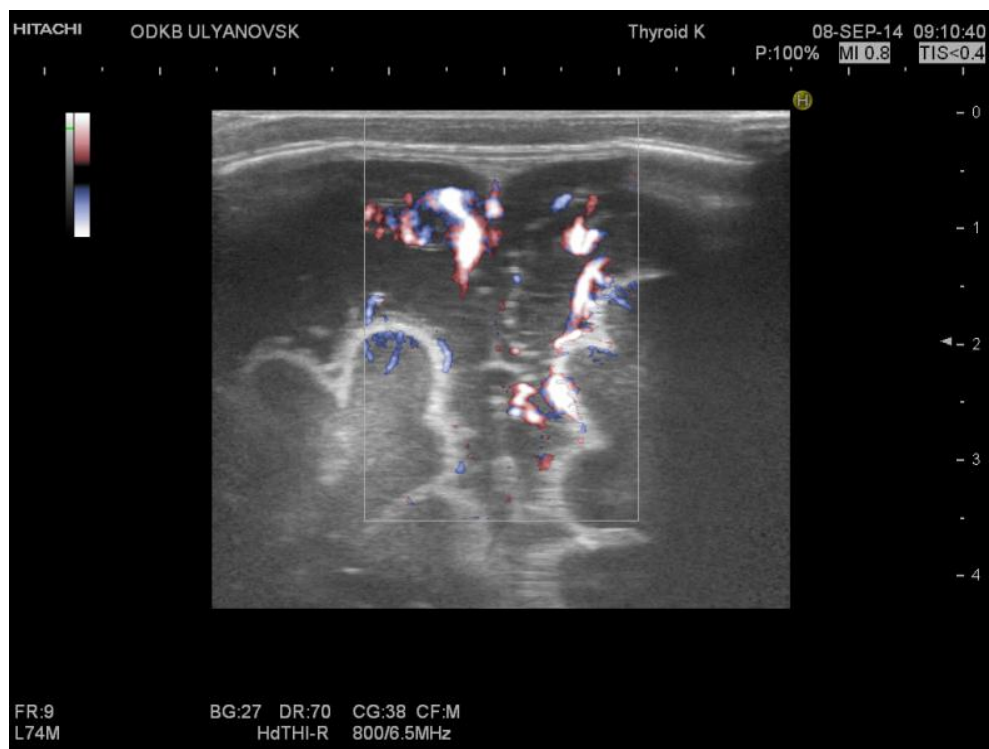


Рис. 14.7. Наружная форма гидроцефалии с картированием мостиковых вен в режиме направленного энергетического доплеровского картирования

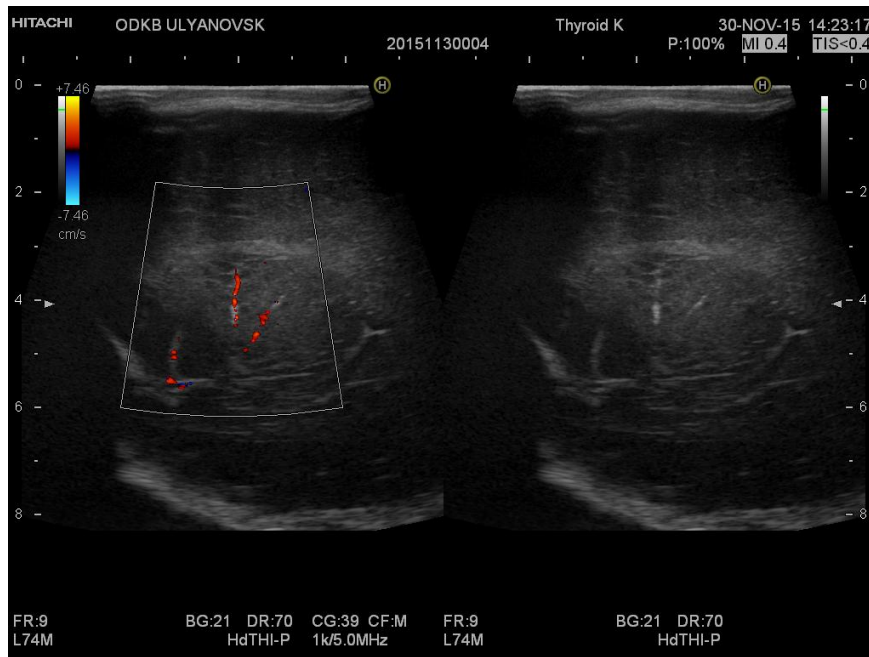


Рис. 14.8. Лентикулостриарная васкулопатия

У новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и сочетанными с ней ВПГ и хламидийной инфекциями был нарушен кровоток как в артериях головного мозга (ПМА, ЗМА и базальной артерия), так и в венах (рис. 14.9).

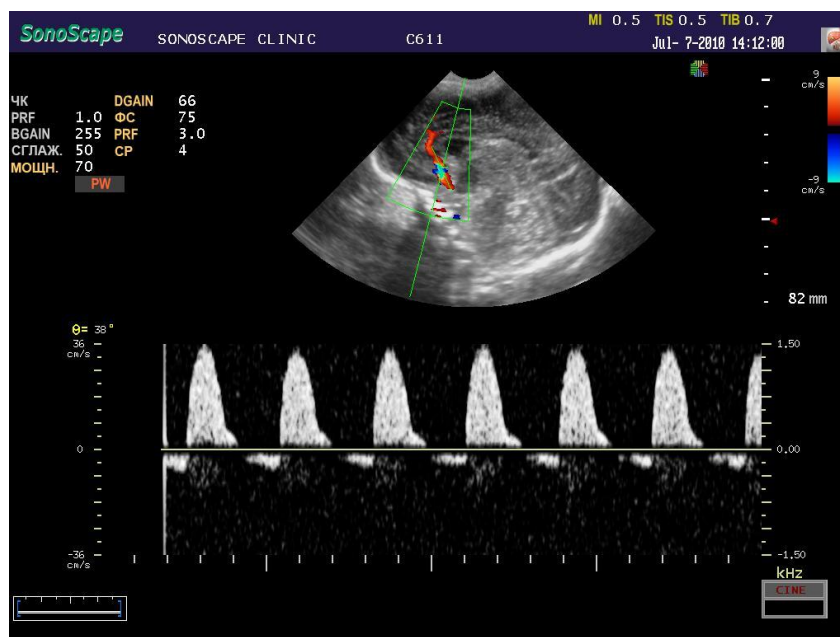


Рис. 14.9. Выраженный отек и набухание вещества головного мозга с «выжиманием» крови в диастолу (поток ниже изолинии) в ПМА

Восстановление артериального кровотока (рис. 14.10) до нормальных показателей в зависимости от степени поражения головного мозга у большинства детей осуществлялось к 9 месяцу жизни (8).

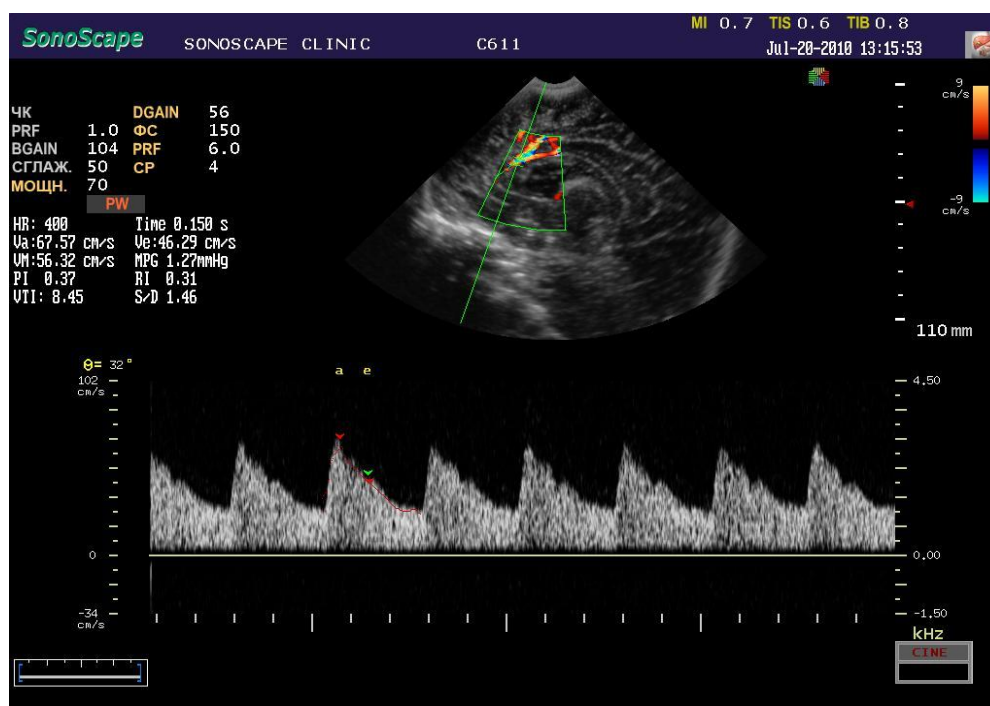


Рис. 14.10. Кровоток в ПМА в норме

Анализ заболеваемости у детей с ВУИ показал, что пневмонии были диагностированы у 42 (46,7 %) новорожденных, в том числе у 23 (25,6 %) доношенных и 19 (21,1 %) недоношенных. Дети рождались в асфиксии, с нарушением ритма дыхания. Заболевание протекало на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела, с явлениями инфекционного токсикоза, угнетением или возбуждением ЦНС, снижением аппетита. Объективно выявлялись: бледность кожи, цианоз, расстройства гемодинамики и микроциркуляции, наличие геморрагий на коже, порой, острая сердечная, печеночная и почечная недостаточность. На фоне ос-

лабленного дыхания выслушивались разнокалиберные влажные хрипы.

При рентгенологическом обследовании определялись неправильной формы очаговые тени с нечёткими контурами, усиление прикорневого и легочного рисунка, вздутие легких.

Пневмопатии были выявлены у 39 (43,3 %) новорожденных. Ателектазы легких у 36 (40 %) детей, из них у 11 (30,6 %) доношенных и 25 (69,4 %) недоношенных. Болезнь гиалиновых мембран у 3 (3,3 %) (рис. 14.11–14.12).

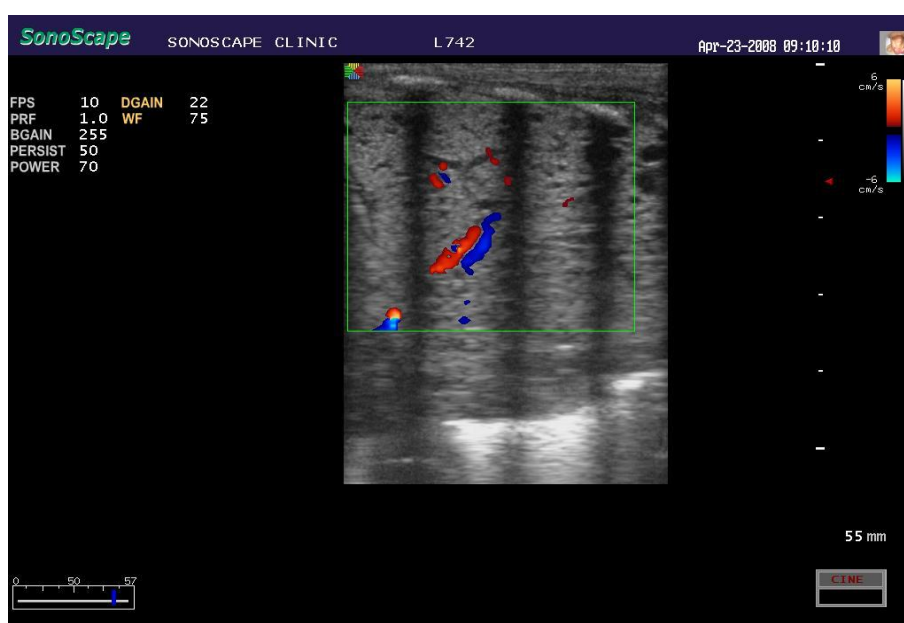


Рис. 14.11. Ателектаз легкого. Цветом картированы сосуды



Рис. 14.12. Ателектаз легкого. Газ в бронхиальном дереве

Из осложнений и пороков развития наблюдались: пневмоторакс у 1 (1,1 %) новорожденного, легочное кровотечение у 1 (1,1 %), аномалии развития легких (трахеопищеводный свищ) у 2 (2,2 %).

На фоне имеющейся патологии органов дыхания дыхательная недостаточность I–III степени развилась у 63 (70 %) новорожденных, у 28 (31,1 %) доношенных и 35 (38,9 %) недоношенных. Чаще наблюдалась дыхательная недостаточность III степени. Она определялась у 38 (42,2 %) новорожденных. Таким образом, по нашим наблюдениям патология дыхательной системы выявлялась у 70 % новорожденных с остротекучей ВУИ. Пневмонии с равной частотой диагностировались как у доношенных, так и у недоношенных детей. При УЗИ картина в зависимости от вида пневмонии и степени выраженности процесса была полиморфна (рис. 14.13).

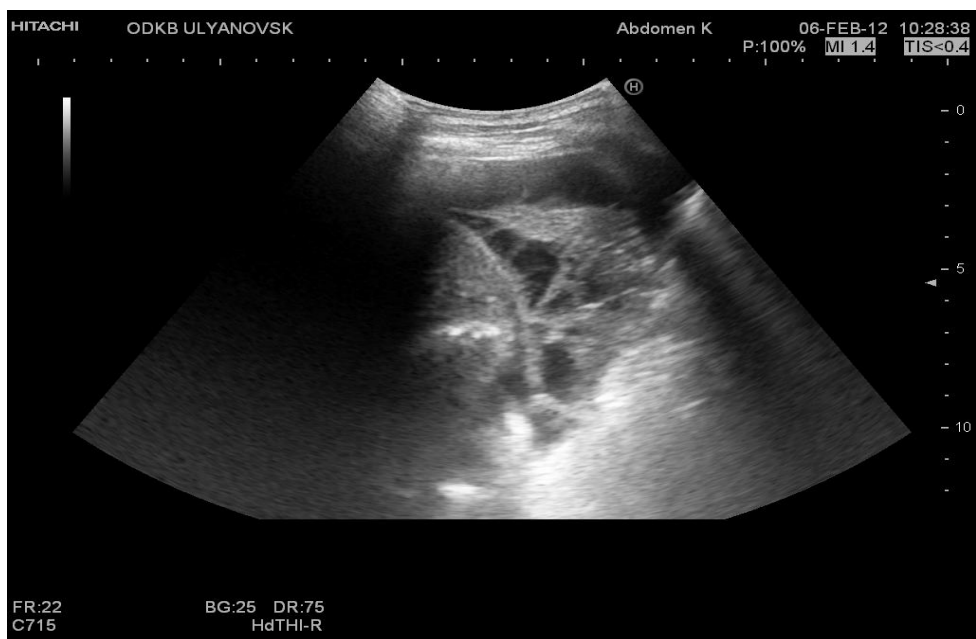


Рис. 14.13. Нижнедолевая пневмония с плевритом и плевральными швартами. Нижний сегмент легкого безвоздушен. Плевральные листки утолщены

При интерстициальном поражении изображение получалось только от субплеврального слоя легочной ткани в виде пристеночной гиперэхогенной линии и полос, в виде лучей фонарика.

Патология органов пищеварения

Занимала третье место по частоте встречаемости и наблюдалась у 45,8 % новорожденных с ВУИ, при этом гепатит выявлен у 43,3 %, врожденный цирроз печени у 1,1 %, атрезия желчных путей у 1,1 %. Эпителий желчных протоков – излюбленная локализация ЦМВ. Считается, что в основе поражения печени лежат гемолитические свойства ЦМВ, повреждение перенхимы печени вирусом и холестаза, сопровождающийся закупоркой желчных капилляров и протоков в связи с эпителиотропными свойствами вируса и «заселении» его в эпителии желчных ходов. Диаметр ствола воротной вены в начальных стадиях поражения печени оставался в пределах нормы. Одним из первых проявле-

ний поражения печени при УЗИ может быть обнаружение сгустков в полости желчного пузыря (рис. 14.14).



Рис. 14.14. Сгустки желчи в желчном пузыре с диффузным изменением паренхимы печени

При выраженном поражении печени, в ходе исследования регистрировалось увеличение размеров органа, деформация и неоднородность его структуры за счет зон различной эхогенности (рис. 14.15).

Чем тяжелее вариант течения процесса, тем вероятнее перенесенная инфекция во время беременности.



Рис. 14.15. Изменения структуры печени при ЦМВ гепатите

Стенки ствола и мелких ветвей воротной вены гиперэхогенные. При прогрессировании заболевания на первый план выступали изменения, характерные для портальной гипертензии. Это расширение и извитость ствола воротной вены, снижение линейной скорости кровотока в ней, увеличение диаметра селезёночной вены и низкие показатели линейной скорости в ней, увеличение IR и PI в селезёночной и печёночной артериях, реканализация пупочной вены, наличие артериовенозных анастомозов в селезёнке и в области её ворот, расширение вен пищевода, варикоз сосудов желчного пузыря и утолщение его стенки. Развивающуюся в исходе врождённого ЦМВ-гепатита портальную гипертензию патологоанатомы объясняют формированием синусоидального фиброза (Ghishan F. 1984). Подобные изменения в печени наблюдались у детей с ЦМВ-гепатитами при СПИД (рис. 14.16).



Рис. 14.16 ЦМВ-гепатит у подростка со СПИД

По литературным данным ЦМВ-гепатиты часто обнаруживаются в сочетании с ЦМВ-энтероколитами (Самохин П.А., 1987). В нашем исследовании в 7,2 % случаев у недоношенных новорожденных с ВУИ было зарегистрировано поражение кишечника в виде некротических энтеритов и колитов в основе которых было повреждение цитомегалокомплексом эндотелия капилляров и клеток собственной пластинки слизистой оболочки. Это вызывало микротромбоз, который приводил к развитию ишемии и некрозу слизистой оболочки кишечника (5). При УЗИ в начальной стадии заболевания определялось утолщение стенки толстого кишечника с гиперемией. При исследовании в ВБА было умеренное повышение диастолической скорости кровотока. При развитии некротического энтероколита у новорожденного УЗ картина характеризовалась наличием апериальтичных, с утолщенными стенками и с отсутствием газа в просвете петель кишечника (рис.№ 14.17 – 14.19).



Рис. 14.17. Расширенные петли толстого кишечника с отсутствием в них газа



Рис. 14.18. Петли кишечника с утолщенными стенками



*Рис. 14.19. Плавающие гиперэхогенные петли кишечника.
Асцит (левая половина снимка).
Почка с гиперэхогенным корковым слоем. Асцит (правая половина снимка)*

Наличие неоднородной жидкости между петель кишечника, пузырьков газа в стенке кишки или в просвете воротной вены и ее ветвей при отсутствии пупочного катетера говорило о некрозе стенки кишки. На сонограммах газ в воротной вене и ее ветвях визуализируется в виде гиперэхогенных включений без выраженных акустических теней (рис. 14.20, 14.21). При этом направление кровотока в ВВ обычное. Но при спектральном доплеровском исследовании выявляется неравномерно «забитое» окно со – звенящим звуком на аудиорежиме. При этом подобные изменения могут регистрироваться и в верхней мезентериальной вене. В селезёночной вене спектр кровотока будет обычным.

Одним из редких осложнений генерализованной ЦМВИ является флебит воротной вены (ВВ) с развитием ее тромбоза и последующим формированием каверноматозной трансформации воротной вены, часто приводящий к развитию внепечёночной формы воротной гипертензии.

По нашим данным, флебит и тромбоз ВВ возникали в 1,4 % случаев внутриутробной генерализованной ЦМВИ. Впервые о поражении стенок воротной вены при ЦМВИ сообщил в 1956 V. Vortel. Он нашёл специфические клетки в разветвлениях воротной вены и расценил факт их локализации, как проявление гематогенной генерализации ЦМВИ.



Рис. 14.20. Пузырьки газа в воротной вене и ее ветвях



Рис. 14.21. Контрастирование газом ветвей воротной вены при некрозе кишечника

В зарубежной периодической литературе много статей об острой ЦМВИ, выступающей в роли причины острого тромбоза ВВ (9). В подавляющем большинстве этих сообщений возраст детей не превышал 1 месяц.

В нашем исследовании был доношенный ребенок в возрасте 28 дней, который в клинику поступил с жалобами на повышение температуры тела, отказ от еды, дефицит массы тела. Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне анемии матери, у которой в послеродовом периоде развился эндометрит.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, дефицит массы тела 40 %, синдром дыхательных расстройств, увеличение печени и селезенки. При рентгенологическом исследовании легких признаки двусторонней очаговой пневмонии. При нейросонографии признаки венрикулита в виде утолщения стенок тел боковых желудочков, умеренного расширения передних рогов боковых желудочков и наличия кальцинатов в веществе головного мозга.

В слюне и моче обнаружены цитомегалические клетки +++++, в крови иммуноферментным методом обнаружены ЦМВ-антитела класса М. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости с цветовым доплеровским картированием кровотока было обнаружено умеренное увеличение размеров печени и селезенки, расширение ствола воротной вены до 6 мм, заполнение просвета ствола воротной вены неоднородными гиперэхогенными массами (рис. 14.22), отсутствие кровотока в воротной вене и ее ветвях, расширение и увеличение кровотока в печеночной артерии (рис. 14.23).



Рис. 14.22. Тромбоз воротной вены

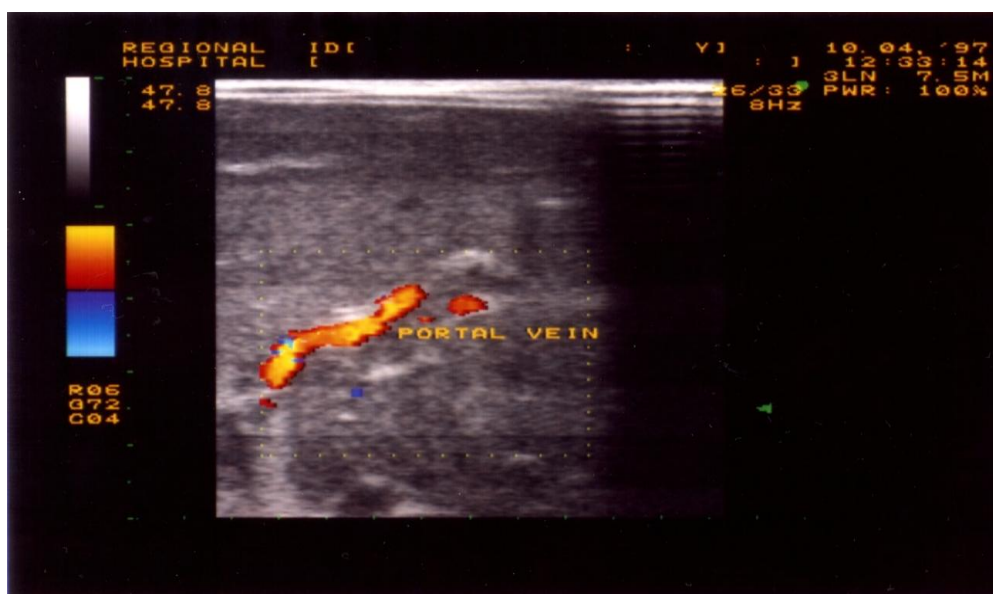


Рис. 14.23. Расширенная воротная вена, выполненная гиперэхогенными массами, усиление кровотока в печеночной артерии (картирована оранжевым цветом)

Ультразвуковой мониторинг в течение последующих 35 дней констатировал быстрое нарастание размеров селезенки с формированием вокруг тромбированного ствола воротной вены

множества извитых коллатералей с кровотоком и появление медленного кровотока в ветвях воротной вены. В течение последующих 2-х месяцев ствол ВВ облитерировался и из-за множества расширенных коллатералей стал выглядеть как кавернома (рис. 14.24).

