

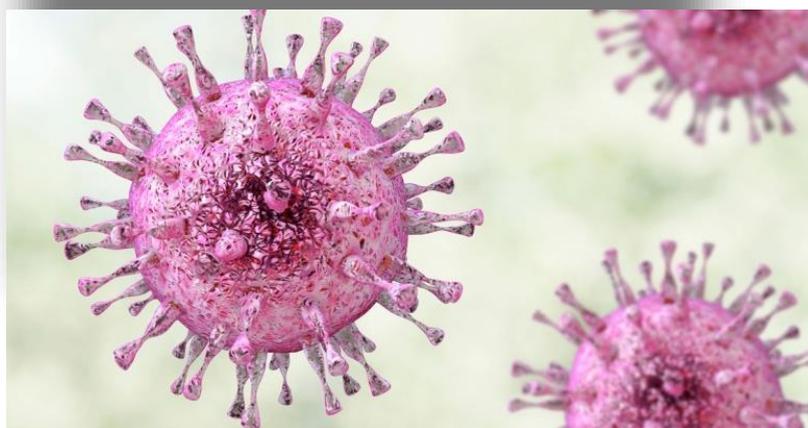
№ ПЕД-15

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №2

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ



Владикавказ 2019

Учебное пособие "Герпесвирусные инфекции у детей"

Гриф УМО РАЕ (протокол №756 от 21.06.2019)

Составители:

Гуссоева И.Г.- к.м.н., доцент;

Албегова Б.З.- к.м.н., доцент;

Рецензенты:

Заведующая кафедрой детских болезней №1

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

д.м.н., профессор Бораева Т.Т

Заведующий кафедрой детских болезней №3

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

д.м.н., профессор Касохов Т.Б

Аннотация

Настоящее учебное пособие включает современное положение и основные сведения об этиологии, патогенезе, клинико-лабораторных и диагностических критериях герпесвирусных инфекций у детей. Подробно излагаются вопросы лечения и реабилитации инфекционных больных. Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности высшего профессионального образования «Педиатрия» по дисциплине «Инфекционные болезни у детей»

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ИНФЕКЦИЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА	4
ВЕТРЯНАЯ ОСПА.....	12
ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС.....	22
ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	25
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	37
ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-ГО ТИПА.....	52
ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 7-ГО ТИПА.....	56
ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8-ГО ТИПА.....	58
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ.....	60
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	64
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ	69

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции – это группа заболеваний, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*, которые характеризуются широким эпидемическим распространением и многообразием клинических проявлений. Патогенными для человека являются 8 вирусов – вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вирус варицелла-зостер (ВВЗ, вирус герпеса человека 3-го типа), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, вирус герпеса человека 4-го типа), цитомегаловирус (ЦМВ, вирус герпеса человека 5-го типа), вирус герпеса человека 6, 7 и 8-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8). Клиническими формами герпесвирусных инфекций являются инфекция простого герпеса (ИПГ), ветряная оспа, опоясывающий герпес, Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8. Герпесвирусные инфекции имеют широкое эпидемическое распространение. Антитела к ВПГ-1 обнаруживают у 90-95% взрослых, к ВПГ-2 – у 70-75, к ВВЗ – у 90-95, к ВЭБ – у 80-90, к ЦМВ – у 40-95, к ВГЧ-6 – у 36-90, к ВГЧ-7 – у 80-98, к ВГЧ-8 – у 25-40%. Основными группами риска по герпесвирусным инфекциям являются следующие контингенты: дети, родившиеся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и патологическим течением периода беременности; реципиенты гемотрансфузий, органов и тканей, парентеральные наркоманы; лица, живущие беспорядочной половой жизнью, гомосексуалисты, проститутки; пациенты с ИДС (ВИЧ-инфекция, онкогематологическая патология, лечение глюкокортикоидами, цитостатиками); персонал, ухаживающий за детьми раннего возраста.

ИНФЕКЦИЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Инфекция простого герпеса — инфекционное антропонозное вирусное заболевание, вызываемое вирусом простого герпеса. Это заболевание, характеризуется полиморфизмом клинической симптоматики, длительным латентным течением с периодическими обострениями, сопровождающееся пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых оболочках, а также поражением ЦНС, глаз, внутренних органов.

Этиология. Возбудитель инфекции простого герпеса — вирус простого герпеса (ВПГ), относится к сем. *Herpesviridae*, по биологическим свойствам близок к вирусу ветряной оспы. Имеет внутреннее ядро из линейной двунитовой ДНК, окруженной белковой оболочкой икосаэдральной симметрии. Этот нуклеокапсид заключен в оболочку-конверт. Конвертированная форма имеет диаметр 120-160 нм, ядро — диаметр 100 нм.

Вирион развивается внутриклеточно, образуя внутриядерные включения. По своим антигенным свойствам и различиям в нуклеотидном составе возбудители разделены на 2 группы: ВПГ-1 и ВПГ-2. Наиболее распространены ВПГ-1 — заболевания с поражением кожи лица, слизистых оболочек рта. С ВПГ-2 связывают возникновение генитального герпеса, менингоэнцефалита, инфекции новорожденных.

Эпидемиология. Источником являются больные и вирусоносители. При первичной инфекции больные выделяют вирус в среднем в течение 12 дней, при рецидивах — 4—7 дней. Пути передачи — контактный, воздушно-капельный, парентеральный, половой, вертикальный. Для трансмиссии необходим достаточно тесный контакт с источником инфекции, поэтому дети заражаются, как правило, при общении с членами своей семьи, в

связи с чем очень важно собирать семейный «герпетический анамнез». Большинство детей инфицируются ВПГ в возрасте до 5 лет. Они чаще заражаются ВПГ-1, тогда как у взрослых возрастает частота инфекции, вызванной ВПГ-2. Антитела против ВПГ-1 и ВПГ-2 обнаруживают у 75% и 11% подростков в возрасте 15 лет и, соответственно, у 90% и 73% взрослых. Заболевание чаще встречается в осенне-зимний период. Обычно регистрируются спорадические случаи заболевания, однако возможны вспышки ИПГ в детских коллективах.

Патогенез. Патогенез ИПГ включает несколько этапов.

1. Внедрение возбудителя. Входными воротами являются кожа и слизистые оболочки. Попадая в клетку, вирус начинает быстро размножаться. Изменение метаболизма и деструкция клеточной мембраны в результате отпочковывания зрелых вирионов приводят к гибели клетки. Распространяясь контактным путем, вирус поражает соседние клетки.

2. Вирусемия. Из места входных ворот ВПГ попадает сначала в регионарные лимфоузлы, а затем в кровь. Здесь он циркулирует в составе форменных элементов — эритроцитов, лимфоцитов и тромбоцитов. Вместе с током крови, а также лимфогенным и периневральным путями вирус проникает в головной и спинной мозг. Большое значение для дальнейшего развития заболевания имеет фиксация вируса в паравертебральных нервных ганглиях. В процессе гематогенной диссеминации, особенно у больных с ИДС, вирус может поражать печень, селезенку, надпочечники, легкие, почки и другие внутренние органы.

3. Развитие серозного воспаления. В месте внедрения ВПГ возникает очаг воспаления, который характеризуется появлением гигантских клеток с внутриядерными включениями, лимфогистиоцитарных инфильтратов и баллонизирующей дегенерации клеток. Обильный серозный экссудат расслаивает клетки, что приводит к формированию везикул на коже, слизистых оболочках и кист во внутренних органах. Наряду с серозным воспалением, во внутренних органах, особенно в ЦНС, возникают очаги некроза и васкулиты.

4. Развитие осложнений. ВПГ обладает выраженной иммунодепрессивной активностью, что связано с поражением Т-лимфоцитов, макрофагов, нарушением реакции антителозависимой цитотоксичности, подавлением активности интерферона и комплемента. В результате формируется микст-инфекция, этиологическими агентами которой, помимо ВПГ, являются бактерии, внутриклеточные патогены (хламидии, микоплазмы), вирусы, простейшие и грибки.

5. Формирование специфического иммунитета. В ответ на внедрение ВПГ развивается иммунный ответ — образуются защитные антитела и цитотоксические Т-лимфоциты, которые инактивируют вирус. Вместе с тем иммунитет при ИПГ является нестерильным и не приводит к полной элиминации возбудителя. Это связано со слабой иммуногенностью вируса, его иммунодепрессивными свойствами, способностью переходить в L-формы и персистировать в нервных ганглиях. ИПГ является представителем оппортунистических инфекций, которые клинически манифестируются в условиях иммунодепрессии. В зависимости от состояния иммунной системы инфекционный процесс может остановиться на любом из перечисленных выше этапов, что приводит к значительному полиморфизму клинической симптоматики — от бессимптомного носительства до генерализованных форм с летальным исходом. Чаще

всего первичное инфицирование ВПГ происходит бессимптомно (у 80—90% больных), и лишь у незначительной части пациентов имеют место клинически манифестированные формы заболевания (10-20%). Однако независимо от формы первичной инфекции у всех пациентов развивается латентная ИПГ. Вирус пожизненно сохраняется в виде безоболочечной L-формы в паравертебральных нервных ганглиях. В условиях ИДС происходит реактивация ВПГ. По аксонам вирус вновь попадает в кожу и слизистые оболочки, где происходит его репликация с последующим повторением всех этапов патогенеза.

Классификация. В настоящее время используется рабочая классификация, предложенная Н.И. Нисевич и В.Ф. Учайкиным в 1990г. (табл. 1)

Таблица 1.

Классификация инфекции простого герпеса у детей

По распространенности	По форме	По тяжести процесса	По течению заболевания	По характеру осложнений
Локализованная Распространенная Генерализованная	<p>А. Типичная:</p> <ul style="list-style-type: none"> — герпетическое поражение слизистых оболочек; -ОРЗ; — генитальный герпес; — офтальмогерпес; — энцефалит, менингоэнцефалит; — висцеральные формы; — генерализованный герпес новорожденных. <p>Б. Атипичная:</p> <ul style="list-style-type: none"> — стертая; — субклиническая; — молниеносная; — abortивная 	<p>Легкая. Средне-тяжелая. Тяжелая</p>	<p>Острое. Затяжное. Рецидивирующее. Гладкое. Негладкое</p>	<p>Пневмония, ОГМ, ДВС-синдром, микст-инфекция и др.</p>

Пример оформления диагноза:

1. Инфекция простого герпеса, локализованная (кожно-слизистая), типичная легкая форма, рецидивирующее, гладкое течение.

2. Инфекция простого герпеса, генерализованная (менингоэнцефалит), типичная, тяжелая форма, острое, негладкое течение.

Осложнения: отек головного мозга I-II степени, левосторонняя полисегментарная пневмония, ДН II степени.

Клиническая картина

Кожно-слизистая форма

Инкубационный период — 2—12 дней. Основные клинические признаки: появление на коже и слизистых оболочках сгруппированных мелких напряженных пузырьков на отечном гиперемизированном основании. Сыпь локализуется в основном вокруг естественных отверстий — на красной кайме губ и коже вокруг рта (herpes labialis), крыльях носа, щеках, веках, ушных раковинах, реже — на лбу, ягодицах, задней и внутренней поверхности бедер, предплечьях, кистях.

Могут поражаться слизистые оболочки полости рта, гортани, миндалин, а также конъюнктивы. Отмечаются чувство жжения, иногда недомогание, общая слабость. Очаги исчезают на 7—9-й день.

Различают первичный и рецидивирующий простой герпес. Первичный простой герпес возникает после первичного заражения, преимущественно у детей. Характеризуется выраженностью клинических проявлений, так как в результате гематогенной диссеминации вируса возможно поражение внутренних органов. Одна из частых форм — острый стоматит. После клинического выздоровления элиминации вируса из организма не происходит, наблюдается его персистенция в тканях на протяжении всей жизни. Под влиянием неблагоприятных факторов, способствующих возникновению иммунодефицита, происходит активация вируса, что сопровождается рецидивом клинической симптоматики. Рецидивирующий простой герпес может возникать несколько раз в год. При этом высыпания локализуются как в местах первичного поражения, так и на новых участках.

Кроме того, различают атипичные формы — отечную, элифантиазоподобную, зостериформную, геморрагическую и др.

Герпетическая экзема Капоши

Впервые описана в 1887 г. венгерским врачом М.К. Капоши. Возникает у детей, страдающих экземой, дерматозами, нейродермитом. Продолжительность инкубационного периода составляет 3—5 дней. Заболевание характеризуется острым началом — повышением температуры тела до 39—40 °С, бурным нарастанием общеинфекционных симптомов вплоть до развития инфекционного токсикоза. В 1—3-й дни болезни появляется обильная везикулезная сыпь, располагающаяся на обширных участках кожи. Высыпания могут продолжаться 2—3 недели. Нередко элементы сливаются, лопаются, образуя сплошную корку, после отторжения которой остается розовое пятно или рубцовые изменения. Течение заболевания может быть длительным. Нормализация температуры тела и улучшение общего состояния происходят на 7—10-й день.

У ослабленных детей в патологический процесс могут быть вовлечены не только кожа и слизистые оболочки, но и ЦНС, внутренние органы, орган зрения, что служит причиной неблагоприятного исхода заболевания.

Герпетический гингивостоматит

Чаще возникает при первичном инфицировании ВПГ у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Развитию гингивостоматита способствуют исчезновение материнских антител, недостаточность местного иммунитета, прорезывание зубов и др. Клиника включает проявления общеинфекционного синдрома (повышение температуры тела, симптомы интоксикации), беспокойство, слюнотечение и регионарный лимфаденит. На слизистой оболочке ротовой полости и деснах появляются тонкостенные пузырьки, которые быстро вскрываются с образованием болезненных язв. Их поверхность покрывается налетом желтоватого цвета. Изменения на слизистой ротовой полости сохраняются в течение 1—5 дней.

Острое респираторное заболевание, вызванное ВПГ. Поражение верхних дыхательных путей является одной из форм первичной ИПГ у детей раннего возраста. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела и появления симптомов интоксикации. Возникает клиника ринофарингита, фаринготонзиллита, ларинготрахеобронхита и обструктивного бронхита. На слизистой верхних дыхательных путей обнаруживают везикулезные высыпания, которые затем превращаются в эрозии. Заболевание характеризуется тяжелым продолжительным течением и частым присоединением микст-инфекции. Установлено, что ВПГ является триггером развития бронхиальной астмы.

Острое респираторное заболевание, вызванное ВПГ

Поражение верхних дыхательных путей является одной из форм первичной ИПГ у детей раннего возраста. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела и появления симптомов интоксикации. Возникает клиника ринофарингита, фаринготонзиллита, ларинготрахеобронхита и обструктивного бронхита. На слизистой верхних дыхательных путей обнаруживают везикулезные высыпания, которые затем превращаются в эрозии. Заболевание характеризуется тяжелым продолжительным течением и частым присоединением микст-инфекции. Установлено, что ВПГ является триггером развития бронхиальной астмы.

Офтальмогерпес

Первичная инфекция проявляется конъюнктивитом или кератоконъюнктивитом. У новорожденных могут развиваться катаракта, увеит, хориоретинит. Поражение роговицы бывает поверхностным, по типу древовидной язвы, или глубоким (дисковидный кератит). Последний протекает наиболее тяжело с вовлечением в патологический процесс переднего отдела сосудистого тракта, с исходом в помутнение роговицы и снижение остроты зрения.

Заболевание начинается остро и сопровождается воспалением конъюнктивы, ее изъязвлением или появлением герпетических пузырьков на коже века. Вовлечение в патологический процесс роговицы приводит к образованию поверхностной эрозии, слезотечению, светобоязни, склериту, болевому синдрому.

Клинический диагноз упрощается при сочетанном поражении глаз, кожи, слизистых оболочек полости рта.

Генитальный герпес

Генитальный герпес (*herpes genitalis*) отличается полиморфизмом клинической симптоматики и склонностью к упорному рецидивирующему течению.

Чаще всего инфекция встречается при заражении половым путем и обычно обусловлена ВПГ-2, у 5-10% больных — ВПГ-1.

Первичное инфицирование сопровождается ухудшением общего состояния, повышением температуры тела, дизурическими явлениями, увеличением регионарных лимфатических узлов, болевыми ощущениями в местах поражения. У девочек появляются везикулезные или эрозивноязвенные высыпания в области влагалища, вульвы, половых губ. Затем образуются эрозии, возможен отек половых органов. В дальнейшем температура тела снижается, высыпания подсыхают, корочки отторгаются с образованием пигментных или депигментированных пятен. В настоящее время не исключается причастность ВПГ-2 к развитию карциномы шейки матки.

У мальчиков герпетические пузырьки или язвы обычно образуются на головке полового члена, реже на его теле или крайней плоти.

Герпетический энцефалит

Энцефалит может развиваться при первичном инфицировании (30% больных), однако чаще возникает при реактивации ИПП (70%). Особенностью герпетического энцефалита является развитие глубоких некротических изменений в лобно-теменно-височной области коры головного мозга, что определяет тяжесть течения заболевания и высокую частоту остаточных явлений. В анамнезе у части больных имеются указания на обострения ИПП у ближайших родственников. Заболеванию часто предшествуют черепно-мозговые травмы, тяжелые инфекционные и соматические заболевания. Герпетические высыпания на коже имеют место только у 20% больных. Выделяются три стадии герпетического энцефалита.

Ранняя стадия продолжается от нескольких часов до 7 дней. У большинства больных энцефалит начинается остро и сопровождается появлением общеинфекционного и общемозгового синдромов. Повышается температура тела, появляются головная боль, повторная рвота и гиперестезия. На 2—4-й день состояние больного резко ухудшается за счет нарастания общемозговой симптоматики и присоединения очаговых знаков. Быстро прогрессирует нарушение сознания в виде спутанности, отсутствия ориентации в месте и времени, изменяется поведение больного (агрессивность, психомоторное возбуждение). Возникают локализованные или генерализованные судороги, миоклонии, тремор, оперкулярные и вегетативные пароксизмы. Появляются очаговые симптомы в виде моно- и гемипарезов, парестезии, онемения конечностей. Нередко отмечается нарушение высших нервных функций в виде афазии, дизартрии, апраксии, агнозии. У трети детей неврологическая симптоматика предшествует появлению общеинфекционных и общемозговых симптомов, у 10% больных в начальном периоде заболевания отсутствует повышение температуры тела. У некоторых пациентов заболевание развивается подостро с постепенным появлением общемозговой и очаговой симптоматики («псевдотуморозный» вариант).

Стадия разгара характеризуется углублением расстройств сознания, учащением судорог вплоть до эпилептического статуса, нарушением витальных функций. У больного имеет место классическая триада герпетического энцефалита — лихорадка, стойкое нарушение сознания и некупируемые судороги (судорожно-коматозный синдром). Прогрессирует очаговая неврологическая симптоматика. Менингеальные симптомы появляются у большинства детей на 3—5-й день болезни, но они, как правило, слабо выражены. В ликворограмме обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз до 300—800

кл/мкл и повышение содержания белка до 1,5— 2 г/л. Стадия разгара продолжается от 1 до 3 недель.

Стадия обратного развития начинается с 3—4-й недели заболевания и продолжается от 3 до 6 и более месяцев. У 40—80% выживших детей имеют место грубые остаточные явления в виде слабоумия, эписиндрома, экстрапирамидных расстройств, гидроцефалии, «вегетативного состояния». Герпетический энцефалит у части больных может приобрести рецидивирующее или хроническое течение.

Поражение нервной системы ВПГ может протекать также в виде серозного менингита, миелопатии, энцефаломиелорадикулоневропатии.

Висцеральные формы ИППГ

ВПГ может поражать печень, легкие, почки, пищевод и др. Патология внутренних органов чаще встречается при генерализованных формах ИППГ у новорожденных. Герпетический гепатит характеризуется острым началом, выраженными симптомами интоксикации. Преджелтушный период непродолжителен и может сочетаться с симптоматикой стоматита. Достаточно быстро появляется гепато- и спленомегалия, потемнение мочи, обесцвечивание кала и желтуха. При лабораторном обследовании обнаруживают гипербилирубинемия за счет увеличения прямой фракции, повышение активности трансаминаз. Заболевание характеризуется тяжелым течением, частым развитием фульми-нантных форм, ДВС-синдрома, приводящих к летальному исходу. Поражение легких (интерстициальная пневмония) и почек (очаговый нефрит) не имеют специфических клинических особенностей и часто протекают в форме микст-инфекции.

Внутриутробная ИППГ

Частота внутриутробной ИППГ составляет 1/2,5 на 15 тыс. новорожденных. В антенатальном периоде заражается 5% детей, в интранатальном — 95%. Первичный генитальный герпес у женщины на 32-й неделе беременности приводит к инфицированию 10% детей, накануне родов — 40—60%. При рецидиве генитального герпеса риск заражения значительно ниже — 8%. Ребенок может заразиться и при бессимптомном течении ИППГ у матери. При антенатальном заражении дети рождаются с клиническими проявлениями заболевания (врожденная инфекция). При интранатальном инфицировании симптоматика появляется в постнатальном периоде (ИППГ у новорожденных).

Клиника врожденной ИППГ зависит от срока инфицирования. При заражении в первые две недели беременности происходит гибель плода или возникает бластопатия — системная патология, сходная с генетическими заболеваниями. Инфицирование в сроке гестации от 2 недель до 3 месяцев приводит к прерыванию беременности или к формированию пороков развития на органном или клеточном уровнях — истинных пороков развития. При заражении на 3-6-м месяце беременности возникает генерализованная воспалительная реакция с исходом в фиброз и формированием ложных пороков развития ЦНС, ЖКТ, печени, органа зрения, легких, костей и др. При инфицировании в третьем триместре развивается генерализованная ИППГ (менингоэнцефалит, гепатит, пневмония, поражение ЖКТ), которая часто заканчивается летальным исходом.

При интранатальном заражении инкубационный период составляет от 3 до 14 дней. Выделяют три формы неонатальной ИППГ — локализованная форма, генерализованная форма и менингоэнцефалит. Локализованная форма встречается у 20—40% детей и характеризуется появлением множественных везикулезных высыпаний на коже,

слизистых оболочках ротовой полости и глаз без признаков системной воспалительной реакции. При отсутствии специфического лечения у 50—70% больных происходит генерализация ИПГ.

У 20—50% новорожденных ИПГ протекает в генерализованной форме. Симптоматика появляется на 5—10-й день жизни и напоминает таковую при сепсисе. Отмечается прогрессирующее ухудшение состояния ребенка (повышение или снижение температуры тела, вялое сосание, рвота, отказ от еды, одышка, апноэ, бледность кожных покровов, акроцианоз, беспокойство или заторможенность). У большинства детей появляются герпетические высыпания, однако у 20% больных они отсутствуют. Тяжесть состояния определяется поражением печени, головного мозга, надпочечников, легких, почек и др.

Энцефалит и менингоэнцефалит развиваются у 30% больных. В отличие от детей старшего возраста, у новорожденных герпетический энцефалит характеризуется диффузным поражением вещества головного мозга. В лобных, теменных и височных долях происходит образование участков некроза и кист. Клиническая симптоматика появляется чаще на 2—3-й неделе жизни. Заболевание начинается с подъема температуры тела, вялости, беспокойства, тремора и снижения аппетита. У половины больных имеются герпетические высыпания. В дальнейшем состояние резко ухудшается за счет нарушения сознания и появления плохо купируемых локальных или генерализованных судорог. Возникают расстройства терморегуляции, дыхания и эндокринной функции. Летальность при энцефалите составляет 50%. У половины выживших детей имеют место грубые резидуальные явления — задержка психомоторного развития, микроцефалия, парезы, параличи и др.

Диагностика. Диагностика ИПГ основана на анализе данных эпидемического анамнеза, клинического и лабораторного обследования. Большое значение имеет выяснение «герпетического анамнеза», касающегося ближайшего окружения ребенка. Клиническая диагностика существенно облегчается при наличии типичных высыпаний на коже и слизистых оболочках, однако необходимо помнить, что генерализованные формы ИПГ могут протекать без везикулезной сыпи. Лабораторная диагностика включает несколько методов.

1. Вирусологический метод является «золотым стандартом» лабораторных тестов. ВПГ выделяют из крови, ликвора, содержимого везикул, биоптатов органов и тканей. Недостатками являются трудоемкость и продолжительность исследования (2—3 недели). В настоящее время в практику внедрен быстрый культуральный метод (*shell vial assay*), позволяющий осуществить диагностику в течение 24—48 часов.

2. Метод иммунофлуоресценции выявляет ВПГ в содержимом везикул, соскобе с кожи и слизистых оболочек.

3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаружить ДНК вируса в крови, ликворе и других биологических материалах. Обнаружение ДНК вируса в крови и ликворе является лабораторным маркером активности инфекционного процесса. Метод ПЦР в режиме реального времени (*real-time PCR*) позволяет определить титр вируса в биологических жидкостях, клетках, биоптатах.

4. Серологический метод (ИФА) позволяет отдельно определять антитела IgM и IgG, а также авидность антител класса IgG. При первичной приобретенной ИПГ антитела класса IgM появляются через 7 дней от момента инфицирования и сохраняются в течение

6—8 недель. Антитела класса IgG выявляются с 3—4-й недели и достигают максимума на 6—8-й неделе. В первые три месяца определяются низкоавидные IgG (индекс авидности менее 30%), в дальнейшем синтезируются высокоавидные антитела. При рецидиве IgM выявляются в низком титре или отсутствуют, а повышение титра IgG наблюдается раньше — на второй неделе. Наличие IgM, низкоавидных IgG и увеличение титра IgG в четыре и более раз являются лабораторными критериями активности приобретенной ИППГ. При латентной форме обнаруживают стабильно низкие титры высоко-авидных IgG. К критериям лабораторной диагностики внутриутробной ИППГ и активной репликации вируса относятся обнаружение антител класса IgM, низкоавидных IgG, титр антител класса IgG в пуповинной крови в четыре раза больше материнского, увеличение титра антител класса IgG в четыре и более раз при повторном обследовании.

5. Цитологический метод основан на обнаружении в мазках-отпечатках гигантских клеток с внутриядерными включениями (телец Липщютца). Имеет вспомогательное значение из-за низкой чувствительности.

