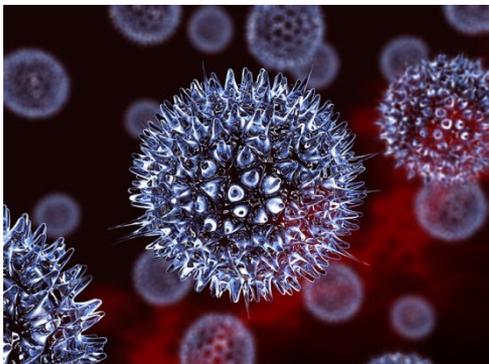


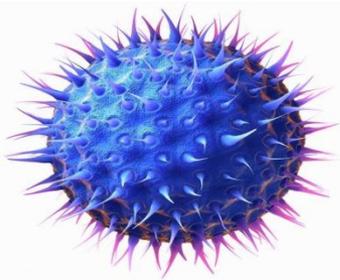
ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА





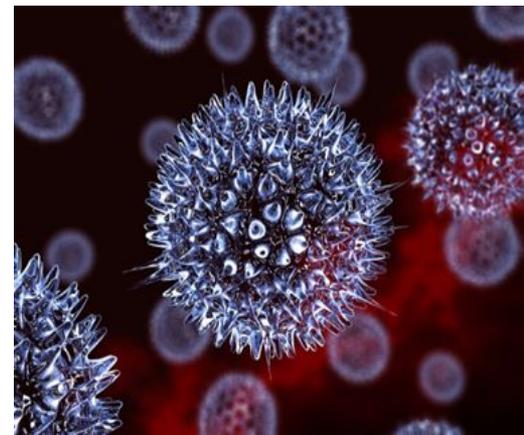
*«Герпесвирусные инфекции будут определять будущее инфекционной патологии в XXI веке»
(доклад Европейского бюро ВОЗ, 1987 г.)*

- **Высокая распространенность герпесвирусов среди детей и взрослых;**
- **Рост числа пациентов с хроническими рецидивирующими герпесвирусными инфекциями,**
- **Полиморфизм и атипичность клинических проявлений при острых и хронических формах инфекции;**
- **Недостаточная эффективность и неоднозначность трактовки результатов лабораторных методов диагностики ИМ;**
- **Недостаточная эффективность этиопатогенетической терапии**
- **По данным ВОЗ, смертность от герпетической инфекции среди вирусных заболеваний**



Актуальность проблемы

- Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, а также ЦМВ входят в число возбудителей TORCH-инфекций.
- Вызываемые вирусами ВПГ, СМV, ВЭБ заболевания рассматриваются как СПИД-индикаторные.
- Роль некоторых герпес-вирусов (ВГЧ-8, ЦМВ, ВЭБ и др.) в развитии ряда злокачественных новообразований: *назофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, рака груди, аденокарциномы кишечника и простаты, карциномы цервикального канала шейки матки, саркомы Капоши, нейробластомы и др.*



КЛАССИФИКАЦИЯ

возбудителей семейства *Herpesviridae*

МЕЖДУНАРОДНОЕ НАЗВАНИЕ	ПОДСЕМЕЙСТВО HERPESVIRINAE	ОБЩЕПРИНЯТОЕ В РОССИИ	АББРЕВИАТУРА
HHV-I	alpha	Вирус простого герпеса 1	ВПГ-1
HHV-II	alpha	Вирус простого герпеса 2	ВПГ-2
HHV-III	alpha	Варицелла-Зостер вирус	ВВ-3
HHV-IV	gamma	Эпштейна-Барр вирус	ВЭБ
HHV-V	beta	Цитомегаловирус	ЦМВ
HHV-VI	beta	Вирус герпеса человека-6	ВГЧ-6
HHV-VII	beta	Вирус хронич. усталости	ВГЧ-7
HHV-VIII	gamma	Вирус саркомы Капоши	ВГЧ-8

Классификация представителей семейства *Herpesviridae* по биологическим свойствам

Альфа-герпесвирусы (ВПГ-1, ВПГ-2, ВВО-ОГ)

- ✓ широкий спектр «хозяев»
- ✓ короткий репродуктивный цикл, быстрое распространение в клеточной культуре
- ✓ эффективное разрушение зараженных клеток
- ✓ способность существовать в латентной форме преимущественно в ганглиях

Бета-герпесвирусы (ЦМВ, ВГЧ-6 и 7 типов)

- ✓ ограниченный спектр «хозяев»
- ✓ долгий репродуктивный цикл
- ✓ медленное распространение в культуре клеток
- ✓ легко возникает персистенция в секреторных железах, лимфоретикулярных клетках, почках