На основе собственных наблюдений в развитии тромбоза воротной вены при генерализованной ЦМВИ нами сформулированы **стадии данного процесса (2002)**.

Первая – формирование тромба со снижением кровотока в ВВ.

Вторая – компенсаторное усиление кровотока в печёночной артерии.

Третья – реканализация тромбоза с формированием порто-портальных шунтов или каверномы.

Четвёртая – стадия порто-кавальных коллатералей с небольшим снижением кровотока в печеночной артерии.

В начальной стадии в воротной вене визуализируется тромб различной локализации (ствол, ветви) (рис. 14.22, 14.25).



Рис. 14.24. Каверноматозная трансформация воротной вены с перипортальным фиброзом

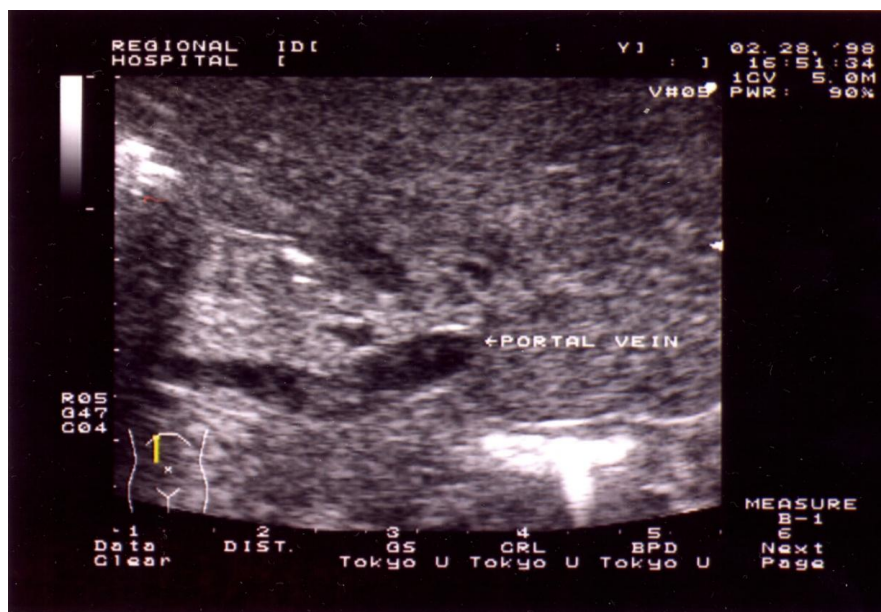


Рис. 14.25. Тромб в воротной вене. Просвет вены выполнен гипоэхогенными или изоэхогенными массами, и её диаметр расширен

Во второй стадии недостаточное количество богатой питательными веществами крови воротной вены компенсируется увеличенным артериальным кровотоком в печёночной артерии (рис. № 14.23, 14.26, 14.27). Также происходит увеличение притока крови в селезёнку по селезеночной артерии. Это подразумевает и больший отток по венам, что ведёт к повышению давления в воротной вене, и, следовательно, к увеличению кровотока в воротной вене.

Увеличение кровотока в печёночной и селезёночной артериях носит транзиторный, компенсаторный характер и зависит от степени портальной гипертензии. В этой же стадии определяются артериовенозные шунты (АВШ) свидетельствующие о развитии на фоне уменьшенной перфузии печени портальной кровью усиления артериального притока к внутренним органам, что сопровождается открытием АВШ и увеличением венозного оттока, а следовательно, и повышением давления в ВВ (Никаноров А.Ю., НИИ Детской гематологии).

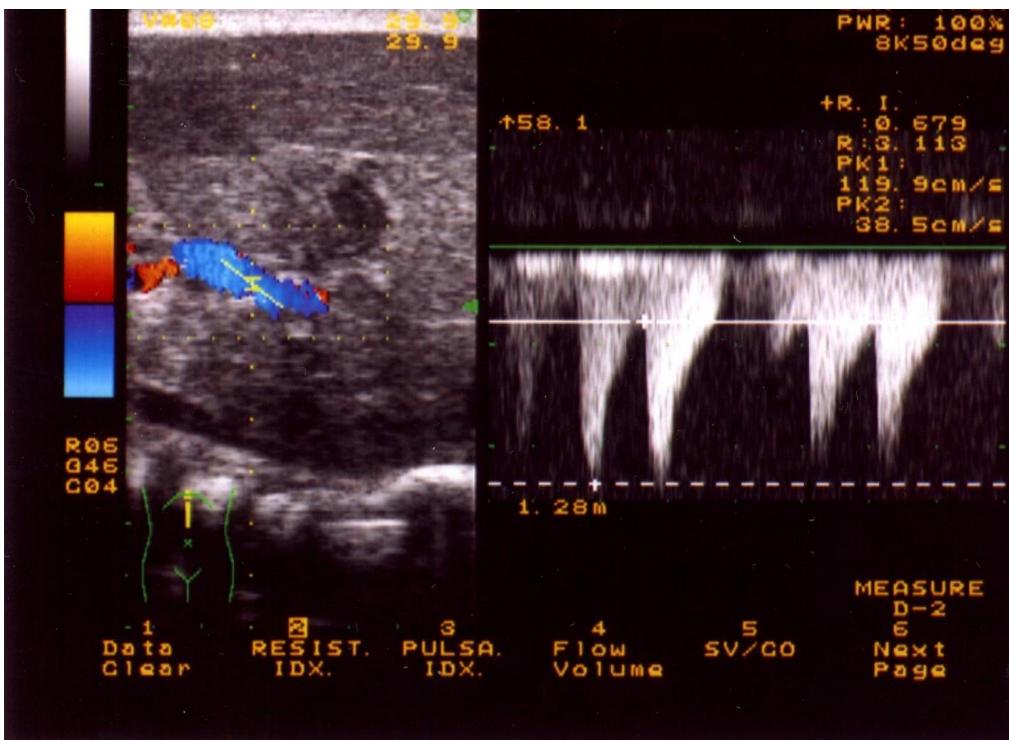
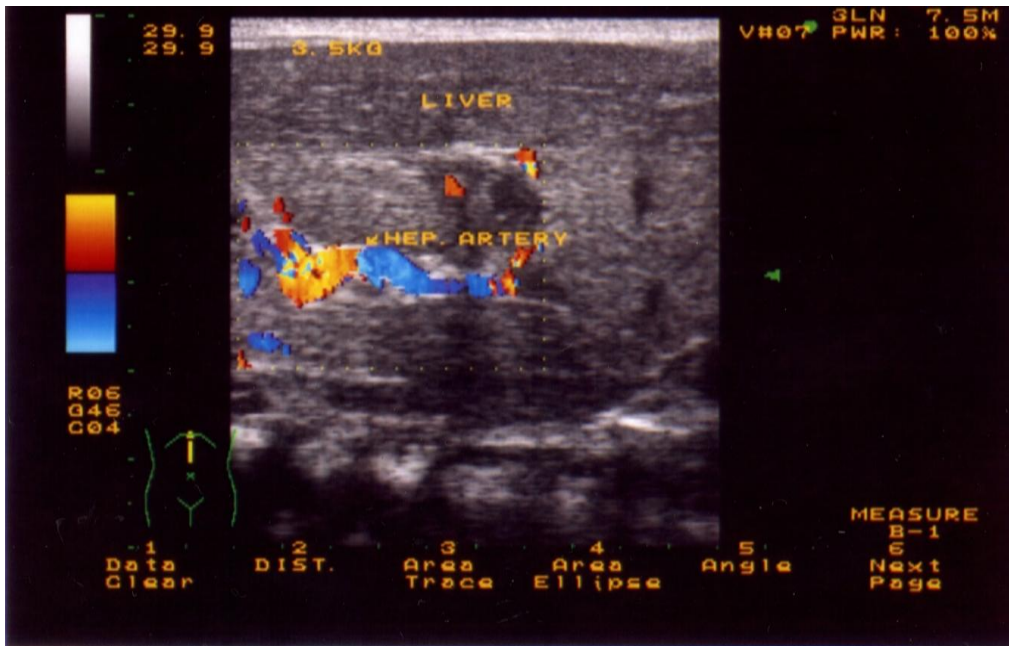


Рис. 14.26. Усиление артериального кровотока: видна печёночная артерия на фоне тромбированной воротной вены



Рис. 14.27. Спектральные показатели кровотока в печеночной артерии при тромбозе воротной вены

Третья стадия — шунты при ЦДК - при ультразвуковом исследовании характеризуется формированием вокруг тромбированного ствола либо ветви ВВ множества порто-портальных анастомозов, имеющих вид каверномы. При этом ствол воротной вены постепенно сужается, повышается эхогенность его просвета, из-за чего ствол на фоне шунтов не визуализируется в большинстве случаев. Постепенно стенки шунтов становятся гиперэхогенными, и в большинстве случаев вокруг шунтирующих сосудов формируется фиброз, характерный для ЦМВИ (рис. 14.28). Фиброз не позволяет расти порто-портальным анастомозам, образующим каверному, что усугубляет со временем течение порто-портальной гипертензии.



*Рис. 14.28. Трансформированная ВВ
с признаками перипортального фиброза*

Четвёртая стадия – сформированных порто-кавальных анастомозов. Повышение давления в венах портальной системы ведёт к расширению селезёночной и верхней брыжеечных вен, развитию венозных шунтов. Чаще всего врачи ультразвуковой диагностики описывают расширенные вены и множество анастомозов в области головки поджелудочной железы. В дальнейшем из-за повышения давления в печёночной и селезёночной артериях происходит их изменение в виде деформации траектории их хода извитости, повышения эхогенности стенок, снижения кровотока. Степень выраженности этих изменений зависит от выраженности портальной гипертензии, её длительности и объёма шунтированной крови.



*Фото 14.1. ЦМВИ (не диагностированная в периоде новорожденности).
Внепеченочная портальная гипертензия (8 мес.)
(фото А.И. Кусельмана)*

Внепеченочная портальная гипертензия, 3–4 стадия. Ребёнок прооперирован (хирург О.А. Никонов), наложены сосудистые анастомозы, проводилась пролонгированная противовирусная терапия.

ЦМВИ не единственная причина, приводящая к тромбозу и к каверноматозу воротной вены с развитием внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ). К этому состоянию могут приводить флебит пупочной вены, сепсис, длительно находящийся пупочный катетер. У значительной части этих детей, в отличие от детей с острой ЦМВИ, тромбоз ВВ в большинстве случаев заканчивается реканализацией воротной вены без каких-либо последствий (стадия № 2). Нами выявлено, что в дальнейшем внепеченочная портальная гипертензия у детей с ЦМВИ часто осложняется кровотечениями из расширенных вен пищевода и кардиального от-

дела желудка, даже после проведения операций с наложением сосудистых анастомозов. По нашим данным, у них риск тромбоза наложенных анастомозов выше, чем у детей без ЦМВИ. В связи с этим данная категория пациентов нуждается помимо оперативного вмешательства в пролонгированной противовирусной и противовоспалительной терапии, что обеспечивает предотвращение рецидивов и сосудистых нарушений.

Поджелудочная железа чаще поражается при ЦМВИ у детей первого полугодия жизни. Поражение характеризуется фиброзом интерстициальной ткани, что не исключает возможность развития в ней кистозного фиброза. При этом наибольшие изменения выявляются при доплеровском исследовании мелких сосудов поджелудочной железы (головка: а. gastroduodenalis и анастомозы с ветвями а. mesenterica superior, а. pancreatica duodenalis inferior и а. pancreatica duodenalis superior; в теле железы: а. pancreatica dorsalis, а. pancreatica magna, а. pancreatica inferior; в хвосте: а. pancreatica caudalis) в виде снижения периферического сопротивления (низкие IR и PI). При этом размеры поджелудочной железы в пределах нормы или несколько снижены, контур железы не ровный, а экзогенность резко повышена.

Довольно часто у детей с ЦМВИ развивается преренальная ОПН - результат устойчивого снижения почечного кровотока. В большинстве случаев ЦМВИ выступает как заболевание, ведущее к снижению абсолютного или относительного эффективного объёма артериальной крови (прямо или опосредованно). Например, этот механизм действует у новорождённых с ишемическим повреждением ЦНС или ЦМВ-кардитами. Возникает падение среднего артериального давления и, следовательно, уменьшение перфузии жизненно важных органов. Гипотония также вызывает уменьшение гидростатического давления в капил-

лярной сети клубочков, что способствует снижению скорости клубочковой фильтрации. И здесь для прогностической оценки состояния почечной гемодинамики необходимо рассчитывать усреднённую по времени максимальную скорость кровотока (ТАМХ), которая используется при подсчёте PI. У новорождённых детей нижняя граница этого показателя равна 11 см/с в первые сутки жизни и 14 см/с на пятые сутки. У недоношенных детей ТАМХ в норме равна 12 см/с.

На рис. 14.29 видно изменение структуры паренхимы почки, повышение эхогенности коркового слоя почки. При цветовом доплеровском картировании потоков регистрируется обеднение (отсутствие) сосудистого рисунка в мелких артериях и венах, иногда сочетающееся с синдромом псевдоконтрастирования почечных вен и их тромбозом.

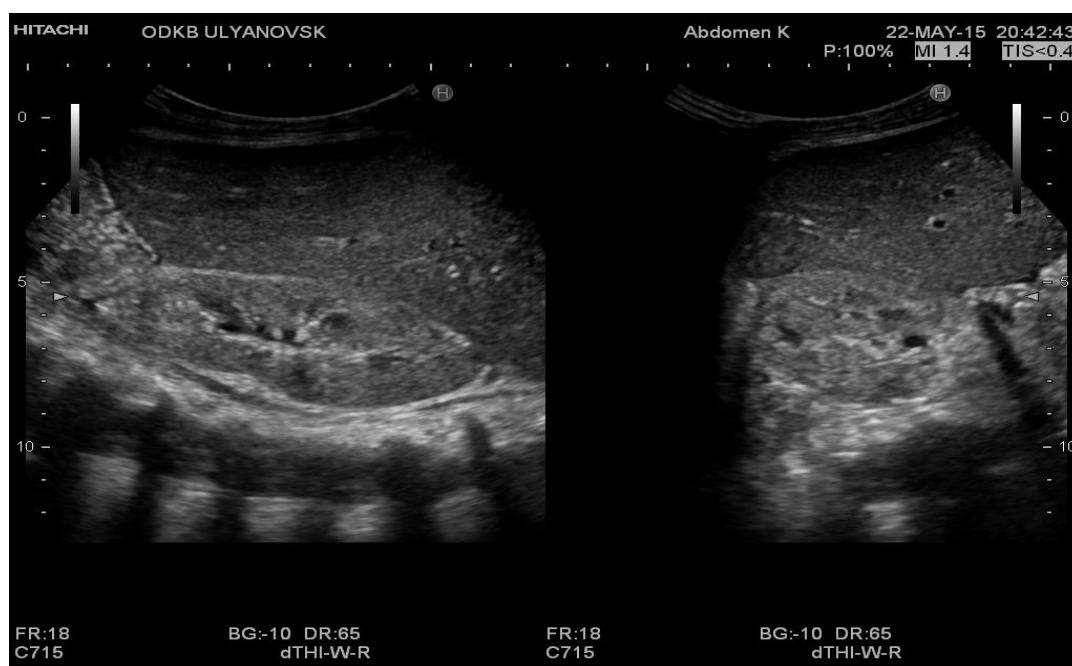


Рис. 14.29. Почки новорождённого ребёнка с ЦМВ-кардитом и нестабильной гемодинамикой

В нашем исследовании мы наблюдали у одного ребенка развитие тромбоза левой почечной вены при острой генерализованной форме врожденной ЦМВИ.

В В-режиме почки с гиперэхогенной паренхимой, с нечеткими границами чашечек и, в большинстве случаев, с не расширенной чашечно-лоханочной системой (рис. 14.29).

У большинства детей со временем при благополучном течении цитомегалии с поражением почек можно говорить лишь об очаговом **интерстициальном нефрите, как правило, без явных клинических проявлений** (10). При УЗИ у этих пациентов в кортикальном отделе почек определялись гиперэхогенные точечные или линейные включения по ходу мелких артерий (возможно кальцинаты).

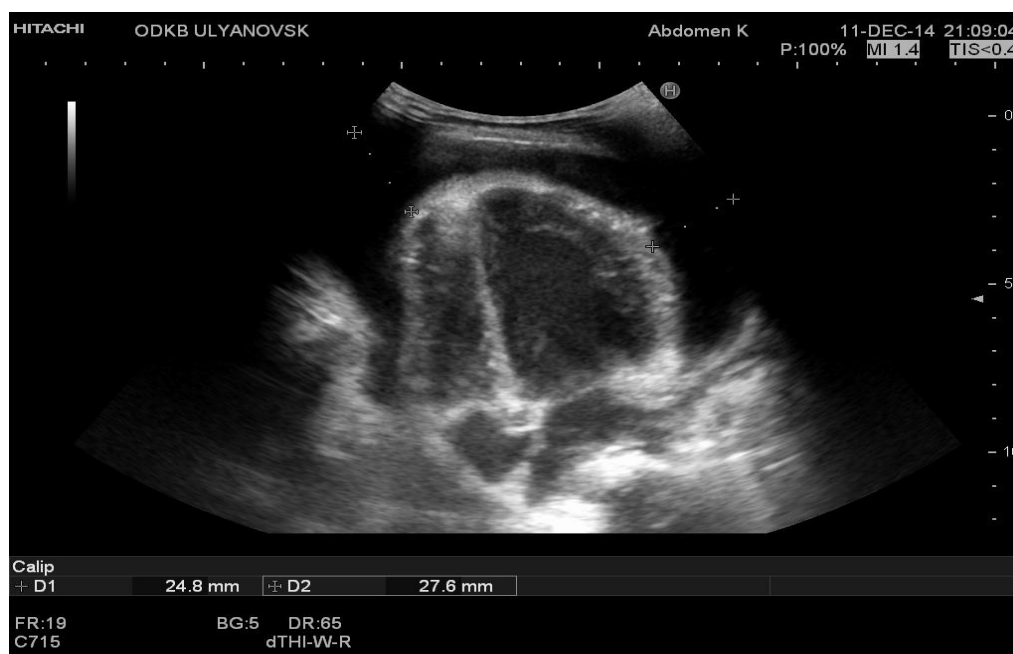


Рис. 14.30. Гидроперикард

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с внутриутробной ЦМВИ появлялись в первые сутки после рождения. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ,

миокардиты, перикардиты диагностированы у 63 (70 %) новорожденных, из них у 28 (44,4 %) доношенных и у 35 (55,5 %) недоношенных (рис. 14.30). В 1 группе они были определены у 21 (60 %) ребенка, во 2 у 18 (60 %), в 3 у 24 (96 %).

При **приобретенной ЦМВИ**, в отличие от врожденной, генерализация процесса происходит крайне редко, и заболевание течет по типу мононуклеозоподобного синдрома, иногда сопровождающегося сиалоаденитом. У ребенка за несколько дней повышается температура, появляется боль при глотании, исчезает аппетит, могут быть нарушения стула в виде запоров или поносов. При осмотре определяется увеличение печени и селезенки, лимфатических узлов шеи, пальпация живота болезненна.

При ультразвуковом исследовании шейные лимфоузлы, как правило, овальной формы, умеренно пониженной эхогенности с усилением кровотока. Окружающая лимфоузлы ткань не изменена, либо отечна. Расплавление шейных лимфоузлов при мононуклеозном ЦМВ-синдроме нами не регистрировалось. В случае развития сиалоаденита подчелюстные железы увеличены, их структура гетерогенной эхогенности за счет множества гипоэхогенных очагов (см. рис. 14.31), при ЦДК кровотока в железе усилен (рис. 14.32).

При исследовании органов брюшной полости и почек регистрировалось увеличение печени (рис. 14.33) и селезенки (рис. 14.36) с увеличением мезентериальных лимфоузлов более 8 мм (рис. 14.34, 14.35). Структура селезенки характеризовалась наличием крупного гипоэхогенного зерна, создающего пеструю текстуру.

Энергетическое доплеровское картирование показывает усиление кровотока в них.