В комплекс обследования обязательно включают исследование иммунного статуса. К характерным изменениям относятся снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллерных клеток, нарушения со стороны В-клеточного звена, интерфероновый статус, функциональной активности нейтрофилов, макрофагов, повышение ЦИК, снижение активности комплимента.

Лечение. Необходим комплексный подход к лечению ИППГ с учетом стадии заболевания. Выделяют несколько этапов терапии — лечение в острой фазе, в стадии реконвалесценции и профилактика рецидивов.

Госпитализацию осуществляют с учетом возрастных (дети раннего возраста из групп риска), клинических (тяжелые и осложненные формы) и социально-эпидемиологических показаний (дети из закрытых коллективов, асоциальных семей). На период тяжести состояния назначают постельный режим. Рекомендуют молочно-растительную диету, обогащенную витаминами и микроэлементами. При стоматите пища должна быть механически, термически и химически щадящей. Правильный уход, особенно при стоматите и конъюнктивите, имеет большое значение для профилактики осложнений.

Этиотропная терапия включает нескольких групп лекарственных средств, которые применяют с учетом формы заболевания.

1. Вироцидные препараты. Противогерпетической активностью обладают аномальные нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) инозин пранобекс. Ацикловир представляет собой аномальный гуанозин, встраивание которого в молекулу ДНК вируса тормозит ее дальнейший синтез. Препарат накапливается только в клетках, инфицированных ВПГ. Недостатком ацикловира является низкая биодоступность. При первичной локализованной форме ИППГ ацикловир назначают внутрь в течение 7-10 дней, при рецидиве — в течение 5 дней. При частых рецидивах (шесть и более раз в год) рекомендуют супрессивную терапию ацикловиром. При распространенной и генерализованной формах ИППГ ацикловир вводят внутривенно капельно в течение 5—10 дней с последующим переходом на прием препарата внутрь. Препарат используют также местно при кожно-слизистой форме и офтальмогерпесе. Валацикловир (валтрекс) хорошо всасывается из ЖКТ и создает высокую терапевтическую концентрацию в крови. Препарат назначают детям старше 12 лет жизни. Фамцикловир (фамвир) подавляет репликацию ВПГ, особенно при резистентности вируса к ацикловиру. Препарат

используют для лечения подростков старше 17 лет жизни и взрослых. Инозин пранобекс активен в отношении не только ВПГ, но и других ДНК- и РНК-содержащих вирусов, является иммуномодулятором. В последние годы доказана противогерпетическая активность арбидола, который назначают детям старше 2 лет жизни.

2. Интерфероны. Виферон генферон лайт, кипферон, реаферон-ЕС-липинт используют при локализованных формах ИПГ. У детей младше 7 лет течение 2 недель, затем по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем по 1 свече на ночь 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем по 1 свече на ночь 1 раз в неделю в течение 2 недель. При упорно-рецидивирующей ИПГ виферон назначают по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 1-12 месяцев под контролем клинико-лабораторных показателей. Мазь виферона наносят на пораженные участки кожи. Разовая доза генферона лайт в форме ректальных свечей у детей младше 7 лет составляет 125 тыс. МЕ, старше 7 лет — 250 тыс. МЕ. Стартовая терапия — по 1 свече 2 раза в день 10 дней, поддерживающее лечение — по 1 свече на ночь через день в течение 1—3 месяцев. Интерфероны для внутримышечного введения (альфа-интерферон, реаферон, реалдирон, роферон, интрон и др.) назначают при генерализованной форме ИПГ и энцефалите в течение 10-14 дней, затем при необходимости больного переводят на поддерживающую терапию вифероном.

3. Индукторы интерферона. Применяются только при легких и среднетяжелых формах ИПГ. К индукторам интерферона относятся неовир, циклоферон, амиксин, кагоцел, анаферон и полудан. Лечение начинают в остром периоде, затем переходят на схемы поддерживающей терапии. Возможно местное применение полудана и линимента циклоферона.

4. Иммуноглобулины для внутривенного введения. За счет содержания противогерпетических антител эти препараты (пентаглобин, интраглобин, интратект, октагам, иммуновенин и др.) связывают внеклеточный ВПГ. Их назначают при генерализованных, тяжелых и осложненных формах.

5. Антибиотики. При развитии бактериальных осложнений и микст-инфекции применяют защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 3—4-го поколения, макролиды, карбапенемы.

Патогенетическая терапия включает комплекс мероприятий. При легких и среднетяжелых формах ИПГ для дезинтоксикации рекомендуют обильное питье, при тяжелых и осложненных формах назначают внутривенные капельные инфузии глюкозо-солевых растворов. Уменьшению уровня токсинемии способствует использование энтеросорбентов (смекты, фильтрума, энтеросгеля и др.). При тяжелых, осложненных и генерализованных формах ИПГ показаны методы внепочечной детоксикации — гемосорбция и плазмаферез. Обязательным компонентом патогенетической терапии является назначение иммуномодуляторов (тималин, тактивин, тимоген, имунофан, полиоксидоний, ликолипид, имунорикс, деринат, нуклеинат натрия, нейпоген, ИРС-19, рибомунил, бронхомунал, иммуномакс и др.) и цитокиновых препаратов (лейкинферон, ронколейкин) под контролем иммунограммы. Противоотечная терапия с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин и др.) применяется при выраженном экссудативном компоненте. Больным назначают поливитамины и витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии (рибоксин, кокарбоксилаза, цитохром С, элькар и др.), пробиотики (бифиформ, линекс, бифидум-

бактерин форте и др.). По показаниям используют антигистаминные препараты, ингибиторы протеаз, антиагреганты, оксигенотерапию. Глюкокортикоиды, с учетом их иммунодепрессивной активности, применяют только при герпетическом энцефалите коротким курсом. Патогенетическое лечение отдельных нозологических форм ИПГ (энцефалит, пневмония, гепатит и др.) осуществляют по общим правилам.

Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих препаратов, сердечных гликозидов и др. При выраженном болевом синдроме используют анальгетики. Местное лечение включает туширование элементов сыпи 3%-ным раствором перекиси водорода с последующим смазыванием 1%-ным спиртовым раствором анилиновых красителей (бриллиантовой зелени, метиленовой сини). Для лечения эрозий используются масло облепихи, шиповника, масляный раствор витамина А, сол-косерил. После отторжения корок назначают кератопластические пасты (пасту Лассара, 2-3%-ную нафталановую пасту). Для лечения стоматита применяют 1%-ные водные растворы анилиновых красителей (метиленовой сини, бриллиантовой зелени), местные антисептики (раствор буры в глицерине, мирамистин, гексорал, стопангин, биопарокс, стрепсилс, лизобакт и др.) и лизаты бактерий (имудон).

Реабилитация. Диспансеризации подлежат дети, страдающие рецидивирующей формой ИПГ. Наблюдение осуществляют педиатр и врач-инфекционист с частотой осмотров 1 раз в 3—6 месяцев. Обследование включает клинический осмотр, по показаниям — консультацию специалистов (невропатолог, окулист, иммунолог и др.). Назначают лабораторное обследование — общий анализ крови, маркеры ИПГ методами ИФА и ПЦР, иммунограмму; по показаниям — маркеры ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ, токсоплазм, хламидий, микоплазм методами ИФА и ПЦР. При необходимости проводят инструментальное обследование — исследование глазного дна, нейросонографию, доплерографию, РКТ и МРТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ и др.

Реабилитационная терапия включает охранительный режим (профилактика переутомления, переохлаждения, перегревания, чрезмерной инсоляции, психоэмоционального стресса и т. д.). Рекомендуют сбалансированное питание, обогащенное витаминами и микроэлементами. При частых рецидивах назначают вицицидные препараты (ацикловир, валтрекс, фамвир) в супрессивных дозах, виферон и индукторы интерферона (циклоферон, неовир, амиксин, анаферон) по пролонгированным схемам под контролем клинико-лабораторных показателей активности ИПГ. Используют поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, пробиотики, иммуномодуляторы под контролем иммунограммы, проводят санацию хронических очагов инфекции. Подросткам и взрослым в межрецидивный период после проведения иммунокорректирующей терапии рекомендуют введение герпетической вакцины с последующей ревакцинацией каждые 6—8 месяцев (всего 3—5 курсов).

Профилактика. В настоящее время отсутствуют эффективные герпетические вакцины, поэтому основное значение придают неспецифической профилактике. Необходима изоляция больного на весь период высыпаний. Большую роль играют своевременное лечение членов семьи с проявлениями ИПГ, использование марлевых масок, воспитание гигиенических навыков у ребенка. При контакте с больным ИПГ новорожденному рекомендуют ввести иммуноглобулин в дозе 0,2 мл/кг. Большое значение придают профилактике внутриутробной ИПГ, которую проводят на прегравидарном и гравидарном этапах. При наличии проявлений генитального герпеса у

матери и родах естественным путем новорожденные подлежат лабораторному обследованию и превентивному лечению ацикловиром. При отрицательных лабораторных тестах и отсутствии клинической симптоматики превентивную терапию прекращают.

ВЕТРЯНАЯ ОСПА

Ветряная оспа — острое инфекционное заболевание вирусной этиологии, характеризующееся появлением везикулезной сыпи и симптомов интоксикации.

Этиология. Возбудитель ветряной оспы (герпесвирус 3-го типа) относится к сем. *Herpesviridae*, подсемейству *Alfaherpesviridae*. По биологическим свойствам близок к вирусу простого герпеса. Вирус имеет внутреннее ядро из двунитевой ДНК, окруженное белковой оболочкой икосаэдральной симметрии. Этот нуклеокапсид заключен в оболочку-конверт. Законвертированная форма имеет диаметр 150—200 нм, а «голый» (без оболочки) вирион — 100 нм. В эпителиальных клетках образует внутриядерные включения (тельца-включения).

Особенностью ВВЗ является высокая летучесть — с током воздуха он распространяется на большие расстояния (до 20 м). Вирус малоустойчив во внешней среде, быстро погибает при низкой и высокой температуре, действии УФО, поэтому заключительную дезинфекцию после больного не проводят. Мишенями для ВВЗ являются клетки шиповидного слоя кожи и эпителий слизистых оболочек. После первичной инфекции вирус пожизненно персистирует в нейронах спинальных ганглиев, ганглиев лицевого и тройничного нервов. Как и все герпесвирусы, ВВЗ обладает иммунодепрессивной активностью — приводит к нарушению со стороны факторов врожденной резистентности, иммунного ответа по гуморальному и клеточному типам.

Эпидемиология. Ветряная оспа относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, особенно в детском возрасте. Ежегодно в нашей стране ветряную оспу переносят 500 тыс. — 1 млн детей. Антитела к ВВЗ обнаруживают у 60% детей в возрасте 6 лет, у 90 — в возрасте 12 лет и у 95% — в возрасте 15 лет.

Источником являются больные ветряной оспой и опоясывающим герпесом. Пути передачи ВВЗ — воздушно-капельный, контактно-бытовой, вертикальный.

Больной ветряной оспой опасен за сутки до появления сыпи, весь период высыпаний и в течение последующих 3—4 дней после их прекращения. Вирус выделяется в окружающую среду из содержимого пузырьков на слизистых оболочках и коже больного. С током воздуха ВВЗ распространяется на большие расстояния. Заражение происходит даже при мимолетном контакте. Эпидемическая опасность больных опоясывающим герпесом невелика, поскольку выделение вируса из носоглотки является кратковременным и отмечается не у всех больных.

Эпидемический подъем отмечается в осенне-зимний период. Повышение заболеваемости наблюдается каждые 4—6 лет. Индекс контагиозности составляет 0,9—1,0. Часто болеют дети в возрасте от 5 до 9 лет. Дети первых 2—3 месяцев жизни болеют редко в связи с наличием материнских антител. Повторные случаи ветряной оспы регистрируются очень редко (2-3%).

Патогенез. Входными воротами для ВВЗ является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Выделяют следующие этапы патогенеза ветряной оспы.

1. Первичная репликация ВВЗ. Вирус достаточно быстро размножается в месте входных ворот и накапливается в значительном количестве.

2. Вирусемия. С током крови ВВЗ разносится по всему организму и попадает в кожу, слизистые оболочки, нервную систему. Вирусемия при ветряной оспе носит волнообразный характер, что приводит к повторным подъемам температуры тела и появлению новых элементов экзантемы в течение нескольких дней.

3. Развитие серозного воспаления. После попадания ВВЗ в шиповидный слой эпидермиса возникает расширение капилляров, что клинически манифестируется в виде пятен. Затем развиваются серозный отек, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, приводящие к появлению папулы. Клетки эпидермиса подвергаются баллонизирующей дегенерации. В результате отделения клеток друг от друга образуются полости, которые быстро заполняются лимфой — образуется везикула. Обратное развитие пузырьков начинается с резорбции экссудата. Крышка пузырька западает, образуется корочка. Сосочковый слой дермы, как правило, остается интактным, поэтому рубчики чаще всего отсутствуют. В результате диссеминации ВВЗ попадает в нервную систему и внутренние органы, но морфологические изменения в них минимальны. Только при генерализованных формах в условиях ИДС вирус проявляет нейротропные и висцеротропные свойства.

4. Развитие гнойного воспаления. В результате иммуносупрессивной активности ВВЗ происходит присоединение вторичной микрофлоры и формирование бактериальных осложнений.

5. Развитие иммунного ответа. Решающее значение в противовирусном иммунитете имеют факторы врожденной резистентности и иммунный ответ по клеточному типу с участием Т-лимфоцитов (CD8), естественных киллерных клеток (CD16) и системы интерферона. Образующиеся антитела играют лишь опосредованную защитную роль. В результате иммунного ответа происходит исчезновение вируса из крови, кожи и слизистых оболочек.

6. Пожизненная персистенция. Иммунитет при ветряной оспе является нестерильным и не обеспечивает санации организма от ВВЗ. Вирус пожизненно персистирует в спинальных ганглиях, ядрах черепно-мозговых нервов, которые иннервируют зоны кожи, наиболее пораженные при первичной инфекции.

Классификация. Используют классификацию В.Ф. Учайкина и Н.И. Нисевич (1990).

I. Механизм возникновения:

1. Врожденная.
2. Приобретенная.

II. Форма:

1. Типичная.
2. Атипичная:
 - рудиментарная;
 - гангренозная;
 - геморрагическая;
 - висцеральная.

III. Тяжесть:

1. Легкая.
2. Среднетяжелая.

3. Тяжелая.

IV. Течение:

1. Гладкое (без осложнений).
2. С осложнениями.
3. С микст-инфекцией.

Пример оформления диагноза:

Ветряная оспа, типичная, легкая форма, гладкое течение.

Клиническая картина

Приобретенная ветряная оспа. Продолжительность периодов ветряной оспы следующая.

1. Инкубационный период — 11-21 день.
2. Продромальный период — 0—1 день.
3. Период высыпаний (разгара) — 3—4 дня и более.
4. Период реконвалесценции — 1—3 недели.

Продромальный период имеет место лишь у части больных. Он характеризуется недомоганием, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, появлением скарлатиноподобной или кореподобной сыпи («реш»), которая сохраняется в течение нескольких часов.

После продромальных явлений или среди полного здоровья повышается температура тела до 37,5—39 °С, ухудшается состояние больного и появляется сыпь. Вначале она имеет вид пятна, которое через несколько часов превращается в папулу, затем — в везикулу. Пузырьки мелкие, 0,2—0,5 см в диаметре, расположены на неинфильтрированном основании, окружены венчиком гиперемии, стенка их напряжена. Везикулы однокамерные. В первые сутки они напоминают капельки росы. На вторые сутки прозрачное содержимое мутнеет, через 1—2 дня пузырек подсыхает и превращается в корочку, отпадающую через 1—3 недели. После отделения корочек остается пигментация или депигментированное пятно, рубец обычно не образуется.

Высыпание происходит не одновременно, а толчкообразно в течение 3—4 дней. В результате на коже находятся элементы на разной стадии развития — «ложный полиморфизм».

Высыпания локализуются на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях (минимально на дистальных отделах). Отмечается тенденция к преимущественной локализации сыпи в местах наибольшего раздражения кожи и давления на нее. Сыпь сопровождается легким зудом. Одновременно с кожными высыпаниями появляется сыпь на слизистых оболочках, конъюнктиве, роговице, гортани, половых органах. Пузырьки быстро мацерируются и изъязвляются. Заживление эрозий происходит через 3—5 дней.

Весь период высыпаний сохраняются лихорадка (3—4 дня), которая имеет неправильный характер, и умеренно выраженная интоксикация. Может развиваться генерализованная лимфаденопатия.

Рудиментарная форма возникает у детей с остаточным специфическим иммунитетом, у лиц, получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин или препараты крови. Характеризуется легким течением. Сопровождается появлением необильных пятнисто-папулезных высыпаний, которые не всегда достигают до стадии

пузырьков. Заболевание протекает на фоне нормальной температуры тела и удовлетворительного общего состояния.

Геморрагическая форма является одним из тяжелых, злокачественных вариантов ветряной оспы. Развивается у пациентов с ИДС и/или получавших глюкокортикоидные гормоны и цитостатики, может встречаться у новорожденных. Заболевание сопровождается выраженной интоксикацией, высокой температурой тела, полиорганной патологией и геморрагическим синдромом, который проявляется в виде геморрагического содержимого пузырьков, кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку, слизистые оболочки, внутренние органы, кровотечений из носа, желудочно-кишечного тракта, кровохарканья, гематурии. Эту форму называют молниеносной пурпурой. Она может закончиться летальным исходом.

Висцеральная форма встречается обычно у новорожденных, недоношенных или у детей старшего возраста с ИДС. Протекает тяжело, сопровождается выраженной и длительной интоксикацией, высокой лихорадкой, обильной сыпью. Происходит поражение внутренних органов — печени, легких, почек, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки, эндокарда, пищеварительного тракта, нервной системы и др. Часто заканчивается летальным исходом.

Гангренозная форма развивается у пациентов с ИДС, регистрируется очень редко. Характеризуется выраженной интоксикацией, длительным течением, появлением крупных дряблых пузырей, которые быстро покрываются струпом и зоной некроза. После отпадения струпа обнажаются глубокие язвы, заживление которых замедленно. Нередко заболевание осложняется сепсисом и заканчивается летально.

Осложнения

1. Специфические: энцефалит, менингоэнцефалит, миелит, нефрит, миокардит, кератит, синдром Рея, артриты, ларингит.

2. Неспецифические флегмона, стрептодермия, абсцесс, импетиго, рожа, стоматит, конъюнктивит, лимфаденит.

Среди специфических осложнений наиболее часто развиваются энцефалиты и менингоэнцефалиты, реже — миелиты, нефриты, миокардиты и др. Неврологические осложнения связаны как с непосредственным нейротропизмом вируса, так и с иммунным ответом, приводящим к демиелинизации нервных волокон.

Энцефалиты могут возникать на высоте высыпаний или в периоде реконвалесценции. В первом случае развитие энцефалита связано с проникновением вируса в ЦНС аксональным или гематогенным путями и отражает тяжесть инфекционного процесса. На фоне фебрильной лихорадки появляются общемозговые симптомы (головная боль, рвота, судороги, нарушение сознания), у части больных — менингеальные знаки. В дальнейшем на первый план выдвигаются очаговые симптомы и гемипарез. В ликворограмме обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз и повышение содержания белка.

Энцефалит в периоде реконвалесценции (5—14 дни болезни) может развиваться при любой форме тяжести заболевания. Как правило, возникает церебеллит (острая мозжечковая атаксия). Появляются общемозговые симптомы (вялость, головная боль, рвота) и симптомы поражения мозжечка (тремор, нистагм, атаксия, дизартрия, мышечная гипотония). Менингеальные симптомы отсутствуют или слабо выражены. В

ликворограмме выявляют умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и нормальное содержание белка.

Особенности ветряной оспы у грудных детей. У детей первых трех месяцев жизни ветряная оспа развивается очень редко, так как они получают трансплацентарно антитела от матери. Однако в тех случаях, когда мать не болела ветряной оспой, передача антител не происходит, и после контакта ребенок заболевает в самом раннем возрасте.

В этом случае ветряная оспа характеризуется следующими особенностями:

- часто регистрируется период продромы (2—4 дня), сопровождающийся умеренно выраженными симптомами интоксикации;
- период высыпаний сопровождается высокой температурой тела и выраженными симптомами интоксикации, в том числе общемозговыми явлениями;
- высыпания часто обильные, эволюция элементов замедлена, содержимое пузырьков нередко геморрагическое;
- период высыпаний продолжается 7—9 дней;
- часто возникают бактериальные осложнения;
- заболевание часто протекает в тяжелой форме;
 - возможно развитие висцеральной, геморрагической и гангренозной форм.

Внутриутробная ветряная оспа. Заболеваемость ветряной оспой среди беременных составляет 5/10 тыс. Вертикальная трансмиссия ВВЗ может происходить в антенатальном и интранатальном периодах. Клиническими формами внутриутробной ветряной оспы являются эмбриофетопатия (синдром врожденной ветряной оспы) и неонатальная ветряная оспа.

При инфицировании в первые 4 месяца беременности ребенок рождается с клиникой синдрома врожденной ветряной оспы. Риск развития эмбриофетопатии в I триместре составляет 2%, во II триместре — 0,4%. Отмечаются патология кожи (участки рубцевания с четким распределением на дерматомы, множественные скарификации, гипопигментации), костей, ЦНС, органа зрения, мочевыделительной системы, кишечника, задержка внутриутробного развития, отставание в психомоторном развитии. Летальность в течение первых месяцев жизни составляет 25%. Инфицирование после 20-й недели беременности не приводит к эмбриофетопатии, развивается латентная форма врожденной ветряной оспы. В течение ближайших нескольких месяцев у ребенка может появиться клиника опоясывающего герпеса.

Неонатальная ветряная оспа — это заболевание, которое развивается в результате инфицирования в последние 3 недели беременности, в родах и в течение первых 12 дней жизни ребенка. У детей, матери которых заболели ветряной оспой за пять дней до родов и в течение первых трех дней после них, симптомы заболевания появляются на 5—10-й дни жизни. В связи с отсутствием материнских антител ветряная оспа у этих детей протекает достаточно тяжело, сопровождается поражением внутренних органов (легких, сердца, почек, кишечника), присоединением геморрагического синдрома, развитием осложнений и высокой летальностью (до 30%). При заболевании беременной за 6—21 дней до родов клиника ветряной оспы у ребенка развивается сразу после рождения. Поскольку ребенку трансплацентарно передаются материнские антитела, заболевание у него протекает, как правило, благоприятно.

Диагностика. Диагностика ветряной оспы основана на данных эпидемического анамнеза, клинического и лабораторного обследования. Методы лабораторной диагностики ветряной оспы следующие.

Вирусологические — направлены на выделение ВВЗ в тканевых культурах клеток, зараженных жидкостью из пузырьков или слущивающихся повреждений кожи.

Экспресс-методы — основным методом является реакция иммунофлюоресценции, позволяющая обнаруживать вирусные антигены в соскобах или мазках, взятых у основания везикулярных поражений.

Молекулярно-генетические — определение ДНК вируса в везикулярной жидкости, крови и ликворе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) позволяет определить титр вируса в биологических жидкостях, клетках, биоптатах.

Серологические — методом ИФА определяют антитела IgM и IgG к ВВЗ. Антитела класса IgM появляются через 4—7 дней после заражения и сохраняются в течение 1—2 месяцев. Антитела IgG начинают синтезироваться на 2—3-й неделе и сохраняются в течение всей жизни.

В анализе крови обнаруживают лейкопению, лимфоцитоз, нормальную СОЭ. При исследовании иммунного статуса регистрируются Т-клеточный иммунодефицит, нарушения со стороны В-клеточного звена, интерферонового статуса, функциональной активности нейтрофилов, макрофагов, повышение ЦИК.

Дифференциальная диагностика. Перечень заболеваний для проведения дифференциального диагноза по синдрому «Везикулезная сыпь»:

I. Инфекционные заболевания:

1. Ветряная оспа.
2. Опоясывающий герпес.
3. Инфекция простого герпеса, диссеминированная форма.
4. Энттеровирусная инфекция — вирусная пузырчатка конечностей и полости рта, болезнь HFMK (Hand-Fuss-Mund-Krankheit).
5. Везикулезный риккетсиоз.
6. Многоформная экссудативная эритема.
7. Оспа обезьянья.
8. Паровакцина.

II. Неинфекционные заболевания:

1. Синдром Стивенса—Джонсона.
2. Укусы насекомых.
3. Крапивница.
4. Дисгидроз.
5. Импетиго.

Опорные диагностические признаки ветряной оспы.

- Появления сыпи на 1—2-й дни болезни.
- Редкое наличие продромы.
- Повышение температуры до 37-38 °С, сохранение ее весь период высыпаний.

- Наличие слабовыраженной интоксикации или ее отсутствие.
- Характер сыпи (везикула), трансформация сыпи (пятно -> папула —> везикула -> корочка).
- Толчкообразность высыпаний (3—5 дней).
- Феномен «ложного полиморфизма».
- Локализация сыпи (кожа головы, туловища, конечностей, слизистые оболочки).

Опоясывающий герпес развивается у пациентов, которые перенесли ветряную оспу, в отличие от ветряной оспы характеризуется наличием сгруппированных пузырьков, расположенных по ходу чувствительных нервов, появлению которых предшествует выраженный болевой синдром.

Диссеминированная форма инфекции простого герпеса (ИПГ) развивается у детей раннего возраста, у иммунокомпрометированных пациентов. В отличие от ветряной оспы, диссеминированная форма ИПГ характеризуется преимущественно тяжелым течением, появлением сгруппированных пузырьков на различных участках кожи с тенденцией к слиянию. Для этой формы ИПГ характерна полиорганность поражений (энцефалический синдром, или энцефалит, увеличение печени, селезенки и др.). *Энтеровирусная инфекция* (вирусная пузырчатка конечностей и полости рта, болезнь HFМК), как и ветряная оспа, начинается остро с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации, везикулезных высыпаний на коже и слизистой ротовой полости. Однако, в отличие от ветряной оспы, высыпания локализуются на дистальных отделах конечностей (кисти, стопы). Типичным расположением на кисти являются тыльные и боковые поверхности пальцев, на стопах — пальцы и край подошвы. Высыпания представлены везикулами диаметром 1 — 3 мм, окруженными гиперемизованным венчиком, реже — тонкостенными пузырями или ярко-красными пятнами. Везикулы вскрываются с образованием язвочек, которые заживают в течение недели. На слизистой полости рта обнаруживают ярко-красные пятна, везикулы и язвочки с преимущественной локализацией в области щек. Могут быть другие проявления энтеровирусной инфекции — герпангина, катаральные симптомы, диарея, миалгия, миокардит, серозный менингит, полирадикулоневропатия, энцефалит.