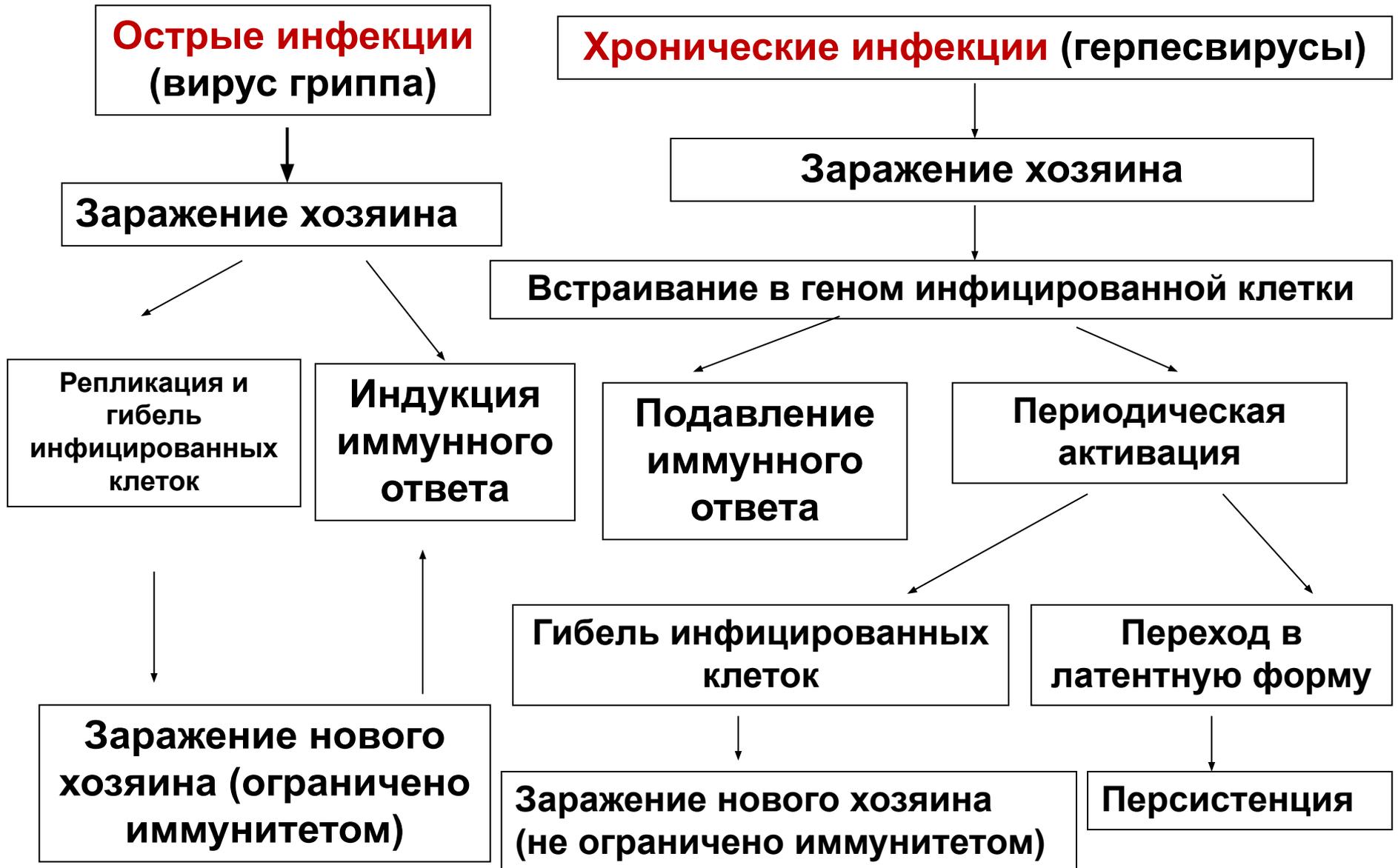
Гамма-герпесвирусы (ВЭБ, ВГЧ-8 типа)

- ✓ реплицируются в лимфоидных клетках
- ✓ специфичны к Т- и В- лимфоцитам

Уникальными биологическими свойствами всех герпес-вирусов человека является **тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции** в организме инфицированного человека.

- **Персистенция** - способность герпес-вирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса.
- **Латенция** герпес-вирусов — это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпес-вируса) ганглиев чувствительных нервов.
- У каждого герпес-вируса свой темп персистенции и латенции. Среди изучаемых наиболее активны в этом отношении вирусы простого герпеса, наименее — вирус Эпштейна-Барр.

Жизненные стратегии вирусов



Разнообразие этиологии и клинических диагнозов при герпес-вирусных инфекциях

врач	Локализация	Этиология	“Топический” диагноз
Дерматовенеролог Инфекционист Терапевт Педиатр Врач общей практики Иммунолог	Кожные покровы	ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ	<i>Простой</i> (острый или рецидивирующий) <i>герпес кожи</i> (диссеминированная, мигрирующая, геморрагическая, некротическая, зостериформная, эрозивно-язвенная, отечная, abortивная и другие формы) <i>ветряная оспа</i> <i>опоясывающий герпес</i> <i>инфекционный мононуклеоз</i>
Стоматолог ЛОР-врач Иммунолог	Полость рта	ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ ВЭБ	<i>Стоматит</i> <i>гингивостоматит</i> <i>лимфаденит</i> <i>лимфангиит</i>