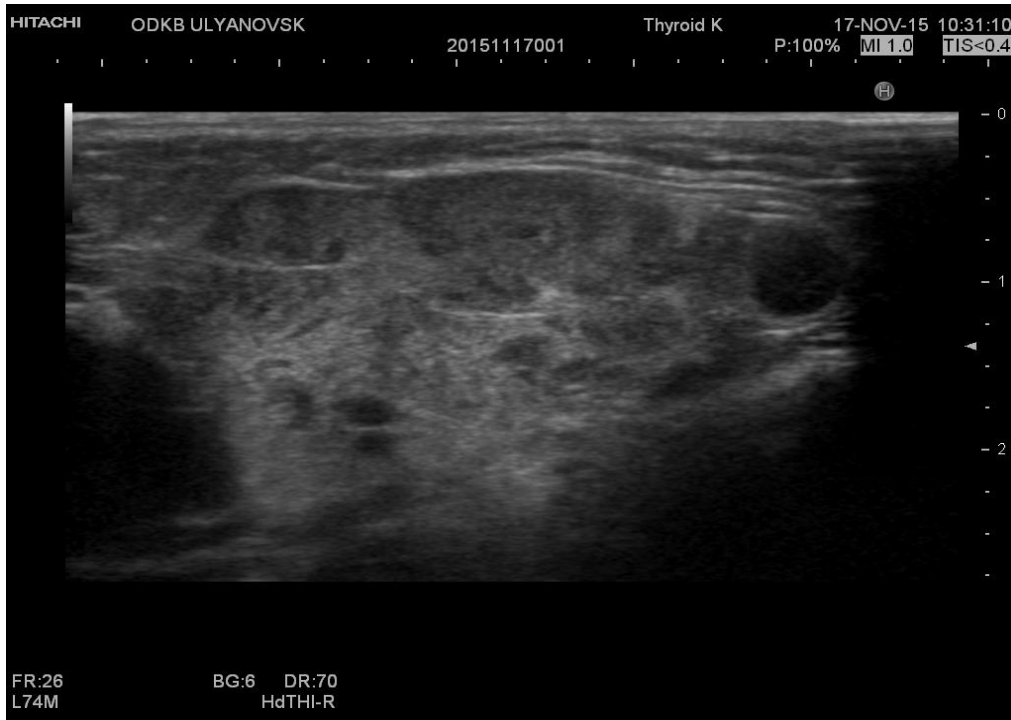


Рис. 14.31. ЦМВ сиалоаденит

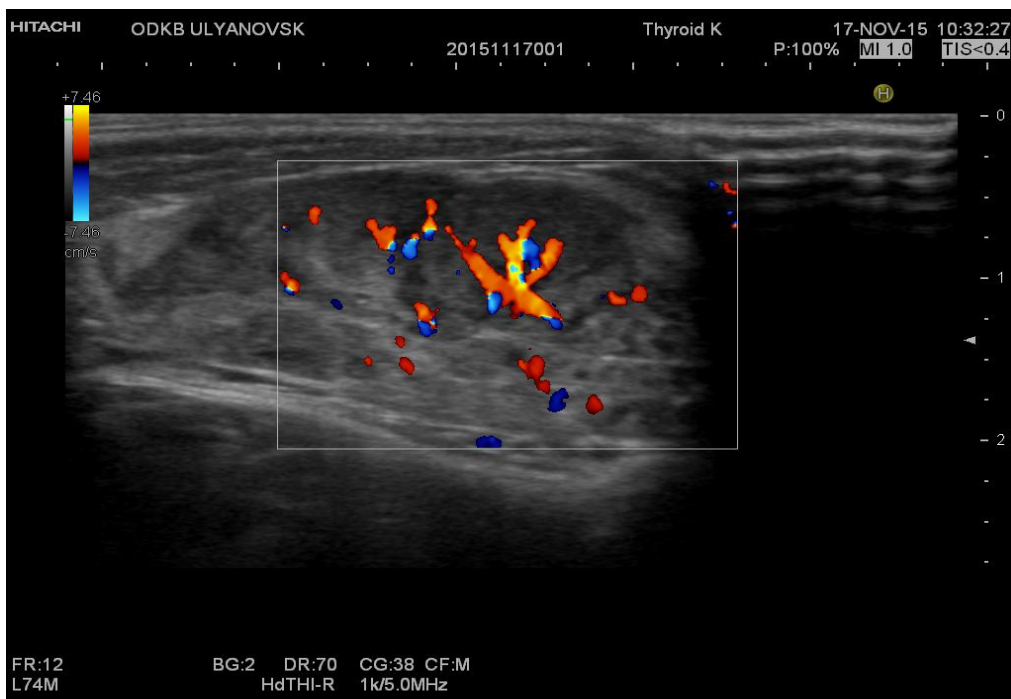


Рис. 14.32. Усиление кровотока в подчелюстной железе при сиалоадените

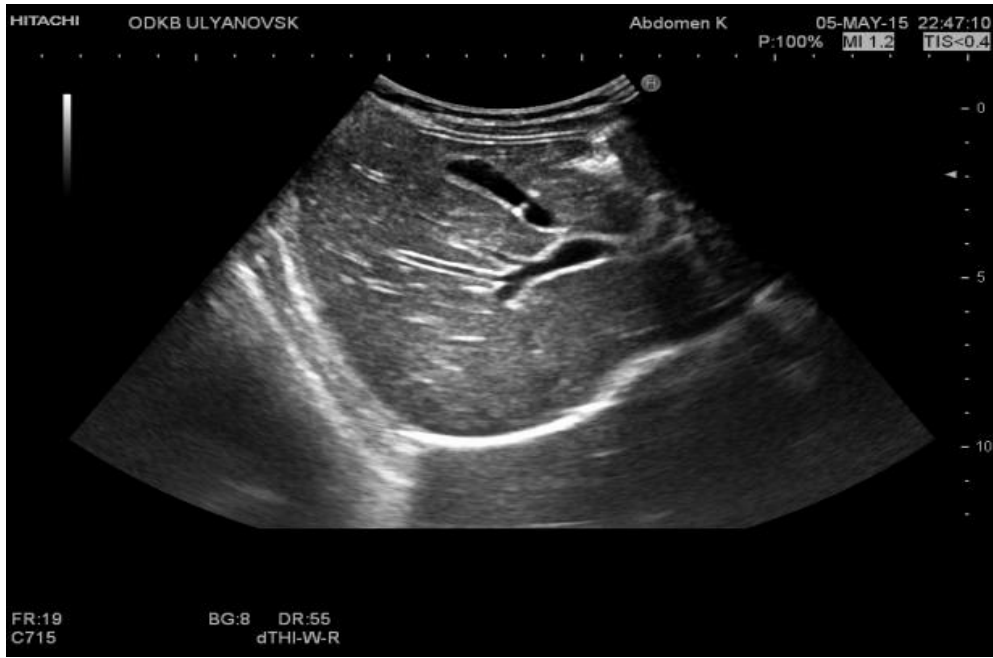


Рис. 14.33. Увеличенная печень с усилением сосудистого рисунка воротной системы

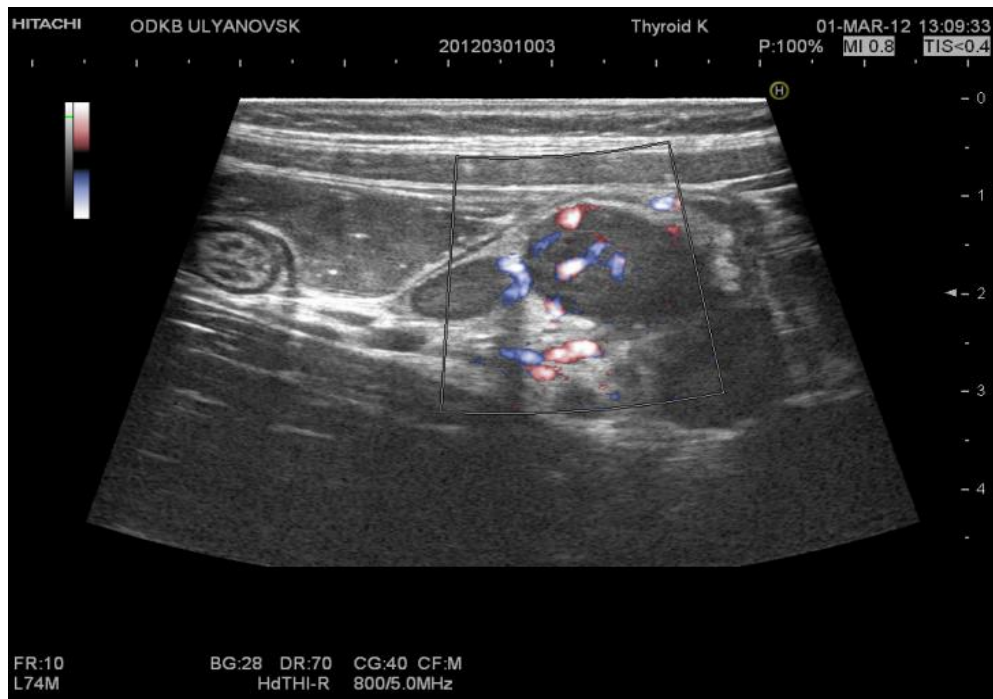
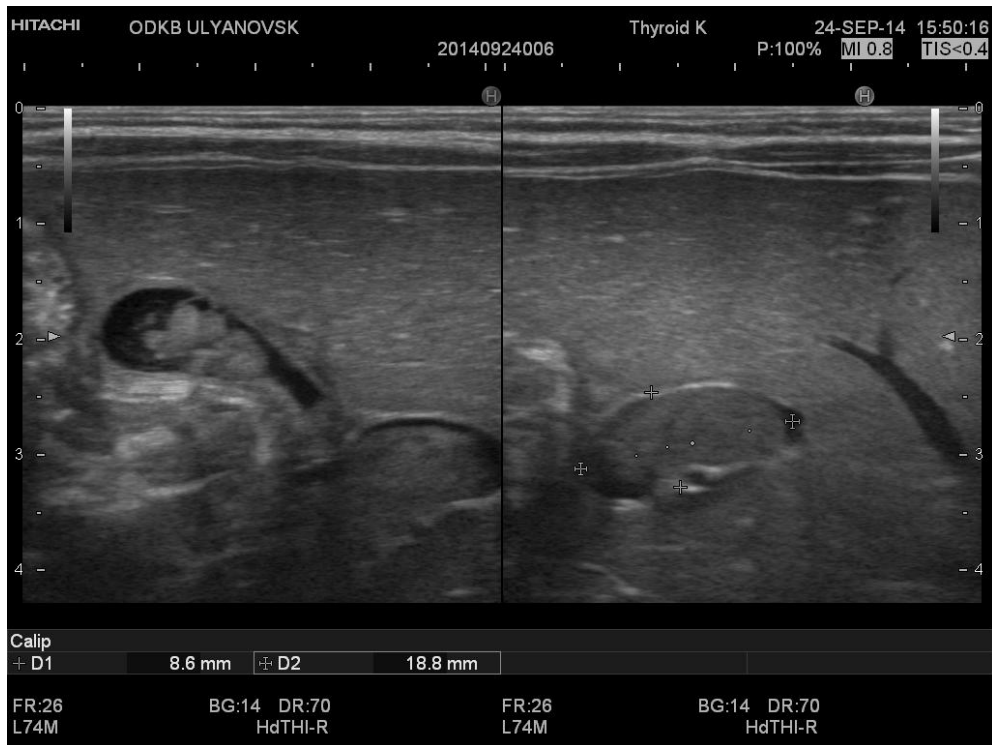


Рис. 14.34. Увеличенные мезентериальные лимфоузлы



*Рис. 14.35 Увеличенный лимфоузел в воротах печени.
В полости желчного пузыря сгустки*



*Рис. 14.36. Увеличение размеров селезенки
с наличием гипоэхогенной зернистости*

При латентной форме ЦМВИ возможна пожизненная персистенция вируса с реактивацией инфекции при иммуносупрессии. А так как ЦМВ обладает эндотелиотропными свойствами и способен длительно персистировать, то возможность инициировать атерогенные нарушения в стенке артерий вполне возможна. В связи с этим, существует мнение, что вирусная инфекция (ЦМВ) может послужить одной из причин повреждения стенки артерии и, как следствие, быть причиной раннего возникновения и прогрессирования атеросклеротических поражений. Но ни в наших исследованиях, ни в литературе мы не встретили данных о поражении стенок крупных артериальных стволов брюшной полости и забрюшинного пространства у детей с ЦМВИ, за исключением случаев, связанных с трансплантацией органов.

У детей с латентной формой ЦМВИ без выраженных клинических проявлений достоверных гемодинамических и структурных изменений (таких как: повышение эхогенности и нарушение структуры комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек) со стороны общих сонных и внутренних сонных, общих бедренных артерий, чревного ствола, его ветвей и артерий почек крупного калибра нами обнаружено не было.

В заключение необходимо констатировать, что ЦМВИ не имеет специфических маркёров при УЗИ. Изменения, выявляемые в ходе УЗ исследования часто полиморфны и встречаются при многих заболеваниях. Но сочетание данных анамнеза заболевания, клинических симптомов, лабораторных данных (сдвиг лейкоформулы вправо, положительные данные о вирусной нагрузке, высокие антитела к IgG и к IgM к вирусам ЦМВ) и результатов комплексного ультразвукового исследования позволяют с высокой долей вероятности определить внутриутробный характер ЦМВИ. Pisone O. и соавт. (2014) выделяют ряд эхографи-

ческих признаков, свойственных цитомегаловирусной инфекции: кистозные структуры в перивентрикулярных областях в районе затылочных и боковых рогов боковых желудочков мозга плода. Это согласуется с нашими данными, опубликованными ранее (Молочникова Е.А., 2004). Очевидно, что новорождённым детям с ВУ-цитомегалией должен проводиться ультразвуковой мониторинг на предмет поражения воротной вены и её ветвей, для предупреждения развития ее тромбоза и формирования каверноматозной трансформации. Дети школьного возраста, инфицированные ЦМВ, без сопутствующей соматической патологии, не имеют достоверно значимых изменений внутренних органов брюшной полости, головного мозга и их сосудов. Однако наличие периодических болей в животе с выявлением при этом увеличенных мезентериальных лимфоузлов может потребовать исследования на ЦМВ, ВЭБ-инфекции, поскольку вирусы могут длительно вегетировать в лимфоузлах, инициируя **мезадениты** и соответствующую симптоматику. Опыт лечения противовирусными и иммуномодулирующими препаратами таких пациентов дает основание считать его эффективным.

Литература

1. Белов В. Г. Ультразвуковое исследование детей с латентным течением цитомегаловирусной инфекции / В. Г. Белов // Ультразвуковая диагностика. - 1997. - № 4. – С. 6.
2. Белов В. Г. Изменение сосудистой системы печени у детей, инфицированных цитомегаловирусом / В. Г. Белов, А. И. Кусельман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. - № 5. - С. 196.

3. Белов В.Г. Цитомегаловирусная инфекция новорожденных. /В. Г. Белов, Е. А. Молочникова // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 4. – С. 6–7.

4. Белов В. Г. Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга новорожденных как метод диагностики смерти мозга / В. Г. Белов, Е. А. Молочникова // Материалы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии». – Ульяновск, 2000. – С. 16–17.

5. Белов В. Г. О внепеченочной портальной гипертензии у детей / В. Г. Белов, М. И. Пыков, А. И. Кусельман, О. А. Никонов // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 4. – С. 64–68.

6. Белов В. Г. Цитомегаловирусная инфекция и сосуды у детей: ультразвуковые и клиничко-лабораторные параллели / В. Г. Белов, А.И. Кусельман, А. Ф. Камалова // Материалы научно-практической конференции детских врачей «Герпесвирусные инфекции у детей». – Ульяновск. – 1998. – С. 29–31.

7. Белов В. Г. Принципы ультразвуковой оценки гемодинамики головного мозга у новорожденных с ВУИ / В. Г. Белов, А.И. Кусельман, Е.А. Молочникова // Тезисы Поволжской региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии, акушерства, гинекологии и детской хирургии». – Ульяновск, 2002. – С. 108-109.

8. Белов В. Г. Диагностическая значимость ЭХО-КГ, ультразвукового исследования сосудов органов брюшной полости и забрюшинного пространства при ЦМВИ у детей / В. Г. Белов // Перинатальная патология, вопросы диагностики, клиники, реабилитации. – Ульяновск. – 1995. – С. 56–57.

9. Белов В. Г. Цитомегаловирусная инфекция и кардиты / В. Г. Белов, И. Е. Белокриницкая // Материалы научно-

практической конференции детских врачей «Герпесвирусные инфекции у детей». – Ульяновск. – 1998. – С. 8–9.

10. Белов В. Г. Ультразвуковое дуплексное исследование сосудов головного мозга у доношенных новорожденных детей с внутриутробными инфекциями / В. Г. Белов, А. И. Кусельман, К. В. Ватолин и др. // Материалы конференции, посвящённой 10-летию кафедры мед. психологии, неврологии и психиатрии с курсом нейрохирургии и детской нейрохирургической службы Ульяновской области: «Организация и развитие детской нейрохирургической службы (медико-дисциплинарные аспекты)». – Ульяновск, 2004. – С. 61–62.

11. Белов В. Г. Динамика изменения кровотока в головном мозге в течение первого года жизни у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями (по данным ультразвукового дуплексного исследования сосудов головного мозга) / В. Г. Белов, К. В. Ватолин, А. И. Кусельман и др. // Тезисы Всероссийского совещания главных врачей республиканских, краевых, областных детских больниц «Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном детском стационаре». – Ульяновск, 2004. – С. 61–63.

12. Белов В. Г. Ультразвуковое дуплексное исследование сосудов головного мозга у недоношенных новорожденных детей с внутриутробными инфекциями / В. Г. Белов, К. В. Ватолин, А. И. Кусельман и др. // Тезисы 4-го Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М., 2003. – С. 246–247.

13. Вельтищева Е. Ю. Вирусспецифические и неспецифические иммунные комплексы в диагностике цитомегаловирусного гепатита новорождённых / Е. Ю. Вельтищева, Л. Г. Нисан, Видута О. Г. и др. // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 35–37.

14. Володин Н. Н. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей /

Н. Н. Володин // Метод. рек. для врачей-неонатологов. – М., 2001. – 94 с.

15. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер // Медицина. – 2000. – 576 с.

16. Молочникова Е. А. Состояние церебральной гемодинамики у детей раннего возраста с цитомегаловирусной и ассоциированной с ней инфекциями : дис. ... канд. мед. наук / Молочникова Елена Анатольевна, – М., 2004. – С. 157.

17. Молочникова Е. А. Состояние сосудов мозга при внутриутробной вирусной инфекции у детей / Е. А. Молочникова, М. И. Пыков // Тезисы Всероссийского совещания главных врачей республиканских, краевых, областных детских больниц «Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном детском стационаре». – Ульяновск, 2004. – С. 61–63).

18. Орехов К. В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К. В. Орехов. – М., 2002. – 252 с.

19. Пыков М. И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии / М. И. Пыков, К. В. Ватолин К. В. – М. : Видар, 1998. - 373 с.

20. Пыков М. И. Детская ультразвуковая диагностика / М. И. Пыков, К. В. Ватолин. - М. : Видар, 2001. – 668 с.

21. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей / П. А. Самохин. – М., 1987. – 160 с.

22. Halwachs–Baumann G. (Ed) Congenital Cytomegalovirus Infection. Epidemiology, Diagnosis. Therapy. SpringerWen / G. (Ed) Halwachs–Baumann. – NewYork, 2011; 149.

23. Picone O. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection / O. Picone, N. Teissier, A.G. Cordier et al // Prenatal Diagn. 2014; (34); 1-7. DOI:10.1002/ pd.4340.

ГЛАВА 15

Лабораторная диагностика герпетических инфекций *А.И. Кусельман, И.Ю. Матвеева*

По мнению многих авторов (М.С. Савенкова и соавт., 2016), нашим исследованиям, показаниями для обследования на герпес-вирусные инфекции являются следующие анамнестические и клинические данные:

1. Отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери (замерший плод, выкидыши, мертворожденность).
2. Отягощенный, особенно неонатальный, анамнез ребенка.
3. Вирусные инфекции во время беременности, температура во время родов.
4. Преждевременные роды, зеленые околоплодные воды.
5. Несоответствие роста и веса ребенка сроку гестации.
6. Наличие ФПН, дефектов плаценты.
7. Гипоксически-ишемические нарушения головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени, гидроцефальный синдром, наличие кист, лейкомаляции, множественных кальцинатов.
8. Судорожный синдром.

9. Аномалии развития органов и систем (почек, желудочно-кишечного тракта, головного мозга), генетически обусловленные заболевания (имеются сообщения о влиянии герпетической инфекции на развитие синдрома Дауна).

10. Задержка физического и психического развития.

11. Недостаточная успеваемость в начальной школе.

12. Длительный субфебрилитет, фебрилитет.

13. Частоболеющие дети.

14. Органическое поражение ЦНС, ДЦП.

Однако исследование при наличии уже сформировавшейся патологии ЦНС даже при выявлении инфекции не будет достаточно результативным для этиотропной терапии, но может способствовать профилактике рецидивов.

Выбор метода обследования согласуется с возможностями лабораторной поддержки.

Вирусологический метод является «золотым стандартом» для подтверждения прижизненного диагноза герпетических инфекций. Вирус можно выделить из слюны, мочи, выделений цервикального канала и др. на культуре фибробластов эмбриона человека или диплоидных клеток легкого эмбриона человека. Возникшие морфологические изменения клеток указывают на наличие вируса в исследуемом образце. При первичной инокуляции материала очаги деструкции клеточного пласта появляются в различные сроки (от 3 до 30 дней в зависимости от количества вируса).

Длительность процесса (3-4 недели), цитотоксичность некоторых образцов (моча, слюна), слабая выраженность морфологических изменений при сопутствующих инфекциях существенно ограничивают использование данного метода. В последнее время он был несколько усовершенствован. За счет использования мо-

ноклональных антител (МКА) к белкам ЦМВ и детекции образующихся комплексов с помощью иммунофлуоресценции или пероксидазного окрашивания удалось сократить время анализа и повысить его специфичность. (Гришаев М. П., Прилуцкий А. С.)

Имеет значение правильно организованный забор и доставка материала (оптимальные условия для стабилизации вируса являются рН 7, 2-8, 0 и температура 4°C). Учитывая термолабильность вируса, взятые пробы следует предохранить от замораживания. При генерализованной форме ЦМВИ вирус связывается лейкоцитами крови, поэтому для его выделения используют лейкоцитарные культуры. Использование метода требует специального оснащения и соответствующей квалификации специалиста. Метод занимает много времени, трудоемок и доступен лишь отдельным лабораториям (Прилуцкий С., Каражас Н. В. с соавт.).

Преимущества метода:

- высокая специфичность (95-99 %);
- диагностическая значимость;
- высокая достоверность положительного результата.

Недостатки метода:

- низкая чувствительность от 60 до 85 %;
- требует условий специализированной лаборатории;
- высокая себестоимость, трудоемкость;
- длительный срок выполнения;
- строгие условия транспортировки и хранения;
- контаминация посторонней флорой.

Морфологический метод диагностики герпетической инфекции проводится с помощью световой микроскопии биологического материала после его окрашивания на предметном стекле (по Романовскому-Гимзе, Павловскому, Папаниколу. Обнаруживается наличие характерных гигантских и внутриядерные вклю-

чений. Данный метод дешев, достаточно быстрый, однако не позволяет дифференцировать ВПГ от других герпесвирусов. Чувствительность метода 60 % (Каражас Н.В. и соавт.) Тем не менее, возможно определение цитомегаловирусных клеток (диагностировать удастся в 50 % случаев). Нельзя судить об активности процесса. Совмещение данного метода, ПЦР и серологического дает возможность уверенно диагностировать инфекционный процесс.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаружить вирусную ДНК непосредственно в исследуемом материале. Удастся обнаружить малые количества вирионов (менее чем 500 копий инфекционного агента в 1 мл) В основе ПЦР лежит амплификация специфических нуклеотидных последовательностей, т.е. экспоненциальное увеличение количества копий исследуемой ДНК. Необходимое условие для проведения ПЦР – знание нуклеотидной последовательности, специфичного, присущего только данному вирусу фрагмента ДНК, подлежащего амплификации. Результаты ПЦР учитываются при помощи электрофореза, радиоиммунным или иммунофлюоресцентным методами в зависимости от природы метки, введенной в зонд. В качестве проб можно использовать кровь, забранную с антикоагулянтом, и сыворотку крови, а также мочу, слюну, слезную жидкость, спинномозговую жидкость, лизаты клеток, биоптаты. Анализ проводится немедленно после забора проб, или материал должен храниться в замороженном состоянии (Долгих Т.И., Носкова Ф.В).