Заболевание человека *везикулезным риккетсиозом* наступает в результате укуса гамазовых клещей. В отличие от ветряной оспы, для везикулезного риккетсиоза характерны наличие первичного аффекта в месте укуса клеща, длительное подсыпание (до 20 дней), лихорадка в течение недели.

Обезьянья оспа может возникнуть у людей, в том числе детей, имеющих контакт с больными животными за 7—14 дней до заболевания. Она отличается от ветряной оспы наличием двухволновой лихорадки, достаточно выраженной интоксикации, появлением полиморфной сыпи (истинный полиморфизм) на 3—4-й день болезни, длительным сохранением корочек (до 2-3 недель), образованием рубчиков.

Паравакцина, в отличие от ветряной оспы, развивается у лиц, имеющих контакт с животными (коровы, овцы, свиньи). Экзантема появляется на фоне нормальной температуры и удовлетворительного общего состояния, имеет излюбленную локализацию (руки) и характеризуется сочетанием везикул с плотными безболезненными узелками.

Многоформная эксудативная эритема характеризуется образованием буллезных элементов. Однако в начале заболевания сыпь бывает полиморфной — пятнистой,

папулезной, везикулезной. Эти высыпания быстро сливаются в эритематозные поля, далее образуются пузыри, после вскрытия которых остаются эрозии. Данное заболевание необходимо дифференцировать с гангренозной формой ветряной оспы. Однако, в отличие от ветряной оспы, сыпь появляется на 4—6-й день от начала заболевания, ее появлению предшествуют лихорадка, интоксикация, миалгии, артралгии, промежуточный элемент — эритема.

В отличие от ветряной оспы, синдром Стивенса—Джонсона является тяжелым заболеванием, сопровождающимся высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, при котором кроме везикул появляются пятна, папулы, пузыри. Последние быстро вскрываются, образуя резко болезненные эрозивные участки. Особенностью заболевания является массивное поражение слизистых оболочек. Часто заболеванию предшествует применение сульфаниламидных препаратов.

После укусов насекомых высыпания чаще представлены папулами, но отдельные элементы могут напоминать везикулы. Однако, в отличие от ветряной оспы, высыпания, связанные с укусами насекомых, не сопровождаются лихорадкой, интоксикацией. Они располагаются только на открытых участках тела и отсутствуют на волосистой части головы, на слизистых оболочках, для них не характерен полиморфизм.

Экзантема при крапивнице только в редких случаях напоминает ветряную оспу. Для этого заболевания, в отличие от ветряной оспы, характерны бесполостные элементы — уртикарные, часто неправильной формы, возвышающиеся над поверхностью кожи, имеющие более бледный по окраске центр, сопровождающиеся зудом. Появление сыпи связано с воздействием аллергена — пищевого, медикаментозного, токсического.

Импетиго — инфекционное заболевание кожи стрептококковой или стафилококковой этиологии, для которого характерно образование полостных элементов — пустул, фликтен. При стафилококковой природе заболевания эти элементы связаны с сально-волосяными фолликулами и потовыми железами, содержимое их сразу представлено гноем. При стрептококковой этиологии процесс не связан с сально-волосяными фолликулами и потовыми железами. Содержимое сначала прозрачное, а затем становится мутным. Этот вид импетиго необходимо дифференцировать с ветряной оспой. Однако, в отличие от ветряной оспы, появление высыпаний при импетиго не сопровождается лихорадкой и интоксикацией, сыпь локализуется чаще на лице, шее, конечностях. Элементы имеют периферийный рост, быстро вскрываются, подсыхают и покрываются корочками. Появление новых элементов может происходить при отсутствии соответствующей терапии в течение нескольких недель. При несоблюдении правил гигиены возможно заражение окружающих контактным путем.

Лечение. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми формами ветряной оспы и при развитии осложнений (энцефалит, менингоэнцефалит, миелопатия, синдром Рея, нефрит, ларингит со стенозом гортани). Госпитализацию осуществляют в мельцеровский бокс. Остальные больные лечатся на дому.

Всем пациентам назначают постельный режим: при обычном течении ветряной оспы на 3—5 дней, при осложнениях его продолжительность определяется тяжестью состояния.

Больные нуждаются в тщательном уходе за кожей и слизистыми, что позволяет предотвратить осложнения. Рекомендуют ежедневную смену белья, гигиенические ванны. Везикулы обрабатывают 1%-ным раствором бриллиантовой зелени. После приема пищи полощут рот кипяченой водой или дезинфицирующим раствором (фурацилин, отвар

ромашки, календулы, 2%-ный раствор гидрокарбоната натрия). Глаза промывают раствором фурацилина 1 : 50 000. При появлении гнойного отделяемого закапывают 20—30%-ный раствор сульфацила натрия.

Этиотропная терапия включает назначение нескольких групп препаратов.

1. *Вироцидные препараты* — аномальные нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), инозин пранобекс. Ацикловир эффективен только в начале лечения в первые 24 часа от момента появления сыпи. С учетом более высокой устойчивости ВВЗ к ацикловиру по сравнению с ВПГ-1 и ВПГ-2 дозу препарата увеличивают. При легкой и среднетяжелой форме ацикловир назначают внутрь в течение 7—10 дней. При тяжелых и осложненных формах препарат вводят внутривенно капельно в течение 7-10 дней с последующим переходом на прием внутрь. Мазь ацикловира наносят на пораженную поверхность кожи, используют при конъюнктивите. У детей старше 12 лет жизни можно использовать вала-цикловир (валтрекс), у подростков старше 17 лет жизни и у взрослых — фамцикловир (фамвир). Дозы этих препаратов также увеличивают. Инозин пранобекс подавляет репликацию ВВЗ, других герпесвирусов, РНК-содержащих вирусов и обладает иммуномодулирующей активностью.

2. *Препараты интерферона* применяют в виде ректальных свечей или внутрь при легких и среднетяжелых формах (виферон, генферон лайт, кипферон, реаферон-ЕС-липид). Виферон назначают по одной свече два раза в день ежедневно курсом 5—10 дней. У детей младше 7 лет жизни используют виферон-1, у больных старше 7 лет жизни — виферон-2. Мазь виферона наносят на пораженные участки. Разовая доза генферона лайт в форме ректальных свечей у детей младше 7 лет составляет 125 тыс. МЕ, старше 7 лет — 250 тыс. МЕ. Стартовая терапия — по 1 свече 2 раза в день 10 дней, поддерживающее лечение — по 1 свече на ночь через день в течение 1—3 месяцев. При тяжелых и осложненных формах назначают внутримышечное введение реаферона, реальдирона, роферона А, интрона А и др.

3. *Индукторы интерферона* используют при легких и среднетяжелых формах (циклоферон, неовир, амиксин, кагоцел, анаферон, полудан). Местно применяют линимент циклоферона и полудан.

4. *Иммуноглобулины* назначают при тяжелых и осложненных формах заболевания. Используют иммуноглобулины с повышенным содержанием антител к ВВЗ для внутримышечного (VZIG, Varicellon) и внутривенного введения (Varitect), а также иммуновенин, интраглобин, интратект, октагам, пентаглобин и др.

5. *Антибиотики* применяют при развитии пустулезной, буллезной, гангренозной форм ветряной оспы и при бактериальных осложнениях. Используют защищенные аминопенициллины, современные макролиды, цефалоспорины 3—4-го поколения, карбапенемы.

Патогенетическая терапия включает проведение дезинтоксикации при легких и среднетяжелых формах в виде обильного питья, при тяжелых и осложненных формах — в виде внутривенных капельных инфузий глюкозо-солевых растворов. Под контролем иммунограммы применяют иммунокорректирующие препараты — иммуномодуляторы (тималин, так-тивин, тимоген, имунофан, полиоксидоний, ликопид, имунорикс, деринат, нуклеинат натрия, нейпоген, ИРС-19, рибомунил, бронхомунал, иммуномакс и др.) и цитокиновые препараты (лейкинферон, ронколейкин). Назначают поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, пробиотики (бифиформ, линекс, бифидум бактерии

форте и др.), энтеросорбенты (смекта, энтеросгель, фильтрум, полифепан и др.), по показаниям — препараты метаболической терапии (рибоксин, кокарбоксилаза, цитохром С, элькар), муколитики и отхаркивающие средства (амброксол, бромгексин, мукалтин, корень солодки и др.), ингибиторы протеаз (кон-трикал, гордокс, трасилол), антиагреганты (кавинтон, пентоксифиллин, циннаризин, актовегин), кислородотерапию, антигистаминные препараты. При выраженном зуде предпочтительно использовать антигистаминные препараты первого поколения (димедрол, диазолин, супрастин, тавегил, фенкарол). Глюкокортикоиды используют только при энцефалите.

Симптоматическая терапия включает назначение сердечных гликозидов и жаропонижающих препаратов (парацетамол, цефекон Д, ибупрофен). Ацетилсалициловая кислота категорически противопоказана из-за опасности развития синдрома Рея!

Реабилитация. По показаниям через 1 месяц реконвалесцента ветряной оспы осматривает врач-педиатр, проводят иммунологическое обследование, назначают консультацию специалистов (невролога, пульмонолога, иммунолога и др.). Ребенок нуждается в охранительном режиме в течение 2 недель, отводе от профилактических прививок на 2 месяца. Реабилитационная терапия включает назначение поливитаминов, витаминно-минеральных комплексов, метаболической терапии и растительных адаптогенов в течение 1 месяца. Под контролем иммунограммы используют иммуномодуляторы.

Профилактика. Вакцинация против ветряной оспы не включена в Национальный календарь профилактических прививок. Европейское бюро ВОЗ рекомендует внедрить выборочную вакцинацию больных лейкозом в периоде ремиссии (продолжительность более одного года на фоне поддерживающей терапии) и лиц, ожидающих трансплантацию органов. В России рекомендуют вакцинировать детей с онкогематологической патологией. Применяют живые аттенуированные вакцины «Варилрикс» (ГлаксоСмитКляйн) и «Варивакс» (Мерк, Шарп и Доум). Для пассивной специфической профилактики используют «Варицелла-Зостер-иммуно-глобулин» (VZIG). Ее проводят контактными лицам с ИДС в дозе 125 мг (1,25 мл)/10 кг массы тела в течение первых 48 часов от момента контакта (не позднее 96 часов).

Неспецифическая профилактика заключается в изоляции больного, которая чаще всего осуществляется в домашних условиях. В стационаре детей с ветряной оспой помещают в мельцеровский бокс. Больного изолируют до 5-го дня от момента последних высыпаний. Заключительную дезинфекцию не проводят, после больного осуществляют проветривание и влажную уборку помещения. Контактные в возрасте до 3 лет, не болевшие ветряной оспой, отстраняются от посещения детского коллектива на период с 11 по 21-й день от момента контакта с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом. За контактными осуществляют ежедневное наблюдение с проведением термометрии, осмотра кожи и слизистых оболочек. Здоровые дети, не болевшие ветряной оспой, в первые 72 часа после контакта с больным могут быть привиты варицелла-зостерной вакциной. В качестве химиопрофилактики с 7—9-го дня контакта назначают ацикловир в дозе 40—80 мг/кг в сутки курсом 5—14 дней.

С учетом неблагоприятных последствий большое значение в настоящее время придается профилактике врожденной и неонатальной ветряной оспы, которую осуществляют на гравидарном и постнатальном этапах. Новорожденным, которые были в

контакте с больным ветряной оспой и не имеют материнских антител, внутримышечно вводят VZIG в дозе 125 мг. Препарат назначают следующим контингентам пациентов:

- новорожденным, матери которых заболели ветряной оспой (но не опоясывающим герпесом) за 7 дней до родов и в течение 1 месяца после родов;
- новорожденным, матери которых не болели ветряной оспой, имевшим контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом;
- недоношенным детям (срок гестации менее 28 недель беременности) от матерей, не имеющих сведений о перенесенной ветряной оспе;
- недоношенным детям с массой менее 1000 г независимо от анамнеза матери в отношении ветряной оспы.

Новорожденные, матери которых заболели ветряной оспой за 5 дней до родов и в течение первых 2 дней после родов, должны находиться под наблюдением в условиях стационара. При первых симптомах ветряной оспы им назначают ацикловир внутривенно в дозе 10—15 мг/кг 3 раза в день в течение 7 дней.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ГЕРПЕС

Опоясывающий герпес – инфекционное заболевание, характеризующееся пузырьковыми высыпаниями и невралгиями в определенных кожных сегментах, иннервируемых чувствительными нервами.

Этиология. Возбудитель — вирус герпеса 3-го типа (вирус варицелла-зостер — ВВЗ). Инфекционная природа опоясывающего герпеса установлена I. Bokay (1888). Идентичность возбудителей ветряной оспы и опоясывающего герпеса доказана T. Weller, H. Witton (1958).

Эпидемиология. Опоясывающий герпес (herpes zoster) относится к наиболее распространенным вирусным инфекциям человека. Ежегодно опоясывающий герпес переносят 0,2—2% людей. Больные опоясывающим герпесом в анамнезе имеют указание на перенесенную ранее ветряную оспу. При его отсутствии указаний на перенесенную ветряную оспу нельзя исключить латентную форму врожденной ветряной оспы, а также легкую или субклиническую форму заболевания в постнатальном периоде, которое не было своевременно распознано.

Реактивация ВВЗ возникает в условиях ИДС. Группами риска являются больные со злокачественными опухолями, онкогематологической патологией, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, реципиенты трансплантатов и др.

Эпидемическая опасность больных опоясывающим герпесом невелика.

Патогенез. После перенесенной ветряной оспы ВВЗ пожизненно персистирует в спинальных ганглиях и ганглиях черепно-мозговых нервов. Персистенция ВВЗ периодически сменяется периодами реактивации и репликации вируса. Однако в условиях сохранной функции иммунной системы размножение вируса прекращается. При развитии системного и местного ИДС вирус по аксонам нервов попадает в кожу, где происходит его размножение.

Патоморфологически при опоясывающем герпесе обнаруживают острый ганглионит с некрозом нейронов, воспалительной реакцией и кровоизлияниями. Воспалительные изменения отмечаются также в задних корешках и подлежащих сегментах спинного мозга, стволе головного мозга, периферических нервах. Патоморфоз экзантемы при

опоясывающем герпесе аналогичен ветряной оспе. Классификация. В практической работе используют классификацию В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко (2001).

Таблица 2.

Классификация опоясывающего герпеса у детей

По форме	По тяжести	По течению	Осложнения
1. Типичная. 2. Атипичная: <ul style="list-style-type: none"> • стертая; • абортивная; • гангренозная; • буллезная; • геморрагическая; • генерализованная 	1. Легкая. 2. Среднетяжелая. 3. Тяжелая	1. Гладкое. 2. Негладкое: <ul style="list-style-type: none"> • с осложнениями; • с наслоением вторичной инфекции; • с обострением хронических заболеваний; • с рецидивами 	1. Специфические — кератит, увеит, иридоциклит, склерит, язва роговицы, серозный менингит, менингоэнцефалит, миелит, ганглиорадикулоплексит, постгерпетическая невралгия, грануломатозный ангиит, полирадикулоневропатия, лейкоэнце фалопатия и др. 2. Неспецифические — флегмона, стрептодермия, абсцесс, импетиго, рожа, лимфаденит и др.

Пример оформления диагноза:

Опоясывающий герпес, типичная среднетяжелая форма, гладкое течение.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, сопровождается повышением температуры тела (симптом необязательный) и появлением болей в участке кожи, иннервируемом одним из сегментарных нервов. Общее состояние страдает незначительно. Через 1—2 дня (возможно удлинение продромы до 5 дней) появляется уплотнение кожи, а затем группы красных папул, расположенных близко друг к другу. На их месте вскоре возникают пузырьки с прозрачным содержимым, которое быстро мутнеет. Везикулы множественные, расположены близко друг к другу, напоминают гроздь винограда, могут сливаться. Высыпания расположены в одном или двух соседних сегментах по ходу чувствительных нервов, напоминают пояс (от греч. zoster — пояс). Новые высыпания появляются в течение 2—4 дней. Пузырьки постепенно подсыхают и на их месте образуются корочки. Весь цикл изменений занимает 5—10 дней.

Лихорадочное состояние, боли и уплотнение в области высыпаний, как правило, сохраняются в течение всего периода прогрессирования заболевания. Увеличиваются

регионарные лимфатические узлы. Сыпь исчезает через 1—2 недели, оставляя легкую пигментацию.

Чаще всего высыпания расположены по ходу межреберных нервов (грудной ганглионит). Реже развиваются поясничный (высыпания локализуются на коже поясничной области, ягодиц, нижних конечностей) и черепно-мозговой ганглиониты.

При поражении гассерова узла высыпания локализуются по ходу ветвей тройничного нерва — на слизистых оболочках мягкого и твердого неба, глаз, носа, на коже лица. В патологический процесс часто вовлекаются роговица, радужка, склера, что может привести к стойкому нарушению зрения. Заболевание может продолжаться несколько недель, сопровождаться лихорадкой, болевым синдромом, выраженной интоксикацией.

При поражении коленчатого ганглия лицевого нерва (синдром Ханта) высыпания появляются на ушной раковине и в наружном слуховом проходе. Часто развиваются парез мышц лица, боли в области уха, потеря вкусовой чувствительности на передних двух третях языка, нарушение слуха (гипер- и гипоакузия), головокружение.

Генерализованные формы опоясывающего герпеса могут встречаться у детей из группы риска. Повторные заболевания встречаются с частотой не более 1%.

При опоясывающем герпесе могут развиваться следующие осложнения — кератиты, увеиты, серозные менингиты, менингоэнцефалиты, ганглиорадикулоплекситы, присоединение бактериальной инфекции, ларинготрахеиты, обструктивные бронхиты.

Диагностика. Диагностику осуществляют на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинических симптомов и лабораторного обследования.

К методам лабораторной диагностики опоясывающего герпеса относятся следующие:

1. **Вирусологический метод** основан на выделении ВВЗ в культуре клеток эмбриона человека, зараженных жидкостью из везикул.

2. **Экспресс-методы** включают реакцию иммунофлуоресценции, микроскопию соскобов и мазков, окрашенных гематоксилин-эозином или по Морозову. Материалом служат соскобы или мазки-отпечатки, взятые у основания везикул.

3. **Серологические методы** направлены на выявление антител классов IgM и IgG к вирусу (ИФА). Развитие опоясывающего герпеса сопровождается появлением антител класса IgM (у 70-80% больных) и нарастанием титра антител класса IgG в четыре и более раз.

4. **Молекулярно-генетический метод** основан на определении ДНК вируса в везикулярной жидкости, крови и ликворе методом ПЦР. Метод ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) позволяет определить титр вируса в биологических жидкостях, клетках, биоптатах.

При исследовании иммунного статуса обнаруживают Т-клеточный иммунодефицит, нарушения со стороны В-клеточного звена, интерферонового статуса, функциональной активности нейтрофилов, макрофагов, повышение ЦИК.

Дифференциальная диагностика. По ведущему синдрому «Везикулезная экзантема» дифференциальный диагноз опоясывающего герпеса проводят с инфекционными болезнями — ветряной оспой, инфекцией простого герпеса, энтеровирусной инфекцией (вирусной пузырчаткой), везикулезным риккетсиозом, оспой

обезьян, паравакциной; с неинфекционными заболеваниями — многоформной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса—Джонсона, укусами насекомых, крапивницей, дисгидрозом.

Лечение включает комплекс мероприятий. Госпитализация осуществляется по клиническим показаниям (тяжелые и осложненные формы), возрастным показаниям (дети первых трех лет жизни, из групп риска) и социально-эпидемиологическим показаниям (дети из асоциальных семей, из закрытых коллективов). Больных госпитализируют в мельцеровские боксы. Пациентам назначают постельный режим на период тяжести состояния с последующим его расширением. Рекомендуют молочно-растительную диету, обогащенную витаминами и микроэлементами. Важным мероприятием по профилактике осложнений является тщательный уход за кожей. Высыпания на коже обрабатывают 1—2%-ными водными или спиртовыми растворами бриллиантовой зелени, метиленовой сини, генцианвиолета, и др. В периоде образования корочек применяют 5%-ную дерматологовую мазь, солкосерил, кольдкрем и др.

Этиотропная терапия включает сочетание вицидных препаратов (ацикловир, валтрекс, фамвир, инозин пранобекс) с интерферонами (виферон, генферон лайт, кипферон, реаферон-ЕС-липид, реаферон, интрон А, роферон А) или с индукторами интерферона (циклоферон, неовир, амиксин, анаферон). Схемы аналогичны таковым при лечении ветряной оспы. По показаниям используют иммуноглобулины (варитект, иммуновенин, интраглобин, интратект, пентаглобин и др.) и антибиотики (защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 3—4-го поколения, макролиды, карбапенемы).

Патогенетическая терапия включает назначение дезинтоксикации: при легких и среднетяжелых формах — обильного питья; при тяжелых и осложненных формах — внутривенных капельных инфузий глюкозосолевых растворов. Цитокиновые препараты (лейкинферон, ронколейкин) и иммуномодуляторы (тималин, тактивин, тимоген, иммунофан, полиоксидоний, ликолипид, имунорикс, деринат, нуклеинат натрия, ИРС-19, рибомунил, бронхомунал, иммуномакс и др.) назначают под контролем иммунограммы. Рекомендуют прием поливитаминов, витаминно-минеральных комплексов, препаратов метаболической терапии (рибоксин, кокарбоксилаза, цитохром С, элькар), пробиотиков. При болевом синдроме используют нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, напроксен и др.) и новокаиновые блокады, при выраженном болевом синдроме — ганглиоблокаторы (ганглерон). По показаниям назначают ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс, трасилол), антиагреганты (кавинтон, пентоксифиллин, циннаризин, актовегин), кислородотерапию, антигистаминные препараты. Используют физиотерапию (УФО, электрофорез с новокаином) и иглорефлексотерапию.

Симптоматическая терапия включает назначение по показаниям жаропонижающих препаратов и сердечных гликозидов.

Реабилитация. Диспансерное наблюдение включает осмотр педиатра и инфекциониста 1 раз в 3 месяца, по показаниям — консультации специалистов (невропатолога, иммунолога). Проводят лабораторное исследование маркеров ВВЗ методами ИФА и ПЦР, иммунограммы. Реабилитационная терапия заключается в назначении охранительного режима в течение 2 недель, виферона по поддерживающей схеме в течение 2-6 месяцев, индукторов интерферона (циклоферон, неовир, амиксин, анаферон) по пролонгированным схемам, поливитаминов, растительных адаптогенов,

иммуномодуляторов под контролем иммунограммы. Больным проводят ЛФК, массаж, физиотерапевтическое лечение, иглорефлексотерапию, санаторно-курортное лечение.

Профилактика. За рубежом изучается возможность вакцинопрофилактики опоясывающего герпеса у пожилых людей с использованием живых аттенуированных вакцин «Варилрикс» (Глаксо-СмитКляйн), «Варивакс» (Мерк, Шарп и Доум).

Изоляцию больного чаще проводят в домашних условиях, реже — в стационаре в мельцеровском боксе. Пациента изолируют на 5 дней с момента последних высыпаний. Заключительную дезинфекцию не проводят, после больного необходимы проветривание и влажная уборка. Контактных в возрасте до 3 лет жизни, не болевших ветряной оспой, изолируют на период с 11-й по 21-й день от момента контакта с больным.

ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) – инфекционное заболевание вирусной этиологии, характеризующееся многообразием клинических проявлений и протекающее в форме острого и хронического инфекционного мононуклеоза, злокачественных опухолей (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома и др.), аутоиммунных заболеваний, синдрома хронической усталости.

Этиология. Вирус открыт в 1964г. М.А. Epstein и Y.M. Barr. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) относится к группе γ -герпесвирусов (герпесвирус 4-го типа). Вирион содержит ДНК, имеет сферическую форму, его диаметр составляет 120-200 нм. С учетом способности ВЭБ трансформировать В-лимфоциты выделяют 2 штамма вируса – тип 1 (А) и тип 2 (В). Вирион содержит капсид и оболочку, образованную из материалов клетки хозяина. В процессе репликации вируса происходит последовательная экспрессия капсидного антигена (VCA), раннего антигена (EA) и ядерного антигена (EBNA), что используется при серологической диагностике стадии инфекционного процесса.

Основными клетками-мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты, которые имеют на мембране специфический CD21 – рецептор к этому вирусу. Инфицированные В-лимфоциты приобретают способность к неограниченной пролиферации («клеточное бессмертие», иммортализация) и синтезу гетерофильных антител (поликлональная активация). Кроме того, ВЭБ поражает эпителий ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, ЖКТ, эндотелий сосудов и иммунокомпетентные клетки – Т-лимфоциты (CD3), естественные киллерные клетки (CD16), нейтрофилы, макрофаги. Поражение клеток иммунной системы приводит к развитию ИДС. Вирус является индуктором аутоиммунных реакций.

ВЭБ обладает способностью к длительной персистенции в клетках-мишенях. В результате непродуктивной инфекции ВЭБ-инфицированные клетки трансформируются в злокачественные.

ВЭБ не устойчив во внешней среде, чувствительной к высокой температуре (более 60°C), стандартным дезинфектантам, сохраняется при замораживании и высушивании.