Преимущества метода: его высокая чувствительность, специфичность и скорость исследования (чувствительность 95-100 %, специфичность 90 %). Основным недостатком ПЦР состоит в низкой прогностической ценности, т.к. ПЦР определяет ДНК как активного ЦМВ, так и вируса в латентном состоянии. В таких

случаях только отрицательный результат ПЦР имеет абсолютную диагностическую ценность. Недостатком также является высокие требования к уровню исполнения анализа (к технологии). При недоступности очага для зонда результат будет ложноотрицательным. (Ravello M.G. at al., Шахгильдян В.И.).

Современные модификации ПЦР позволяют проводить не только идентификацию ЦМВ, но и определять количественные параметры виремии. Это имеет большое значение для контроля эффективности проведенного лечения. Преимуществом метода является достаточно быстрое получение результата исследования (Bodeus M.). Важно соблюдать правила получения подготовки материала для ПЦР–диагностики (Интерлабсервис, М., 2012).

Для взятия анализа может использоваться буккальный соскоб, моча, кровь. Исследование буккального соскоба, мочи в связи с большим содержанием вируса в этих средах обладает высокой чувствительностью и, что важно для детей, отсутствием инвазивности. Для буккального соскоба определена чувствительность более 97 % и специфичность – 99,9 % (Карпова А.Л., Нароган М.В, Карпов Н.Ю., 2017). При использовании буккального соскоба у детей, вскармливаемых грудью, соскоб следует брать спустя 1,5 часа после кормления грудью для исключения контаминации вируса из молока.

Серологический метод основан на обнаружении в крови пациентов антител иммуноглобулинов класса М и G (IgM и IgG). Чувствительность метода – 99 %, специфичность – 95 %. При рецидивирующей форме заболевания или подостром течении процесса определяются высокие показатели IgG. При остром течении заболевания выявляются низкоавидные IgG и повышенные титры IgM. IgM острофазовые белки и они выявляются при остром те-

чении заболевания или рецидиве и сохраняются в течение 1-3 месяцев.

Иммуноферментный анализ (ИФА) используется для определения антител классов IgM и IgG к искомому вирусу. Специфические антитела отвечают за лизис внутриклеточного вируса, а также ингибируют его внутриклеточную репликацию или распространение от клетки к клетке. Сыворотки пациентов после первичной инфекции содержат антитела, реагирующие с внутренними протеинами ЦМВ (p28, p65, p150). В сыворотке выздоровевших содержатся в основном антитела, реагирующие с гликопротеинами оболочки. (Долгих Т.И, Носкова Ф.А) Исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител к ЦМВ или другому герпетическому вирусу поможет установить есть ли носительство и фазу заболевания (первичный острый процесс, латенция или вторичное обострение, рецидив) (Гришаев М.П., Прилуцкий А.С.)

Первичное заражение. При первичном заражении на 5-7 день вырабатываются IgM, через 10-14 дней – низкоавидные IgG, затем постепенно авидность IgG возрастает и они становятся высокоавидными (термин «авидность» означает степень сродства антител к антигенам и, соответственно, силу связывания антител с антигенами). IgM исчезают через 1 месяц, низкоавидные IgG – через 1-3 месяца, а IgG (поздние, высокоавидные) циркулируют в крови носителя пожизненно. Так как IgM вырабатываются обычно только при первичной инфекции или рецидиве, то и в лабораторной диагностике они являются маркерами первичной инфекции. Из-за низкой специфичности IgM они могут перекрестно реагировать (с ревматоидным фактором и др.) и вызывать появление ложноположительных результатов. Для исключения ошибки необходимо проверить наличие низкоавидных IgG или повто-

ритель исследование IgM через 2 недели (при развитии первичного процесса должны вновь выявиться IgM и появиться низкоавидные IgG). Если **низкоавидные IgG** не появились, а IgM выявились снова, то этот положительный результат надо считать ложным. Наиболее специфичными маркерами первичной ЦМВ инфекции являются низкоавидные IgG. Они никогда не вырабатываются при повторном заражении или рецидиве. Тест на авидность IgG дает информацию о том, выявились ли IgG и какие выявились IgG – низкоавидные или высокоавидные.

Низкоавидные IgG более специфичные антитела, чем IgM, поэтому при использовании теста на авидность IgG не возникает проблем с ложноположительными результатами. (Lazzarotto T. et al). Если в исследуемой сыворотке крови при наличии или отсутствии IgM обнаруживаются IgG с низкой авидностью это свидетельствует о первичной (недавней) инфекции. Присутствие высокоавидных антител IgG указывают на вторичный иммунный ответ в случае попадания возбудителя в организм или обострения (реактивации) заболевания (Исаков В.А и соавт., 2006).

Диагностика врожденной ЦМВИ

Перинатальная диагностика в настоящее время достаточно широко используется в клинической практике. На ранних сроках гестации -11-19 неделе можно провести исследование ворсин хориона и околоплодных вод, в более поздние сроки 22-23 недели и позже исследуют фетальную кровь и амниотическую жидкость. Данные исследования проводят беременным имеющим отягощенный акушерский анамнез (выкидыши, мертворожденность, смерть детей в первые недели жизни, длительные субфебрилитеты, повышенные титры IgM, наличии пороков развития плода по данным УЗИ исследования). Исследование фетальной крови, ам-

ниотической жидкости на вирусы могут подтвердить наличие врожденной инфекции. А выявление специфических IgM и повышение общего IgM, а также неспецифических биохимических маркеров воспаления подтверждают врожденный характер вирусного инфекционного процесса. Следует отметить, что все инвазивные исследования – амниоцентез, кордоцентез, фетоскопия могут быть причиной дополнительного инфицирования плода и влиять на течение беременности.

В связи с широким уровнем распространенности ЦМВИ и передачей антител через плаценту от матери к ребенку у последнего при рождении обнаруживаются антитела IgG (в последние годы все чаще выявляется высокая концентрация). При инфицировании вскоре после рождения начинает нарастать концентрация IgG-антител, вырабатываемых организмом ребенка, однако это «маскируется» уровнем материнских антител. К 5-6 мес. после рождения их концентрация резко снижается за счет распада материнских антител. У отдельных детей во втором полугодии жизни уровень антител вновь возрастает, и этот факт можно рассматривать как показатель инфицирования ребенка.

Наиболее точным критерием врожденной ЦМВИ является обнаружение IgM в сыворотке крови. Их концентрация может быстро нарастать, поскольку инфицированный плод способен продуцировать собственные антитела. В пуповинной крови положительные находки по IgM крайне редки. Детекция IgM дает около 50 % ложнонегативных результатов при диагностике неонатальной ЦМВИ.

Отсутствие IgM, особенно у детей, родившихся от инфицированных матерей, не является основанием для снятия клинического диагноза, поскольку IgM-ответ может быть «замаскирован» высокой концентрацией IgG-антител, или иметь место иммунологическая толерантность (Lazarotto T.).

Длительность сохранения IgM у детей может быть от 2 до 4 месяцев. При динамическом наблюдении у некоторых детей IgM-антитела появлялись на 3-й неделе после рождения, что, возможно, было связано с инфицированием во время родов. Среди детей с различными клиническими формами заболевания IgM-антитела чаще всего определялись при генерализованной форме. При дополнительном обследовании детей раннего возраста и новорожденных от матерей с хронической ЦМВИ IgM не выявлялись даже в случае выделения вируса (на фоне IgG-антител). Выявление у детей, имевших гемотрансфузии, IgM отдельно или наряду с IgG, в том числе низкоavidных, а также детекция антигенов вируса в лейкоцитарной взвеси, чаще всего свидетельствует об инфицировании при переливании крови и требует настороженности врача, поскольку может проявиться септическим состоянием с летальным исходом. (Долгих Т. И.)

Рецидив и реинфекция. Активация ЦМВ инфекции у носителей (рецидивы) и реинфекция сопровождаются: 1) появлением и нарастанием титров IgG к предранним белкам вирусов (всегда); 2) нарастанием в 2-4 раза титра имеющихся поздних, высокоavidных IgG (не всегда). IgG к предранним белкам вирусов вырабатываются в ответ на самое начало развития вирусного цикла в организме человека, на неструктурные предранние белки. Они появляются на 5-7 день активации вирусной инфекции и циркулируют в крови 1-2 месяца после наступления ремиссии. Это очень специфичные антитела, поэтому при их выявлении не возникает ложноположительных результатов. IgG к предранним белкам вирусов являются однозначными маркерами активности вирусной инфекции. Они вырабатываются как при первичной острой инфекции, так и во время рецидива и реинфекции. Количество поздних IgG у носителей может варьировать в зависимо-

сти от стадии заболевания, от состояния иммунной системы пациента вообще и на момент обследования в частности, например, при наличии иммуносупрессии, которую может вызывать длительное течение хронической вирусной инфекции, во время рецидива количество поздних IgG совсем не увеличивается, или увеличивается, но не в 4 раза, как при классическом иммунном ответе на рецидив. Поэтому количественный показатель IgG далеко не всегда обладает диагностической ценностью, даже в динамике. (Lazarotto T.) Следует помнить, что у многих пациентов с выраженным иммунодефицитом и тяжелой ЦМВИ, а также у беременных и детей раннего возраста выработка антител к ЦМВ замедлена. Это проявляется обнаружением специфических антител в низкой концентрации или отсутствием положительной динамики антител. В данном случае решающее значение имеет детекция «ранних» IgG-антител (низкоавидных антител) и/или «ранних» антигенов ЦМВ. Показатель авидности менее 30 % указывает на наличие первичной ЦМВИ. Следует внимательно относиться к показателю авидности от 30 % до 40 % (особенно при наличии сыворотки с высокой оптической плотностью), поскольку это может свидетельствовать о завершающемся остром процессе или реактивации (реинфекции, суперинфекции).

Для вирусоносителей единственный надежный тест для определения активности герпесвирусов это выявление IgG к предранним белкам вирусов (полуколичественно). Появление их в любом титре свидетельствует об активности вирусной инфекции. Увеличение титра через 1–3 недели свидетельствует о развитии рецидива, а уменьшение – о наступлении ремиссии. Выявление поздних IgG при отсутствии IgG к предранним белкам вирусов свидетельствует о спокойном носительстве, латентной фазе. Выявление IgM и низкоавидных IgG, предранних IgG при отсут-

вии поздних IgG, свидетельствует о первичном инфекционном процессе. Отсутствие поздних IgG, IgM и IgG к предранним белкам герпесвирусов, то есть серонегативность в отношении данных вирусов, означает отсутствие как носительства, так и развития инфекции.

Достоинства метода:

- выявляет как острые, так и хронические формы инфекции (IgA, IgG в динамике);
- возможность количественной оценки иммунного ответа организма и воспалительного процесса.

Недостатки:

- иммунная реакция развивается с запозданием (для IgG);
- ложноотрицательный результат при иммунодефиците;
- иммунологический след (IgG);
- межвидовой перекрест (IgM). (ЦМВ, ВПГ, ВГЧ-6 и 7 типов);
- интерпретация результатов обследования детей на герпес-вирусные инфекции (Герпес 1 и 2 типов, ЦМВИ, ВГЧ-6).

Дополнительными критериями герпетической инфекции особенно ЦМВ, ВЭБ инфекций являются изменения клеточного иммунитета поскольку они происходят под влиянием вирусной инфекции - угнетение Т-клеточного иммунитета, развивается Т-лимфоцитопения, снижается активность лимфоцитов и повышается как содержание, так и активность Т-супрессоров, имеет место и угнетение гуморального звена иммунитета, что в целом реализуется вторичным иммунодефицитом, снижается фагоцитарная активность лейкоцитов, имеет диагностическое значение снижение содержания интерферонов, изменения интерлейкинового статуса. В анамнезе частые ОРЗ, лимфаденопатия (более характерное для ВЭБ-инфекции увеличение лимфоузлов вдоль m.sterno-claido-mastoideus).

Таблица 15.1

Диагностика герпесвирусных инфекций

(Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и соавт, 2007)

ПЦР		Антитела IgG		Ig M	Диагноз
Кровь	Ликвор.	Низко-авидные	Высоко-авидные		
+	+	+ нарастание	-	+	Острая первичная Врожденная Приобретенная
-	+	-	+ нарастание		Хроническая Персистирующая
-	+	-	+ нарастание	+	Реактивация хронической Инфекции
-	+	--	+ нарастание		Латентная

Таким образом, диагностика герпетической инфекции складывается из анамнеза, клинических данных и результатов лабораторных исследований. Однако надо помнить, что лабораторные данные не всегда следуют клинической симптоматике. Их целесообразно проводить в динамике заболевания. Острофазовые маркеры –IgM, ранние и сверхранние белки, низкоавидные IgG не всегда выявляются даже в острый период процесса. Необходимо проведение как минимум двух методов исследования: ПЦР и ИФА. Порой, морфологический метод дает четкое подтверждение инфекционного процесса (исследование слюны, мочи, спинномозговой жидкости) на ЦМВ–клетки.

В катамнезе врожденная симптоматическая ЦМВ может проявляться тугоухостью в сочетании с нарушениями равновесия, интеллектуальной недостаточностью, поведенческими расстройствами, нарушением зрения. У недоношенных детей риск последствий достигает более 80 %. Смертность при симптоматической врожденной ЦМВ составляет 5-12 % (Alarcon at al, Buonsenko D at al.)

Литература

1. Гришаев М. П. Цитомегаловирусная инфекция и ее лабораторная диагностика / М. П. Гришаев // Информационный бюллетень «Новости "Вектор-Бест"». – 1996. – декабрь. - № 1.
2. Долгих Т. И. Оппортунистические инфекции у детей (вопросы диагностики, клиники и лечения) / Т. И. Долгих, Ф. В. Носкова. – Омск : Изд-во ОГМА, 1999. - 99 с.
3. Интерлабсервис. Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики. - М., 2012. – 30 с.
4. Каражас Н. В. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции / Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина, Л. Ф. Евсеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. - № 8. - С. 15-16.
5. Карпова А. Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Обзор литературы / А. Л. Карпова, М. В. Нароган, Н. Ю. Карпов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - № 62 (1). - С. 10-17.
6. Прилуцкий А. С. Диагностика ЦМВ у беременных женщин, плода, новорожденных / А. С. Прилуцкий // Лабораторная диагностика. 2003. - № 2. – С. 3-7.

9. Шахгильдян В. И. Диагностика и клиническая характеристика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц / В. И. Шахгильдян, А. В. Кравченко, О. Ю. Шипулина и др. // Тер. арх. - 1996. - № 4. - С. 65-68.

7. Alarcon A. Clinical, Biochemical and Neuromaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Citomegalovirus Infection / A. Alarcon, M. Martinez-Biarge, F. Cabanas et al. // J. Pediatr 2013; 163:828-834. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.03.014.

8. Bodéus M. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection // M. Bodéus, C. Hubinont, P. Bernard et al. / Prenat Diagn 1999; 19:314.

9. Buonsenso D. Congenital Citomegalovirus infection current strategies and future perspectives / D. Buonsenso, D. Serranti, L. Gargiullo et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci 2012; (16) : 919-935.

10. Guerra B. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol Lazzarotto / B. Guerra, T. Quarta et al. 2000; 183:476.

11. Lazzarotto T. Development of new cytomegalovirus immunoglobulin M (Ig M) immunoblot for detection of CMV-specific IgM J. Clinical Microbiology / T. Lazzarotto, A. Pipalti, G. Bergamini et al. – 1998. - V. 36. - № 11. – P. 3337–3341.

12. Ravello MG. Improved prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection by a modified nested polymerase chain reaction / MG. Ravello, A. Sarasini, M. Zavattoni, F. Baldanti, G. Gerna // J. Med. Virol. – 1998. – V. 56. - P. 99-103.

13. Ravello MG. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infants / MG. Ravello, G. Gerna. // Clinical. Microbiology Reviews. – 2002. - V. 15. - № 4. – P. 680–715.

ГЛАВА 16

Лечение цитомегаловирусной инфекции

А.И. Кусельман

Ни один из современных методов лечения не позволяет полностью избавиться от цитомегаловируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда. Поэтому цель лечения ЦМВ состоит в устранении симптомов острой формы заболевания и удерживании цитомегаловируса в пассивном, неактивном состоянии.

Для противовирусной терапии ЦМВ-инфекций могут использоваться Ганцикловир, Валганцикловир (Вальцит), Фоскарнет и Цидофовир. Однако до настоящего времени многие аспекты терапии (оптимальные режимы, комбинирование препаратов, время начала лечения) остаются недостаточно ясными.

Ганцикловир разрешен для лечения ЦМВ-ретинита у пациентов с иммунодефицитом, а также при ЦМВ-колите, ЦМВ-эзофагите, ЦМВ-гепатите и ЦМВ-менингоэнцефалите. Он может улучшать состояние при ЦМВ-пневмонии у больных СПИДом и реципиентов солидных органов, но, в то же время, малоэффективен при пневмонии у реципиентов костного мозга. Для повышения эффективности в этих случаях его необходимо сочетать с ЦМВ-иммуноглобулином. (Ganciclovir therapy., Kimberlin at al.).

В связи со значительной заболеваемостью и летальностью при симптоматической врожденной ЦМВ-инфекции ганцикловир может быть использован для лечения новорожденных, но только при точном установлении диагноза. Его назначают в/венно из расчета 5 мг/кг массы медленно каждые 12 часов в течение 14-21 дня (Н.В. Скрипченко, 2015). На основании имеющихся данных можно судить о том, что фармакокинетика, эффективность и токсичность ганцикловира у детей сходны с таковыми у взрослых.

Ганцикловир по структуре, метаболизму и механизму действия очень близок к ацикловиру, но значительно более токсичен. Механизм действия: в клетках, пораженных ЦМВ, Ганцикловир превращается в активную форму Ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Для индукции эффекта при ЦМВ ретините ганцикловир применяется в/венно, для поддерживающей терапии внутрь. (Yacobson M.A.) В зарубежных странах также имеется специальная лекарственная форма в виде внутриглазных имплантатов, которая применяется при ЦМВ ретините у пациентов со СПИДом. (Musch D.C. at al., Arevallo Y.F at al.)

Эффективность Ганцикловира подтверждена при мультицентровом рандомизированном исследовании в США, но он не нашел широкого применения из-за токсичности, неполноты эффекта и большого числа спорных вопросов, требующих отдаленных наблюдений. (Kimberlin B.). Противопоказанием к назначению препарата является абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл (Gomella T. L.) Или число тромбоцитов менее 25000 в 1 мкл (Buonsenso D. at al., уровень гемоглобина ниже 1 г/дл, возраст до 12 лет. Тем не менее имеются сообщения о применении препарата- 10 мг/кг/сут. у новорожденного в течение 12 дней при врожденной ЦМВ инфекции с умеренной положи-

тельной динамикой. При этом сохранялась высокая активность ЦМВ в крови, слюне в сочетании с низкоавидными IgG к ЦМВ. При проведении повторного курса Неоцитотекта состояние ребенка значительно стабилизировалось. (Горбатов С.Г. и соавт.). Некоторые авторы рекомендуют при развитии нейтропении снизить дозу в 2 раза и если снижение усугубляется то препарат следует отменить. Та же тактика используется при тромбоцитопении. При снижении тромбоцитов ниже $25,0 \times 10^9$ Ганцикловир отменяют. Полноценной замены Ганцикловиру на сегодня нет, но при резистентности вируса к нему, – применяют один из следующих препаратов: Foscarnet, Cidofovir (Vistade), Fomivirsen; для длительного поддерживающего лечения – Valganciclovir (Valcyte), Valaciclovir; при ретините – Cytovene А. За рубежом для детей используется валганцикловир (валцит \) в пероральной форме в течение 6 недель (Swanson E.C., Schleiss M.R.).

Новый способ лечения цитомегаловирусного ретинита основан на имплантации капсул, обеспечивающих медленное высвобождение ганцикловира в стекловидное тело. Капсулы доказали свою эффективность, но при поражении второго глаза и при генерализованной цитомегаловирусной инфекции они бессильны. (Yacobson M. A., Martin D. F., Musch D. C.). Кроме того, этот метод лечения сопряжен с риском отслойки сетчатки. Сейчас изучается возможность применения капсул одновременно с системной противовирусной терапией и эффективность комбинированного лечения Ганцикловиrom и Фоскарнетом (Arevallo Y. F.).

В 2001 году в Европе, а затем и в США был зарегистрирован новый препарат для лечения ЦМВ ретинита **Валцит** (Valcyte) валиновый эфир Ганцикловира или Валганцикловир.

Препарат отличается от предшественников более высокой эффективностью и низкой токсичностью. В отличие от ганцикло-

вира, которого нужно принимать не менее 12 таблеток в сутки, на 24 часа достаточно всего лишь 2-х таблеток Валцита. Отсутствие прогрессирования ЦМВ-ретинита после четырехнедельного приема лекарств наблюдается у 77 % больных, пролеченных ганцикловиром внутривенно, и у 72 % пациентов, получавших валцит перорально. Применяется для лечения цитомегаловирусного ретинита у больных СПИД и профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов. (Yacobson M.A.). Режимы дозирования:

Индукционная терапия

У больных с активным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза Вальцита составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 2 раза/сут. в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности.

Поддерживающая терапия

После индукционной терапии или у больных с неактивным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз/сут. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить.

Для профилактики ЦМВ инфекции после трансплантации органов рекомендуемая доза составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз/сут. с 10-го дня по 100-е сутки после трансплантации.

Препарат противопоказан детям до 12 лет.

Фоскарнет, при равноценной с Ганцикловиром эффективности, оказывает лучшее влияние на выживаемость при ЦМВ-инфекции у пациентов со СПИДом. Комбинация Ганцикловира и Фоскарнета характеризуется синергидным или, по крайней мере, аддитивным действием *in vitro*, и превосходит по эффективности монотерапию при рецидивирующем ЦМВ-ретините. Недостатком

Фоскарнета является худшая переносимость и необходимость наличия постоянного в/венного катетера.