Эпидемиология. ЭБВИ относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям человека. Антитела к ВЭБ обнаруживают у 60% детей первых 2 лет жизни и у 80-90% взрослых. Источником являются больные манифестными и бессимптомными формами ЭБВИ. Установлено, что пациенты острой ЭБВИ выделяют вирус в течение 1-18 месяцев. Пути передачи - воздушно-капельный, контактно-бытовой, парентеральный,

половой, вертикальный. Воздушно-капельный путь является основным, однако из-за низкой летучести и нестойкости ВЭБ реализуется только при тесном контакте. При контактно-бытовом пути фактором передачи является слюна («болезнь поцелуев»). Заражению способствует скученность, несоблюдение правил личной гигиены, использование общей посуды, игрушек, предметов обихода и др. Возможна передача при переливании крови и ее препаратов, половых контактах и от матери плоду.

ЭБВИ распространена повсеместно. Острая форма характеризуется весенней и осенней сезонностью, эпидемическими подъемами один раз в 6-7 лет. Дети грудного возраста болеют редко, что связано с трансплацентарной передачей материнских антител. В развитых странах при соблюдении правил личной гигиены заражение ВЭБ чаще происходит после совершеннолетия. Так, в США 50% студентов не инфицировано ВЭБ, что приводит к вспышкам острой ЭБВИ у данного контингента («студенческая болезнь»). В развивающихся странах, при низкой санитарной культуре населения большинство детей инфицируются к 3 годам, а практически все население – к периоду совершеннолетия. В нашей стране острая ЭБВИ чаще регистрируется в возрастной группе от 1 до 5 лет жизни (45%).

Патогенез. Входными воротами для ВЭБ служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Выделяют несколько этапов патогенеза заболевания.

1. Инвазия ВЭБ через эпителиоциты лимфоидной ткани. Проникая через эпителиоциты, вирус попадает в лимфоидную ткань и инфицирует В-лимфоциты.

2. Поражение В-лимфоцитов. Вирус связывается с CD21-рецептором В-лимфоцитов, проникает внутрь клетки и интегрирует свою ДНК в ее геном. В-клетки начинают бурно размножаться, снижается их гибель посредством апоптоза. Развивается поликлональная активация В-лимфоцитов, которая сопровождается выработкой гетерофильных антител к эритроцитам барана, лошади, быка, аминопенициллинам и др.

3. Дессеминация ВЭБ. Вирусемия не играет ведущей роли в процессе дессеминации возбудителя. Распространение ВЭБ происходит гематогенным и лимфогенным путями с участием инфицированных В-клеток. В первую очередь вирус поражает лимфоидные органы (небные и глоточные миндалины, лимфоузлы, печень, селезенку), в которых развивается ретикулярная гиперплазия и инфильтрация мононуклеарами – доброкачественный лимфоретикулез. В тяжелых случаях в лимфоидной ткани образуются очаги некроза и дистрофии.

4. Развитие иммунного ответа, формирование вторичного ИДС и аутоиммунных реакций. К первой линии защиты организма от ВЭБ относится система интерферона, макрофаги и естественные киллерные клетки (CD16). Следующим этапом является иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам. Формируется клон сенсibilизированных цитотоксических CD8-клеток, осуществляющих лизис ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов. Одновременно с иммунным ответом происходит формирование вторичного ИДС и индукция аутоиммунных процессов. Внеклеточный вирус связывается специфическими анти-ВЭБ-антителами с образованием иммунных комплексов, которые длительно циркулируют в крови и вызывают развитие аутоиммунных реакций. Возникают нарушения со стороны факторов врожденной резистентности – снижаются выработка интерферона, функциональная активность нейтрофилов, макрофагов и естественных киллерных клеток, происходят изменения в цитокиновом статусе. Нарушение иммунного ответа по гуморальному типу связано с

поликлональной активацией В-лимфоцитов, в результате чего уменьшается выработка специфических антител, не происходит переключения синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG, снижается образование секреторного IgA. ВЭБ угнетает иммунный ответ по клеточному типу – индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов (CD95), Т-хелперов (CD4), клеток памяти (CD45RO), нарушает функцию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8).

5. Развитие бактериальных осложнений. Следствием ИДС является активация условно-патогенной микрофлоры. Наиболее ярким проявлением служит тонзиллит, который представляет собой результат вирусно-бактериальной ассоциации.

6. Исход. В зависимости от состояния иммунной системы, генетической предрасположенности, влияния различных внешних факторов (стресс, сопутствующие инфекции, операции, экологическое неблагополучие и др.) возможны следующие исходы заболеваний – латентная инфекция, хроническая ЭБВИ, ИДС, онкологические заболевания (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфогранулематоз, лейкоплакия языка и слизистой ротовой полости, рак желудка, кишечника, слюнных желез, матки), аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, лимфоидный интерстициональный пневмонит, хронический гепатит, увеит и др.), синдром хронической усталости.

Классификация. Общепринятой классификации заболевания нет, поэтому в практической работе рекомендуем использовать разработанную на кафедре детских инфекционных болезней РостГМУ классификацию ЭБВИ.

Таблица 3.

Классификация Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей

Период возникновения	Форма	Тяжесть	Течение	Фаза	Осложнения
Врожденная Приобретенная	Типичная (инфекционный мононуклеоз), Атипичная (стертая, бессимптомная, висцеральная)	Легкая Среднетяжелая Тяжелая	Острое Затяжное Хроническое	Активная Неактивная	Гепатит, разрыв селезенки, синдром Рея, почечная и печеночная недостаточность, серозный менингит, энцефалит, полирадикулоневропатия, миокардит, интерстициальная пневмония, гемолитическая анемия, тромбоцитопения

					я и др.
--	--	--	--	--	---------

Примеры оформления диагноза:

1. Основное: приобретенная ЭБВИ, типичная тяжелая форма (инфекционный мононуклеоз), острое течение, активная фаза.

Осложнения: острый гепатит.

2. Основное: приобретенная ЭБВИ, висцеральная форма (менингоэнцефалит, гепатит, нефрит), тяжелое хроническое течение, активная фаза.

Осложнения: ОГМ, острая печеночно-почечная недостаточность.

Сопутствующее: респираторный хламидиоз (ринофарингит, бронхит, пневмония).

Клиническая картина

Острая ЭБВИ протекает в форме острого инфекционного мононуклеоза, который впервые описан Н.Ф. Филатовым (1885) и Е. Пфейфером (1889). Инкубационный период составляет от 4 до 7 недель. Клиника острой ЭБВИ представлена острым мононуклеозоподобным синдромом. По нашим данным (Симованьян Э.Н., Бовтало Л.Ф., 2004), синдромальная модель острого инфекционного мононуклеоза вызванного ВЭБ, включает следующие симптомы (%):

1. Острое начало заболевания – 80.

2. Лихорадка – 93,9-100.

3. Генерализованная лимфаденопатия – 100.

4. Острый тонзиллит – 80-99,5.

5. Аденоит – 87,9.

6. Гепатомегалия – 85,5-98,1.

7. Спленомегалия – 59,2 – 93,5.

8. Экзантема – 3-18.

9. Гематологические изменения (лейкоцитоз, лимфоцитоз, монгоцитоз, атипичные мононуклеары) – 86-100.

У 80% пациентов заболевание начинается остро с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации, системного увеличения лимфоузлов, боли в горле при глотании, затрудненного носового дыхания. У 20% детей отмечается постепенное начало в течение нескольких дней они жалуются на недомогание, слабость, вялость, снижение аппетита. Температура тела субфебрильная или нормальная.

Температура тела постепенно увеличивается и ко 2-4 дням болезни достигает 38-40°C. Лихорадка сохраняется до двух-трех и более недель.

Генерализованная лимфаденопатия появляется с первых дней болезни. Наблюдается системное поражение 5-6 групп лимфоузлов, однако преимущественно увеличены

передне- и заднешейные группы. Лимфатические узлы достигают 1-5 см в диаметре, слегка болезненны при пальпации, не спаянны между собой и окружающими тканями, располагаются в виде «цепочки», «пакета», хорошо видны спереди при повороте головы и сзади («фестончатая шея»). Возможная умеренная отечность подкожной клетчатки вокруг лимфоузлов. У части пациентов увеличены бронхиальные и мезентериальные лимфатические узлы. Генерализованная лимфаденопатия сохраняется в течение трех-шести и более недель. Тонзиллит относится к ранним симптомам заболевания. При фарингоскопии выявляют гиперемию слизистой ротоглотки, гиперплазию лимфоидных фолликулов, у половины больных – неспецифическую энантему и петехии на слизистой неба. Миндалины увеличены до 2-3 степени, лакунарный рисунок подчеркнут за счет инфильтрации ткани или, наоборот, сглажен из-за лимфостаза. Ко 2-4 дням болезни появляются налеты желтовато-белого или грязно-серого цвета в виде островков или полосок. Они исходят из лакун, имеют шероховатую поверхность (напоминают кружево), легко снимаются без кровоточивости, растираются, не тонут в воде. У части детей налеты распространяются за пределы миндалин, плотные, с трудом снимаются, не растираются и тонут в воде (ложно-пленчатый тонзиллит), что диктует необходимость дифференциального диагноза с дифтерией ротоглотки. У некоторых пациентов тонзиллит имеет катаральный или некротический характер. Налеты исчезают как правило, через 5-10 дней.

Аденоит проявляется заложенностью носа, затруднением носового дыхания при отсутствии выделений из носа, храпящим дыханием, особенно во сне. Лицо больного приобретает «аденоидный» вид (одутловатость лица, пастозность век, переносицы, дыхание через открытый рот, сухость губ). При ринофарингоскопии определяют увеличение и налеты на глоточной миндалине, отек нижней носовой раковины и слизистой носоглотки. Симптомы аденоида сохраняются обычно в течение 5-10 дней.

Гепатомегалия может быть обнаружена с первых дней болезни, однако максимального развития достигает к 4-10-му дням. Край печени острый или закруглен, плотно-эластической консистенции, иногда умеренно болезненный. Сокращение размеров печени происходит через 1-6 месяцев. У 5-18% пациентов в качестве осложнений развивается гепатит, патоморфологическим субстратом которого являются образования желчных тромбов, отложения билирубина в гепатоцитах, отек, дистрофия и некроз клеток печени. Отмечаются потемнение мочи, желтушность кожи и слизистых оболочек, увеличение содержания билирубина за счет прямой фракции, активности трансаминаз и тимоловой пробы. У 20-50% больных при отсутствии желтухи и гипербилирубинемии регистрируется изолированное повышение активности трансаминаз.

Спленомегалия относится к поздним симптомам. Максимальной степени выраженности увеличение селезенки достигает к 4-10 дням. Исчезает, как правило в течение 1-3 недель.

У части больных на 3-14 день болезни появляется полиморфная экзантема без четкой локализации. Элементы имеют пятнисто-папулезный, розеолезный, мелкоточечный или петехиальный характер, возможен зуд кожи. Экзантема сохраняется в течение 4-10 дней, иногда оставляет пигментацию. У детей, получавших ампициллин или амоксициллин, сыпь появляется чаще (90–100%), более интенсивная и яркая. Она связана с образованием гетерофильных антител к антибиотикам, поэтому при повторном назначении этих препаратов через 1-17 месяцев высыпания не возникают.

Гематологические изменения включают лейкоцитоз, нейтропению с палочкоядерным сдвигом влево, увеличение числа одноядерных клеток (лимфоцитов, моноцитов, атипичных мононуклеаров), повышение СОЭ. Атипичные мононуклеары обнаруживают у 85% пациентов. Это одноядерные клетки с широкой цитоплазмой (широкоплазменные лимфоциты, лимфоциты). Их считают трансформированными Т-лимфоцитами, однако окончательное происхождение этих клеток не установлено. Количество атипичных мононуклеаров достигает 10—50%. Они появляются к концу первой недели заболевания и сохраняются в течение одной-трех недель, иногда до трех-шести месяцев. Атипичные мононуклеары могут встречаться в небольшом количестве при других инфекционных заболеваниях— ЦМВИ, инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа, краснухе, кори, вирусных гепатитах, аденовирусной инфекции, токсоплазмозе и др.

У детей первых трех лет жизни заболевание протекает с менее отчетливой клинической симптоматикой, чем в старшем возрасте. Наблюдается уменьшение продолжительности лихорадки, тонзиллита (часто имеет катаральный характер), лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, быстрое исчезновение атипичных мононуклеаров из крови. С другой стороны, чаще встречаются аденоидит, экзантема, могут быть катаральные симптомы и диарея.

Описана врожденная форма ЭБВИ, которая связана с вертикальной трансмиссией ВЭБ в ante- и интранатальном периодах. Клиника может напоминать врожденную ЦМВИ.

Хроническая ЭБВИ. Исходами острой ЭБВИ являются латентная инфекция и хроническая ЭБВИ, которая развивается у 20% лиц после острой фазы инфекционного процесса. У взрослых пациентов клиника хронической ЭБВИ характеризуется наличием длительных симптомов интоксикации, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, тонзиллита, аденоидита, у части больных — интерстициальной пневмонии, увеита, гепатита, патологии ЦНС.

По данным (Симованьян Э.Н, Сарычев А.М., 2004), синдромальная модель хронической ЭБВИ у всех детей включает лимфопролиферативный (генерализованная лимфаденопатия, хронический тонзиллит, аденоидит, гепато- и спленомегалия), инфекционно-воспалительный (повторные острые респираторные инфекции) и интоксикационный синдромы, которые у 75% больных сочетаются с астеновегетативным синдромом, у 62,5% — с кардиальным синдромом, у 36,3% пациентов — с артралгическим синдромом. Хроническая ЭБВИ характеризуется длительным волнообразным течением, периодами реактивации и ремиссии, в связи с чем по клинико-лабораторным данным можно выделить стадии типичной реактивации, атипичной реактивации и неполной ремиссии. ВЭБ-ассоциированные опухоли. Лимфома Беркитта чаще встречается у детей в возрасте от 3 до 7 лет, проживающих в Центральной Африке. Заболевание характеризуется острым началом, повышением температуры тела, появлением в области верхней челюсти опухолевого узла, который быстро увеличивается в размере, инфильтрирует мягкие ткани, разрушает костную ткань и метастазирует в кости.

Назофарингеальная карцинома регистрируется преимущественно в южных провинциях Китая. Больного беспокоят затруднение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое из носа. При риноскопии на слизистой обнаруживают бугристую опухоль,

которая характеризуется быстрым ростом, разрушает костную ткань и метастазирует в подчелюстные лимфоузлы.

Синдром хронической усталости. Этиологическими агентами, помимо ВЭБ, являются вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типов, предрасполагающими факторами — дисфункция лимбических структур головного мозга, ИДС, хронический стресс, неблагоприятное влияние факторов окружающей среды. Клиника включает длительное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, катаральные симптомы, генерализованную лимфаденопатию, психические расстройства (подавленность, тревожность, депрессию, нарушение сна), потливость по ночам, выраженную слабость, утомляемость, утреннюю разбитость, из-за которых пациенты теряют трудоспособность. Диагностика. Диагностика ЭБВИ основана на учете групп риска, ведущих клинических синдромов и данных лабораторного обследования.

1. Вирусологический метод основан на выделении ВЭБ из слюны, мазков из ротоглотки, крови и ликвора. Метод достаточно трудоемкий, результаты получают через 2—3 недели, поэтому в настоящее время используется редко.

2. Полимеразная цепная реакция позволяет определять ДНК вируса в слюне, мазках из ротоглотки, крови и спинномозговой жидкости. Чувствительность ПЦР при ЭБВИ ниже (70%), чем при других герпесвирусных инфекциях (95-100%), поскольку в крови и других биологических жидкостях ВЭБ появляется только при разрушении инфицированных В-лимфоцитов в результате развития иммунного ответа. Метод ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) позволяет определить титр вируса в биологических жидкостях, клетках, биоптатах.

3. Серологические методы включают реакции гетероагглютинации и иммуноферментный анализ (ИФА).

- Реакции гетерогемагглютинации (Пауля—Буннеля, Ловрика, Гофф—Бауэра, Ли—Давидсона и др.) основаны на определении гетерофильных антител к эритроцитам барана, лошади, быка, которые появляются в результате поликлональной активации В-лимфоцитов и сохраняются в течение 3—12 месяцев. Недостатком метода является низкая чувствительность (50% у детей, 70—80% у взрослых). Кроме того, гетерофильные антитела могут быть обнаружены при других инфекционных заболеваниях — ЦМВИ, ОРВИ, вирусных гепатитах, иерсиниозе, токсоплазмозе и др. При хронической ЭБВИ и ВЭБ-ассоциированных опухолях гетерофильные антитела отсутствуют.

- Иммуноферментный анализ (ИФА) позволяет отдельно определять антитела класса IgM к капсидному антигену (VCA), IgG к раннему антигену (EA) и IgG к ядерному антигену (EBNA), которые появляются в различные сроки, что позволяет диагностировать стадии заболевания (табл. 7.4). Серологическими маркерами активной фазы ЭБВИ являются антитела класса IgM к VCA и антитела класса IgG к EA, маркерами неактивной фазы — антитела класса IgG к EBNA.

Таблица 4.

Серологические маркеры Эпштейна—Барр вирусной инфекции

Период заболевания	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA-IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	—	—	—

Очень ранняя первичная инфекция	+	—	—
Ранняя первичная инфекция	+	+	—
Поздняя первичная инфекция	±	+	± (ОП < 0,5)*
Атипичная первичная инфекция	+	—	+ (ОПСО,5)
Ранняя паст-инфекция	—	+	+
Поздняя паст-инфекция	—	—	+
Хроническая инфекция	+	+	—
Реактивация	+	+	+ (ОП > 0,5)
Атипичная реактивация	+	—	+

* ОП — оптическая плотность.

При иммунологическом обследовании у больных ЭБВИ выявляют показатели, характеризующие напряженность иммунного ответа и иммунную дисфункцию. Об активации иммунной системы свидетельствуют повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), естественных киллерных клеток (CD16), содержания IgA, IgM, IgG, о развитии вторичного ИДС — снижение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, выработки антител в ответ на антигенную стимуляцию, уменьшение функциональной активности нейтрофилов, макрофагов, выработки интерферона, повышение ЦИК.

Дифференциальная диагностика. Ведущий синдром — «острый мононуклеозоподобный синдром», включающий лихорадку, гепатомегалию, спленомегалию, генерализованную лимфаденопатию.

Перечень заболеваний, сопровождающихся мононуклеозоподобным синдромом:

I. Инфекционные заболевания:

1. Инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ
2. Инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВ, вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом герпеса человека 6-го типа
3. ВИЧ-инфекция
4. Острый приобретенный токсоплазмоз
5. Хламидиоз
6. Аденовирусная инфекция
7. Энтеровирусная инфекция
8. Листериоз, ангинозно-септическая форма
9. Туляремия, ангинозно-бубонная форма
10. Псевдотуберкулез
11. Бруцеллез

II. Неинфекционные заболевания

1. Лимфогранулематоз
2. Острый лимфобластный лейкоз

Опорные диагностические признаки инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ:

- Острое или постепенное начало заболевания.
- Появление развернутой клинической картины заболевания к концу 1-й недели заболевания.
- Сохранение лихорадки и интоксикации в течение 1—4 недель.

- Сочетание ангины с системным увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки, аденоидитом.
- Возможное появление сыпи на 3-5-й день.
- Редкость полиорганных поражений.
 - Характерные гематологические сдвиги: лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, появление атипичных мононуклеаров.
- Обнаружение антител к ВЭБ, ДНК вируса методом ПЦР.

Приобретенная форма ЦМВИ характеризуется лихорадкой, тонзиллитом, системным увеличением лимфатических узлов, увеличением печени, селезенки, гематологическими сдвигами. Клинически это заболевание практически невозможно отличить от инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ. Однако у больных ЦМВИ может быть увеличение слюнных желез, чаще встречается сыпь, которая нередко носит геморрагический характер. Постановка окончательного диагноза возможна только на основании результатов (ПЦР) и серологического исследований (ИФА).

Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа, у 80% пациентов протекает в виде микст-инфекции — ВЭБ + ВГЧ-6 или ЦМВ + ВГЧ-6, реже — как моноинфекция (20%). Клиника инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ и ВГЧ-6, во многом схожа. Однако при инфекции, вызванной ВГЧ-6, отмечается более частое развитие гепатита, тромбоваскулита и экзантемы. Окончательный диагноз устанавливают при обследовании методами ИФА и ПЦР.

Острая ВИЧ-инфекция характеризуется лихорадкой, системным увеличением лимфатических узлов, гепатомегалией, спленомегалией. При ВИЧ-инфекции у большинства больных отмечается удлинение периода лихорадки до 3-4 недель, сохранение генерализованной лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии в течение нескольких лет, имеется указание в анамнезе на парентеральные вмешательства (внутривенное введение наркотиков, переливание крови), наличие ВИЧ-инфекции у матери (для детей первых лет жизни), у половых партнеров. Окончательная постановка диагноза осуществляется после проведения ИФА и молекулярно-генетических исследований (ПЦР).

Аденовирусная инфекция сопровождается умеренным увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки. Для аденовирусной инфекции, кроме тонзиллита, характерно наличие ринита, фарингита, конъюнктивита, проявления которых выступают на первый план. При аденовирусной инфекции может быть диарея, но всегда отсутствует экзантема. В анализе крови регистрируются лейкопения, лимфоцитоз, отсутствуют атипичные мононуклеары.

Ангинозно-септическая форма листериоза характеризуется наличием лихорадки, тонзиллита, гепатомегалии, спленомегалии, генерализованным увеличением лимфатических узлов. Листериоз отличается более тяжелым течением, выраженной интоксикацией, гектической лихорадкой с ознобами, потами, частым развитием вторичных септических очагов (эндокардит, менингит, пневмония, пустулезная сыпь и др.). Для подтверждения диагноза наиболее достоверным является выделение возбудителя из крови, ликвора, смывов из носоглотки, нарастание титра специфических антител.

Ангинозно-бубонная форма туляремии протекает с воспалением небных миндалин, сопровождается высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки. Отмечается одностороннее некротическое

поражение миндалин, преимущественное увеличение регионарных лимфатических узлов, где формируется бубон, который медленно подвергается обратному развитию (происходит склерозирование или образование свища). В диагностике помогают данные эпидемиологического анамнеза (контакт с грызунами, употребление контаминированной воды или пищи). Окончательный диагноз устанавливают после проведения серологического обследования.

Для *псевдотуберкулеза* характерны длительные лихорадка и интоксикация, увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов. Однако для псевдотуберкулеза наличие ангины не является обязательным признаком, периферические лимфатические узлы увеличиваются незначительно, но характерно увеличение мезентеральных лимфоузлов. Часто (у 70-80% больных) регистрируется мелкоочечная сыпь, появляющаяся на 2—4-й день болезни, которая может иметь излюбленную локализацию (в области кистей, стоп, головы). Для псевдотуберкулеза характерны полиорганные поражения: миалгии, артриты или артралгии, менингит, миокардит и др. Для дифференциального диагноза имеют значение эпидемиологические данные — употребление в пищу термически не обработанных овощей. Специфическая диагностика включает бактериологическое и серологическое обследование.

Бруцеллез протекает с генерализованной лимфаденопатией, лихорадкой, гепато- и спленомегалией. Для бруцеллеза не характерна, ангина. Лимфатические узлы обычно мелкие (0,5-1,0 см в диаметре). При хроническом течении бруцеллеза обязательным (у 90% больных) является поражение опорно-двигательного аппарата (артриты, периартриты, бурситы, сакроилеиты, миозиты, фиброзиты), страдает периферическая нервная система (невропатии, пол и невропатии, радикулиты), центральная нервная система (неврозы, энцефалиты, миелопатии). Для постановки диагноза бруцеллеза имеют значение эпидемиологические данные (контакт с животными) и результаты серологического обследования.

Для лимфогранулематоза характерно системное увеличение лимфатических узлов, лихорадка, может быть увеличение печени и селезенки. Отличительными особенностями лимфогранулематоза являются склонность лимфатических узлов образовывать конгломераты, появление лихорадки у большинства больных через несколько недель или месяцев после увеличения лимфатических узлов, наличие ночных потов, исхудание больных, отсутствие ангины. Решающим при проведении дифференциального диагноза является гистологическое исследование увеличенных лимфатических узлов.

Острый лимфобластный лейкоз сопровождается увеличением лимфатических узлов, селезенки. В разгар заболевания возможно появление ангины. От инфекционного мононуклеоза это заболевание отличает наличие интенсивных болей в костях, субфебрильной лихорадки, быстрое прогрессирование процесса. Для уточнения диагноза необходимо исследование крови, костного мозга, консультация гематолога.

Лечение. В госпитализации нуждаются дети раннего возраста из групп риска, пациенты с тяжелыми и осложненными формами заболевания. Постельный режим назначается на острый период, особенно при спленомегалии из-за угрозы разрыва селезенки. В остром периоде рекомендуют механически, термически и химически щадящую пищу с исключением облигатных аллергенов, жареных и острых блюд, экстрактивных веществ. При гепатите показана диета № 5. Особое внимание уделяют уходу за слизистой ротовой полости и кожей.

Этиотропная терапия включает назначение нескольких групп препаратов, которые применяют с учетом клинической формы заболевания. 1. Вироцидные препараты. Изопринозин (инозин пранобекс) подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов и обладает свойствами иммуномодулятора. При легких и среднетяжелых формах острой

ЭБВИ препарат назначают в дозе 50—100 мг/кг в 4 приема 5—8 дней, при тяжелых и осложненных формах — в дозе 100 мг/кг в 4 приема курсом до 15 дней. При хронической ЭБВИ изопринозин принимают в дозе 50—100 мг/кг в 4 приема в течение 7—10 дней, затем проводят еще 2 курса по 7—10 дней с интервалом 10 дней. Арбидол для лечения острого ВЭБ-моноклеоза применяют в течение 7 дней, затем при необходимости разовую дозу принимают 2 раза в неделю в течение 4 недель. Аномальные нуклеозиды (валацикловир, фамцикловир, ацикловир) подавляют репликацию вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, в меньшей степени — ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ. Валацикловир (валтрекс) детям старше 12 лет назначают в дозе 1000 мг в 3 приема внутрь в течение 5—10 дней, фамцикловир — подросткам старше 17 лет и взрослым по 500 мг 3 раза в день внутрь в течение 7—10 дней. Ацикловир назначают детям до 2 лет по 200 мг 4 раза в день, от 2 до 6 лет — по 400 мг 4 раза в день, старше 6 лет — по 800 мг 4 раза в день, подросткам и взрослым — по 800 мг 5 раз в день внутрь в течение 7—10 дней. При тяжелых и осложненных формах ацикловир вводят внутривенно капельно новорожденным по 10 мг/кг, детям в возрасте от 3 месяцев до 12 лет — по 250—500 мг/м², детям старше 12 лет — по 5—10 мг/кг 3 раза в день в течение 7—10 дней с последующим переходом на прием внутрь.