Фоскарнет - аналог Пирофосфата, действующий непосредственно на вирусную ДНК-полимеразу. Образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов, цитомегаловируса. Отличается по структуре от Ацикловира и Ганцикловира. Обладает довольно высокой токсичностью. Применяется только внутривенно. (Moretti S., Carosi G.)

Показания: цитомегаловирусная инфекция: ретинит, поражения легких, ЖКТ (при неэффективности ганцикловира или наличии противопоказаний к нему). При персистирующем или рецидивирующем ретините возможно сочетание с ганцикловиром. (Kletzmayer J. Waugh S.M., Spector J.A.)

Дозировка:

Взрослые. Внутривенно при цитомегаловирусной инфекции 180 мг/кг/сут в 3 введения в течение 14-21 дня.

Дети: Внутривенно 40-60 мг/кг 3 раза в день в течение 3 дней, затем 90 мг/кг/сут.

Фоскарнет (внутриглазное введение¹) 2,4 мг 2 раза в неделю

Фомивирсен (Fomivirsen) – десенсибилизирующий фосфоротиатный олигонуклеотид; представляет собой последовательность из 21 нуклеотида, которая комплементарна мРНК, транскрибированной с основной предранней единицей транскрипции ЦМВ.

Препарат проявляет сильную активность против ЦМВ, включая штаммы, резистентные к ганцикловиру, фоскарнету и цидофовиру (Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:971). Актив-

¹ Не зарегистрирован в России

ность в 30 раз превышает активность ганцикловира (Antiviral Res 1995; 28:101;)

Лечебный эффект начинает проявляться через 7-10 дней; средняя продолжительность ремиссии составляет 90-110 дней. Данный препарат обеспечивает лечебный эффект только для глаза, в который он вводится; он не влияет на течение системной ЦМВ-инфекции и не способен предотвратить поражение контрлатерального глаза. (Kaden J.)

Показания и доза. Цитомегаловирусный ретинит. 330 мкг (0,05 мл) инъекция в стекловидное тело в 1-й и 15-й дни, затем 1 раз в месяц.

В России препарат не зарегистрирован.

Цидофовир - фосфонометиловый эфир цитозина, эффективный против цитомегаловируса, в том числе штаммов, устойчивых к ганцикловиру и фоскарнету. (препарат резерва для лечения тяжелых цитомегаловирусных инфекций). Препарат не нуждается в вирусных ферментах, так как фосфорилируется клеточными ферментами. Активный метаболит цидофовира селективно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, прекращая синтез ДНК вируса. Основным преимуществом цидофовира является длительный внутриклеточный период полувыведения и возможность проведения поддерживающей терапии в виде одной инъекции каждые 2 нед. Однако препарат обладает высокой нефротоксичностью (Jacobson M.A., Blanshard C.)

Режим дозирования

Индукция -5, 0 мг/кг 1 раз в неделю, 14 дней.

Поддерживающий 3-5 мг/кг каждые 2 нед.

В связи с тем, что течение острой и хронической ЦМВ-инфекции тесно связано с измененным иммунным статусом, од-

ним из важных направлений патогенетической терапии является иммунокоррекция:

а) стимуляция иммунитета;

б) коррекция дисбаланса разных звеньев иммунологической реактивности;

в) компенсация нарушений иммунного статуса. Для успешного проведения иммунокоррекции необходимо знать исходную глубину и спектр повреждения иммунной системы, а затем контролировать изменение иммунного статуса в процессе лечения.

Иммуноглобулины препараты, содержащие широкий спектр антител, нейтрализующих вирусы и посредничающих в фагоцитозе зараженных вирусами клеток. Препараты оказывают заместительный эффект на фоне дефицита гуморальной защиты, а также антитоксическое и иммуномодулирующее действие.

Для профилактики у пациентов с иммунодефицитом, иммуносупрессией и комплексной терапии ЦМВ применяется **Цитотект** (содержание антител против ЦМВ — 50 ЕД), **Цитотект Нео** (содержание антител против ЦМВ — 100 ЕД) иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции (Immunoglobulin cytomegalovirus) (Giovanni N., Kaden J.). Изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против возбудителей цитомегалии. Представляет собой препарат иммуноглобулина G для в/венного введения с высокой степенью очистки. Распределение субклассов IgG следующее: IgG1 – 59 %, IgG 2 – 36 %, IgG 3 – 3 % и IgG4 – 2 %. Период полувыведения составляет 24 дня. Механизм его действия обусловлен нейтрализацией вируса циркулирующего в крови с помощью антител содержащихся в этом иммуноглобулине в высокой концентрации. Биодоступность иммуноглобулина против ЦМВ составляет при в/венном введении -100 %. Неоцитотекту свойственно предот-

вращение инфицирования других клеток -хозяев и иммуностимулирующее действие. В отличие от виростатиков, после лечения антиЦМВ-иммуноглобулином до настоящего времени не были идентифицированы резистентные мутанты из выделенных у пациентов штаммов вирусов.

Показания:

- ✓ предотвращение первичной инфекции у ЦМВ-серонегативных беременных женщин;
- ✓ терапия пренатально и перинатально ЦМВ-инфицированных новорожденных, заразившихся от матери с первичной инфекцией;
- ✓ профилактика ЦМВ-инфекции (возможно переданной путем переливания не протестированной на ЦМВ или ЦМВ-сероположительной крови) у новорожденных, детей малого возраста или пациентов с подавленным иммунитетом;
- ✓ профилактика ЦМВ-заболевания у детей с лейкозами и злокачественными лимфомами при терапии цитостатиками;
- ✓ терапия ЦМВ-заболевания с явственной симптоматикой у пациентов, которые не получали иммуносупрессоры или цитостатики;
- ✓ профилактика и терапия ЦМВ-заболеваний после трансплантации почки, сердца, печени или костного мозга.

Режим дозирования Цитотект:

В разовой дозе 2 мл/кг каждые 2 дня до исчезновения клинических симптомов.

В/венно (перед введением раствор нагревают до комнатной температуры или температуры тела), вводят со скоростью не бо-

лее 20 капель/мин (1 мл/мин). Профилактика цитомегаловирусной инфекции: в разовой дозе 1 мл/кг, при трансплантации органов — в день трансплантации, при пересадке костного мозга — в день, предшествующий трансплантации. У ЦМВ-сероположительных пациентов профилактику начинают за 10 дней до трансплантации. Курс — 6 разовых доз с интервалом 2–3 нед.

Режим дозирования Цитотект Нео (Неоцитотект)

В/венно (инфузионно), предварительно подогрев до комнатной температуры. Терапия манифестирующей ЦМВ-инфекции — 1, 0 мл/кг массы тела. Введение повторяют каждые 48 часов до исчезновения клинических симптомов. По рекомендации Blacklok H.A., 4 мл/кг массы тела в следующие дни: 0, 4, 8, затем 2 мл/кг массы тела на 12 и 16 день. Начальная скорость инфузии — 0,08 мл/кг массы тела в час, через 10 мин., при хорошей переносимости препарата возможно постепенное увеличение скорости максимально до 0,8 мл/кг массы тела в час и сохранение ее до конца введения.

Для профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов с подавленным иммунитетом разовая доза составляет 1 мл/кг массы тела. ЦМВ-сероотрицательным пациентам при трансплантации органов введение следует начинать в день трансплантации, а при пересадке костного мозга — в день, предшествующий трансплантации. ЦМВ-сероположительным пациентам профилактику следует начинать за 10 дней до трансплантации. Пациент должен получить не менее 6 одноразовых доз с интервалом в 2–3 нед.

При терапии ЦМВ-инфекции разовая доза составляет 1 мл/кг каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов.

Побочные действия: возможны озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, снижение АД, ломота в

суставах, аллергические реакции, легкая боль в спине. В этих случаях необходимо уменьшить скорость введения, либо приостановить инфузию, ввести противоаллергические препараты.

При лечении Неоцитотектом (как, впрочем, и другими иммуноглобулинами) необходимо – достаточное потребление жидкости до начала инфузии, контроль за диурезом, контроль за содержанием креатинина и мочевины, исключение одновременного приема диуретиков.

Возможно использование **поливалентных** иммуноглобулинов (Пентаглобулин, Сандоглобулин) особенно у новорожденных и недоношенных детей при подозрении на врожденные инфекции смешанной этиологии с клиническими проявлениями сепсиса. (Скрипченко Н.В., 2015). Вводят пентаглобулин ежедневно в/венно по 5 мл/кг в течение 3 дней со скоростью 1, 7 мл/кг/час. Сандоглобулин на 96 % составляет IgG. Вводят его тоже в/венно новорожденным и недоношенным от 0, 5 до 1, 0 г /кг с перерывом 1-2 дня до 3 введений через день.

Для лечения тяжелых форм ЦМВ используют индуктор интерферона - применяют **Неовир**, в остром периоде, начиная с 3 инъекций по 250 мг с интервалом в 24 часа и далее еще трех инъекций с интервалом 48 час. Обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме высокие титры эндогенных интерферонов, особенно интерферона альфа. Неовир активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Проявляет иммуномодулирующую активность, нормализуя баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток.

Панавир — современный иммуномодулирующий препарат, синтезированный из молодых побегов растения *Solanum*

tuberosum (картофель). Состав препарата представляет собой комплекс растительных полисахаридов в жидкостном состоянии для инвазивного введения. Относится к классу гексозных гликозидов. В результате применения мутаций и патогенного деления клеток не происходит, не оказывает токсического действия на организм, а также не влияет на плод человека. Препарат выпускается в форме раствора для внутривенных инъекций - 0,004 % раствор, бесцветный, прозрачный, без запаха, в виде геля, а также ректальных суппозиториях. Раствор для внутривенного введения используется по следующей схеме: по 5,0 мл с интервалом 48 часов - 5 инъекций (Подзолкова Н.М. и соавт). Кулаков В.И. предлагает другую схему лечения у инфицированных ЦМВ не беременных женщин – 5 инъекций на курс лечения. Инъекции проводятся с интервалом 48 часов между первой, второй и третьей, затем через 72 часа между третьей, четвертой и пятой.

Препарат повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям и способствует индукции интерферона.

Панавир является протектором и защищает клетки от воздействия вирусов.

Панавир обладает способностью тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток и приводит к существенному снижению титров инфекционной активности вирусов.

Панавир повышает жизнеспособность инфицированных клеток.

Панавир нормализует синтез эндогенных ИФ (α и γ) : стимулирует ИФ- α у пациентов со сниженными показателями синтеза, снижает до нормальных показателей повышенный уровень ИФ- γ , не изменяя нормальный уровень цитокинов. Оказывает нормализующее действие в отношении других показателей гумо-

рального и клеточного звеньев иммунитета. Вышеизложенное характеризует препарат как лекарственное средство, обладающее оригинальным фармакологическим спектром, в котором собственно противовирусные свойства в равной степени сочетаются с иммуномодулирующей активностью. Несомненным преимуществом препарата в ряду других противовирусных средств, применяемых в терапии вирусных инфекций, при наличии сопоставимой клинической эффективности является отсутствие выраженного побочного действия, хорошая переносимость, малая эффективная терапевтическая доза. Способность препарата оказывать комплексный иммуномодулирующий эффект в сочетании с его хорошей переносимостью, доказанной к настоящему моменту в многочисленных клинических исследованиях, является веским основанием для дальнейшего изучения его эффективности в лечении как вирусных, так и бактериальных инфекций. Препарат в стандартной курсовой дозе приводит к снижению специфических антител в 2 раза (Кулаков В.Н)

Виферон является особенным препаратом из группы интерферонов. Его уникальность заключается в комбинации альфа-2b интерферона с антиоксидантами (витаминами Е и С), которые повышают эффективность и безопасность применения как у взрослых, так и у детей. (Халдин А.). Виферон обладает как иммуномодулирующим так и противовирусным эффектом поскольку участвует в подавлении репликации различных вирусов включая герпесвирусы за счет блокирования вирусных синтетаз. Поскольку препарат активизирует естественные киллеры, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, нормализует уровень IgE – он оказывает иммуномодулирующее действие. Препарат разрешен у детей с периода новорожденности и беременных с 14 недели гестации. Выпускается в свечах по 150 000 ЕД – Виферон-1, 500 000

ЕД – Виферон-2, 1 000 000 ЕД – Виферон-3 и 3 000 000 ЕД – Виферон-4. (Малиновская В.В. и соавт.). В случае выраженного выделения вирусной инфекции, подтвержденной значительным обнаружением числа копий ДНК ЦМВ целесообразно использовать высокодозный Виферон-250 000 детям до года, 500 000 от 1 до 3-х лет в течение первых 10 дней, затем через день до 1 мес. и 1 раз в 3 дня до 3-х мес.

Показана его эффективность при герпетических энцефалитах у детей раннего возраста (Н. В. Скрипченко и соавт). Авторы назначали Виферон у детей до 6 мес. в дозе 150 000, с 6 мес. до 3-х лет по 500 000 2 р. в сутки в течение 14 дней, при затяжном течении 3 раза в неделю до 1 мес. И при хроническом течении энцефалита до 3 мес. У взрослых при часто рецидивирующем орорациальном герпесе И.В. Нестерова и соавт. рекомендуют пролонгированную виферонотерапию до 5 мес. в связи с доказанным дефицитом альфа интерферона и клеточных факторов иммунитета у пациентов с данной патологией.

Циклоферон – иммуномодулятор широкого спектра действия, используемый в комплексном лечении различных бактериальных и вирусных инфекций, обладает противовоспалительным эффектом. Механизм действия состоит в образовании интерферона в тканях, стимулирует производство лейкоцитов, оптимизирует баланс между иммунными клетками.

При цитомегаловирусной инфекции циклоферон назначают в/м. или в/в по базовой схеме в дозе 250 мг; 10 инъекций на курс. (Базовая схема в/м или в/в введения Циклоферона: инъекции проводят на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день). (Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В., 2006).

Базовая схема приема Циклоферона внутрь для детей в возрасте от 4 до 6 лет 150 мг 1 раз/сут., в возрасте от 7 до 11 лет 300

мг 1 раз/сут.; от 12 лет и старше 450 мг 1 раз/сут. Повторный курс целесообразно проводить через 2-3 недели после окончания предыдущего.

В/м и в/в Циклоферон вводят детям 1 раз/сут. в средней терапевтической дозе из расчета 6-10 мг/кг массы тела.

Амиксин противовирусный препарат стимулирует, образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма. Для лечения цитомегаловирусной инфекции доза препарата в первые 2 суток составляет 125 мг, затем принимают по 125 мг через день. Курсовая доза 2.5 г - 20 таб.

В России с 2010 г. применяется изопринозин (гроприносин, инозин пранобекс) синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Он восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, что, кстати, происходит при герпетических инфекциях, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, стимулирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры, повышает продукцию IgG, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4, и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис. В связи с этим инозин проявляет противовирусную активность *in vivo* в отношении вирусов простого герпеса 1, 2, 3 и 4 типов, цитомегаловируса и кори (инструкция по применению препарата Инозин пранобекс). Лекарство хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация достигается через 1-2 часа. Применяется с 3-х лет.

Таблетки применяются внутрь после еды, с небольшим количеством воды в дозе 50 мг/кг в сутки в 3-4 приема. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 100 мг/кг в сутки в 3-4 приема. Необходим контроль мочевой кислоты, могут быть по-

бочные явления со стороны ЖКТ, кожи, нервной системы, повышение концентрации мочевины.

Кагоцел – отечественный препарат (ООО «Ниармедик Плюс») индуктор интерферона, который помимо применения при ОРЗ эффективен в лечении герпетических инфекций. Кагоцел вызывает в организме человека образование так называемого «позднего» интерферона, являющегося смесью альфа и бета-интерферона, которые обладают весьма высокой противовирусной активностью (инструкция по применению). Важным является активация продукции интерферонов во всех иммунорегуляторных клетках – Т и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах. Уже через 48 часов после приема одной таблетки препарата титр интерферона достигает максимума и циркулирует в кровотоке до 4-5 суток, в кишечнике пик продукции интерферонов достигает через 4 часа. Наибольшая эффективность достигается при начале лечения не позднее 4 дня болезни.

При лечении герпетической инфекции у взрослых назначается по 2 таб. 3 раза в день в течение 5 дней, детям возрасте от 3 до 6 лет по 1 табл. 2 раза в день в течение 5 дней, детям от до 6 лет по 1 табл. 3 раза в день 5 дней. Побочные реакции редки – возможны аллергические проявления. Кагоцел можно сочетать с другими противовирусными, иммуномодулирующими и антибактериальными препаратами.

Поскольку при герпетических инфекциях развивается вторичное иммунодефицитное состояние сопровождающееся снижением функции иммунокомпетентных клеток отвечающих за врожденный и приобретенный иммунитет, порой развивается резистентность как к антибиотикам, так и к противовирусным препаратам, целесообразно применение иммуномодулирующих пре-

паратов. К ним можно отнести Иммунофан, Иммуномакс, Деринат, Гепон, Полиоксидоний и многие другие.

Дезоксирибонуклеат натрия (Деринат) относится к группе иммуномодулирующих препаратов, который активирует как клеточный так и гуморальный иммунитет, оказывает стимулирующее влияние на врожденные и приобретенные факторы иммунитета, Toll рецепторы Т-лимфоцитов, интерферонообразование. Он оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекций. Деринат способствует заживлению трофических язв различного происхождения за счет стимуляции регенераторных и репаративных процессов. Он может использоваться как в моно-, так и в комплексной терапии островоспалительных заболеваний дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), заболеваний глаз, слизистых полости рта - стоматиты, гингивиты.

Деринат назначают с первых дней жизни и во все возрастные периоды. Для профилактики ОРЗ закапывают в нос 0,25 % раствор по 2 капли в каждый носовой ход в течение 1-2 недель. При наличии симптомов ОРЗ число капель увеличивается до 4-х и число процедур до 4-6 раз в день до 14 дней. Нами показана достаточно высокая эффективность ингаляционной и инъекционной формы (1,5 % раствор - 5,0 мл.) препарата при плохо контролируемой, особенно инфекционно зависимой бронхиальной астме как в улучшении контроля, длительности его, так и влиянии на иммунологические показатели (Дерябина Е.В., Кусельман А.И., Соловьева И.Л. и соавт.).

Иммунофан (хим. название аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозин – Аргинин). Используется в виде раствора для в/мышечного и подкожного введения – бесцветная прозрачная жидкость, активное вещество - 0,005 г. Препарат обладает имму-

норегулирующим, детоксирующим, гепатопротекторным действием. Фармакологическое действие основано на достижении коррекции иммунной системы – в течение средней фазы действия (2-3 сутки) происходит усиление фагоцитоза и гибель внутриклеточных бактерий и вирусов. На 7-10 сутки и до 4-х мес. проявляется иммунорегуляторное действие Иммунофана, когда восстанавливается нарушение клеточного и гуморального иммунитета, увеличивается продукция специфических антител (инструкция по применению препарата), бактериальных и противовирусных, он не увеличивает содержание реактивных антител класса IgE и не усиливает гиперчувствительность немедленного типа. Препарат увеличивает содержание IgA, что позволяет его назначать при врожденной IgA недостаточности. Помимо этого Иммунофан восстанавливает баланс окислительно-восстановительных реакций организма и эффективно подавляет множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток и повышает их чувствительность к действию цитостатических препаратов.

Препарат используется в комплексной терапии ЦМВ-инфекции, герпесе 1-2 типов, токсоплазмозе, хламидиозе, пневмоцистозе. Применяется у детей старше 2-х лет по 50 мкг курсом 7-10 инъекций, а при ВИЧ и оппортунистических инфекциях - до 20 инъекций.

Иммуномакс – относится к кислым пептидогликанам. Показания к применению – нарушения иммунитета при герпетических инфекциях (ВПГ, ЦМВ), хламидийная, микоплазменная инфекции, **папилломы и кандиломы**, вызванные вирусом папилломы человека. Назначается по 100-200 ЕД 1 раз/сутки ежедневно от 3 до 6 инъекций для коррекции иммунных нарушений, при наличии вирусных инфекций курс лечения 6 инъекций по 100-200 ЕД. Иммуномакс (Россия) выпускается в ампулах. (Феде-

ральное руководство по использованию лекарственных средств, вып. XII, 2011, с. 722).

При ЦМВИ проводится комплексное лечение в зависимости от клинических проявлений заболевания. Можно согласиться с мнением Исакова В.А (2014) о выделении 4-х этапов лечения герпетической инфекции, в том числе и ЦМВИ.

1-й этап лечение в острый период, особенно при генерализованной форме заболевания, должно осуществляться в условиях стационара с использованием Цимевена (Ганцикловира), Фамвира или при их отсутствии Зовиракс в оптимальной дозе (30-60 мг/кг/сут. в 3 введения) в/венно в течение 7-21 дня, затем перорально. Противовирусные препараты целесообразно использовать в сочетании с иммунобиологическими препаратами ИФН (Виферон, Кипферон) или индукторами интерферона (Циклоферон, Неовир). Можно использовать сочетанное применение донаторов интерферона и индукторов, что способствует быстрому восстановлению интерферонового дефицита, имеющего место при остром течении процесса.

Опыт применения специфических иммуноглобулинов – Циотекта, Неоцитотекта - при ЦМВ указывает на их эффективность, а сочетание с бактериальной флорой (ускоренное СОЭ, высокое СРБ, положительный прокальцитонин, высеv патогенной флоры) предопределяет применение антибактериальной терапии и Пентаглобина.

Рекомендуется также применение дезинтоксикационной терапии с использованием Реамберина, по показаниям переливание плазмы, альбумина, эритро- и тромбомассы.

Необходима коррекция и восстановление нормальной микрофлоры кишечника, в связи с чем назначаются пре- и/или пробиотики.

2-й этап – терапия в период стихания процесса и выписки ребенка на амбулаторное лечение под наблюдение педиатра.

Цель – достичь полной ремиссии и предупредить развитие поздних осложнений, которые возникают исподволь на фоне относительного благополучия. С этой целью необходимо регулярное исследование крови (может развиваться анемия, тромбоцитопения, «неясное» увеличение СОЭ, относительный моноцитоз, по показаниям проведение УЗИ брюшной полости с целью исключения мезаденита, изменений печени. Нелеченные или недостаточно леченные ЦМВ-гепатиты могут приводить к внепеченочной портальной гипертензии.

Необходимо длительное назначение виферона –до 3--6 мес, иммуномодуляторы (см. выше), при наличии тимомегалии, снижении содержания Т-хелперов, снижении соотношения индекса Тх/Тс целесообразно применение Тактивина, тималина или тимогена до двух курсов по 5 дней.

3-й этап специфическая профилактика при ЦМВ не проводится поскольку соответствующих вакцин пока нет.