2. Интерфероны. В качестве стартовой виферонотерапии при острой и хронической ЭБВИ детям до 1 года назначают виферон-1, от 1 до 7 лет — виферон-2, от 7 до 14 лет — виферон-3, старше 14 лет — виферон-4 по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию. При острой ЭБВИ препарат назначают по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю — 2 недели, затем по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю — 2 недели, затем по 1 свече на ночь 2 раза в неделю — 2 недели, затем по 1 свече на ночь 1 раз в неделю — 2 недели. Поддерживающая терапия при хронической ЭБВИ заключается в назначении виферона по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 3—12 месяцев под контролем клинико-лабораторных показателей. Разовая доза генферона лайт в форме ректальных свечей у детей младше 7 лет составляет 125 тыс. МЕ, старше 7 лет — 250 тыс. МЕ. Стартовая терапия — по 1 свече 2 раза в день 10 дней, поддерживающее лечение — по 1 свече на ночь через день в течение 1—3 месяцев. Реаферон-ЕС-липид детям 2—3 лет назначают при тяжелой форме острой и хронической ЭБВИ по 250 тыс. ЕД, старше 3 лет — по 500 тыс. ЕД 2 раза в день внутрь в течение 10-20 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию вифероном или генфероном лайт. Интерфероны для внутримышечного введения (реаферон,

реальдирон, роферон А, интрон А) детям старше 2 лет жизни назначают при тяжелых и осложненных формах острой и хронической ЭБВИ в дозе 0,5—2 млн МЕ 1 раз в день в течение 10—14 дней. В дальнейшем с учетом клинико-лабораторных показателей больного переводят на поддерживающую терапию с использованием виферона, генферона лайт или внутримышечного введения интерферонов по 500 тыс. — 2 млн ЕД внутримышечно 3 раза в неделю в течение 3—6 месяцев под контролем клинико-лабораторных показателей.

3. Индукторы интерферона (неовир, циклоферон, амиксин, кагоцел, анаферон) в качестве стартовой терапии назначают при легких и среднетяжелых формах острой и хронической ЭБВИ, в качестве поддерживающей терапии — после курса вирусцидных препаратов и интерферонов. Применяют пролонгированные схемы назначения препаратов.

4. Иммуноглобулины для внутривенного введения (иммуновенин, пентаглобин, интраглобин, интратект, октагам, сандоглобулин и др.) назначают при тяжелых и осложненных формах острой и хронической ЭБВИ.

5. Антибиотики применяют при наличии гнойных наложений на миндалинах и бактериальных осложнениях. Препаратами выбора являются цефалоспорины (цефазолин, цефалексин, цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим и др.) и современные макролиды (азитромицин, рокситромицин, спирамицин, кларитромицин, джозамицин). Использование аминопенициллинов противопоказано!

Патогенетическая терапия включает назначение иммуномодуляторов (тималин, тактивин, тимоген, имунофан, полиоксидоний, ликолипид, имунорикс, деринат, нуклеинат натрия, ИРС-19, рибомунил, бронхомунал, иммуномакс и др.) и цитокиновых препаратов (лейкинферон, ронколей-кин и др.) под контролем иммунограммы. Проводится дезинтоксикационная терапия: при легкой и среднетяжелой формах назначают обильное питье, при тяжелой и осложненной формах — внутривенные капельные инфузии глюкозо-солевых растворов. Глюкокортикоиды в дозе 2—3 мг/кг по преднизолону в течение 2—7 дней применяют только при тяжелой форме заболевания, обструкции верхних дыхательных путей, гематологических и неврологических осложнениях, обильных высыпаниях. Назначают поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии (рибоксин, кокарбоксилаза, цитохром, элькар и др.), пробиотики (бифидум, линекс, бифидум-бактерин-форте и др.), энтеросорбенты (смекта, фильтрум, полифепан, энтеросгель и др.). По показаниям используют антигистаминные препараты, ингибиторы протеаз (контрикал, трасилол, гордокс), вазоактивные препараты (кавинтон, актовегин, циннаризин, пентоксифиллин и др.), гепатопротекторы, кислородотерапию. Лечение отдельных нозологических форм (гепатит, энцефалит и др.) проводят по общим принципам.

Симптоматическая терапия включает назначение сосудосуживающих капель в нос (називин, адрианол, нафтизин, галазолин и др.), орошение ротоглотки растворами антисептиков (фурацилин, 2%-ный раствор соды), настоями лекарственных растений (ромашка, шалфей, зверобой и др.), использование местных антисептиков (гексорал, стопангин, биопарокс, стрепсилс, йокс, лизобакт и др.) и бактериальных лизатов (имудон). По показаниям используют жаропонижающие препараты и сердечные гликозиды.

Реабилитация. Диспансеризация проводится участковым врачом и инфекционистом. Продолжительность диспансерного наблюдения при острой ЭБВИ

составляет 6 месяцев, при хронической ЭБВИ — до 6 месяцев после исчезновения клинико-лабораторных показателей активности инфекционного процесса. Кратность осмотров 1 раз в месяц. По показаниям назначают консультации специалистов (гематолога, ЛОР-врача, иммунолога, онколога и др.). Лабораторно-инструментальное обследование включает общий анализ крови при острой ЭБВИ в течение первого месяца 1 раз в 10 дней, далее 1 раз в 3 месяца; при хронической ЭБВИ — 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, затем 1 раз в 3 месяца. Маркеры ЭБВИ методами ИФА и ПЦР исследуют 1 раз в 3 месяца, иммунный статус — 1 раз в 3—6 месяцев. По показаниям назначают биохимическое исследование крови (билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, общий белок, белковые фракции, сиаловые кислоты, С-реактивный белок и др.) и инструментальные методы обследования — УЗИ органов брюшной полости, нейросонографию, доплерометрию, ЭЭГ, РЭГ, РКТ, МРТ и др.

Реабилитационная терапия включает лечебный режим — при острой ЭБВИ ограничение физической нагрузки в течение 2 месяцев, освобождение от занятий физической культуры на 3—6 месяцев. При хронической ЭБВИ режим подбирается индивидуально. При всех формах противопоказано длительное пребывание на солнце. При гепатите рекомендуют ограничение жареных и острых блюд, экстрактивных веществ на 3-6 месяцев. Проводят лечение препаратами интерферона и индукторами интерферона по схемам поддерживающей терапии. При наличии клиниколабораторных показателей активности ЭБВИ назначают противовирусные препараты (инозин пранобекс, аномальные нуклеозиды). Под контролем иммунограммы проводят иммунокорректирующую терапию, назначают курсы поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, энтеросорбенты, пробиотики, растительные адаптогены, препараты метаболической терапии, по показаниям — гепатопротекторы.

Профилактика. Специфическая профилактика ЭБВИ не разработана. Неспецифическая профилактика проводится с учетом путей передачи ВЭБ. Для предупреждения передачи вируса воздушно-капельным и контактно-бытовым путями проводят изоляцию больного острой ЭБВИ на 3-4 недели, клинико-лабораторное обследование реконвалесцентов острой и хронической ЭБВИ, наблюдение за контактными и их обследование по показаниям. Для предупреждения передачи ВЭБ парентеральным путем необходимы обследование доноров, сокращение показаний к гемотрансфузиям, половым путем — обследование полового партнера и его лечение при обнаружении клинико-лабораторных показателей активности инфекционного процесса, использование презервативов. Профилактике вертикальной трансмиссии вируса способствуют своевременная диагностика ЭБВИ у женщин фертильного возраста и беременных, лечение вифероном при наличии клинико-лабораторных показателей активности ЭБВИ во время беременности.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция — заболевание вирусной этиологии, которое характеризуется образованием в пораженных органах гигантских клеток и лимфогистиоцитарных инфильтратов, латентным течением у лиц с нормальной иммунной системой и клинической манифестацией на фоне ИДС, преимущественно у детей раннего возраста.

Этиология. ЦМВ относится к β -герпесвирусам (герпесвирус 5-го типа). ДНК-содержащий вирион имеет сферическую форму, его диаметр составляет 150-300 нм. Известны три штамма ЦМВ: AD169, Davies и Kerr.

ЦМВ тропен к эпителиальным клеткам (особенно к эпителию слюнных желез и почечных канальцев), эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоцитам, макрофагам и нейтрофилам), мегакариоцитам, фибробластам, нейроглии, нейронам и др. Репликация ЦМВ нарушает синтетические процессы и энергетический обмен в инфицированных клетках, в результате чего они превращаются в цитомегалические клетки (ЦМК). Это гигантские клетки (25-40 мкм) с увеличенным ядром, смещенным к базальной поверхности («совиный глаз»).

В процессе репликации вируса сначала происходит экспрессия предранних антигенов (IEA), затем поздних антигенов, что используется для серологической диагностики стадий заболевания. ЦМВ может длительно сохраняться в клетках с последующей реактивацией в условиях ИДС. ЦМВ занимает второе место после ВИЧ по иммунодепрессивной активности. При ЦМВИ развивается глубокий Т-клеточный иммунодефицит, поликлональная активация В-клеток, нарушаются функциональная активность макрофагов, естественных киллерных клеток, выработка интерферона, цитокиновый статус.

Вирус неустойчив во внешней среде, чувствителен к высокой температуре (при 56°C погибает в течение 10-20 мин), замораживанию, высушиванию, действию стандартных дезинфектантов и органических растворителей.

Эпидемиология. ЦМВИ характеризуется повсеместным распространением, отсутствием сезонности и эпидемических вспышек. В экономически развитых странах ЦМВ инфицировано 0,5-2% новорожденных, 10-30% детей в возрасте одного года, 40% лиц в возрасте 35 лет и практически все население в возрасте старше 50 лет (95%). В странах с низким уровнем социально-экономического развития и санитарно-гигиенической культуры населения заражение ЦМВ происходит в основном в раннем детском возрасте. Большое количество лиц, выделяющих вирус в окружающую среду, множество путей передачи, отсутствие вакцинопрофилактики, неблагоприятные последствия послужили основанием для включения ЦМВИ Европейским бюро ВОЗ в группу заболеваний, определяющих будущее инфекционной патологии в XXI в.

Источниками являются больной и вирусоноситель. Примерно 10% людей, преимущественно дети раннего возраста, выделяют ЦМВ в окружающую среду. Вирус обнаруживается в крови, моче, слюне, слезной жидкости, слизи носоглотки, ликворе, сперме, цервикальном и вагинальном секретах, грудном молоке, кале. Пути передачи ЦМВ — воздушно-капельный, фекально-оральный, контактный, парентеральный, половой, вертикальный. Заражение может произойти только при тесном контакте с источником инфекции, которым для ребенка чаще всего является мать.

Первый эпидемический подъем ЦМВИ приходится на ранний детский возраст. Вертикальная трансмиссия чаще реализуется в антенатальном периоде (95%), реже — интранатально (5%). ЦМВИ является наиболее частой антенатальной инфекцией и диагностируется у 0,5-2% новорожденных. При первичной ЦМВИ, которую во время беременности переносят 2% женщин, риск вертикальной трансмиссии составляет 30-50%, у 10% детей имеет место симптоматика врожденной ЦМВИ, а еще у 10-15% возникают отдаленные последствия антенатального инфицирования. При реактивации

ЦМВИ во время беременности (20% женщин) частота вертикальной передачи вируса значительно ниже (0,2-2%), заболевание у детей протекает в основном в латентной форме, а отдаленные последствия практически не регистрируются. В течение первых месяцев жизни ЦМВ заражаются 5-30% детей. Примерно 20% серопозитивных кормящих матерей выделяют ЦМВ с грудным молоком, слюной, мочой, калом и являются источником заражения детей. После начала посещения детского дошкольного учреждения источником заражения ребенка служат дети-вирусовыделители.

Второй эпидемический подъем приходится на подростковый возраст, что связано с передачей вируса контактным («болезнь поцелуев») и половым путями.

Патогенез. Входными воротами для ЦМВ служат слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта, половых органов, конъюнктивы глаз, поврежденная кожа.

Патогенез ЦМВИ включает несколько этапов.

1. Внедрение возбудителя. В месте входных ворот вируса патологические изменения отсутствуют.

2. Вирусемия. Попадая в кровь, вирус инфицирует лейкоциты (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы) и размножается в них. В зависимости от состояния иммунной системы возможны гематогенная диссеминация вируса, либо его длительная персистенция.

Развитие серозного воспаления. В пораженных органах и тканях образуются ЦМК, в которых размножается вирус. В этих клетках включаются механизмы инактивации ЦМВ за счет каталазы лизосом и выделения слизисто-белкового секрета, обволакивающего вирус. Однако последний механизм защиты, наоборот, способствует «маскировке» антигенов ЦМВ от распознавания клетками иммунной системы. В конечном итоге в результате размножения вируса и выхода вирионов ЦМК погибает. У лиц с нормальной иммунной системой ЦМВ может длительно персистировать в клетках-мишенях без их гибели.

5. Развитие осложнений. Иммунодепрессивные свойства ЦМВ и способность активировать репликацию других вирусов приводят к развитию микст-инфекции, этиологическими агентами которой являются бактерии, внутриклеточные патогены (хламидии, микоплазмы), вирусы (в том числе другие герпесвирусы), простейшие и грибки. Развитие микст-инфекции происходит при активной репликации ЦМВ в условиях НДС.

6. Формирование специфического иммунитета. На начальных этапах ведущую роль в антиинфекционной защите играют факторы врожденной резистентности — макрофаги, НК-клетки и система интерферона. Специфический иммунный ответ развивается достаточно поздно, через 14- 28 дней после внедрения возбудителя. Это связано со слабой иммуногенностью и медленной репликацией ЦМВ, его иммунодепрессивной активностью, способностью размножаться в клетках иммунной системы, «маскировкой» вирусных антигенов слизисто-белковым секретом и др. Ведущую роль играет иммунный ответ по клеточному типу с участием цитотоксических С08-лимфоцитов, которые привлекают в очаг воспаления макрофаги, что ведет к образованию лимфогистиоцитарных инфильтратов. В дальнейшем в результате активации фибробластов на месте лимфогистиоцитарных инфильтратов формируются фиброз и кистоз. Таким образом, характерная патоморфологическая триада ЦМВИ включает

последовательное появление ЦМК, лимфогистиоцитарных инфильтратов и кистофиброза. Иммунный ответ по гуморальному типу при ЦМВИ имеет меньшее значение. Анти-ЦМВ-антитела связывают внеклеточно расположенный вирус. Комплексы «антиген—антитело» длительно циркулируют в крови, откладываются в тканях и вызывают их повреждение. Кроме того, ЦМВ индуцирует выработку аутоантител к различным клеткам организма. Иммунитет при ЦМВИ нестерильный, не приводит к элиминации вируса, который пожизненно сохраняется в организме. б. *Реактивация в условиях НДС.* ЦМВИ относится к оппортунистическим инфекциям, манифестация которых происходит только в условиях НДС. Кроме того, большое значение имеют доза и путь передачи возбудителя. У лиц с тяжелым НДС или при заражении большой дозой вируса парентеральным путем развивается острая форма заболевания, которая проходит все указанные этапы патогенеза. У людей с нормальной иммунной системой при небольшой инфицирующей дозе формируется латентная ЦМВИ. а при умеренном НДС — хроническая форма заболевания. Под влиянием факторов, приводящих к развитию НДС, происходит реактивация ЦМВ с последующим развитием вирусемии и поражением новых клеток-мишеней.

Патогенез врожденной ЦМВИ имеет ряд особенностей. Вирус вызывает нарушение роста и размножения клеток эмбриона и плода, обладает мутагенной активностью. Помимо прямого действия ЦМВ неблагоприятное влияние оказывают опосредованные факторы — нарушение обмена веществ у больной ЦМВИ матери, гипертермия, гипоксия, развитие плацентита и др. В последние годы установлено, что антенатальное инфицирование ЦМВ приводит к развитию иммунологической толерантности — элиминации ЦМВ-специфичных клонов лимфоцитов и неспособности формировать специфический иммунный ответ. Важную роль в патогенезе врожденной ЦМВИ играют особенности воспалительной реакции эмбриона и плода. При заражении в первые две недели беременности происходит гибель зародыша или формируется системная патология, сходная с генетическим заболеванием (бластопатия). При сроке гестации от 3 до 10 недель у эмбриона имеет место лишь альтеративный компонент воспаления, что приводит к эмбриопатии — истинным порокам развития на органном и клеточном уровне. При сроке беременности от 11 до 28 недель преобладают альтеративный и пролиферативный компоненты воспаления, в результате чего возникают ложные пороки, связанные с кистозно-склеротической деформацией органов (ранняя фетопатия). В сроке гестации более 28 недель воспалительная реакция характеризуется не только альтеративно-пролиферативным, но и экссудативным компонентами, что является причиной генерализации инфекционного процесса.

Классификация. Общепринятая классификация ЦМВИ не разработана. В практической работе можно использовать рабочий вариант классификации ЦМВИ, предложенной А.М. Ожеговым и соавт. (2000).

1. Период возникновения. Внутриутробная (врожденная). Постнатальная (приобретенная).

2. Форма. Локализованная (сиалоаденит). Генерализованная (менингит, энцефалит, пневмония, кардит, гепатит, нефрит, энтероколит, хориоретинит и др.).

3. Фаза. Активная. Неактивная. Резидуальная (без рецидива, с рецидивом, с суперинфекцией).

4. Течение. Острое. Хроническое. Латентное.

5. Осложнения. Связанные с поражением систем органов. ДВС-синдром. Вторичная иммунная недостаточность. Вторичная бактериальная, вирусная, грибковая инфекция. Исходы. Выздоровление. Поражение ЦНС. Глухота, дефекты зрения. Отставание в физическом и умственном развитии. Хроническая патология внутренних органов. Анемия, тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопатия. Летальный исход.

Примеры оформления диагноза:

1. Врожденная ЦМВИ, генерализованная форма (энцефалит, гепатит, хориоретинит, тромбоцитопеническая пурпура), активная фаза, острое течение.
2. Приобретенная ЦМВИ, генерализованная форма (интерстициальная пневмония, ДН 1-2 степени, гепатит), активная фаза, острое течение.

Клиническая картина

Врожденная ЦМВИ. В мире ежегодно рождается 1.2 млн детей с врожденной ЦМВИ, в Российской Федерации — 75 тысяч. У 90-95% пациентов заболевание протекает в латентной форме, а у 5-10% при рождении имеет место симптоматика резидуальной, острой или хронической форм врожденной ЦМВИ.

При заражении в первые 28 недель беременности ребенок рождается с клиникой *резидуальной формы*. Имеют место множественные пороки развития сердца, ЦНС, почек, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и слуха, костно-мышечной системы. Дети рождаются недоношенными, с признаками задержки внутриутробного развития. Их состояние прогрессивно ухудшается за счет углубления неврологических расстройств, гипотрофии, присоединения микст-инфекции, которая приобретает генерализованное течение и часто приводит к летальному исходу.

Острая форма развивается при заражении в сроке гестации более 28 недель. Для нее характерны тяжелое течение и генерализованное поражение различных систем органов, однако может преобладать изолированная патология. Симптоматика имеет место уже с момента рождения, однако у части пациентов появляется к концу первых — началу вторых суток жизни. Выражены симптомы интоксикации (повышение температуры тела, вялость, снижение аппетита и др.), они могут сохраняться в течение 2—6 недель.

ЦМВ вызывает катаболическую направленность обменных процессов, поэтому достаточно часто регистрируется метаболический синдром. Треть детей рождаются с признаками задержки внутриутробного развития, в дальнейшем у 50—70% больных отмечаются плохая прибавка в массе тела и задержка роста.

У трети детей развиваются энцефалиты и менингоэнцефалиты. Вирус поражает эпендиму желудочков, перивентрикулярную область вещества головного мозга, хориоидальные сплетения и сосуды. Изменения в веществе головного мозга носят характер продуктивно-некротического лейкоэнцефалита с образованием кист и кальцинатов. Симптоматика ЦМВ-энцефалита и менингоэнцефалита достаточно полиморфна и не всегда отчетливо выражена. В периоде новорожденности отмечаются беспокойство, вялость, нарушение сознания вплоть до комы, угнетение или отсутствие рефлексов новорожденных, мышечная гипо- и гипертония, парезы, параличи, гиперкинезы, нарушение сосания, глотания, дыхания, косоглазие, асимметрия лица, нистагм, судороги, менингеальные знаки. У этих больных часто ошибочно диагностируют гипоксически-травматическое поражение ЦНС. В дальнейшем ЦМВ-энцефалит характеризуется длительным волнообразным течением. В периоде новорожденности ведущую роль играет синдром

угнетения, в возрасте 1-2 месяцев — синдром двигательных нарушений, в 2-6 месяцев — гипертензионный синдром, в 6-12 месяцев — синдром задержки психомоторного развития. В ликворограмме обнаруживают лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз и увеличение содержания белка, однако у части пациентов изменения отсутствуют. При обследовании методами нейросонографии, компьютерной томографии и ядерного магнитного резонанса у новорожденных в перивентрикулярных областях визуализируют отечность мозговой ткани и участки повышенной плотности. В возрасте 1-3 месяцев в перивентрикулярной области обнаруживают кисты, а в области сосудов и желудочков — кальцинаты. К 4-12 месяцам присоединяются атрофия вещества головного мозга, нарушение его архитектоники и признаки гидроцефалии. У 15% больных в результате развития пролиферативно-экссудативного васкулита возникают кровоизлияния в головной мозг и субарахноидальное пространство.

С первых дней жизни у 50-80% больных появляется желтуха, которая характеризуется нарастанием в течение двух недель с последующим медленным и волнообразным уменьшением на протяжении одного — шести месяцев. Желтуха связана с развитием ЦМВ-гепатита и с усиленным гемолизом эритроцитов. ЦМВ-гепатит характеризуется быстрым присоединением холестатического синдрома. Регистрируются гепатоспленомегалия, изменение цвета мочи и кала, гипербилирубинемия за счет прямой фракции, повышение активности трансаминаз (до 2—5 норм), щелочной фосфатазы, холестерина. Поражение клеток костного мозга приводит к усиленному гемолизу эритроцитов. В этом случае ЦМВИ протекает под «маской» гемолитической болезни новорожденных, конъюгационной желтухи или затянувшейся физиологической желтухи. Моча и кал сохраняют обычную окраску, наблюдается гипербилирубинемия за счет непрямой фракции при нормальной активности трансаминаз. При развитии холестатического синдрома отмечается умеренное увеличение активности трансаминаз (до 1,5-2 норм) и щелочной фосфатазы (до 2-3 норм).

Геморрагический синдром регистрируется у 65-80% пациентов, обусловлен поражением эндотелия капилляров, развитием ДВС-синдрома и тромбоцитопении за счет поражения мегакариоцитов. Он проявляется кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки, головной мозг и надпочечники, кровотечениями из носа и пупочной ранки, рвотой «кофейной гущей», меленой и гематурией.

У большинства больных (60-75%) имеет место гепатоспленомегалия, которая наряду с желтухой и геморрагической сыпью входит в триаду симптомов, позволяющих заподозрить ЦМВИ у детей первых дней жизни. У части пациентов развивается интерстициальная пневмония, которая протекает под «маской» синдрома дыхательных расстройств (одышка, диспноэ, тахипноэ, апноэ). При рентгенологическом обследовании обнаруживают двусторонние интерстициальные инфильтраты и эмфизему.

У трети больных развиваются интерстициальный нефрит и гломеруллопатия, которые характеризуются появлением в моче ЦМК, протеинурией, цилиндрурией, эритроцитурией и лейкоцитурией. увеличением содержания мочевины и остаточного азота в крови.

У 30% детей возникает ЦМВ-гастроэнтероколит, симптомами которого являются рвота, жидкий стул и вздутие живота. В толстом кишечнике у части пациентов возникают язвы, что приводит к появлению патологических примесей в стуле (слизь,

кровь), перфорации и перитониту. Возможно развитие ЦМВ-панкреатита, который протекает под «маской» муковисцидоза.

У 10% больных диагностируют миокардиты, хориоретиниты и увеиты. У всех больных имеет место ЦМВ-сиалоаденит, однако чаще всего он остается клинически нераспознанным. У части детей на коже появляется полиморфная пятнистая, папулезная и пятнисто-папулезная сыпь без типичной локализации.

В общем анализе крови обнаруживают гипохромную анемию, лейкоцитоз вплоть до лейкомоидной реакции или лейкопению, тромбоцитопению.

Летальность при острой врожденной ЦМВИ колеблется от 5 до 30%. У 70-90% выживших детей имеют место остаточные явления в виде нейросенсорной глухоты, слепоты, грубой задержки умственного развития, детского церебрального паралича, цирроза печени, хронического панкреатита, поликистоза почек, стеноза мочеточника, гидронефроза и др.

Хроническая форма развивается как исход острой врожденной ЦМВИ или в качестве первично-хронического процесса. Она характеризуется длительным течением с периодическими обострениями, которые связаны с углублением ИДС и присоединением микст-инфекции. Как и при острой форме, характерна полиорганность поражения, однако может доминировать патология какого-либо одного органа. Кроме того, в течение первых 3-6 месяцев жизни наличие материнских антител сдерживает диссеминацию возбудителя, поэтому клиническая симптоматика может быть слабо выраженной («светлый промежуток», «скрытый ЦМВ-синдром»). Указанные обстоятельства приводят к поздней диагностике заболевания.

К симптомам хронической врожденной ЦМВИ относят длительный субфебрилитет и плохую прибавку в массе тела. Клиника хронического ЦМВ-энцефалита включает отставание в психомоторном развитии, гипертензионно-гидроцефальный синдром, эписиндром, синдром вегето-висцеральных нарушений, пирамидные расстройства, очаговую симптоматику, атрофию зрительного нерва, нейросенсорную тугоухость и др.

Достаточно часто отмечаются генерализованная лимфоаденопатия и гепатоспленомегалия. У половины больных развивается хронический ЦМВ-гепатит, который характеризуется увеличением и уплотнением печени, спленомегалией, повышением активности трансаминаз, развитием гипо- и диспротеинемии. Возможно формирование цирроза печени.

Пациенты с хронической врожденной ЦМВИ относятся к группе часто болеющих детей. У них отмечаются повторные ринофарингиты, ларинготрахеиты, обструктивные бронхиты, бронхиолиты, пневмонии. У 25% больных имеют место пиелонефрит и кистозно-фиброзные изменения в почках. У большинства детей регистрируются изменения со стороны ЖКТ — снижение аппетита, срыгивания, рвота, неустойчивый стул, метеоризм, обнаруживаются признаки дисбактериоза кишечника и диспанкреатизма. У 10-15% пациентов развивается хронические хориоретинит и увеит, которые часто заканчиваются потерей зрения. Сиалоаденит имеет место у всех больных, однако клинически, как правило, не распознается. В общем анализе крови обнаруживают анемию и тромбоцитопению.

Реактивация хронической врожденной ЦМВИ происходит, как правило, в возрасте 3-6 месяцев, что связано с катаболизмом материнских антител и присоединением микст-инфекции, вызванной вирусами (в том числе герпесвирусами), внутриклеточными

патогенами (хламидиями, микоплазмами), бактериями, грибами и простейшими. Формирование микст-инфекции на фоне углубления НДС часто приводит к летальному исходу.

Латентная форма является наиболее частой (90-95% больных) и характеризуется отсутствием клинических симптомов при рождении. Вместе с тем, эти дети представляют группу риска по неблагоприятному течению интеркуррентных инфекционных заболеваний. Реактивация ЦМВ может протекать под «масками» длительного субфебрилитета, лимфоаденопатии, острой респираторной инфекции и др. У 5-17% детей в дошкольном и младшем школьном возрасте возникают отдаленные последствия антенатальной инфекции — хориоретинит, глухота, задержка умственного и речевого развития, нарушение поведения, трудности в обучении, хроническая патология печени и др.

Приобретенная ЦМВИ. Клиника приобретенной ЦМВИ зависит от возраста ребенка, состояния иммунного статуса, путей инфицирования и дозы вируса.

Приобретенная ЦМВИ у грудных детей чаще протекает в латентной форме. Клиническая манифестация имеет место у 20% пациентов. Повышается температура тела, появляются вялость, сонливость, адинамия, беспокойство, рвота, срыгивания, снижение аппетита и прибавки в массе тела, неустойчивый стул, увеличение лимфоузлов, печени, селезенки, сиалоаденит, геморрагический синдром, патология со стороны легких (пневмония, бронхит, бронхиолит), почек (нефрит, пиелонефрит), печени (гепатит), ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит), ЖКТ (энтероколит) и анемия. Заболевание характеризуется затяжным волнообразным течением. В случае развития микст-инфекции возможен летальный исход. В дальнейшем присоединяются микро- и гидроцефалия, спастические параличи, отставание в психомоторном развитии, хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва.

Приобретенная ЦМВИ у детей старшего возраста также протекает преимущественно в *латентной форме*. Реактивация происходит бессимптомно или сопровождается клиникой субфебрилитета, лимфоаденопатии, катара верхних дыхательных путей и др. У этих больных отмечается более тяжелое течение интеркуррентных инфекционных заболеваний.

Острая форма развивается, как правило, в условиях НДС или при переливании инфицированной крови. Инкубационный период составляет от 1S дней до 3 месяцев. К локализованным формам относят сиалоаденит, гриппоподобный синдром и гепатит. Следует отметить, что с точки зрения патогенеза их выделение является достаточно условным. Генерализованные формы характеризуются острым началом, выраженными симптомами интоксикации и полиорганными поражениями. Они включают мононуклеозоподобный синдром, поражение легких, ЦНС, почек, печени, ЖКТ и др.

При ЦМВ-сиалоадените повышается температура тела, появляются умеренно выраженные симптомы интоксикации, увеличение и болезненность слюнных желез (чаще околоушных, реже подчелюстных и подъязычных). В дальнейшем сиалоаденит приобретает хроническое течение и сопровождается фиброзом слюнной железы.

Мононуклеозоподобный синдром развивается преимущественно у детей младше трех лет жизни. Заболевание начинается с повышения температуры тела до фебрильных цифр и появления симптомов интоксикации, которые могут сохраняться в течение двух и более недель. У трети пациентов температура тела остается субфебрильной. Отмечается

системное увеличение лимфоузлов, преимущественно переднешейных. Лимфоузлы у большинства детей (70%) не достигают больших размеров (микрополиадения). Гепатоспленомегалия регистрируется у 40% больных. Тонзиллит чаще имеет катаральный характер, отмечаются признаки аденоидита. Полиморфная экзантема пятнистого, папулезного и пятнисто-папулезного характера встречается достаточно редко. Возможно увеличение слюнных желез. В анализе крови обнаруживаются лимфоцитоз и атипичные мононуклеары.

Интерстициальная ЦМВ-пневмония сопровождается повышением температуры тела, появлением малопродуктивного коклюшеподобного кашля, одышки и цианоза. Физикальные данные достаточно скудные. У части больных развивается обструктивный бронхит.

Поражение ЦНС протекает в форме менингоэнцефалита, клиническими симптомами которого являются нарушение сознания, психические расстройства, судороги, спастические геми- и парепарезы, менингеальные знаки. У больных с ИДС возможно развитие энцефаломиелопатии, миелопатии и полирадикулоневропатии.

Клинические симптомы ЦМВ-нефрита, как правило, отсутствуют. В анализе мочи выявляются ЦМК, протеинурия, цилиндрурия, большое количество эпителия.

Поражение печени протекает в форме подострого гепатита с холестатическим синдромом. На фоне симптомов интоксикации появляются умеренная желтуха и гепатоспленомегалия. Отмечаются гипербилирубинемия за счет прямой фракции, и повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, увеличение содержания холестерина.

При поражении ЖКТ возникают вздутие живота, упорная рвота, жидкий стул без патологических примесей, снижение массы тела. В желудке и кишечнике возможно образование язв, приводящих к перфорации и развитию перитонита. За счет кистозного перерождения и нарушения функции поджелудочной железы в копрограмме обнаруживается большое количество нейтрального жира.

Хроническая форма чаще протекает под «масками» рецидивирующего обструктивного бронхита, хронической пневмонии, хронического сиалоаденита, гепатита, панкреатита, нефрита, гастрита, энтероколита, вегетососудистой дистонии, диэнцефального синдрома и др.

Диагностика. Диагностика ЦМВИ основана на учете данных эпидемического анамнеза (группы риска), клинических симптомов и дополнительного обследования. Лабораторная диагностика включает три группы методов.

1. Детекция ЦМВ и его ДНК.

- *Вирусологический метод* является «золотым стандартом» лабораторных тестов. Материалами служат кровь, моча, слюна, ликвор, цервикальная слизь, амниотическая жидкость, сперма и образцы тканей. К недостаткам относятся трудоемкость и длительность проведения (2- 3 недели),
- *Быстрый культуральный метод* (shell vial assay) является вариантом вирусологического метода, при котором через 6 часов после заражения культуры клеток с помощью моноклональных антител проводят детекцию ранних антигенов ЦМВ.
- *Полимеразная цепная реакция* (ПЦР) позволяет выявлять ДНК вируса в различных биологических материалах.

2. Определение маркеров специфического гуморального иммунного ответа. Иммуноферментный анализ (ИФА) позволяет отдельно определять антитела классов IgM и IgG, в том числе к предранним (IEA) и поздним антигенам ЦМВ, а также авидность антител IgG. Антитела класса IgM появляются через 7 дней после первичного инфицирования или реактивации ЦМВ. При первичной инфекции их титр увеличивается в течение 2 месяцев, а к 10 месяцу антитела класса IgM исчезают. При реактивации антитела класса IgM исчезают в более короткие сроки. Выработка антител класса IgG начинается с 3-4 недели при первичной ЦМВИ и через 2 недели после ее реактивации. В настоящее время разработаны тест-системы для характеристики авидности антител класса IgG (прочности связывания антигена и антитела). Низкоавидные антитела (индекс авидности менее 30%) является показателем ранней первичной инфекции. Высокий титр среднеавидных IgG (индекс авидности 31-49%) указывает на позднюю первичную инфекцию. Высокая авидность IgG (индекс авидности более 50%) с учетом титра свидетельствует о латентной или хронической инфекции. Выпускаются также тест-системы, позволяющие выявлять антитела IgM и IgG к предранним (IEA) и поздним антигенам ЦМВ. Наличие антител IgM и IgG к предранним белкам ЦМВ свидетельствует об острой ЦМВИ и активной репликации вируса.

3. Выявление маркеров цитопатогенного действия вируса. Цитологический метод основан на обнаружении ЦМК в моче и слюне, реже — в ликворе, грудном молоке, желудочном соке, сперме, цервикальной слизи. Чувствительность метода достаточно низкая (50%), поэтому исследование рекомендуют повторять в течение 3-4 дней. В настоящее время используется как вспомогательный метод диагностики.

Обнаружение ЦМК в биологических материалах свидетельствует об активной репликации вируса.

С учетом слабого иммунного ответа при ЦМВИ лабораторная диагностика должна проводиться с использованием не менее двух групп лабораторных тестов — детекции ЦМВ, его ДНК и выявления специфических антител. Первая группа методов имеет более высокую диагностическую ценность, поскольку сам вирус и его ДНК можно обнаружить до появления клинической симптоматики или одновременно с ней. Специфический иммунный ответ развивается в более поздние сроки и не всегда является адекватным. Помимо собственно диагностики ЦМВИ лабораторное обследование преследует цель определить активность инфекционного процесса.

Лабораторная диагностика врожденной ЦМВИ должна проводиться в первые две недели жизни, поскольку в более поздние сроки нельзя исключить интра- и постнатальное инфицирование.

При трактовке результатов детекции вируса и его ДНК необходимо помнить о том, что ЦМВ достаточно быстро исчезает из крови, но в течение длительного времени может быть выделен из других биологических сред.

Серологическая диагностика врожденной ЦМВИ существенно затруднена. Это связано с тем, что в течение первых трех — шести месяцев жизни у ребенка циркулируют материнские антитела класса IgG. Период полураспада IgG составляет 21 день, поэтому в течение первых трех — четырех недель жизни титр этих антител снижается в полтора-два раза. Из-за феномена иммунологической толерантности выработка собственных антител у детей может быть сниженной. У 35% детей с врожденной ЦМВИ антитела класса IgM при рождении отсутствуют и появляются только в возрасте старше одного месяца жизни.

Следует придерживаться следующих правил серологического обследования.

- При подозрении на врожденную ЦМВИ ребенка необходимо обследовать в первые две недели жизни.
- До шестимесячного возраста одновременно с ребенком обследуют его мать.
- Обследование должно проводиться до введения препаратов крови.
- Необходимо повторное определение титров антител с интервалом в две-три недели в одной и той же лаборатории с использованием одинаковых методик и реактивов.
- Обязательно проведение клинико-лабораторных сопоставлений.

Критерии лабораторной диагностики врожденной ЦМВИ.

- Обнаружение ЦМВ и его ДНК в крови или других биологических жидкостях.
- Обнаружение антител класса IgM (в том числе к предраннему антигену), титр антител IgG у ребенка в четыре раза больше материнского, увеличение титра суммарных IgG, низкоавидных IgG и IgG к предраннему антигену в динамике в четыре и более раз. Лабораторные критерии активности врожденной ЦМВИ.
- Обнаружение ЦМВ и его ДНК в крови и ликворе.
- Обнаружение антител класса IgM (в том числе к предраннему антигену), титр антител IgG у ребенка в четыре раза больше материнского, увеличение титра суммарных IgG, низкоавидных IgG и IgG к предраннему антигену в динамике в четыре и более раз.
- С учетом иммунодепрессивной активности ЦМВ в комплекс обследования необходимо обязательно включать исследование иммунного статуса. В иммунограмме выявляют уменьшение количества Т-лимфоцитов (CD3) и их пролиферации в ответ на митогены, инверсию иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 за счет снижения Т-хелперов (CD4) и повышения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), поликлональную активацию В-лимфоцитов (CD20), которая сопровождается гипер- или гипоиммуноглобулинемией, снижение функциональной активности макрофагов, нейтрофилов, уменьшение числа естественных киллерных клеток (CD16), выработки интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2) и интерферона.

Дифференциальная диагностика. Многообразие клинических симптомов ЦМВИ диктует необходимость дифференциальной диагностики с широким кругом инфекционных и неинфекционных заболеваний с учетом ведущего клинического синдрома. При врожденной ЦМВИ ведущим является TORCH-синдром, при приобретенной ЦМВИ — «Синдром сиалоаденита» и «Острый мононуклеозоподобный синдром» (табл. 5).

- Термин TORCH-синдром был предложен А. Namias (1971) и составлен из первых букв названий наиболее частых врожденных инфекций: Т — Toxoplasmosis (токсоплазмоз), О — Other (другие), R — Rubella (краснуха), С — Cytomegalovirus infection (ЦМВИ), Н — Herpes simplex infection (инфекция простого герпеса). Клиника TORCH-синдрома включает задержку внутриутробного развития плода, гепатоспленомегалию, желтуху, экзантему, патологию сердечно-сосудистой системы и ЦНС. С учетом схожести клинической картины врожденных инфекций различной этиологии решающее значение имеет обследование методами ИФА и ПЦР.

Таблица 5.

Инфекционные заболевания	Неинфекционные заболевания
TORCH-синдром	
<ul style="list-style-type: none"> • Врожденный токсоплазмоз • Врожденная краснуха • Врожденная ИППГ • Врожденная ветряная оспа • Врожденный хламидиоз • Врожденный микоплазмоз • Врожденная энтеровирусная инфекция • Врожденный листериоз • Врожденный сифилис и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Генетическая патология • Врожденные пороки развития при действии ионизирующей радиации, медикаментов, токсических агентов и др.
Синдром сиалоаденита	
<ul style="list-style-type: none"> • Эпидемический паротит • Гнойный (вторичный) сиалоаденит • Паротит при ВИЧ-инфекции • Туберкулез слюнных желез • Актиномикоз слюнных желез 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Микулича при остром лейкозе • Рецидивирующий аллергический паротит • Опухоль слюнной железы • Слюнокаменная болезнь
Мононуклеозоподобный синдром	

<ul style="list-style-type: none"> • Эпштейна—Барр вирусная инфекция • Инфекция простого герпеса • Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа • Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 7-го типа • Аденовирусная инфекция • ВИЧ-инфекция • Токсоплазмоз • Хламидиоз • Иерсиниоз • Листерия • Туляремия • Бруцеллез 	<ul style="list-style-type: none"> • Туберкулез • Сепсис • Онкологические заболевания (лейкоз, лимфогранулематоз, лимфома, гистиоцитоз)
--	--

Лечение. Лечение ЦМВИ является этапным, комплексным, включает режим, диету, этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Госпитализацию осуществляют с учетом формы тяжести заболевания. На период тяжести состояния назначают постельный режим. Лечебное питание должно быть сбалансированным по основным ингредиентам, включать витамины и микроэлементы.

Показаниями для назначения *этиотропной терапии* являются клинико-лабораторные показатели активности ЦМВИ. Для лечения ЦМВИ применяют несколько групп этиотропных препаратов, выбор которых зависит от формы заболевания.

1. Вироцидные препараты — аномальные нуклеозиды (ганцикловир, ацикловир, валацикловир, фамцикловир), фоскарнет, инозин пранобекс, арб идол. Наиболее высокой активностью в отношении ЦМ В обладает ганцикловир (цимевен). Показаниями к его назначению являются генерализованные формы ЦМВИ, а также локализованные формы с тяжелым и осложненным течением. Препарат вводят внутривенно капельно в течение 2-3 недель, затем переходят на поддерживающую терапию. Достаточно часто возникают побочные эффекты — анемия, нейтропения, тромбоцитопения, повышение сывороточного креатинина, реактивный панкреатит и др. Фоскарнет является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы. Показания к назначению аналогичны ганцикловиру. Вводится внутривенно капельно в течение 10-14 дней. Часто вызывает развитие побочных эффектов (анемии, нейтропении, тромбоцитопении и др.), не проникает через гематоэнцефалический барьер. При тяжелой патологии (ЦМВ-пневмония у лиц с НДС) фоскарнет рекомендуют сочетать с ганцикловиrom. Инозин пранобекс подавляет репликацию ЦМВ посредством связывания с рибосомой клеток и изменения ее стереохимического строения. Препарат эффективен в отношении других

ДНК- и РНК-содержащих вирусов, обладает иммуномодулирующей активностью — усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллерных клеток, стимулирует функциональную активность Т-лимфоцитов. продукцию интерлейкинов, антител, повышает хемотаксическую и фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. При легких и среднетяжелых формах изопринозин (инозин пранобекс) назначают в дозе 50-100 мг/кг/сут в 3-4 приема курсом 7-10 дней, при тяжелых формах — в дозе 50-100 мг/кг/сут в 4 приема курсом 10-15 дней. При необходимости проводят еще 2 курса с интервалом в 7-10 дней. Валацикловир (валтрекс) применяют у детей старше 12 лет жизни для профилактики реактивации ЦМВИ после трансплантации. Препарат назначают внутрь в течение трех месяцев. Чувствительность ЦМВ к другим аномальным нуклеозидам (ацикловиру, фамцикловиру) низкая. Доказана эффективность арбидола при лечении ЦМВ-моноклеоза у детей. Препарат назначают в возрастной дозе в течение 7 дней, затем 2 раза в неделю в течение 4 недель.

2. Иммуноглобулины. Цитотект — это иммуноглобулин человека с повышенным содержанием антител против ЦМВ. Препарат применяют при генерализованных формах ЦМВИ, а также при локализованных формах с тяжелым и осложненным течением. Цитотект вводят внутривенно капельно один раз в два дня до исчезновения симптомов заболевания. Препарат лишен побочных эффектов, характерных для ганцикловира и фоскарнета. Используют другие иммуноглобулины для внутривенного введения (сандоглобулин, пентаглобин, иммуновенин, интраглобин и др.). При легких формах внутрь назначают комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП).

3. Интерфероны. Интерфероны используют в комплексе с вицицидными препаратами и с иммуноглобулинами. Интерфероны для внутримышечного введения (реаферон, реалдирон, роферон, роферон А, нитрон А и др.) назначают детям старше 2 лет жизни при генерализованных формах ЦМВИ, а также при тяжелом и осложненном течении локализованных форм. Препараты вводят внутримышечно в дозе 500 тыс. — 2 млн МЕ один раз в день в течение 10-14 дней, затем 3 раза в неделю в течение 3-6 месяцев или переводят больного на поддерживающую терапию вифероном или реафероном-ЕС-липид под контролем клинико-лабораторных показателей. Виферон для лечения врожденной ЦМВИ вводят ректально 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней, затем переходят на поддерживающую терапию 2 раза в день через день в течение 3-6 месяцев. Детям в возрасте до 2 месяцев назначают виферон-1 по 1 свече 2 раза в день, от 2 до 4 месяцев — виферон-1 по 2 свечи утром и 1 свече вечером, от 4 до 6 месяцев — виферон-1 по 2 свечи 2 раза в день, старше 6 месяцев — виферон-2 по 1 свече 2 раза в день. Для лечения приобретенной ЦМВИ у детей младше 7 лет жизни используют виферон-1, старше 7 лет — виферон-2. Препарат назначают по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней, затем по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 1-6 месяцев под контролем клинико-лабораторных показателей. Реаферон-ЕС-липид при генерализованной врожденной ЦМВИ и ЦМВ-гепатите назначают детям старше 5 лет в дозе 3 млн ЕД/м² внутрь 2 раза в день в течение 10 дней, затем 1 раз в день в течение 3 месяцев.

4. Индукторы интерферона (неовир, циклоферон, анаферон, амиксин) показаны в качестве стартовой терапии в комплексе с вицицидными препаратами при легких и среднетяжелых формах, в качестве поддерживающей терапии — после курса вицицидных препаратов и интерферонов. Препараты назначают по пролонгированным схемам.

5. Антибиотики применяют при развитии бактериальных инфекций. Используют защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 3-4-го поколения, макролиды, карбапенемы.

6. Патогенетическая терапия включает назначение иммуномодуляторов (тималин, тактивин, тимоген, имунофан, полиоксидоний, ликопид, деринат, нуклеинат натрия, нейпоген, И РС-19, рибомунил, бронхомунал, иммуномакс и др.) и цитокиновых препаратов (лейкинферон, ронколейкин) под контролем иммунограммы. Проводят дезинтоксикационную терапию. При легких и среднетяжелых формах рекомендуют обильное питье, а при генерализованных, тяжелых и осложненных — внутривенные капельные инфузии глюкозо-солевых растворов. С целью дезинтоксикации при легких и среднетяжелых формах используют энтеросорбенты (смекта, фильтрум, энтеросгель и др.), при тяжелых и осложненных формах — методы внепочечной детоксикации (гемосорбция, плазмаферез). Больным назначают поливитамины и витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии (рибоксин, кокарбоксилаза, цитохром С, элькар др.), пробиотики (бифиформ, линекс, бифидумбактерин-форте), растительные адаптогены. По показаниям применяют ан- тигистаминные препараты, ингибиторы протеаз, антиагреганты, оксигенотерапию. Патогенетическую терапию конкретных нозологических форм (энцефалит, пневмония, гепатит, панкреатит, кардит) проводят по общим правилам.

7. Симптоматическая терапия включает назначение жаропонижающих препаратов, сердечных гликозидов и др.

Реабилитация. Диспансерное наблюдение осуществляют участковый педиатр и инфекционист. В диспансерном наблюдении нуждаются больные врожденной ЦМВИ и дети группы риска, родившиеся от женщин с ЦМВИ и матерей с отягощенным акушерским анамнезом. Больных острой врожденной ЦМВИ и детей из группы риска наблюдают в течение одного года, пациентов с хронической ЦМВИ — в течение трех лет после стойкой ремиссии, детей с резидуальной формой — до достижения подросткового возраста. Осмотры проводятся в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев жизни, далее один раз в полгода. Обследование включает клинический осмотр, по показаниям — консультации специалистов (невролог, ЛОР-врач, гастроэнтеролог, гематолог, нефролог, пульмонолог, окулист, стоматолог, кардиолог, иммунолог и др.). Проводят лабораторное обследование — общий анализ крови, мочи, маркеры ЦМВИ методом ИФА и ПЦР, моча и слюна на ЦМК, иммунограмма; по показаниям — биохимическое исследование крови, маркеры ВПГ, ВЭБ, ВВЗ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, токсоплазм, хламидий, микоплазм методами ИФА и ПЦР, бактериологическое обследование. При необходимости назначают инструментальное обследование — исследование глазного дна, УЗИ органов брюшной полости, нейросонографию, доплерографию, РКТ и МРТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ, аудиограмму и др.

Реабилитационная терапия включает охранительный режим, сбалансированное питание, обогащенное витаминами и микроэлементами. Назначают интерфероны (виферон, реаферон-ЕС-липид) по схеме поддерживающей терапии, индукторы интерферона (циклоферон, неовир, амиксин, анаферон) по пролонгированным схемам под контролем клинико-лабораторных показателей. Рекомендуют прием поливитаминов, витаминно-минеральных комплексов, препаратов метаболической терапии, пробиотиков. Под контролем иммунограммы используют иммуномодуляторы.

Профилактика. Вакцины против ЦМВ не прошли лицензирование в отношении безопасности, поэтому основное значение имеет неспецифическая профилактика. Профилактика врожденной ЦМВИ проводится на прегравидарном, гравидарном и постнатальном этапах. Кормящим женщинам-вирусовыделителям рекомендуют строго соблюдать правила личной гигиены при уходе за детьми, отказаться от грудного вскармливания или кормить ребенка грудным молоком, пастеризованным при 72 °С в течение 30 секунд. Неспецифическая профилактика приобретенной ЦМВИ заключается в соблюдении правил личной гигиены и санитарно-противоэпидемического режима при контакте с больным манифестной формой ЦМВИ или вирусовыделителем. Необходимы обследование доноров крови и органов, сокращение показаний к гемотрансфузиям, переливание отмытых эритроцитов. Для профилактики реактивации ЦМВИ у реципиентов трансплантатов используют цитотект, ганцикловир, фоскарнет и валацикловир. Профилактике полового и парентерального путей передачи ЦМВ способствуют нравственное воспитание подростков, пропаганда здорового образа жизни, отказ от наркотиков.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-ГО ТИПА

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа — заболевание, которое при первичном инфицировании манифестируется в виде внезапной экзантемы, инфекционного мононуклеоза, синдрома хронической усталости, а при длительной персистенции вируса — в виде лимфопролиферативных заболеваний.

Этиология. Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) впервые выделен • S.Z.Salahudin et al. (1986) из лимфоцитов больных ВИЧ-инфекцией. ВГЧ-6 относится к β-герпесвирусам. Вирус сходен по строению с другими герпесвирусами, гомологичен на 67% с ЦМВ и на 59% с ВГЧ-7. Клетками-мишенями для ВГЧ-6 являются Т-лимфоциты (CD3), Т-хелперы (CD4), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), В-лимфоциты (CD20), естественные киллерные клетки (CD16), клетки тимуса, моноциты/макрофаги, мегакариоциты, эмбриональные глиальные клетки, нейроны, нейроглия, клетки слюнных желез, почек, эпителиальные и эндотелиальные клетки.

Эпидемиология. Инфекция, вызванная ВГЧ-6, имеет широкое эпидемическое распространение. ВГЧ-6 инфицировано до 90% взрослых. Заражение ВГЧ-6 происходит преимущественно в первые два года жизни ребенка. Антитела к ВГЧ-6 обнаруживают у 60% детей в возрасте 4 месяцев, у 80% — в возрасте 12 месяцев, у 90% — в возрасте 3 лет.