4-й этап - диспансерное наблюдение, профилактика рецидивов и реабилитации больных с ЦМВ. В периоде ремиссии ребенок не заразен для окружающих может посещать дет. коллектив или поехать в санаторий для проведения реабилитационных мероприятий. Эти дети нуждаются в регулярном исследовании анализа периферической крови, мочи, осмотре ЛОР врачом для санации очагов инфекции, исследовании биохимических показателей для контроля за состоянием паренхиматозных органов (печень, почки), по показаниям УЗИ печени и почек, НСГ, иммунологическое исследование 1 раз в год - особенно у часто болеющих детей.

При нарушении функции печени проводят терапию как при гепатите (Эссенциале форте, Легалон, Карсил, Силибор, Урсофальк и др.). При пневмонии дополнительно назначают антибиотики. Рекомендуется использовать общеукрепляющие (витамины, микроэлементы, аминокислоты), десенсибилизирующие (Лоратадин, Телфаст, Ксизал, Фенкарол, Супрастинекс и др.) и другие симптоматические средства.

Заключение

Терапия ЦМВИ в настоящее время не является радикальной, достаточно эффективной, а порой не совсем адекватна, что обусловлено отсутствием препаратов широкого противовирусного спектра действия. Расширение арсенала используемых и разработка новых средств и методов профилактики и лечения ЦМВИ по-прежнему остается актуальной задачей.

Существующие в настоящее время противовирусные препараты играют ведущую роль в лечении заболеваний, вызванных герпесвирусами. Однако эти агенты весьма токсичны, и требуется строгий контроль, особенно при длительном их применении, над концентрацией препарата в крови. Токсичность существующих противовирусных лекарственных средств, возникновение резистентности к ним и растущая популяция людей с иммунной недостаточностью обуславливают интерес к поиску новых агентов, эффективно подавляющих развитие герпесвирусных инфекций. Особое внимание уделяется изучению натуральных природных веществ, характеризующихся минимальной токсичностью для клеток и организма в целом.

Литература

1. Горбатов С. Г. Возможности ранней диагностики и лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции /С. Г. Горбатов, Е. В. Беленович, А. К. Худякова // Педиатрия. - 2017, т. 96. - № 2. - С. 201-205.
2. Герпесвирусные инфекции у детей : учеб. пособие / под ред. Н. В. Скрипченко. – СПб., 2015, С. 104.
3. Дерябина Е. В. Применение иммуномодуляторов в лечении бронхиальной астмы у детей : учеб. пособие /Е. В. Дерябина, А. И. Кусельман, И. Л. Соловьева и др. – Ульяновск, 2014. – 61 с.
4. Исаков В. П. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / В. П. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб., 2006. – 301 с.
5. Исаков В. А. Терапия социально значимых инфекций (герпес, грипп) / В. А. Исаков // Труды XX Российского конгресса «Человек и лекарство». - М., 2014. - С. 505-515.
6. Кулаков В. И. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве / В. И. Кулаков, Б.Л. Гуртовой, Н.В. Орджоникидзе и др. - М. : ГЭОТАР-мед, 2001. – 32 с.
7. Нестерова И. В. Оптимизация системной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном α -2 в комбинации с антиоксидантом при упорно рецидивирующем простом герпесе орорфациальной локализации / И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Т. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе // Вестник Ферона. – 2016. - № 1. - С. 8-16.
8. Подзолкова Н.М. Применение препарата Панавир у женщин с привычным невынашиванием беременности, ассоциированной с цитомегаловирусной инфекцией / Н. М. Подзолкова, В. Б. Осадчев, И. Б. Жислина // Панавир. Опыт применения в лечебной практике : Сб. научных работ. - М., 2006. - С. 43-45.

9. Потехин О. Е. Атеросклероз и цитомегаловирусная инфекция / О. Е. Потехин, П. В. Назаренко, А. П. Фесенко, А. Г. Тоневицкий // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 1999. - № 1. - С. 72-74.

10. Скрипченко Н. В. Эффективность препарата «Виферон» в комплексной терапии вирусных энцефалитов у детей раннего возраста / Н. В. Скрипченко, Т. П. Иванова, Е. Ю. Скрипченко и др. // Вестник Ферона. – 2016. - № 1. - С. 25-37.

11. Малиновская В. В. Виферон. Руководство для врачей / В. В. Малиновская, Н. В. Деланян, Р. Ю. Ариненко и др. – М., 2005, С. 54.

12. Перламутров Ю. Проблемы терапии у пациентов с генитальной цитомегаловирусной инфекцией / Ю. Перламутров, Н. Чернова // Врач. – 2010. - № 6. - С. 20-24.

13. Халдин А. А. Мы придерживаемся принципа персонализированной терапии герпетической инфекции / А. А. Халдин // Вестник Ферона. – 2016. - № 1. - С. 40-42.

14. Arevalo J. F. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis // J. F. Arevalo, C. Gonzalez, E. V. Caparelli et.al. // J. Infect Dis. – 1995. – 172 : 951-56.

15. Blanshard C. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison / C. Blanshard, J. Benhamou, E. Dohia et.al. // Infect Dis. 1995; 172 : 622-28.

16. Buonsenso D. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives // Buonsenso D., Serranti D., Gargioullo L. et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2012; 16; 919-35.

17. Carosi J. Convenient twice daily foscarnet in induction therapy of AIDS associated cytomegalovirus retinitis / J. Carosi,

F. Castelli, J. O. Larnestedt et.al. // The foscarnet Italian study group AIDS. 1997; 11; 258-60.

18. Cihlar T. The antiviral Nucleotide Analogs Cidofovir and Adefovir are Novel Substrates for Human and Rat Renal Organic Anion Transporter / T. Cihlar, D. C. Lin, J. B. Pritchard et.al. // *Mol Pharmacol.*, 1999; 56, 570-80.

19. Desmet M. D. Formivirsen: a phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. / M. D. Desmet, C. J. Meenken, J. J. Vanden Horn // *Olul Immunol. Inflam.* 1999; 7:189-198.

20. Ganciclovir therapy in cytomegalovirus (CMV) infection in immunocompetent pediatric patients // *Jnt. J. Infect Dis.* 2003. Dec; 7 (4) : 278-281.

21. Nigro G. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy / G. Nigro, R. La Torre, H. Pentimally et.al. // *Prenatal diagnosis.* – 2008. - June. - Vol. 28, issue 6. – P. 512-517.

22. Gomella T. L. Neonatology: Management, Procedures. On Call problems. Diseases and Drugs. / T. L. Gomella. - McGraw-Hill, 2013; 698.

23. Jacobson M. A. Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome / M. A. Jacobson, *N. Engl J. Med.* 1997; 337:105-114.

24. M. A. Jacobson, S. Wilson, Stanley H. et.al. Study of combination therapy with Intravenous Cidofovir and oral Ganciclovir for Cytomegalovirus Retinitis with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28; 528-33.

25. Jacobson M. A. Serum IgG, IgM and IgA antibody response against cytomegalovirus-specific proteins in Renal Transplant Recipients during primary and secondary recurrent infection as determined

by immunoblotting Technique / M. A. Jacobson // Transplantationsmedizin. 2005, 17.Jahrg. S. - P. 61-73.

26. Kimberlin O. H. Effect of ganciclovir therapy of hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system a randomized controlled trial. / O. H. Kimberlin et. al. // J. Pediatr. 2003. Jul; 143 (1) : 16-25.

27. Kletzmayer J. Long-term oral ganciclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection and disease in cytomegalovirus high-risk renal transplant recipients. Transplantation / J. Kletzmayer, E. Kreuzwieser, T. Walkin Riedel et. al. // 2000; 70; 1174-80.

28. Lalezari J. P. (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy) propyl] cytosine (cidofovir) : results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. / J. P. Lalezari, W. L. Drew, E. Glutrer et. al. // Infect Dis. 1995; 171; 788-96.

29. Lopes-Cortes L. F. Intravitreal, retinal and central nervous system foscarnet concentrations after rapid intravenous administration to rabbits. / L. F. Lopes-Cortes, R. Ruiz-Valderas, M. J. Lucero Munoz et. al. // Antimicrob Agents Chemother 2000; 44; 756-759.

30. Martin D. F. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant / D. F. Martin, D. J. Parks, Mellow et.al. // A randomized controlled clinical trial. Arch. Ophthalmol. 1994; 112; 1521-39.

31. Mattes F. M. A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each et half close) for prelemtive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. / F. M. Mattes, E. Y. Hainsworth, A. M. Yeretti et. al. // Infect. Dis. 2004; 189:1355-61.

32. Moretti S. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic haemopoetic stemcell transplan-

tation (HSCT) : A randomized study. Bone marrow transplant / S. Moretti, P. Zicos, M. T. Van Lint et. al. - 1998; 22: 175-80.

33. Musch D. C. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a Sustained-release ganciclovir implant. The ganciclovir implant study group / D.C. Musch, D. F. Martin, Jordon et. al. // N. Engl. J. Med. 1997; 337; 83-90.

34. Parente F. Treatment of cytomegalovirus esophagitis in patients with acquired immune deficiency syndrome: a randomized controlled study of foscarnet versus ganciclovir. The Italian cytomegalovirus study group. / F. Parente, P.G. Bianchi // Am. J. Gastroenterology. 1998; 93; 317-322.

35. Spector S.A., Weingeist T., Pollard R.B. et.al. A randomized, controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with aids. AIDS clinical group and cytomegalovirus cooperative study group. J. Infect Dis. 1993;557-63

36. Sudarsanam T. D. Leflunomide: a possible alternative for ganciclovir sensitive and resistant cytomegalovirus infections. / T. D. Sudarsanam, R. D. Sahni, G. T. John // Postgrad Med. J. 2006; 82; 313-314.

37. Swanson E. C. Congenital Cytomegalovirus infection: New Prospects for Prevention and Therapy. / E.C. Swanson, M. R. Schleiss // Pediatr Clin North Am; 2013; 60: (2) : 335-349.

38. Waugh S. M. Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). / S. M. Waugh, D. Pillay, D. Carrington, W. F. Carman // J. Clin virol. 2002; 25; 245-266.

ГЛАВА 17

Герпетическая инфекция и беременность

А.П. Черданцев

Для понимания особенностей течения герпетической инфекции во время беременности, следует учитывать сложность физиологических изменений в организме женщины, и прежде всего её иммунной системы.

Характеризуя иммунную реактивность беременной, обычно говорят о физиологической иммуносупрессии, сила которой зависит не только от гормональной перестройки женщины, но и от наличия в организме целого ряда специфических белков (фето-протеины, гонадотропины, трофобластические факторы). Эти биологические агенты «наслаиваются» на антигены клеточных мембран плаценты, несущие аллоэрические гены отцовского происхождения, либо на реактивные лимфоциты самой беременной, тем самым экранируя нежелательные иммунные реакции. Неспецифическая иммуносупрессия является системным процессом, управляемым центральными органами иммунитета. Такие механизмы призваны обеспечить сохранность плода от агрессии аллогенных лимфоцитов, которые способны вызывать реакцию «трансплантат против хозяина». В целом можно говорить об уменьшении функциональной активности эффекторных клеток

при физиологической беременности. Об этом свидетельствует прогрессирующее снижение цитотоксической функции натуральных киллеров (NK-клеток) в периоде гестации.

Существует мнение, что иммунная реактивность беременных имеет сходные черты с таковой у обычных людей, имеющих различные хронические воспалительные заболевания. В тоже время, концепция о физиологической иммуносупрессии не объясняет избирательное отсутствие агрессии на плодовые антигены на фоне сохранённой или даже повышенной резистентности к возбудителям определённых инфекций. Непонятны и механизмы избирательной проницаемости плацентарного барьера для различных антигенных субстанций, часто не зависящих от их размеров.

Для правильного понимания особенностей иммунной системы у беременных можно резюмировать:

Защитная система у женщин меняется. Она становится менее агрессивной, чтобы оградить плод (аллотрансплантант) от возможной иммунной атаки. Исходя из этого, без особых показаний у беременных использование большинства иммуномодуляторов противопоказано. В тоже время, на инфекционную агрессию иммунная система беременных способна реагировать напряжённым специфическим ответом, что подтверждается типичностью течения воспалительных реакций и относительной резистентностью ко многим широко циркулирующим патогенам. Компенсаторная эффективность иммунного ответа у беременных также проявляется формированием протективного уровня специфических антител в ответ на введение вакцинных антигенов, что сопоставимо с аналогичными показателями небеременных женщин.

Формируется толерантность к различным видам новых антигенов (аллоантигенов), чем могут воспользоваться некоторые инфекционные агенты.

До 30 % всех ОРВИ во время беременности могут вызывать заражение плода, что пагубно сказывается на его развитии и может быть причиной невынашивания, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов или различных эмбрио- и фетопатий. Следовательно, в период гестации такие женщины должны избегать случаев вероятного инфицирования (исключение посещения мест большого скопления людей, соблюдение принципа защиты «кокона» внутри семьи).

Большинство инфекционно-воспалительных заболеваний при беременности имеют преимущественно интранатальное течение с отсутствием параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и инфицированием плода, частым сочетанием нескольких очагов хронических инфекций, смешанным характером инфекции, нарушением колонизационной резистентности.

Большое внимание врачей акушеров приковано к высоким показателям инфицированности пациентов вирусами семейства герпес (по некоторым данным до 36 %). Дебют и обострение данной инфекции у женщин во время беременности может представлять опасность внутриутробного инфицирования плода, тем самым повышая риск неблагоприятных перинатальных исходов. Во всём мире наблюдается рост частоты внутриутробного инфицирования беременных, во многом связанный с увеличением популяции иммунодефицитных лиц, у которых, в сочетании с транзиторной гестационной иммуносупрессией, повышается вероятность реализации вирусного заболевания.

Наибольшую проблему для беременных создаёт генитальный герпес (ГГ), частота инфицированностью которым у них регистрируется в 2 раза чаще, чем среди небеременных женщин репродуктивного возраста. Вирус простого герпеса выявляется у 17-50 % пациентов, при этом серологические маркеры ЦМВ-

персистенции определяются практически у всех беременных. По данным литературных источников у женщин с высокими титрами IgM-ЦМВ антител, частота рождения здоровых детей и риск невынашивания имеет примерно сопоставимые значения – 30-35 %. В этиологической структуре инфекционной патологии перинатальных потерь ВПГ-1, 2-го типов составляет 38,7 %, в то время, как ЦМВ – около 10 %. На высокую причастность ГИ к патологии течения беременности указывает повышенная частота развития пороков у детей. В частности, ЦМВ, как моноинфекция в генезе нарушений развития плода выявляется в 64 %, а смешанная ЦМВ и ВПГ инфекция – в 56 % случаев.

При реактивации латентного ВПГ в чувствительных нейронах заднего корешка ганглия вирус спускается вниз по нерву и в конечном итоге локализуется в коже, где вызывает лизис эпидермальных клеток, приводя к их повреждению. В случае отсутствия кожных высыпаний также возможно выделение активированного вируса в окружающую среду. Реактивация вируса может произойти без каких-либо распознаваемых симптомов. Таким образом, пациенты могут быть источниками вирусов тогда, когда они еще не знают, что они контагиозны. Известно, что до 70 % новых случаев ГГ возникает в результате заражения посредством бессимптомного выделения ВПГ с кожных поверхностей гениталий их сексуальных партнеров.

Самые разнообразные причины, нарушающие течение беременности реализуются через ряд общих звеньев, в частности посредством дизрегуляции нормальных иммунологических взаимоотношений в системе «мать – плацента – плод», что имеет общие последствия в виде прерывания развития плода, формирования аномалий и пороков различных органов и систем, эндокринопатий, иммунодефицитных состояний. Особое место в нарушении

внутриутробного развития и формировании первичного иммунологического статуса новорожденного занимает внутриутробная инфекция. Репродуктивный статус беременной и иммунологическая активность плода отличаются высокой напряженностью механизмов иммуносупрессии и низкой цитотоксичностью, что облегчает возникновение инфекционного процесса, особенно при наличии хронических очагов инфекции у матери.

Особенность воспаления на различных стадиях антенатального развития определяет характер ответа на различные возбудители с преимущественной альтерацией, избыточной пролиферативной реакцией или генерализованным септическим процессом. Однако роль инфекционного агента не ограничивается прямым повреждением тропной ткани. Лимфотропные вирусы, в том числе и герпес-вирусы, нарушают формирование самой иммунокомпетентной ткани тимуса, что может привести к различным формам иммунопатологии и прежде всего к регистрируемой в последующем первичной иммунологической недостаточности.

При ГИ поражения плаценты и плода могут возникать при любом сроке беременности и приводить к формированию врожденных пороков развития, антенатальной гибели плода, выкидышу или преждевременным родам в связи с тяжелыми морфологическими изменениями всех трех оболочек плаценты, а также сосудов пуповины.

Внутриутробная ГИ — неуправляемая причина перинатальной смертности, заболеваемости и ранней детской инвалидности (детского церебрального паралича, эпилепсии, слепоты, глухоты и др.). Важность проблемы генитального герпеса обусловлена тем, что ВПГ, в отличие от других инфекционных агентов, оказывает необратимое деструктивное действие на ткани и органы плода.

Наибольшую значимость в плане инфицирования плода приобретают атипично протекающие формы хронической генитальной ГИ. В 70 % случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции. Частота бессимптомного носительства ВПГ-2 составляет в различных популяциях от 0,5 до 8,0 %. По данным серологического обследования, распространенность ВПГ-2-инфекции среди беременных женщин составляет в Азии — 8 %, в Австралии — 14 %, в странах Европы 14-19 %, в США 22-36 %, в России 35 %. Исследования Санкт-Петербургского городского вирусологического центра показали высокую частоту инфицированности ГВ беременных: у 88,9 % беременных обнаружены IgG антитела к ЦМВ и у 91,4 % к ВПГ-1, -2. У 3,8 % обследованных беременных и у 1,5 % новорожденных были выявлены антитела IgM к ЦМВ (острая инфекция). Нередко у обследованных взрослых пациентов (беременные женщины, матери новорождённых, больные) при отсутствии IgM обнаруживались высокие титры IgG-антител к ЦМВ и ВПГ, которые расцениваются как косвенный признак вирусемии и обострения инфекции, с подтверждением данными ПЦР. Находки ДНК ЦМВ методом ПЦР при уровне анти-ЦМВ IgG 1-6 ЕД/мл, указывающих на стадию обострения, составляют 40 %, при уровне анти-ЦМВ IgG более 10 ЕД/мл частота обнаружения ДНК ЦМВ в ПЦР достигает 80 %.

Существует мнение, согласно которому беременность может быть причиной нарастания титра антител к ВПГ, что отражает процессы активации данного вируса. Причем реактивация ВПГ, в сравнении с ЦМВ, представляет бóльшую опасность для беременных. Интересной особенностью является отсутствие корреляции между выраженностью общеинфекционной симптоматики и степенью угрозы прерывания беременности. У женщин с

минимальными клиническими проявлениями цитомегалии часто наблюдаются тяжёлые симптомы угрозы прерывания беременности. Предполагают, что активация механизма противовирусной защиты, направленного на элиминацию вирусов приводит к нарушению материнско-фетальных взаимоотношений, следствием чего может явиться прерывание беременности. Не исключено, что эти события выступают одним из проявлений общебиологических процессов, направленных на элиминацию (селекцию) неполноценного потомства (учитывая выраженный тератогенный эффект герпес-вирусов).

Смертность от неонатального герпеса составляет 50-70 %, при этом здоровыми остаются только 15 %. Заражение плода может произойти либо трансплацентарно в случае вирусемии у матери, либо при прохождении через инфицированные родовые пути. При трансплацентарном инфицировании в срок до 20 недель в 34 % случаев наступает самопроизвольный выкидыш, при заражении в срок 20-34 недели гестации в 30 % случаев наблюдаются преждевременные роды. При ВЭБ-инфекции у женщин, при первом контакте с вирусом заражение плода достигает 67 %, при рецидиве только 22 %. Суммарное количество репродуктивных потерь у женщин с рецидивирующим ГГ достоверно выше, чем в группе без герпеса. Так, несмотря на меньшее количество беременностей и родов, в группе с частыми рецидивами ГГ (число рецидивов 6-12 в год) выявлены нарушения на всех этапах течения беременности: зачатия, вынашивания и родоразрешения. При этом бесплодие у них отмечается в 10 раз чаще, чем у пациенток без ВПГ-инфекции, в 4,5 раза чаще, чем при редких рецидивах ГГ (менее 4 в год), и в 2,3 раза чаще, чем при латентном течении ГГ.

Тяжелые психоневрологические изменения при поражении только ЦНС выявляются у 50 % выживших новорождённых, при

этом до 10-30 % случаев приходится на герпетические энцефалиты и менингоэнцефалиты.

Внутриутробная ГИ, в зависимости от сроков реализации, - серьезная причина не только перинатальной смертности, но и формирования пороков развития (микроцефалии, пороков сердца, гепатоспленомегалии), ранней детской инвалидности (детского церебрального паралича, эпилепсии, слепоты, глухоты и др.), поскольку вирус имеет высокую цитотропность с деструктивным действием на ткани и органы плода и является сильным тератогенным фактором.

Влияние ГИ на течение беременности и состояние плода осуществляется двумя путями. Прежде всего, возможно прямое инфицирование плаценты и плода, что формирует плацентит и инфекцию плода, как генерализованную так и локальную, часто протекающую латентно. В этом случае признаки заболевания проявляются в неонатальном периоде. Помимо этого существует возможность косвенного воздействия ГИ на плод, обусловленное интоксикацией с последующим повреждением фетоплацентарного комплекса.

Клинические проявления у плода носят в основном неспецифический характер и зависят от двух факторов: 1) срока беременности, в который происходит инфицирование, и 2) инфицирующей дозы, вирулентности и путей проникновения возбудителя. При этом неблагоприятные исходы беременности для плода, наблюдающиеся при вирусных и некоторых бактериальных инфекциях в основном связаны с гематогенным (трансплацентарным) путём передачи заболевания. Как правило, через 3-6 суток после родов у новорождённого развивается лихорадка, прогрессирует желтуха, отмечается появление гепатоспленомегалии разной степени выраженности, церебральных симптомов, везику-

лярной сыпи, нередко регистрируют стоматит и кератоконъюнктивит. В 60-70 % случаев в начале заболевания имеются только кожные проявления, однако в 3/4 случаев может развиваться диссеминированная инфекция. Новорождённые при неблагоприятном течении заболевания погибают в течение первых двух суток и на аутопсии отмечаются признаки хронического ДВС-синдрома.