Источником являются больные и вирусоносители. Вирус обнаруживают в слюне, смывах из носоглотки и гортани, цервикальной слизи. Пути передачи — воздушно-капельный, контактно-бытовой, парентеральный, половой, вертикальный.

Внезапной экзантемой болеют преимущественно дети в возрасте от 4 месяцев до 3 лет. Эпидемические подъемы отмечаются в осеннее и весеннее время года. Наряду со спорадическими заболеваниями регистрируются небольшие вспышки в детских коллективах.

Патогенез. Входными воротами для ВГЧ-6 служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Вирус проникает в лимфоидную ткань, где инфицирует клетки-мишени и размножается в них. Затем возникает кратковременная вирусемия, благодаря которой вирус диссеминирует по организму. Вирусемия, как правило, проходит бессимптомно, однако у части детей развивается симптоматика внезапной экзантемы. Иммунный ответ не приводит к санации организма от вируса. Он пожизненно персистирует в клетках-мишенях (лимфоцитах, макрофагах). В условиях ИДС происходит реактивация вируса.

Основными мишенями для ВГЧ-6 являются Т-хелперы. Вирус вызывает митогенную активацию этих клеток. Иммуносупрессия развивается только при сочетанной инфекции с ВИЧ, ВГЧ-7 и вирусом Эпштейна— Барр (ВЭБ), для которых ВГЧ-6 является кофактором.

Клиническая картина

ВГЧ-6 вызывает широкий спектр заболеваний. С первичной инфекцией ассоциированы внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз, синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит), гистиоцитарный некротический лимфаденит (Kikuchi's lymphadenitis), острый серозный менингит, менингоэнцефалит, гепатит. Длительная персистенция ВГЧ-6 приводит к возникновению лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных лимфом и хронической патологии ЦНС. Особое значение имеет реактивация ВГЧ-6 у лиц с ИДС. Описана врожденная инфекция, вызванная ВГЧ-6.

Внезапная экзантема. Внезапная экзантема (син.: внезапная эритема, шестая болезнь) описана J. Zaharsky (1910). Инкубационный период составляет от 3 до 17 дней. Начальный период продолжается 3—4 дня. Заболевание начинается остро. Температура тела повышается до 39-40 °С, отмечаются симптомы интоксикации. У 20% детей грудного возраста развивается нейротоксический синдром. Катаральные симптомы обычно выражены слабо. Иногда наблюдаем генерализованная лимфаденопатия с преимущественным увеличением шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов. На 3-4-й день болезни температура тела критически снижается и одновременно на коже появляется экзантема. Она представляет собой бледно-розовые розеолы диаметром 2-5 мм. Элементы не сливаются друге другом, располагаются на неизменной коже. Сначала сыпь возникает на спине, затем быстро распространяется на живот, грудь, разгибательную поверхность рук. На лице и ногах высыпания необильные или отсутствуют. Экзантема исчезает бесследно через 2-3 дня, изредка оставляет небольшое шелушение.

В гемограмме первые два дня болезни отмечается лейкоцитоз (до 16- 20 x 10⁹/л), затем развиваются лейкопения (3-5 x 10⁹/л), абсолютная нейтропения (иногда до агранулоцитоза) и относительный лимфоцитоз (до 80-90%).

Прогноз при внезапной экзантеме благоприятный. Однако у части больных вследствие иммуносупрессивного действия ВГЧ-6 возникают осложнения в виде гнойного бронхита, отита, синусита, пневмонии.

Внезапная экзантема может протекать с изолированным повышением температуры тела без сыпи. У некоторых больных экзантема появляется на фоне нормальной температуры тела, что приводит к ошибочной диагностике атопического дерматита. У части детей в клинической симптоматике доминируют симптомы гастроэнтерита (рвота, водянистая диарея), развивается гепатит, который протекает в основном в безжелтушной форме.

Злокачественные формы характеризуются появлением тромбоцитопении, панцитопении, петехиальной экзантемы, кровоизлияний во внутренние органы и высокой летальностью.

Инфекционный мононуклеоз. ВГЧ-6 является одним из этиологических агентов инфекционного мононуклеоза. Треть инфекционных мононуклеозов, серонегативных в отношении ВЭБ, вызваны ВГЧ-6. По данным Н.Ю. Егоровой и соавт. (2003), антитела к ВГЧ-6 обнаруживают у 22% детей с клиникой острого мононуклеозоподобного синдрома. Заболевание протекает в основном в форме микст-инфекции ВЭБ + ВГЧ-6 или ЦМВ + ВГЧ-6. Лихорадка отмечается у 70% детей, генерализованная лимфаденопатия — у 90, тонзиллит — у 70, экзантема — у 50, васкулит — у 25, лимфоцитоз — у 100, атипичные мононуклеары — у 50% пациентов (Черноусое А.Д. и соавт., 2005).

У части пациентов первичная инфекция ВГЧ-6 манифестируется только в виде генерализованной лимфаденопатии. Увеличение лимфоузлов сохраняется в течение нескольких недель. Иногда развивается гистиоцитарный некротический лимфаденит (KiKuchi's lymphadenitis).

Синдром хронической усталости. Впервые вспышка синдрома хронической усталости (СХУ) описана в 1986 г. в курортном районе на озере Тагое (штат Невада, США). В дальнейшем подобные вспышки были отмечены в Европе и Африке. Этиологическими агентами СХУ, помимо ВГЧ-6, являются ВЭБ и ВГЧ-7. Заболевание начинается с повышения температуры тела до субфебрильных цифр, которое сохраняется в течение шести и более месяцев, и потливости по ночам. Появляются катаральные симптомы, увеличение лимфоузлов. В дальнейшем присоединяются психические расстройства (подавленность, тревожность, депрессия, нарушение сна). Возникают выраженная мышечная усталость, повышенная утомляемость, утренняя разбитость, что приводит к потере трудоспособности.

Поражение ЦНС. ВГЧ-6 является этиологическим агентом острой и хронической патологии ЦНС. Вирус вызывает развитие острого серозного менингита и менингоэнцефалита, а также диффузного или очагового демиелинизирующего энцефаломиелита. По морфологическим и клиническим признакам хронические энцефалиты, вызванные ВГЧ-6, напоминают рассеянный склероз. Описаны энцефалиты с геморрагическими инфарктами и атрофией коры головного мозга.

Инфекция, вызванная ВГЧ-6, у лиц с ИДС. В условиях ИДС происходит реактивация ВГЧ-6. У реципиентов трансплантатов достаточно часто развиваются связанные с ВГЧ-6 осложнения — лихорадка, экзантема, интерстициальная пневмония, гепатит, супрессия костного мозга, менингоэнцефалит, отторжение трансплантата. Описаны фульминантные формы гепатитов с летальным исходом. У больных ВИЧ-инфекцией ВГЧ-6 способствует инфицированию Т-хелперов ВИЧ и усилению репликации этого вируса. Сам ВГЧ-6 может вызывать поражение органов дыхания и ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц.

Врожденная инфекция, вызванная ВГЧ-6. Инфицирование плода ВГЧ-6 происходит в антенатальном и интранатальном периодах. Антенатальное инфицирование может привести к

гибели плода. Описаны генерализованные формы врожденной инфекции, вызванной ВГЧ-6, с частым поражением ЦНС. Клиника может напоминать симптоматику врожденной ЦМВИ.

Лимфопролиферативные заболевания. Установлено, что персистенция ВГЧ-6 вызывает развитие ряда лимфопролиферативных заболеваний (лимфаденопатии, поликлональной лимфопролиферации) и злокачественных лимфом. Изучается роль ВГЧ-6 в развитии саркоидоза, синдрома Сьегрена, назофарингеальной карциномы, гемофагоцитарного синдрома.

Диагностика. Диагностика основана на анализе данных эпидемиологического анализа, клинической симптоматики и дополнительного обследования. Лабораторная диагностика включает на использовании комплекса методов.

1. Вирусологические методы. Используют выделение вируса из слюны, смывов из носоглотки, крови, ликвора и электронную микроскопию.

2. Серологические методы. Методом ИФА выявляют антитела классов IgM и IgG к ВГЧ-6. При первичной инфекции антитела класса IgM появляются на пятый день болезни, достигают максимума на 2-3-й неделе, затем исчезают. Антитела класса IgG появляются на 2-3-й неделе и сохраняются пожизненно. Реактивация сопровождается повторным появлением антител класса IgM и увеличением титра антител класса IgG.

3. Молекулярно-генетические методы. С помощью ПЦР выявляют ДНК ВГЧ-6 в слюне, смывах из носоглотки, крови и ликворе.

Дифференциальная диагностика. При внезапной экзантеме ведущим является «Синдром розеолезной экзантемы». Дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями — брюшным тифом, паратифами А и В, краснухой, энтеровирусной инфекцией, псевдотуберкулезом, лептоспирозом, а также с неинфекционными заболеваниями — розовым лишаем, атопическим дерматитом, укусами насекомых. При инфекционном мононуклеозе ведущим является «Острый мононуклеозоподобный синдром». По этому синдрому инфекцию, вызванную ВГЧ-6, дифференцируют с инфекционными заболеваниями — ЭБВИ, ЦМВИ, инфекцией вирусами герпеса 1-го и 2-го типов, аденовирусной инфекцией, ВИЧ-инфекцией, токсоплазмозом, хламидиозом, иерсиниозом, листериозом, туляремией, бруцеллезом; с неинфекционными заболеваниями — туберкулезом, сепсисом, онкологическими заболеваниями (лейкозом, лимфогранулематозом). Алгоритм дифференциальной диагностики представлен в разделе «Эпштейна—Барр вирусная инфекция».

Лечение. Больным назначают постельный режим на период тяжести состояния с последующим его расширением. Рекомендуют молочно-растительную диету, обогащенную витаминами. Сообщается о чувствительности ВГЧ-6 к ряду противовирусных препаратов — ганцикловиру, фоскарнету, инозин пранобексу (изопринозину), арбидолу, адефовиру, цидофовиру. При внезапной экзантеме назначают инозин пранобекс (изопринозин) курсом 5-10 дней, при инфекционном мононуклеозе — три курса по 10 дней с интервалом в 10 дней. При инфекционном мононуклеозе, вызванном ВГЧ-6, можно использовать арбидол. Препарат назначают в течение 7 дней, затем при необходимости разовую дозу принимают 2 раза в неделю в течение 4 недель. При развитии у реципиентов трансплантатов осложнений, связанных с ВГЧ-6, используют ганцикловир.

При легких и среднетяжлых формах внезапной экзантемы и инфекционного мононуклеоза применяют препараты интерферона в виде ректальных свечей и внутрь (виферон, кипферон, реаферон-ЕС-липинт) или индукторы интерферона (циклоферон, неовир, амиксин, анаферон), при тяжелых и осложненных формах — препараты интерферона внутримышечно (реаферон, реальдирон, нитрон А, роферон А и др.) в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами (иммуновенин, интраглобин, пентаглобин и др.). При внезапной экзантеме препараты интерферона и индукторы интерферона назначают в течение 7—10 дней. При инфекционном мононуклеозе препараты интерферона используют по поддерживающей схеме в течение 2-6 месяцев, индукторы интерферона — по пролонгированным схемам. При бактериальных осложнениях назначают антибиотики — защищенные аминопенициллины, современные макролиды, цефалоспорины 3-4-го поколения, карбапенемы.

Патогенетическая терапия строится по общим принципам. Проводят дезинтоксикацию с учетом формы тяжести заболевания, назначаются поливитамины и витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии, пробиотики. С учетом иммуносупрессивной активности вируса применяют цитокиновые препараты и иммуномодуляторы под контролем иммунограммы. По показаниям используют глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, ингибиторы протеаз, антиагреганты, оксигенотерапию, жаропонижающие средства, сердечные гликозиды и др. Лечение лимфопролиферативных заболеваний проводят совместно с онкологом.

Реабилитация. Реконвалесценты инфекционного мононуклеоза осматриваются педиатром и инфекционистом 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. реконвалесценты внезапной экзантемы — через 1 месяц (по показаниям). Дополнительное обследование реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза включает общий анализ крови в течение первого месяца 1 раз в 10 дней, далее 1 раз в 3 месяца, маркеры ВГЧ-6 методами ИФА и ПЦР 1 раз в 3 месяца, иммунограмму 1 раз в 3-6 месяцев, по показаниям — консультации специалистов (невропатолог, гематолог, иммунолог, онколог).

Реабилитационная терапия предусматривает охранительный режим при внезапной экзантеме в течение 2 недель, при инфекционном мононуклеозе — в течение 2 месяцев. Реконвалесцентам инфекционного мононуклеоза под контролем клинико-лабораторных показателей назначают виферон по поддерживающей схеме в течение 1-6 месяцев, индукторы интерферона — по пролонгированным схемам, иммуномодуляторы — с учетом изменений иммунного статуса. Независимо от формы заболевания рекомендуют поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, энтеросорбенты, пробиотики, препараты метаболической терапии, по показаниям — гепатопротекторы.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Для предотвращения распространения инфекции необходимы соблюдение правил личной гигиены (особенно при общении взрослых с детьми), использование одноразового инструментария, обследование доноров.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 7-ГО ТИПА

Инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 7 типа — заболевание, которое манифестируется клиникой внезапной экзантемы, мононуклеозоподобного синдрома и синдрома хронической усталости.

Этиология. Вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7) впервые выделен N. Frenkel et al. в 1990 г. ВГЧ-7 относится к β -герпесвирусам, сходен по строению с другими герпесвирусами, гомологичен на 36% с ЦМВ и на 59% с ВГЧ-6. Основными клетками-мишенями для ВГЧ-7 являются Т-хелперы (CD4). Вирус может инфицировать также цитотоксические Т-лимфоциты (CD8), незрелые Т-лимфоциты и моноциты.

Эпидемиология. Инфекция, вызванная ВГЧ-7, имеет широкое эпидемическое распространение. Антитела к вирусу обнаруживают у 70% детей в возрасте старше одного года и у 80-98% взрослых. Установлено, что большая часть детей инфицируется ВГЧ-7 в возрасте от 1 до 3 лет. Источником является больной человек и вирусоноситель. Пути передачи вируса — воздушно-капельный, контактно-бытовой, парентеральный, вертикальный.

Патогенез. После внедрения ВГЧ-7 развивается кратковременная вирусемия, которая приводит к диссеминации возбудителя и поражению клеток-мишеней. Инфицирование Т-хелперов ведет к снижению экспрессии на их мембране CD4-рецептора. ВГЧ-7 поражает и другие клетки иммунной системы, что является причиной формирования ИДС. Вирус является кофактором реактивации ВГЧ-6.

Клиническая картина

Первичная инфекция у части пациентов манифестируется клиникой внезапной экзантемы. Установлено, что у 47% детей с внезапной экзантемой отмечается появление антител к ВГЧ-7. У некоторых пациентов первичное инфицирование сопровождается появлением непродолжительной фебрильной лихорадки без четких местных симптомов. Инфекция, вызванная ВГЧ-7, может протекать с клиникой хронического мононуклеоза, которая включает длительную лихорадку, генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, панцитопению. Установлена роль ВГЧ-7 в развитии синдрома хронической усталости. Этот вирус считают возможным этиологическим агентом розового лишая.

Диагностика. Для лабораторной диагностики инфекции ВГЧ-7 используют комплекс методов.

1. Вирусологические методы — выделение вируса в культуре клеток и электронная микроскопия. Материалом служат слюна, смывы из носоглотки, кровь.

2. Серологические методы — обнаружение антител класса IgM и IgG к ВГЧ-7 методом ИФА, антител к ранним (p41/p38) и поздним антигенам вируса (gp1 10/160) методом иммуноблота.

3. Молекулярно-генетические методы — выявление ДНК вируса в слюне, смывах из носоглотки и крови методом ПЦР.

Дифференциальная диагностика. При внезапной экзантеме по ведущему синдрому «Розеолезная экзантема» дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями — брюшным тифом, паратифами А и В, краснухой, энтеровирусной инфекцией, псевдотуберкулезом, лептоспирозом; с неинфекционными заболеваниями — розовым лишаем, атопическим дерматитом, укусами насекомых. При хроническом инфекционном мононуклеозе, вызванном ВГЧ-7, по ведущему синдрому «Хронический мононуклеозоподобный синдром» дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями — ВИЧ-инфекцией, хроническими формами ЭБВИ, ЦМВИ, инфекций, вызванных вирусами герпеса 1, 2 и 6-го типов, токсоплазмоза,

вирусных гепатитов; с неинфекционными заболеваниями — туберкулезом, онкологическими, аутоиммунными, ятрогенными заболеваниями, экопатологией.

Лечение. Больным рекомендуют постельный режим на период тяжести состояния с последующим его расширением, молочно-растительную диету, обогащенную витаминами. При внезапной экзантеме назначают инозин пранобекс (изопринозин) курсом 5-10 дней, при хроническом инфекционном мононуклеозе — три курса по 10 дней с интервалом в 10 дней.

При легких и среднетяжелых формах внезапной экзантемы и хронического инфекционного мононуклеоза назначают препараты интерферона в виде ректальных свечей и внутрь (виферон, кипферон, реаферон-ЕС- липинт) или индукторы интерферона (циклоферон, неовир, амиксин, анаферон); при тяжелых и осложненных формах — препараты интерферона внутримышечно (реаферон, реальдирон, нитрон А, роферон А и др.) в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами (иммуновенин, интраглобин, пентаглобин и др.). При внезапной экзантеме препараты интерферона и индукторы интерферона применяют в течение 7-10 дней. При хроническом инфекционном мононуклеозе препараты интерферона- используют по поддерживающей схеме в течение 6-12 месяцев, индукторы интерферона — по пролонгированным схемам. При бактериальных осложнениях используют антибиотики (защищенные аминопенициллины, макролиды, цефалоспорины 3-4-го поколения, карбапенемы).

Патогенетическая терапия проводится по общим принципам. Назначают дезинтоксикацию с учетом формы тяжести заболевания, поливитамины и витамин-но-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии, пробиотики. С целью коррекции иммунного статуса под контролем иммунограммы применяют цитокиновые препараты и иммуномодуляторы. По показаниям используют глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, ингибиторы протеаз, антиагреганты, оксигенотерапию, жаропонижающие средства, сердечные гликозиды и др.

Реабилитация

- Осмотр педиатра и инфекциониста при внезапной экзантеме через 1 месяц (по показаниям), при хроническом инфекционном мононуклеозе 1 раз в месяц до 6 месяцев стойкой клинико-лабораторной ремиссии.
- Общий анализ крови при хроническом инфекционном мононуклеозе 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, затем 1 раз в 3 месяца, по показаниям — чаще.
- Консультации специалистов (невропатолог, гематолог, иммунолог) — по показаниям.
- Маркеры ВГЧ-7 методом ИФА и ПЦР при хроническом инфекционном мононуклеозе 1 раз в 3 месяца, по показаниям — чаще.
- Иммунограмма при хроническом инфекционном мононуклеозе 1 раз в 3-6 месяцев.
- Охранительный режим при внезапной экзантеме в течение 2 недель, при хроническом инфекционном мононуклеозе — подбирается индивидуально.
- Виферон при хроническом инфекционном мононуклеозе по поддерживающие схеме в течение 6-12 месяцев.
- Индукторы интерферона при хроническом инфекционном мононуклеозе по пролонгированным схемам.
- Поливитамины курсами по 1 месяцу.

- Растительные адаптогены курсами по 1 месяцу
- Иммуномодуляторы под контролем иммунограммы

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Распространение инфекции предотвращают соблюдение правил личной гигиены, использование одноразового инструментария, обследование доноров.

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8-ГО ТИПА

Инфекция, вызванная вирусом герпеса 8-го типа — заболевание, которое у лице ИДС манифестируется в виде саркомы Капоши и лимфопролиферативных заболеваний.

Этиология. Вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) выделен Y. Chang et al. (1994) из клеток саркомы Капоши (СК) у больных ВИЧ-инфекцией. ВГЧ-8 относится к у-герпесвирусам. Гомологичен герпесвирусу обезьян саймири и генам человека, контролирующим процессы репликации. По строению сходен с другими герпесвирусами. Клетками-мишенями являются эндотелий капилляров и В-лимфоциты.

Эпидемиология. Инфекция, вызванная ВГЧ-8, характеризуется широким эпидемическим распространением. Антитела к вирусу обнаруживают у 25-40% взрослых. Инфекция, вызванная ВГЧ-8, часто встречается у ВИЧ-инфицированных лиц, особенно у гомосексуалистов (до 90%). Источником являются больные и вирусоносители. Пути передачи — половой (особенно при гомосексуальных контактах), воздушно-капельный, контактно-бытовой (через слюну), парентеральный. Не исключена возможность вертикальной трансмиссии ВГЧ-8.

Патогенез. После внедрения в месте входных ворот вирус инфицирует эндотелий капилляров и В-лимфоциты. Репликация вируса и клиническая манифестация заболевания происходят в условиях ИДС. Морфологически для СК характерен хаотичный незавершенный ангиогенез, пролиферация веретенообразных клеток с маркерными признаками эндотелия, перивазальные мононитарные инфильтраты.

Клиника. ВГЧ-8 является этиологическим агентом всех клинических форм СК — СПИЛ-ассоциированной СК, классической (средиземноморской) СК, эндемической (африканской) СК и трансплантат-ассоциированной СК.

Элементы СК чаще появляются на коже нижних конечностей. Сначала они имеют вид маленьких пятен, которые увеличиваются в размерах до пальпируемых уплотнений, затем узлов. Размер элементов варьирует от нескольких миллиметров до 10 см и более, цвет — от красно-коричневого до черного. При генерализации элементы появляются на слизистых оболочках мягкого и твердого неба, глотки, конъюнктивы, респираторного и пищеварительного трактов.

Помимо СК ВГЧ-8 вызывает развитие лимфомы, мультицентрической болезни Кастанельмана, множественной миеломы, энцефалопатии.

Диагностика. Диагностика инфекции ВГЧ-8 основывается на учете данных анамнеза, клинического обследования и лабораторных методов. Для диагностики применяют комплекс методов.

1. Вирусологический метод — включает выделение вируса в культуре клеток и электронную микроскопию.

2. Серологический метод — основан на обнаружении антител IgM и IgG к ВГЧ-8 методом ИФА.

3. Молекулярно-генетический метод — выявление ДНК ВГЧ-8 в крови, тканях.

4. Гистологический метод — обнаружение характерных морфологических изменений в биоптат с пораженных участков кожи и слизистых оболочек.

Дифференциальная диагностика. Ведущим клиническим синдромом при СК является «Синдром узловатой экзантемы». Дифференциальный диагноз проводят с инфекционными заболеваниями — с узловатой эритемой при скарлатине, псевдотуберкулезе, бруцеллезе, туляремии, с бациллярным ангиоматозом, лейшманиозом, кокцидиомикозом, бластомикозом, актиномикозом; с неинфекционными заболеваниями — с узловатой эритемой при туберкулезе, ревматизме, с туберкулезной волчанкой, лепрой, сифилисом, саркоидозом.

Лечение. Показаниями для лечения СК являются болевые ощущения во рту или в глотке, местные отеки, изъязвления, наличие элементов опухоли на подошвах, на коже лица, поражение органов пищеварения и дыхания. Лечение включает местные методы (облучение, криотерапию, введение цитостатиков и интерферонов внутрь элементов) и системную терапию цитостатиками (проспидином, блсомицином, винкристином, винбластином, адриамицином, этопозидом), препаратами интерферона в высоких дозах. Наиболее эффективной считается терапия липосомальным даунорубицином (даунозом).

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Для предупреждения распространения ВГЧ-8 необходимо использование презервативов, соблюдение правил личной гигиены, применение одноразового инструментария, обследование доноров.