Восходящий путь инфицирования (из шейки матки) сопровождается размножением и накоплением возбудителя в околоплодных водах и имеет клинические проявления в виде многоводия, невынашивания беременности, задержки внутриутробного развития, отекающего синдрома и пр. Но поражение плода чаще носит менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Показано, что среди беременных, серопозитивных к ВПГ-2, частота угрозы прерывания беременности в 5 раз, а многоводие — в 10 раз чаще по сравнению с показателями в группе серонегативных женщин. Невынашивание беременности (ранние и поздние выкидыши, неразвившаяся беременность) отмечается у 29 % беременных, серопозитивных к ВПГ-2. Среди осложнений родового акта установлен высокий процент несвоевременного излития околоплодных вод.

Имеются сведения, что при невынашивании беременности и наличии воспалительных изменений придатков матки при ГИ выявляется в 4-8 раз чаще, чем в контрольной группе. Следует отметить, что у 70 % матерей, дети которых родились с генерализованным внутриутробным герпесом, в период родов не было признаков ГГ, а у 52 % он не отмечался даже в анамнезе. Однако во время беременности 31 % этих женщин или их мужья имели клинические проявления генитальной или кожной формы заболевания.

Наряду с этим возможно постнатальное инфицирование при наличии герпетических проявлений на коже, причем не только у матери, но и у других родных или медперсонала. Именно по этой причине акушерки с герпетическими высыпаниями должны отстраняться от обслуживания беременных, рожениц и новорождённых до угасания у больных герпетической сыпи, а дети с ГИ должны быть изолированы от других пациентов.

Лекарственная терапия ГИ во время беременности

В последние годы значительно увеличился объём и арсенал лекарственных средств (ЛС), применяемых беременными. Это объясняется в первую очередь ухудшением здоровья женщин репродуктивного возраста, а также «старением» первородящих. Многие ЛС обладают неблагоприятным воздействием на течение беременности, оказывая прямое или опосредованное влияние на процессы развития и функционирования половых клеток, плода и плаценты. До 5 % врождённых аномалий связано с тератогенным действием ЛС в период гестации. С одной стороны это связано с отсутствием доказательности безопасного использования некоторых ЛС во время беременности (исследования на биологических моделях не всегда коррелируют с данными, получаемыми при наблюдении за человеческими эмбрионами), с другой – рисковое использование препаратов при невозможности купирования жизнеугрожающего состояния у женщин.

На основании данных, полученных на людях и, в большей степени, на животных, ЛС по степени риска для плода классифицируются на категории от А (безопасные) до D (относительно противопоказанные в период гестации). Выделяют также группу Х, куда входят ЛС, абсолютно противопоказанные беременным.

Критические периоды поражения различных органов плода отличаются, так как существуют временные промежутки в диф-

ференцировке органов. В соответствии с этим различают и критические периоды беременности, когда наблюдается повышенная чувствительность к действию различных факторов внешней среды, в том числе к действию ЛС:

- Период предимплантационного развития амниона (1-я неделя беременности) – максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС (проявляется гибелью **оплодотворённой** яйцеклетки до установления беременности).

- Стадия эмбриогенеза, заканчивающаяся к 3-4 месяцу беременности.

- Период непосредственно перед родами, когда ЛС, назначаемые женщине могут повлиять на течение родов и снижать адаптацию новорождённого

Очень многие ЛС потенциально опасны для плода с точки зрения тератогенеза. В то же время и инфекционный процесс способен вызывать необратимые изменения в плаценте и плоде. Таким образом, перед врачом всегда возникает дилемма выбора – в пользу фармакотерапии или лекарственного невмешательства.

Во время беременности за счёт увеличения объёма внеклеточной жидкости, объёма циркулирующей крови, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у женщины, а также поступления ЛС в плод и амниотическую жидкость, происходит «размывание» концентрации некоторых препаратов. В то же время, во время беременности (с 15-й недели гестации) и в раннем послеродовом периоде снижается связывание некоторых ЛС с плазменными белками, прежде всего альбумином, что может способствовать повышению концентрации свободной фракции ЛС.

Известно также, что у беременных избыточное содержание эстрогенов снижает, а прогестинов – увеличивает концентрацию ряда важных ферментов печени, в частности – изофермента ци-

тохрома Р450 3А4. Доказано снижение активности N-деметилазы и глюкоронилтрансферазы при беременности, следствием чего, в частности, прогрессивно увеличивается в плазме концентрация кофеина и других химических соединений.

У беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и усилены процессы реабсорбции в почечных канальцах, что также должно учитываться при активной лекарственной терапии женщин.

Терапия генитального герпеса у беременных.

Анализ эпидемиологических особенностей и данные клинико-лабораторных исследований ГИ у беременной, плода и новорожденного позволили разработать рациональную тактику ведения родов у женщин, основанную на использовании мероприятий противэпидемического режима и расширении показаний к оперативному родоразрешению. Однако достижения медицинской вирусологии в области создания антигерпетических химиопрепаратов (к настоящему времени имеется более 10 препаратов) пока не нашли своего применения в клинической практике для лечения герпетических поражений в гестационном периоде. В случае развития локализованных форм инфекции во время беременности показано назначение специфического противогерпетического лечения. К сожалению, большинство из известных на сегодня специфических противогерпетических препаратов обладают токсичностью по отношению к плоду и поэтому не могут быть применимы для парентерального введения. И напротив, местные формы этих препаратов (мази, кремы, гели) применимы во время беременности без каких-либо ограничений.

При типичной клинической и атипической формах ГИ показано специфическое лечение противогерпетическими препаратами в сочетании с терапией, направленной на сохранение бере-

менности. В настоящее время еще недостаточно разработан вопрос о тактике ведения беременности при бессимптомной форме ГИ. Использование противогерпетических препаратов в этих случаях вызывает опасения в связи с возможностью их неблагоприятного влияния на плод. В последние годы значительно увеличилось число сообщений о положительном эффекте применения АЦ для лечения ГИ во время беременности. Ацикловир обладает высокой эффективностью при системном применении для профилактики герпеса новорожденных и неблагоприятного влияния ГИ на течение беременности и развития плода. Описаны случаи применения внутривенных инъекций АЦ для лечения тяжелой генерализованной ГИ у беременных женщин с хорошим результатом как для матери, так для плода и новорожденного. Ацикловир в виде мази и крема является «препаратом номер один» для лечения локализованных форм ГИ, вызывающим быстрое исчезновение проявлений герпеса на коже и слизистых.

Крем АЦ наносят на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в день. Средняя продолжительность лечения 5-7 дней. В случае необходимости она может быть увеличена до 10 дней. В редких случаях на месте нанесения препарата отмечают гиперемия, небольшая сухость и шелушение кожных покровов.

При лечении генерализованных форм ГИ и при первичном ГГ во время беременности АЦ может назначаться в виде таблеток (капсул) или парентерально. При использовании пероральных форм обычная доза составляет 200 мг 5 раз в день, у больных с иммунодефицитным состоянием она может быть увеличена в 2 раза. Средняя продолжительность курса лечения обычно составляет 5-10 дней. По данным АСОГ (Американской ассоциации акушеров и гинекологов), токсическое действие АЦ проявляется крайне редко, в основном у обезвоженных больных или больных

с нарушением функции почек. В связи с низкой токсичностью предложено отнести АЦ к непрописываемым препаратам ОТС (over-the-counter).

При тяжелых формах ГИ у беременных, а также при генерализованной ГИ новорожденных АЦ назначается парентерально. Новорожденным АЦ вводится в дозе 10-20 мг/кг массы тела каждые 8 ч. в течение 10-14 дней. Для взрослых дозировка составляет 5-10 мг/кг каждые 8 ч. в течение 5-10 дней. Ацикловир вводится в/в капельно медленно, в течение не менее 1 часа.

Специфическая химиотерапия герпетических поражений гениталий *у женщин в обычном состоянии* может включать применение других противовирусных препаратов, таких как оксолин (0,25; 0,5; 1, 2 и 3 %-ная мазь), теброфен (2, 3, 5 %-ная мазь), фоскарнет (3 %-ный крем), тромонтадин (1 %-ная мазь), бонафтон (0,25; 0,5; 1 %-ная мазь). Эти препараты наносятся на очаги поражения 2-4 раза в день в течение 5-14 дней. Применение этих препаратов должно сочетаться с воздействием на иммунную систему такими ее корректорами, как Полиоксидоний (6 мг, в/м № 5 ежедневно, затем в свечах, ректально № 10 через день) Т-активин (№ 5, подкожно 100 мкг 2 раза в неделю), Тималин (в/м 10 мг, 1 раз в день в течение 10 дней), Имунофан (50 мкг, п/к или в/м № 5 2 раза в неделю). Показана эффективность применения виферона в свечах у инфицированных ВПГ беременных, их плодов и новорожденных при старте терапии с 14 недели по 500 000 2р/сутки - 10 недель, затем по 150 000 x 2 р/сут до родоразрешения, при необходимости с 38 недели до родоразрешения доза может быть увеличена до 500 000 x 2 р/сут (Новикова С. В., Малиновская В. В., Бочарова И. И., 2016) Для лечения герпетических поражений кожи и слизистых оболочек могут использоваться местные формы интерферона – гель и мазь (Виферон, Генферон), а также

индукторов ИФН (гель Панавир, крем Циклоферон) которые наносятся на пораженные участки 2-3 раза в день в течение 5-7 дней.

Однако, несмотря на наличие в настоящее время разработанного метода лечения ГГ у небеременных женщин, использование большинства иммуностимуляторов, противогерпетической вакцины и противовирусных химиопрепаратов во время беременности продолжает оставаться до конца не выясненным с точки зрения допустимости их применения. Поэтому на первый план выступают мероприятия противоэпидемического и организационного характера.

Очевидно, что тактика при ведении беременности и родов у женщин с ГИ будет зависеть от акушерско-гинекологического анамнеза, выраженности и формы ГИ, а также от конкретной акушерской ситуации, риска развития осложнений беременности и родов.

При решении вопроса о целесообразности пролонгации беременности в случае развития генитальной ГИ следует исходить из знания того положения, что основной причиной неонатального герпеса является *передача вируса от матери во время родов при прохождении плода по инфицированным родовым путям*. Трансплацентарная же передача вируса во время беременности является причиной лишь очень небольшой части случаев неонатального герпеса. Поэтому, по мнению большинства исследователей, несмотря на тяжелые исходы при поражении ГИ плода и новорожденного, *диагноз ГИ на ранних сроках беременности не является показанием к аборту*, так как данная мера приведет к неоправданному прерыванию большого числа беременностей при отсутствии инфицирования плода.

Прерывание беременности может быть оправдано лишь при диссеминированной генерализованной форме ГИ у матери, когда распространение инфекции приводит к таким тяжелым формам

заболевания, как гепатит, осложненный тромбоцитопенией, лейкопенией и коагулопатией, и к энцефалиту. При этом смертность среди беременных женщин и новорожденных превышает 50 %.

Тактика ухода за беременной с активной ГИ и новорожденным от матери с ГГ требует соблюдения некоторых противоэпидемических мероприятий, включающих:

- изоляцию родильниц и новорожденных при наличии признаков ГИ;
- недопустимость контакта здоровых и больных матерей и новорожденных;
- автоклавирование белья и инструментов.

Ультрафиолетовое облучение, которое иногда применяется в комплексе мероприятий подготовки к родам, способно приводить к активации ВПГ в организме, поэтому целесообразность его применения во время беременности у женщин с ГИ требует переосмысления.

Тактика ведения родов у женщин с ГИ зависит от вероятности инфицирования плода при прохождении по родовым путям, состояния плодных оболочек, сроков беременности. Если у беременных женщин с герпетическим анамнезом после 36 недель при лабораторном исследовании выделяется ВПГ, то при доношенном сроке им показано произвести кесарево сечение. Оперативное извлечение плода целесообразно только при целостности плодных оболочек или при длительности безводного промежутка не более 4-6 ч.

Родоразрешение через естественные родовые пути не требует осуществления специальных мероприятий, связанных с наличием ГИ. Роды ведутся с применением спазмолитических и обезболивающих средств, особое внимание следует обратить на профилактику гипоксии плода.

Таблица 17.1

**Лечение герпетической инфекции у беременных
(противовирусная терапия)**

Препарат	Способ и периодичность введения	Разовая доза	Курс лечения, дней	Примечания
1	2	3	4	5
Препараты первого ряда				
Ацикловир (Зовиракс, Виролекс)	В/в капельно, медленно в течение 1 ч, каждые 8 ч. Таблетки, 5 р/д	5-10 мг/кг 200 мг	 5-10	Применяется при генерализованных формах ВПГ-инфекции (поражения ЦНС, внутренних органов)
Валацикловир (Валтрекс)	Таблетки, 2 раза в день	500 мг	5-20	Данных о применении Валтрекса при беременности недостаточно. Валтрекс следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза превосходит потенциальный риск. Данные регистрационных записей об исходе беременности у женщин, принимавших Валтрекс или Зовиракс (ацикловир является активным метаболитом валацикловира), не показали увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир во время беременности, то достоверных и определен-

Препарат	Способ и периодичность введения	Разовая доза	Курс лечения, дней	Примечания
				<p>ных заключений о безопасности валацикловира при беременности сделать нельзя.</p> <p>При приеме матерью валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в день ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0.61 мг/кг/день. Однако в/в введение Зовиракса в дозе 30 мг/кг/день давно и безопасно используется у новорожденных для лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса.</p>
Фамцикло- вир (Фам- вир)	Таблетки 125, 250, 500 мг – 2 раза в день (лабиальный герпес) ; 3 раза в день (генитальный герпес)	При первичном генитальном герпесе рекомендуемая доза составляет 250 мг 3 р/ сутки в течение 5 дней. При рецидивах генитального герпеса назначают 1000 мг 2 р/ сутки в течение 1 дня или 125 мг 2 р/ сутки в течение 5 дней или 500 мг однократно с последующим применением 3 доз по 250 мг каждые 12 ч. При рецидивах		Экспериментальные исследования не выявили эмбриотоксического и тератогенного действия фамцикловира. Поскольку безопасность Фамвира у беременных и кормящих женщин не изучалась, его применение во время беременности и лактации не рекомендуется, если только возможная польза лечения для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка

Препарат	Способ и периодичность введения	Разовая доза	Курс лечения, дней	Примечания
		лабиального герпеса — 1500 мг однократно в течение 1 дня или 750 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня.		
Пенцикловир (Вектавир, Фенистил-Пенцивир)	Крем (местные аппликации). Небольшой объем крема выдавливается на кончик пальца и наносится на пораженный участок каждые 2 часа	Курс терапии проводится в течение 4 дней		Применение в период беременности возможно по строгим показаниям в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.
Препараты второго ряда				
Оксолин	Местные аппликации 2-3 раза в день	0, 25; 0, 5; 1; 2; 3 %-ная мазь	5-10	При поражении кожи и слизистых
Тромонтадин Бонафтон	Местные аппликации 3 раза в день 3-4 раза в день	1 %-ная мазь 0, 25; 0, 5; 1 %-ная мазь	7-10	При поражении кожи и слизистых
Интерфероны (Виферон, Генферон) Алпизарин	Местно, крем/мазь 2-3 р/д ; Аппликации мази, 4-5 раза в день	2-5 %-ная мазь	5-7	При поражении кожи и слизистых
Витамедии-М	Капли в нос, 3 р/ д (местно, разведение 1:10)	2-3 капли	5-10	При поражении кожи и слизистых

Литература

1. Акушерство: Национальное руководство/ под ред. Э.К.Айламазян. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1200с.
2. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / под ред. В. А. Исакова. – СПб. : СпецЛит, 2006. – 303 с.
3. Заболевания органов дыхания при беременности / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Атмосфера, 2010. -140 с.
4. Новикова С. В. Современные подходы к определению лечебной тактики при герпесвирусной инфекции у беременных / С. В. Новикова, В. В. Малиновская, И. И. Бочарова // Вестник Ферона. – 2016. - № 1. - С. 17-23.
5. Laibl V. R. Sheffield J.S. Influenza and pneumonia in pregnancy / V. R. Laibl // Clin. Perinatol. - 2005. - V. 32. - P. 727-738.
6. Sauerbrei A. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy / A. Sauerbrei, P. Wutzler // Med. Microbiol. Immunol. 2007. - V. 196. – № 2 - P. 95-102.

ГЛАВА 18

Профилактика герпетических инфекций

И.Л. Соловьева

Рецидивирующий характер течения герпетической инфекции ухудшает качество жизни больных и требует решения вопросов направленных не только на этиотропную терапию, но и проведение профилактических мероприятий для сокращения числа рецидивов. Сократить частоту обострений герпетической инфекции можно с помощью санитарно – гигиенических мероприятий и, главное, вакцинации.

Вакцины и иммунобиологические препараты, зарегистрированные для профилактики и лечения герпетических инфекций:

- «**Варилрикс**» вакцина против ветряной оспы, живая вакцина из штамма вируса Ока (ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс с.а., Бельгия) ;

- «**Зоставакс**» (Мерк и Ко) вакцина против опоясывающего лишая;

- «**Витагерпевак**» вакцина против вируса простого герпеса I-II типов (Герпетическая культуральная инактивированная сухая) ;

- «**Зостевир®**» (иммуноглобулин против вируса Varicella Zoster человека жидкий) (ZOSTEVIRUM®). Препарат применя-

ют для лечения больных герпетической инфекцией с поражением нервной системы, вызванной вирусом *Varicella Zoster*.

На сегодняшний день тактика вакцинопрофилактики против вируса простого герпеса I-II типов определена методическими рекомендациями МР 3.3.1.0002-10.

Методические рекомендации МР 3.3.1.0002-10

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА:

Иммунизация вакциной **«ВИТАГЕРПАВАК»** (Герпетическая культуральная инактивированная сухая) для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной вирусами простого герпеса 1 и 2 типов.

Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва) впервые разработана в России (в мировой практике подобного рода вакцин нет) на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки – Vero B, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин.

Характеристика инактивированной вакцины против герпеса 1 и 2 типов «Витагерпавак».

Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва) представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2 типов, выращенного на перевиваемой линии клеток Vero B. В состав вакцины также входит: стабилизатор – сахароза, в конечной концентрации 75 мг/мл и желатоза, в конечной концентрации 10 мг/мл, остаточный формальдегид (инактиватор вируса), не более 200 мкг/мл, следы антибиотика гентамицина сульфата, не более 40 мкг/мл. Лيوфилизированная вакцина представляет собой аморфную массу от желтого до розового цвета,

гигроскопична. Срок годности – 2 года. Транспортировка и хранение осуществляется в соответствии с Санитарными правилами СП 3.3.2.1248-03 «Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов» при температуре от 2 до 8° С.

Иммуногенность.

Вакцинация хронически инфицированных ВПГ людей сопровождается усилением в 3 – 4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (реакции бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), реакции задержки миграции лимфоцитов (РЗМЛ), тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания компонента) остаются неизменными. Усиление РБТЛ на антигены ВПГ сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций). Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых показало усиление специфической Т-киллерной активности лимфоцитов. Вакцинация способствует стимуляции высокой активности НК – клеток и прекращению вирусемии. Как непосредственно после вакцинации, так и в отдаленные сроки (6 месяцев после вакцинации). Вирусемии у обследованных больных методом ПЦР не обнаруживали, а методом ИФА – выявляли в лейкоцитах крови у 6 из 50 случаев. У больных офтальмогерпесом проведение 2-х курсов вакцинации в год способствовало повышению уровня IgA в слезной жидкости и не влияло на уровень специфических IgM и IgG в сыворотке крови. Вакцина «Витагерпавак» (г. Москва, «ФИРМА «ВИТАФАРМА») уже при первой вакцинации дает значительный иммунокорректирующий эффект, снижая степень иммунных расстройств с 3-ей и 2-ой степени до 1-ой степени. Через 6 месяцев после вакцинации иммунные расстройства соответствуют 1-ой

степени. Таким образом, проведенные многолетние клинково-вирусологические исследования по разработке и внедрению в практику инактивированной формалином дивакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2 показали ее выраженную активность в профилактике рецидивов ХГИ, обусловленную активацией реакций клеточного иммунитета и специфической десенсибилизацией.

Показания к применению и стратегия вакцинации. Цель вакцинации – активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Вакцинации подлежат:

-больные ХГИ (с клиническими проявлениями) и обострениями болезни (рецидивами) – чаще 3-х раз в год; пожилые люди – на общих основаниях; ВИЧ-инфицированные пациенты в 1-й и 2-й стадии – до развития активной симптоматики СПИДа. Подбор пациентов и проведение вакцинации осуществляет лечащий врач, ответственный за проведение вакцинопрофилактики. Контроль за соблюдением условий вакцинации, а также транспортированием, хранением, учетом вакцины и возможных нежелательных реакций при проведении вакцинации возлагаются на органы, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Порядок проведения вакцинации.

Вакцину применяют в стадии ремиссии, не ранее, чем через 5 дней после полного исчезновения клинических проявлений герпетической инфекции; при офтальмогерпесе – не ранее, чем через 1 месяц. Препарат вводят внутривенно в область внутренней поверхности предплечья с помощью шприца в разовой дозе 0,2 мл (контроль – образование «лимонной корочки»). Курс вакцинации при герпетической инфекции кожи и слизистых состоит из 5 инъекций, которые проводят с интервалом в 7 дней. Больным

с осложненной герпетической инфекцией (рецидивы – 1 и более раз в месяц) 2-ю и последующие инъекции повторяют с интервалом в 10 дней. Через 6 месяцев проводят повторный курс вакцинации (5 инъекций). Содержимое флакона растворяют в 0,3 мл растворителя. Растворенный препарат должен представлять собой слегка опалесцирующую жидкость от бледно-желтоватого до розоватого цвета.

Противопоказания к применению специфической поливакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов инфекции, обусловленной ВПГ 1 и 2 типов, являются:

1. Герпетическая инфекция в активной стадии (рецидив). Вакцинацию проводят не ранее, чем через 5 дней с момента исчезновения клинических проявлений, при офтальмогерпесе – не ранее чем через 1 месяц.

2. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания.

3. Хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

4. Злокачественные новообразования.

5. Беременность.

6. Аллергия к гентамицину и другим антибиотикам группы аминогликозидов.

7. Наличие активной симптоматики СПИДа.

9. Побочные реакции.

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местная реакция: гиперемия кожи диаметром до 2 см в течение первых суток и слабое кратковременное жжение – являются нормальной реакцией организма на введение препарата. Общая реакция может выражаться в незначительном повышении температуры, слабости, проходящих без лечения. При возникновении более выраженных местных и

общих реакций или обострении основного процесса вакцинацию следует прекратить. Вакцинация может быть продолжена после полного исчезновения клинических проявлений общей реакции на введение вакцины. Все случаи более выраженных местных и общих реакций у больного должны быть обследованы врачом и занесены в медицинскую документацию.