Реабилитация. Рекомендуют сбалансированное питание, прием поливитаминов и витаминно-минеральных комплексов, препаратов метаболической терапии, растительных адаптогенов, пробиотиков.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

1. Продолжительность инкубационного периода при инфекционном мононуклеозе составляет:

- А) от 1 недели до 21 дня
- Б) от 2 недель до 6 месяцев
- В) от 6 месяцев до 1 года
- Г) в среднем 12-24 часа

2. Укажите продолжительность инкубационного периода при ИПГ:

- А) 2-14 дней
- Б) более 20 дней
- В) 2-6 мес

3. Наиболее доступным методом серологической диагностики цитомегаловирусной инфекции является:

- А) РСК
- Б) РНГА
- В) РЗГА
- Г) ИФА (IgG, IgM)
- Д) РН

4. Укажите неправильное утверждение в отношении ветряной оспы:

- А) Является ДНК-содержащим вирусом
- Б) Устойчив в окружающей среде
- В) относится к группе герпетических вирусов
- Г) Является возбудителем опоясывающего лишая
- Д) Способен паразитировать только в организме человека

5. Укажите неправильное утверждение в отношении инфекционного мононуклеоза:

- А) поражаются ретикуло-эндотелиальные клетки
- Б) поражаются В-лимфоциты
- В) формируется прочный иммунитет
- Г) возможно длительное персистирование вируса в организме
- Д) нередко развивается гепатит

6. Укажите неправильное утверждение. Наиболее характерными симптомами инфекционного мононуклеоза являются:

- А) Полиаденопатия
- Б) Лихорадка
- В) Выраженная желтуха
- Г) Гепато-лиенальный синдром
- Д) Ангина

7. Укажите правильное утверждение. При тяжелом течении инфекционного мононуклеоза показано применение :

- А) ремантадина
- Б) иммуноглобулина
- В) иммуномодуляторов
- Г) глюкокортикостероидов
- Д) ампициллина

8. Укажите правильное утверждение. Вирус простого герпеса:

- А) содержит ДНК
- Б) не обладает цитопатическим действием
- В) способен сохраняться в организме до 2-3 –х лет
- Г) для своего культивирования требует специальных питательных сред
- Д) выделяется из организма с мочой и испражнениями

9. Сыпь при ветряной оспе оставляет после себя:

- А) шелушение
 - Б) корочки
 - В) пигментацию
 - Г) бледнеет и исчезает бесследно
10. Путь передачи инфекции при ветряной оспе:
- А) воздушно-капельный
 - Б) воздушно-пылевой
 - В) контактно-бытовой
 - Г) пищевой
11. Поражается ли ЦНС при инфекции простого герпеса
- А) да
 - Б) нет
12. Укажите возбудитель опоясывающего герпеса:
- А) вирус Эпштейн-Барр
 - Б) вирус ветряной оспы
 - В) иерсиния

Выберите все правильные ответы:

13. Возможные пути передачи при инфекционном мононуклеозе:
- А) контактный
 - Б) воздушно-пылевой
 - В) алиментарный
 - Г) трансфузионный
 - Д) трансмиссивный
14. Лабораторное подтверждение инфекционного мононуклеоза:
- А) Определение антител к вирусу методом ИФА
 - Б) Реакция Видаля
 - В) ПЦР-диагностика
 - Г) Проба Бюрне
15. Принципы лечения инфекционного мононуклеоза:
- А) десенсибилизирующее лечение
 - Б) антибиотики при присоединении вторичной микрофлоры
 - В) антикоагулянты
 - Г) ГКС
 - Д) обезболивающие препараты
16. Общий анализ крови при инфекционном мононуклеозе:
- А) Лейкоцитоз
 - Б) Атипичные мононуклеары
 - В) Лимфоцитоз
 - Г) СОЭ снижена
 - Д) Анемия

17. Клинические данные инфекционного мононуклеоза:

- А) Лихорадка
- Б) Лимфаденопатия
- В) Почечный синдром
- Г) Ретинопатия
- Д) Гепатоспленомегалия

18. Серологическая диагностика инфекционного мононуклеоза:

- А) Реакция Пауля-Буннеля
- Б) Реакция Бюрне
- В) Реакция Гоффа-Бауэра
- Г) Реакция Видаля
- Д) Реакция Лаврика-Вольнера

19. Клиническая картина герпетической ангины:

- А) Лихорадка
- Б) Интоксикация
- В) Гепатомегалия
- Г) В горле единичные высыпания и эрозии
- Д) Инъекция сосудов склер

20. Вирионы возбудителя Эпштейн-Барр включают в себя следующие специфические антигены:

- А) капсидный
- Б) общий
- В) ядерный
- Г) ранний
- Д) мембранный

Эталонные ответы

1.	А	11.	А
2.	А	12.	Б
3.	Г	13.	А,В,Г
4.	Б	14.	А,В
5.	В	15.	А,Б,Г
6.	В	16.	А,Б,В
7.	Г	17.	А,Б,Д
8.	А	18.	А,В,Д
9.	Г	19.	А,Б,Г
10.	А	20.	А,В,Г,Д

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

Мальчик 3 лет посещает детский сад. Заболел остро: с подъема температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ и появления на коже волосистой части головы, туловища и конечностей пятнисто-папулезной сыпи. На следующий день отдельные элементы пятнисто-папулезной сыпи сформировались в везикулы, заполненные прозрачным содержимым.

В последующие два дня температура тела 38°C , сыпь на тех же участках подсыпала, подобные высыпания обнаружены и на слизистой полости рта.

На 4-й день болезни состояние ребенка тяжелое: температура тела 40°C , беспокойный, отказывается от еды, количество сыпи на коже увеличилось. В области спины появилась значительная зона гиперемии кожи, инфильтрация тканей, резкая болезненность. Пульс 140 в минуту. Тоны сердца приглушены. Менингеальных симптомов нет. По органам без патологии.

Общий анализ крови: Нв – 140г/л, Ц.П. – 0,95, Лейк – $17,5 \times 10^9$ /л, Эр – $4,4 \times 10^{12}$ /л, п/я – 3%, с/я – 82%, э – 1%, л – 12%, м – 2%, СОЭ – 25мм/час.

Задание:

1. Поставьте клинический диагноз.
2. Какие типичные симптомы характеризуют данное заболевание?
3. Имеется ли полиморфизм сыпи?
4. Каков патогенез экзантемы при данном заболевании?
5. Чем обусловлена болезненность и инфильтрация тканей в области спины?
6. Какие еще проявления болезни возможны у ребенка?
7. Оцените результаты анализа периферической крови.
8. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
9. Каких специалистов пригласите для оказания помощи больному?
10. Назначьте лечение.
11. Допускались ли ошибки в процессе ухода за ребенком?
12. Какие противоэпидемические мероприятия необходимы в детском саду и в семье, где еще ребенок 5 лет?
13. Существует ли активная иммунизация против данного заболевания?

Задача №2

Мальчик 8 лет, заболел ветряной оспой. На 8-й день от начала болезни потерял сознание, были кратковременные (1-2 минуты) судороги, температура тела $37,3^{\circ}\text{C}$.

При осмотре: состояние тяжелое, сознание спутанное, адинамичен, отмечались боли при пальпации органов брюшной полости. На коже лица, туловища, конечностей – единичные элементы высыпаний, покрытые корочками. Катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей нет. Тоны сердца приглушены. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий, симптомов раздражения брюшины нет. Адинамичен. Стоит неуверенно, речь дизартрична. Небольшая сглаженность носогубной складки слева. Менингеальных симптомов нет.

Положительные пальце-носовая и коленно-пяточная пробы. Положительная проба Ромберга.

В детском саду несколько случаев ветряной оспы.

Анализ мочи общий – без патологии.

Общий анализ крови: Hb - 136г/л, Эр – $4,2 \times 10^{12}$, Лейк – $5,5 \times 10^9$ /л, п/я – 2%, с/я – 25%, э – 3%, л – 65%, м – 5%, СОЭ – 7мм/час.

Спинномозговая жидкость: прозрачная, вытекает каплями, цитоз – 23, из них нейтрофилов – 2 кл., лимфоцитов – 21кл., белок – 0,165г/л, сахар – в норме, Реакция Панди– слабоположительная (+).

Задание:

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какие вопросы зададите маме в отношении эпиданамнеза и анамнеза жизни?
3. Дайте характеристику возбудителя.
4. Объясните патогенез данного заболевания.
5. Какие симптомы следует выявить при клиническом осмотре больного?
6. Оцените результаты лабораторных исследований.
7. Какие лабораторные исследования назначите?
8. С какими заболеваниями будете проводить дифференциальный диагноз?
9. Назначьте медикаментозное лечение.
10. Противоэпидемические мероприятия.
11. Консультация каких специалистов необходима для динамического контроля за состоянием ребенка?
12. Предполагаемый прогноз заболевания.

Задача №3

Девочка 10 лет, заболела остро: температура тела $38,4^{\circ}\text{C}$, плохой аппетит, беспокойный сон, затруднение носового дыхания, увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов. На 6-й день болезни выявлены гепато,- и спленомегалия. За 2 месяца до заболевания ребенок лечился в стационаре по поводу травмы, получала препараты крови.

При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела 38°C , бледная, аппетит снижен, лицо одутловатое, пастозное, увеличены передне- и заднешейные лимфоузлы до 1см, подвижные. Болезненность при пальпации околоушной области с обеих сторон. Носовое дыхание затруднено, но выделений нет. В легких жестковатое дыхание, проводные хрипы. Тоны сердца ритмичные, слегка приглушены. В зеве – умеренная разлитая гиперемия, отечность миндалин, наложений нет. Живот мягкий, безболезненный. Селезенка +1см, стул, диурез в норме. В неврологическом статусе без изменений.

УЗИ органов брюшной полости: печень незначительно увеличена, ЭХО-однородна, селезенка слабо увеличена, паренхима не изменена, желчный пузырь с перетяжкой в области тела.

ИФА на антитела к ВЭБ –IgMVCАне обнаружены,IgGEАне обнаружены,IgGEВNАне обнаружены.

Цепная полимеразная реакция: ДНК цитомегаловируса (+).

Общий анализ крови: Hb– 120г/л, Эр – $3,9 \times 10^{12}$, Лейк – 10×10^9 /л, п/я – 3%, с/я – 40%, э – 2%, л – 38%, м – 13%, атипичные мононуклеары – 4%, СОЭ – 15мм/час.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 16 мкмоль/л, прямой – 9 мкмоль/л, АлАТ – 80ммоль/л, АсАТ – 67ммоль/л, протромбин – 85%, тимоловая проба – 12 ед.

Серологические маркеры:

Анти-СМV IgM (+), анти-СМV IgG(+);

Анти –ТОХО IgM(-), анти-ТОХО IgG (+).

Задание:

1. Поставьте клинический диагноз.
2. Предполагаемый источник инфицирования.
3. Дайте характеристику возбудителя.
4. Объясните патогенез данного заболевания.
5. Оцените результаты лабораторных исследований, проведенных больному.
6. Оцените результаты УЗИ-исследования.
7. Перечислите возможные клинические варианты.
8. Проведите дифференциальный диагноз со сходными заболеваниями.
9. Консультация каких специалистов необходима для уточнения диагноза?
10. Назначьте лечение по программе протокола.
11. Прогноз данного заболевания.
12. Противоэпидемические мероприятия.

Задача №4

Мальчик 2 лет, страдает экземой. Обострение проявилось сильным зудом, расчесами, мокнутием. На фоне десенсибилизирующей терапии и применения гормональной мази отмечалось некоторое улучшение. Однако, на 3 день болезни состояние ухудшилось, повысилась температура до 39° С, стал беспокойным, ухудшился сон, усилился зуд. На коже появились везикулезные высыпания и ребенок был госпитализирован.

При поступлении в стационар состояние тяжелое, высоко лихорадит, беспокоен, сон непродолжительный, отказывается от еды, выраженный зуд. На коже лица, туловища, ягодиц, в меньшей степени - конечностей - обширные эритематозные участки с мокнутием, следы расчесов. На лице на фоне пораженной кожи отмечаются везикулезные высыпания, мелкие, сгруппированные, с прозрачным, местами желтоватым, содержимым.

Дыхание пуэрильное, хрипы не прослушиваются. Тоны сердца отчетливые. ЧСС - 160 уд/мин. Слизистая оболочка полости рта, глотки без патологии. Живот слегка вздут, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпируется. Стула не было.

Клинический анализ крови: Нб - 118 г/л, Эр - $3,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты - $18,0 \times 10^9$ /л, п/я - 15%, с/я - 49%, э - 3%, л - 25%, м- 8%. СОЭ - 43 мм/час.

Определение антител (ИФА) к антигенам: CMV IgG (1 : 200), IgM - отрицательно; ВПГ 1-2 IgG - отрицательные, IgM - положительные (1:400).

Задание

- 1.Поставьте клинический диагноз. Укажите основные свойства возбудителя.
- 2.Объясните патогенез данного заболевания.
- 3.С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
- 4.Какие лабораторные тесты подтверждают этиологию заболевания?
- 5.Объясните причину изменений в клиническом анализе крови.
- 6.Консультация каких специалистов необходима дополнительно?
- 7.Назначьте этиотропное лечение: а) общее, б) местное.
- 8.Проведите профилактические мероприятия.

Задача №5

Ребенок, 8 лет, заболел остро: температура тела $38,4^{\circ}\text{C}$, плохой аппетит, беспокойный сон, затруднение носового дыхания, увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов; На 6 день болезни выявлены гепато - и спленомегалия. Госпитализирован с диагнозом «инфекционный мононуклеоз». За 7 недель до заболевания ребенку переливали кровь /автокатастрофа/.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 38°C , бледный, аппетит снижен, лицо одутловатое, пастозное, увеличены передне - и заднешейные лимфоузлы до 1 см. подвижные. Болезненность при пальпации околоушной области с обеих сторон. Носовое дыхание затруднено, выделений нет. В легких хрипов нет, проводные хрипы. Тоны сердца ритмичные, слегка приглушены. В зеве – умеренная

разлитая гиперемия, отечность миндалин, наложений нет. Живот мягкий, б/б; печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5-2,0- в/з, край эластичный, б/б, селезенка +1см. Стул, диурез в норме. В неврологическом статусе без изменений.

Умеренно выраженная интоксикация сохранялась 2 недели, увеличение лимфоузлов – 4 недели, гепато- и спленомегалия – 3 недели.

УЗИ органов брюшной полости: печень незначительно увеличена, ЭХО структура – однородна; селезенка слабо увеличена, паренхима не изменена; желчный пузырь с перетяжкой в области тела. Поджелудочная железа увеличена, ЭХО структура – не однородна.

В общем анализе крови Нв-120 г/л, эр-3,9х10¹²/л, лейкоц-10х10⁹/л, п/я-6%, с/я-27%, э-2%, лимф-51%, мон.-10%, атип. мононуклеары-4%, СОЭ-15мм/час.

В биохимическом анализе крови общий билирубин-16 мкмоль/л, прямой- 9 мкмоль/л, АЛАТ- 80 ед./л, АСАТ-67 ед./л, протромбин 90%, тимоловая проба-12 ед.

Маркеры гепатитов В и С, Эбштейна-Барр вируса - отрицательные.

Задание:

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Предполагаемый источник инфицирования.
3. Дайте характеристику возбудителя.
4. Объясните патогенез данного заболевания.
5. Оцените результаты лабораторных исследований проведенных больному.
6. Оцените результаты УЗ исследования.
7. Перечислите возможные клинические варианты.
8. Проведите дифференциальный диагноз со сходными заболеваниями.
9. Консультация, каких специалистов необходима для уточнения диагноза и тактики лечения?
10. Назначьте лечение по программе протокола.
11. Прогноз данного заболевания.
12. Проводящие эпидемиологические мероприятия.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Эталон к задаче № 1

1. Ветряная оспа, типичная, тяжелая форма, период высыпания. Осложнение: флегмона спины.
2. Типичные симптомы:
 - Полиморфизм сыпи (пятно, папула, везикула, корочка)
 - Наличие везикул на коже и слизистой рта
 - Наличие сыпи на волосистой части головы
 - Явления интоксикации
3. Да, полиморфизм имеется.

4. Патогенез экзантемы: Вирус опоясывающего герпеса гематогенно заносится и фиксируется в эпителиальных клетках кожи. В них возникает отек протоплазмы, оболочки и ядра. Клетка теряет форму и превращается в пузырек. Одновременно с этим в шиповидном слое эпителия формируются гигантские многоядерные клетки. В толще эпидермиса начинаются дистрофические процессы, при этом образуются полости, наполненные лимфой (однокамерные).

5. Болезненность и инфильтрация тканей в области спины обусловлена развитием флегмоны.

6. У ребенка возможны еще: поражение нервной системы, ларинготрахеит, лимфаденит, стоматит.

7. Со стороны периферической крови отмечаются: лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ.

8. Дополнительные исследования:

- Исследование жидкости везикул (тельца Арагао, ветряночный антиген)
- РСК, ИФА в динамике
- Выделение вируса на эмбриональных культурах.

9. Хирург.

10. Лечение:

- хирургическое лечение флегмоны: проведение лампасных разрезов
- ацикловир, противогерпетический или человеческий иммуноглобулин
- антибиотик широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения, ровамицин)
- дезинтоксикация
- обработка элементов бриллиантовой зеленью, марганцем, метиленовой синью
- жаропонижающие
- витамины.

11. Видимо, допускались ошибки при уходе за ребенком.

12. Профилактические мероприятия: карантин на 21 день с проведением разобщения с коллективом не болевших 11-21 день болезни; не болевшим, ослабленным детям в очаге – введение иммуноглобулина. Если брат больного не болел ветряной оспой- он не допускается в организованный коллектив с 11 по 21 день от начала контакта.

13. Да. В России вопрос о массовой вакцинации пока не ставился.

Эталон к задаче № 2

1. Ветряная оспа, типичная, тяжелой степени. Осложнение – энцефалит (церебеллит).
2. Дополнения к анамнезу:
 - Контакт с какими инфекционными больными был у ребенка в семье и в детском коллективе?
 - Были ли травмы у ребенка с потерей сознания, рвотой?
 - Были ли укусы клеща?
 - Когда последний раз делали прививки?

- Как протекала беременность, роды, заболевания в раннем возрасте, наблюдался ли у невропатолога, как реагировал на вакцинацию, чем болел ранее?
3. Характеристика возбудителя: вирус герпеса 3 типа (Varicella-Zoster). Вызывает 2 различных по клинике заболевания – ветряную оспу и опоясывающий лишай. ДНК-содержащий вирус, размеры 120-200 нм. Во внешней среде погибает через несколько минут, длительно сохраняется при низких температурах -65° и ниже.
 4. Патогенез заболевания: Вирус внедряется в эпителиальные клетки слизистой ВДП, проникает в кровь, фиксируется в коже, слизистых, возможно, и во внутренних органах. Изменения со стороны кожи: расширение капилляров (пятно); серозный отек (папула); отслоение эпидермиса (везикула); в последующем резорбция экссудата с западением крыши пузырька (корочка). При поражении нервной системы инфекционно-аллергического генеза изменения отмечаются в полушариях мозга, мозжечке, реже – в стволе и спинном мозге.
 5. Симптомы:
 - Полиморфная сыпь (пятно, папула, везикула, корочка) на туловище, конечностях и волосистой части головы
 - Общемозговые расстройства (нарушение сознания, судороги)
 - Мозжечковые и вестибулярные нарушения (изменена речь, затруднено выполнение координационных проб)
 - Статическая атаксия (стоит неуверенно).
 6. В ОАК – лейкопения, лимфоцитоз; СМЖ – лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение количества глобулинов (Реакция Панди +).
 7. Методы обследования: общие анализы крови и мочи; выделение вируса из элементов сыпи, смывов из зева, из СМЖ (но только в ранние сроки); Серологические исследования (парные сыворотки), ИФА с определением IgM и IgG.
 8. Дифференциальный диагноз: стрептодермия, строфулюс, менингококковая инфекция, клещевой энцефалит, энцефалит при кори, краснухе, поствакцинальные энцефалиты и энцефалиты, вызванные вирусом герпеса 1 и 2 типа.
 9. Лечение:
 - Госпитализация
 - Постельный режим
 - Иммуноглобулин нормальный человеческий или противогерпетический
 - Ацикловир внутривенно, виферон
 - Дегидратация (маннитол, лазикс)
 - Инфузионная терапия с целью дезинтоксикации
 - Антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины и макролиды)
 - Препараты, улучшающие мозговое кровообращение и обменные процессы ЦНС (трентал, актовегин)
 - Противосудорожные препараты
 - В восстановительный период: ноотропы
 - Витамины.
 10. Карантин 21 день с момента изоляции больного. Изоляция больного до 5 дня с момента последнего подсыпания.
 11. Консультация: окулист, невропатолог.

12.Прогноз: полное выздоровление через 3-6 недель с остаточными явлениями (парезы, гиперкинезы, эпилепсия) – 15%; летальность до 10%.

Эталон к задаче №3

1. Приобретенная цитомегаловирусная инфекция. Острое течение.
2. Источник инфицирования – человек. В данной ситуации, предположительно – донор.
3. Характеристика возбудителя: цитомегаловирус (ВГЧ 5) типа относится к β - герпес- вирусам, ДНК-содержащий. Хорошо сохраняется при комнатной

- температуре. Инактивируется при 56⁰С, быстро теряет инфекционность при замораживании. Обладает цитопатогенным действием. Известны 3 серотипа ЦМВ.
4. Патогенез. Различают ЦМВИ приобретенную и врожденную. Механизм развития зависит от пути заражения (вертикальный, гематогенный, контактный), состояния иммунной системы. Размножение вируса происходит в лейкоцитах, мононуклеарных фагоцитах. При хорошей иммунной защите манифестных форм не отмечается, но вирус сохраняется в лимфоидных органах. Тропизм возбудителя отмечается к эпителию слюнных желез. При внутриутробном инфицировании – возможны мертворождения, пороки развития, невынашивание беременности. При интранатальном инфицировании - вызываются локализованные поражения слюнных желез или генерализованные формы с поражением головного и спинного мозга, печени, селезенки, легких, почек.
 5. Лабораторные данные:
 - ОАК – лейкоцитоз, лимфо -, моноцитоз, атипичные мононуклеары 4%
 - Биохимия крови – наличие прямого билирубина, повышением активности АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы; обнаружены антитела классов IgMiIgGк ЦМВ
 - Инфицированность токсоплазмами
 - ПЦР – обнаружена ДНК ЦМВ
 - Исключен инфекционный мононуклеоз (отрицательная реакция Гоффа-Бауэра).
 6. По УЗИ – умеренно выраженная гепатоспленомегалия, перетяжка желчного пузыря.
 7. Возможные клинические варианты: сиалоаденит, мононуклеозный синдром, пневмония, энцефалит, гепатит, энтероколит, пороки развития и органной дисплазии, хориоретинит, сепсис.
 8. Дифференциальный диагноз: инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, пневмония др. этиологии, паротит, лимфогранулематоз.
 9. Консультация: иммунолог, гематолог.
 10. Лечение:
 - Противовирусная терапия – ацикловир, ганцикловир
 - Интерфероны – виферон, интерферон, реаферон
 - Иммуноглобулины: цитотект (анти-ЦМВ-иммуноглобулин), сандоглобулин
 - Синдромальная терапия, дезинтоксикация, спазмолитики, желчегонные.
 11. Прогноз – при врожденной ЦМВ неблагоприятный. При приобретенной ЦМВИ (в данном случае) – чаще выздоровление.
 12. Противоэпидемические мероприятия: использование одноразового инвентаря, многокомпонентный контроль за препаратами крови, оберегать беременных женщин от контактов.

Эталон к задаче №4

1. Герпетическая инфекция. Герпетиформная экзема Капоши.
2. Входными воротами инфекции являются травмированные кожные покровы. Возбудитель обладает дерматотропностью и размножается у входных ворот инфекции. Затем проникает в регионарные лимфоузлы и в кровь. Возникает первичная виремия. Размножается во внутренних органах, печени, легких, селезенке. При накоплении

иммунологических факторов защиты в виде сенсibilизированных лимфоцитов возникает цитоллиз инфицированных клеток, наступает вторая волна виремии. Вирус фиксируется в клетках кожи, слизистых, вызывая клиническую картину заболевания. Вирус обладает способностью распространяться по нероженно и инфицировать паравертебральные ганглии, вызывая латентную инфекцию. В результате действия пусковых факторов (стрессы, физическая нагрузка, переохлаждение, УФО) образуются простагландины, способствующие репликации вирусных частиц. Большое значение в патогенезе имеет иммунодепрессия (фоновая или индуцированная).

3. Ветряная оспа, опоясывающий герпес, стрептодермия.

4. Определение вирусного генома (ПЦР, ДНК-гибридизация). Определение вирусных белков (иммунофлюоресценция). Вирусологические методы (культивирование вируса на куриных эмбрионах, культурах эмбриональной ткани). Объект исследования: содержимое пузырьков, носоглоточный смыв спинномозговая жидкость. Серологические методы – IgM к вирусу герпеса методом ИФА. Иммунограмма, посев на флору.

5. Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ за счет бактериальных осложнений.

6. Инфекционист, дерматолог, иммунолог.

7. Ацикловир парентерально 5мг/кг в/в капельно через 8 часов или перорально по 0,1х4 раза в сутки 5-7 дней (виралекс, фоскарнет). Препараты интерферонов (виферен). Местно мази с ацикловиром. Мазь цитозар, ридоксоловая, оксолиновая, флореналь, цитозар, бонафтон, КИП-фероновая). Обработка элементов раствором бриллиантовой зелени, раствором метиленовой сини. При затяжном и рецидивирующем течении – иммуностимулирующая терапия. Витамины группы В, препараты иммуноглобулинов, стимуляторы Т-клеточного звена иммунитета.

8. Закаливание, общегигиенические навыки. Устранить физические нагрузки, инсоляции. Санитарно-просветительная работа.

Эталон к задаче №5

1. **Инфекционный мононуклеоз (Цитомегаловирусная инфекция?)**
2. **Источник инфицирования:** перелитая кровь
3. **Возбудитель:** ЦМВ – ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae, HHV-5. Вирусы дают цитопатический эффект с образованием гигантских клеток вследствие увеличения ядра и цитоплазмы.

4. **Патогенез:** вирус эпителиотропен, особенно к эпителию железистых органов. Вирус попадает в клетки – инфильтративно-пролиферативный процесс с нарушением функции пораженного органа. Общетоксическое действие вируса, ДВС-синдром и функциональная недостаточность коры надпочечников – в патогенезе генерализованных форм.
5. **ОАК:** лимфоцитарный лейкоцитоз, атипичные мононуклеары, незначительное увеличение СОЭ. **Б/х крови:** увеличение АСТ и АЛТ, нижняя граница протромбина, увеличение тимоловой пробы (N=0-5)
6. **УЗИ:** поражение печени и реактивная панкреатопатия
7. **Клинические варианты:** врожденная (Трпеническая пурпура, желтуха, гепатоспленомегалия, интерстициальная пневмония, энцефалит) и приобретенная (обычно по мононуклеозоподобному синдрому); течение – острая, хроническая и латентная; тяжесть – легкая, среднетяжелая и тяжелая, форма – клинически выраженная, бессимптомная
8. **Дифф диагноз:**
 - с инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ (HHV-4), при котором гетеросерологические реакции Гоффа-Бауэра (с Эр лошади) и Пауля-Буннеля (с Эр барана) положительные
 - гепатит
 - эпидемический паротит
9. **Консультация специалистов:** инфекционист
10. **Лечение:** Цитотект – 2мл/кг; ганцикловир 5-10 мг/кг*с, КС (при генерализованной форме). Вобэнзим (для восстановления иммунной системы). Индукторы интерферона (циклоферон) – активируют клеточный и гуморальный иммунитет.
11. **Прогноз:** в данном случае (приобретенный, мононуклеозоподобный) в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. Если в процесс вовлечены ЦНС, легкие, печень, не исключен летальный исход.
12. **Противоэпидемические мероприятия:** использование крови и ее компонентов только от серонегативных доноров или переливать отмытые Эр, а также кровь, освобожденную от лейкоцитов. При пересадке органов необходимо обследовать доноров на АТ к ЦМВ, не допускать пересадку органов от серопозитивных лиц серонегативным. Передача вируса: контактный, воздушно-капельный путь, парентерально.