Пятилетний опыт применения вакцины «Витагерпавак» на территории Российской Федерации выявил высокую эффективность специфической профилактики рецидивов хронической герпетической инфекции. Результаты изучения противорецидивной терапии, проведенные за период от 3 до 5 лет у 3000 больных с часто рецидивирующими формами герпетической инфекции, показали, что рецидивы заболевания полностью прекратились у 1890 больных (63 %), стали возникать достаточно реже у 810 (27 %) и не изменилась частота рецидивов у 240 (8 %) больных (А.Л. Тищенко). На примере изучения герпетических кератитов, иридоциклитов и кератоиридоциклитов показано, что в расчете на 1 больного, частота возникновения рецидивов заболевания снижается в 3,2 раза после проведения вакцинации (А.А. Каспаров).

На кафедре кожных и венерических болезней Азербайджанского мед. университета (Баку) показано преимущество применения вакцины «Витагерпавак» (г. Москва) перед, используемой в практике, симптоматической терапией. У 61 больного генитальным герпесом, с частотой рецидивов от 5 до 10 раз в год, результаты вакцинации показали, что через 6 месяцев 38 человек (62,3 %) прекратили лечение в связи с наступившим улучшением, у 20 человек (52 %) из них – симптомы болезни полностью отсутствовали, у 18 человек (48 %) наблюдалось значительное улучшение. Длительность течения рецидивов уменьшилась в среднем с 8 дней до 2-3 дней, при этом, рецидивы носили abortивный характер и выражались в снижении интенсивности субъективного и

объективного симптомокомплекса продромального периода и периода вирусемии.

В исследованиях Л. А. Марченко (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН), проведенных у 200 больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ), уже через 6 месяцев после вакцинации у 31,5 % заболевших наблюдалось значительное улучшение (увеличение межрецидивного периода в 3 раза – до 7 месяцев), у 58% улучшение (ремиссии увеличивались в 1,5-2 раза) и только у 10,5 % больных терапевтический эффект был мало выражен или отсутствовал. Из 200 больных 77 были обследованы через 2 года после регулярной, дважды в год, вакцинации. При этом у 40 больных (52 %) клинические симптомы РГИ полностью отсутствовали. Подавляющее большинство из 200 больных прекратило лечение в связи с наступившим улучшением в результате вакцинации.

По данным Н.С. Потекаева и М.А. Самгина (кафедра кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова), после регулярного применения вакцины, у 233 больных рецидивирующим генитальным герпесом наступило удлинение периодов ремиссии заболевания до 1–3 лет. 88 больных обследовались этими авторами через 5 лет после регулярной четырехлетней вакцинации: полное излечение наблюдалось у 42 человек; значительное улучшение – у 24 человек, что соответствовало 75 % больных РГИ.

При внедрении вакцины «Витагерпавак» (г. Москва) в практику здравоохранения были проведены шифрованные клинические испытания по утвержденной Комитетом по этике «Программе государственных клинических испытаний лекарственного препарата «Витагерпавак», вакцина герпетическая культуральная инактивированная сухая».

Филогенетический анализ изменений генетических структур вирусов ВПГ-1 (штамм УС) и ВПГ-2 (штамм ВН), содержащихся в вакцине «Витагерпавак» (г. Москва), культивированных на клетках Vero B, показал максимальную схожесть последовательностей вирусов с последовательностями ВПГ из международной базы данных GenBank (Япония). Штаммы УС и ВН, адаптированные к линии клеток Vero B, имели меньше отличий от международных образцов, депонированных последовательностей референс-штаммов, чем штаммы, культивированные на других субстратах, в т.ч. ФЭК (М.М. Гараев, О.А. Бархалева). Максимальное сохранение генетической последовательности ДНК–вируса в вакцине «Витагерпавак» обеспечивает высокую специфическую активность вакцины.

Группой экспертов Восточно-Европейских стран отмечена возможность 3 стратегий вакцинопрофилактики по ветряной оспе:

- Селективная вакцинация больных из групп риска осложненного течения ветряной оспы, лиц профессиональных групп, семейного окружения иммунокомпрометированных, беременных и больных.

- Вакцинация контактных в очаге.

- Универсальная вакцинация всех детей с 12 месяцев жизни.

ВАРИЛРИКС®

вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная

Регистрационный номер: ЛСР-001354/08.

Производится:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium/ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1 доза / в комплекте с растворителем вода для инъекций Варилрикс - живая аттенуированная

вакцина для профилактики ветряной оспы, представляющая собой живой аттенуированный вирус *Varicella Zoster* (штамм Ока), полученный размножением вируса в культуре диплоидных клеток человека МРС-5. Специфическая активность не менее 3,3 Ig БОЕ/0,5 мл.

Вакцина: сывороточный альбумин человека, неомицина сульфат, лактоза, сорбитол, маннитол, аминокислоты;

Растворитель: вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: Вакцина для профилактики ветряной оспы. **Код АТХ:** J07BK01.

Иммунологические свойства

Механизм действия: Введение вакцины Варилрикс вызывает выработку антител к вирусу ветряной оспы, обеспечивая специфическую защиту от этой инфекции.

Иммунологическая эффективность

Здоровые субъекты:

Уровень сероконверсии у здоровых детей в возрасте от 9 месяцев до 12 лет включительно, определённый через шесть недель после вакцинации, превышал 98 % и сохранялся, по крайней мере, в течение 7 лет после вакцинации.

Уровень сероконверсии, определяемый у детей в возрасте 13 лет, после двукратной вакцинации, составлял 100 % и сохранялся на протяжении как минимум одного года.

В клинических исследованиях было показано, что большинство вакцинированных, находившихся впоследствии в контакте с заболевшими, либо не подвержены инфекции, либо переносят заболевание в значительно более легкой форме (меньшее количество высыпаний, отсутствие лихорадки). В одном из исследований была также продемонстрирована 100 % защита от стандартных клинических проявлений ветряной оспы и 88 % защита против

любых проявлений инфекции, вызываемой вирусом *Varicella* (оценивавшейся как хотя бы одно высыпание).

Пациенты из групп высокого риска

Ветряная оспа представляет собой важный фактор риска, ухудшающий течение и прогноз имеющегося тяжелого заболевания в следующих группах пациентов:

- пациенты с острым лейкозом;
- пациенты, получающие терапию иммунодепрессантами, включая применение кортикостероидов;
- пациенты, которым планируется произвести операцию трансплантации;
- пациенты, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как метаболические и эндокринные расстройства, хронические заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, муковисцидоз и нервно-мышечные нарушения также могут являться факторами, ухудшающими прогноз при заболевании ветряной оспой;
- здоровые люди, находящиеся в тесном контакте с заболевшими или группами высокого риска, не болевшие ветряной оспой и непривитые ранее.

Пациенты из вышеуказанных групп, получающие терапию иммунодепрессантами (включая применение кортикостероидов) по поводу злокачественных солидных опухолей или по поводу тяжелых хронических заболеваний (почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания, коллагенозы, тяжелая бронхиальная астма), предрасположены к заболеванию ветряной оспой в тяжелой форме.

У пациентов из группы высокого риска уровень сероконверсии составляет 80 %, а у пациентов с лейкозом примерно 90 %.

У пациентов групп высокого риска рекомендуется периодическое определение титров антител к вирусу ветряной оспы для принятия решения о необходимости ревакцинации.

В ходе одного исследования было установлено, что заболеваемость ветряной оспой среди пациентов с лейкозом была ниже у вакцинированных пациентов, чем у пациентов, которым не была проведена вакцинация и которые были инфицированы естественным путем.

Была зарегистрирована передача вируса вакцины между братьями и сестрами с иммунодефицитом, однако, у заразившихся детей кожные проявления были слабо выражены.

Назначение

- Профилактика ветряной оспы с 12 месяцев, в первую очередь у лиц, отнесенных к группам высокого риска, не болевших ветряной оспой и непривитых ранее.

- Экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и непривитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой (члены семей, врачи, средний и младший медицинский персонал, а также другие лица).

Противопоказания к применению

- Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неомицину; симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Варилрикс®.

- Первичный или приобретенный иммунодефицит (развившийся вследствие лейкоза, лимфомы, дискразии крови, клинических проявлений ВИЧ-инфекции, применения иммунодепрессантов, включая высокодозную терапию кортикостероидами), определяемый по количеству лимфоцитов менее 1200 лимфоцитов/мм³, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита.

- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

- Беременность или планируемая беременность в течение трех месяцев. Период кормления грудью.

Предостережения

Как и при парентеральном введении любых других вакцин, наготове должно быть все необходимое для купирования возможной анафилактической реакции на вакцину Варилрикс[®]. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин после иммунизации.

Следует принимать адекватные меры контрацепции в течение трех месяцев после вакцинации Варилриксом.

При наличии первичного или приобретённого иммунодефицита необходимо проводить определение количества лимфоцитов.

Вакцину Варилрикс[®] не следует вводить интрадермально и ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно.

У пациентов, которые получают массивную терапию иммунодепрессантами, после вакцинации может развиваться ветряная оспа с клиническими признаками.

Способ применения и дозировки

Способ введения

Вакцина Варилрикс[®] предназначена для подкожного введения.

Для приготовления раствора для инъекций перенести содержимое ампулы или шприца с растворителем во флакон с лиофилизатом, хорошо встряхнуть образовавшуюся суспензию до

полного растворения лиофилизата (приблизительно 3 минуты), затем снова набрать в шприц.

Приготовленный раствор прозрачный от жёлто-розового до розового цвета, без осадка и видимых посторонних включений.

Перед введением вакцины следует осмотреть содержимое на предмет выявления инородных частиц и изменения внешнего вида. Если в вакцине обнаружены какие-либо отклонения от нормы, то такая упаковка подлежит уничтожению. После обработки места проведения инъекции спиртом или другим веществом, применяющимся для дезинфекции, следует подождать, пока это вещество испарится, поскольку при контакте с подобными соединениями может произойти инактивация вакцинного вируса. Вакцину следует вводить сразу после ее разведения растворителем.

Схемы вакцинации

Плановая профилактика: по 1 дозе вакцины (0, 5) двукратно. Рекомендованный минимальный интервал между прививками должен составлять 6 недель.

Вакцинация групп высокого риска

- Пациенты с острым лейкозом, пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями и пациенты, получающие терапию иммунодепрессантами и лучевую терапию. Иммунизация таких пациентов проводится в состоянии полной гематологической ремиссии основного заболевания. При этом необходимо удостовериться, что общее количество лимфоцитов составляет не менее $1200/\text{мм}^3$, и отсутствуют симптомы, указывающие на недостаточность клеточного иммунитета.

- Если вакцинацию пациентов планируется провести в острой фазе лейкоза, необходимо прервать химиотерапию на срок, равный одной неделе до и одной неделе после вакцинации. Не следует проводить вакцинацию в периоды лучевой терапии.

- Пациенты, которым планируется произвести трансплантацию органа.

Если пациентам предстоит трансплантация органа (например, почки), то вакцинацию следует проводить за несколько недель до начала проведения терапии иммунодепрессантами.

Экстренная профилактика

Вакцинацию проводят однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72).

Побочное действие

Здоровые лица.

Профиль безопасности вакцины основан на данных, полученных для 5369 доз вакцины, введённой детям, подросткам и взрослым. Реакции регистрировались в течение 42 дней после вакцинации

Частота реакций определялась следующим образом:

Очень часто: $\geq 10\%$

Часто: $\geq 1\%$ и $< 10\%$

Иногда: $\geq 0.1\%$ и $< 1\%$

Редко: $\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$

Очень редко: $< 0.01\%$.

Инфекции

Иногда: инфекции верхних дыхательных путей, фарингит

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Иногда: лимфаденопатия

Нарушения со стороны психики

Иногда: раздражительность.

Со стороны нервной системы

Иногда: головная боль, сонливость

Со стороны органов зрения

Редко: конъюнктивит

Со стороны дыхательной системы и средостения

Иногда: ринит, кашель

Со стороны системы пищеварения

Иногда: диарея, рвота

Редко: боли в абдоминальной области, диарея

Со стороны кожи и мягких тканей

Часто: сыпь

Иногда: сыпь, сходная с высыпаниями при ветряной оспе, прурит

Редко: крапивница

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Иногда: артралгия, миалгия

Со стороны организма в целом и местные реакции:

Очень часто: боль и покраснение в месте инъекции,

Часто: отек в месте инъекции, повышение температуры (ректальной $\geq 38^{\circ}\text{C}$; подмышечная впадина/ротовая полость: $>37.5^{\circ}\text{C}$)

Иногда: повышение температуры (ректальной $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$; подмышечная впадина/ротовая полость: $\geq 39^{\circ}\text{C}$), слабость, недомогание.

При наблюдении за массовым применением вакцины поступали сообщения о реакциях и симптомах, расцененных как временно ассоциированные (не обязательно связанные) с вакцинацией:

Инфекции, вызванные Herpes zoster

Со стороны иммунной системы

Реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая анафилактические и анафилактоидные реакции)

Со стороны нервной системы

Судороги, атаксия

В среднем реактогенность вакцины при введении второй дозы (ревакцинации) не превышает реактогенность первой дозы. Также не отмечалось различий в профиле безопасности вакцины у серонегативных и серопозитивных субъектов.

Пациенты из группы высокого риска

Реакции в месте проведения инъекции обычно бывают нетяжелыми.

Папулезно-везикулезная сыпь, в редких случаях сопровождающаяся нетяжелой или среднетяжелой лихорадкой, может появляться в период от нескольких дней до нескольких недель после вакцинации.

Передозировка

Зарегистрированы отдельные сообщения о случайной передозировке вакцины. Некоторые сообщения включали описание таких симптомов как летаргия, судороги.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий

Введение вакцины Варилрикс возможно не ранее, чем через три месяца после введения иммуноглобулинов или после гемотрансфузии.

Следует избегать назначения салицилатов в течение 6 недель после вакцинации Варилриksom, поскольку имелись отдельные сообщения о развитии синдрома Рея на фоне инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы.

Вакцина может вводиться одновременно с инактивированными вакцинами национального календаря профилактических

прививок РФ и календаря прививок по эпидемическим показаниям РФ, за исключением антирабической вакцины.

Одновременное назначение вакцины Варилрикс с вакциной против кори-краснухи-паротита или с вакциной против дифтерии-столбняка-коклюша не снижает иммунного ответа и не повышает реактогенность вакцины Варилрикс.

Комбинированную вакцину против кори-краснухи-паротита и вакцину против ветряной оспы можно вводить одновременно при введении их в разные места. Однако, если эти вакцины не была назначены одновременно, то интервал между их назначением для достижения максимального уровня антител должен составить не менее 30 дней.

Между вакцинациями Варилриksom и другими вакцинами, помимо указанных выше, интервал между введениями должен составлять не менее одного месяца. При проведении одномоментной вакцинации несколькими препаратами надо учитывать противопоказания к каждой из применяемых вакцин.

Все вакцины вводят разными шприцами в разные места инъекций.

Пациенты из группы высокого риска

Варилрикс нельзя вводить одновременно с другими живыми аттенуированными вакцинами. При этом другие вакцины для введения в форме инъекций следует вводить в разные места.

Особые указания

Как и при применении других вакцин, вводимых инъекционно, во время введения данной вакцины под рукой всегда должен быть раствор адреналина для инъекций на случай возникновения анафилактической реакции. Вакцинированный должен оставаться под наблюдением медицинского работника в течение 30 мин после прививки.

В исключительно редких случаях была зарегистрирована передача вакцинного вируса. Поэтому вакцинированные лица должны избегать контактов с беременными женщинами, поскольку они особо чувствительны к ветряной оспе (преимущественно в течение первого триместра беременности), а также с лицами из группы высокого риска заболевания ветряной оспой в тяжелой форме (например, с пациентами с лейкозами или получающими лечение иммунодепрессантами). В случаях, когда нет возможности предотвратить контакт с вышеперечисленными лицами, следует взвесить потенциальный риск передачи вируса вакцины и сравнить его с риском заразиться и передать натуральный вирус ветряной оспы.

Вакцинированные пациенты, у которых выявляются высыпания в течение 3 недель после вакцинации, должны исключить любые контакты с беременными женщинами (особенно в течение первого триместра беременности) и иммунодефицитными состояниями.

Влияние на способности: способность к концентрации внимания: маловероятно.

Производится:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium/ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия

В России зарегистрированы вакцины и других фирм: **Варивакс** (Мерк Шарп Доум, Нидерланды) и **Окавакс** (Институт Бикен, Япония).

ЗОСТЕВИР® (иммуноглобулин против вируса Varicella Zoster человека жидкий) (**ZOSTEVIRUM®**). Производитель: ЧАО «Биофарма» Украина

Код АТС: J06B B

Форма выпуска: Жидкие лекарственные формы. Раствор для инъекций.

Общая характеристика:

основные свойства: препарат является иммунологически активной белковой фракцией, выделенной из сыворотки или плазмы крови человека, проверенных на отсутствие антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В, очищенной и концентрированной методом фракционирования спиртоводными осаждающими растворами, прошедшей стадию вирусной инактивации сольвент-детергентным методом. Прозрачная или с незначительной опалесценцией, бесцветная или желтоватая жидкость. При хранении возможно появление незначительного осадка, исчезающего при встряхивании.

Препарат не содержит консерванта и антибиотиков, в нем отсутствуют антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В.

Количественный и качественный состав:

действующие вещества специфические антитела к вирусу *Varicella Zoster*.

стабилизатор глицин (гликокол, кислота аминоксусная).

Форма выпуска. Жидкость.

Код АТС. J06B В. Специфические иммуноглобулины.

Иммунологические и биологические свойства. Действующей основой препарата являются иммуноглобулины, в том числе иммуноглобулин G, активный к вирусу *Varicella Zoster*. Специфическое действие препарата обусловлено вируснейтрализующей активностью антител. Кроме этого иммуноглобулин G вызывает иммуномодулирующий эффект, влияя на

разные звенья иммунной системы человека, и повышая неспецифическую резистентность организма.

Показания к применению. Препарат применяют для лечения больных герпетической инфекцией с поражением нервной системы, вызванной вирусом *Varicella Zoster*.

Способ применения и дозы. Иммуноглобулин вводят внутримышечно. Схема лечения больных герпетической инфекцией с поражением нервной системы, вызванной вирусом *Varicella Zoster*, предусматривает 5-разовое введение один раз в сутки по 3 ампулы (4.5 мл) иммуноглобулина с суточным интервалом. Курс лечения иммуноглобулином составляет 10 дней.

Новорожденным, бывшим в контакте с ветряной оспой и не имеющим материнских антител, внутримышечно вводят вакцину VZIG (варицелла зостер иммуноглобулин в дозе 125 мг) (Г.А Самсыгина, 2016).

Побочное действие. Реакции на введение иммуноглобулина, как правило, отсутствуют. В редких случаях могут развиваться местные реакции в виде гиперемии и повышение температуры до 37.5 0С в течение первых суток. Препарат у отдельных лиц с измененной реактивностью может вызывать реакции аллергии разного типа, а в исключительно редких случаях анафилактический шок. В связи с этим лица, которые получили препарат, должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 минут.

Противопоказания. Введение иммуноглобулина противопоказано лицам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на введение белковых препаратов крови человека. Больным, страдающим аллергическими заболеваниями или имеющим их в анамнезе, в день введения иммуноглобулина и в последующие 3 суток рекомендуются антигистаминные препараты. Лицам, страдающим иммунопатологическими системными заболеваниями-

ми (болезни крови, соединительной ткани, нефрит и др.), иммуноглобулин следует вводить на фоне соответствующей терапии.

Особенности применения.

Запрещается вводить препарат внутривенно!

Литература

1. Баринский И. Ф. Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1 и 2 типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции / И. Ф. Баринский, А. А. Каспаров, А. А. Лазаренко и др. // ЖМЭИ. – 1999. - № 6. - С. 98-102.

2. Баринский И. Ф. Механизм лечебного эффекта герпетической поливакцины при хроническом офтальмогерпесе и герпесе гениталий / И. Ф. Баринский, Л. Г. Карпович, Е. И. Губанова // Вопросы вирусологии. – 2000. - т. 45, № 1. - С. 30-33.

3. Баринский И.Ф. Иммунопрофилактика рецидивирующего генитального герпеса инактивированной специфической вакциной Витагерпавак / И.Ф. Баринский, Ф.Р. Махмудов // Герпес. – 2009. – С. 4-10.

4. Инструкция к вакцине «Витагерпавак»., 2016

5. Методические рекомендации Минздрава РФ 3.3.1.0002

6. Самсыгина Г. А. Герпесвирусные инфекции у детей / Г. А. Самсыгина // Consilium medicum. – 2016. - № 2. - С. 18-23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги следует отметить, что герпетические инфекции несмотря на их общность в этиологии, патогенезе (политропности), в клинике протекают по-разному. И если ВПГ 1 и 2 типа поражают преимущественно кожу и слизистые, то ВПГ -3 типа имеют свои особенности в характере высыпаний и поражении нервных ганглиев. Свойственно этим вирусам воздействие на ЦНС в виде развития энцефалитов особенно при врожденных формах.

В последнее время наблюдается увеличение ВЭБ-инфекции протекающей порой тяжело, с выраженным полиаденизмом, мезаденизмом но с благоприятным прогнозом. Что касается цитомегаловирусной инфекции, то она наиболее тяжело протекает при врожденных формах, а ввиду отсутствия специфических препаратов заканчивается порой фатально поскольку только у трети больных назначаются противовирусные препараты своевременно, а препараты off label не назначаются ввиду их отсутствия.

Поскольку ЦМВ полигистиотропен, то он может поражать отдельные органы и системы, что приводит к неоправданной порой длительной антибактериальной терапии. Вирус герпеса 6 типа с появлением соответствующей лабораторной поддержки стал более пристально изучаться. С ним ассоциируются внезапная экзантема, судорожный синдром, энцефалиты. Вирусы 7 и 8 типа

пока изучены клинически недостаточно. Считается, что они обуславливают лимфопролиферативные процессы.

Вопросы лечения особенно хронических и рецидивирующих форм герпетических инфекций должны быть комплексными с использованием противовирусных препаратов с различной химической структурой, индукторов и донаторов интерферонов, а учитывая наличие изменений иммунитета целесообразно назначение иммуномодуляторов. Использование существующих вакцин и возникновение новых поможет снять остроту вопроса возникновения рецидивов заболевания.

Учебное издание

Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П.

Герпесвирусные инфекции у детей

Руководство для врачей

Под редакцией профессора А.И. Кусельмана

Директор Издательского центра *Т.В. Филиппова*

Подготовка оригинал-макета *О.П. Беловой*

Печатается в авторской редакции

Подписано в печать 21.09.2017.

Формат 60x84/16. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 16,2. Тираж 300 экз. Заказ № 122 /

Оригинал-макет подготовлен и тираж отпечатан в Издательском центре
Ульяновского государственного университета
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42