<p>ЛОР-врач</p>	<p>Глотка, гортань</p>	<p>ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • герпетическая ангина (простая, отечная, геморрагическая, некротическая, эрозивно-язвенная и другие формы) • лимфаденит • лимфангиит
<p>Офтальмолог</p>	<p>Органы зрения</p>	<p>ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ ЦМВ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • герпетический дерматит век • блефарит • блефароконъюнктивит • конъюнктивит • кератит эпителиальный или стромальный увеит • язва роговицы • постгерпетическая кератопатия • ирит • герпетический иридоциклит • хориоретинит • неврит и другие формы

Разнообразие этиологии и клинических диагнозов при герпес-вирусных инфекциях

Уролог Гинеколог Дерматолог- венеролог	Урогени- тальные органы	ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ ЦМВ	<ul style="list-style-type: none">• <i>Первый клинический эпизод первичного генитального герпеса (ГГ)</i>• <i>рецидивирующий ГГ (РГГ)</i>• <i>асимптомный ГГ</i>
Терапевт Невропатолог	Нервная система	ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ ЦМВ	<ul style="list-style-type: none">• <i>Постгерпетическая невралгия (ПГН),</i> <p><i>острые или рецидивирующие:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>энцефалит,</i>• <i>вентрикулоэнцефалит,</i>• <i>менингит,</i>• <i>миелиты,</i>• <i>полинейропатии,</i> <p><i>энцефаломиелорадикулоневрит</i></p>

Разнообразие этиологии и клинических диагнозов при герпес-вирусных инфекциях

Терапевт Онколог Дерматолог	Лимфатическая система	ЦМВ и ВЭБ	<ul style="list-style-type: none">• <i>лимфаденит</i>• <i>неходжкинская лимфома</i>• <i>саркома Капоши</i>
Терапевт Гастроэнтеролог Гепатолог	Органы пищеварения	ЦМВ ВЭБ	<i>Гепатит</i> <i>панкреатит</i>
Терапевт Пульмонолог Инфекционист	Органы дыхания	ВПГ-1 ВПГ-2 ВВЗ ЦМВ	<i>Интерстициальная пневмония</i>

Наиболее часто используемые “топические” диагнозы острых и рецидивирующих герпес-вирусных инфекций

Локализация инфекции	“Топический” диагноз
<i>Лор-органы и пищевод</i>	Стоматит, гингивит, фарингит, эзофагит
<i>Органы зрения</i>	Кератит, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, неврит зрительного нерва, оптикомиелит
<i>Урогенитальные органы</i>	Уретрит, цистит, цервицит, вагинит
<i>Нервная система</i>	Менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, радикулит, миелит, менингоэнцефалорадикулит, поражения бульбарных нервов
<i>Внутренние органы</i>	Трахеобронхит, пневмония, гепатит, панкреатит

Герпетическая инфекция или простой герпес (herpes simplex)

– антропонозная вирусная болезнь, которая вызывается вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2). Характеризуется поражением наружных покровов и нервной системы, пожизненной персистенцией вируса в организме и хроническим рецидивизирующим течением.

Эпидемиология

Более 90% населения имеют антитела к ВПГ

Первичное инфицирование ВПГ-1 происходит от 6 мес. до 3 лет, чаще всего в виде везикулярного стоматита

Антитела к ВПГ-2 обнаруживают у лиц, достигших половой зрелости

Источник инфекции

больные и вирусоносители

Пути передачи

Воздушно-капельный

Половой

Вертикальный

Контактный

Бытовой

Парентеральный

Факторы передачи

Кровь, слюна, моча, везикулярный и вагинальный секрет, сперма

Клиническая классификация простого герпеса

1. В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме

1.1. Непродолжительная циркуляция ВПГ в организме:

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

1.2. Длительная персистенция ВПГ в организме:

- а) латентная форма;
- б) хроническая форма (с рецидивами);
- в) медленная форма инфекции.

2. С учетом механизма заражения

2.1. Врожденная;

2.2. Приобретенная:

- а) первичная;
- б) вторичная (рецидивизирующая).

Герпесвирусная инфекция

3. Формы простого герпеса с учетом распространенности процесса

- а) локализованные;
- б) распространенные;
- в) генерализованные.

Клиническая классификация простого герпеса

4. В зависимости от клиники и локализации патологического процесса.

4.1. Типичные формы

- а) герпетические поражения слизистых оболочек (стоматит, гингивит, фарингит и др.);
- б) герпетические поражения глаз: офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);
- в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т. д.);
- г) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности и т. д.);
- д) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и т. д.);
- е) генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис).

4.2. Атипичные формы

- а) отечная;
- б) зостериформный простой герпес;
- в) герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);
- г) язвенно-некротическая;
- д) геморрагическая;
- е) геморрагически-некротическая.

Поражения слизистых оболочек и КОЖИ

- Поражения кожи при первичном ПГ могут быть различной локализации.
- Типичные высыпания чаще локализуются в области красной каймы губ, периорально, в области крыльев носа, на кистях, в области ягодиц.
- После инкубационного периода 2–14 дней появляется интоксикация, температура тела 39–40° С, слабость, головная боль, снижение аппетита.
- При рецидивах ПГ на коже отмечается ограниченный отек и гиперемия, на фоне которых появляются везикулы с прозрачным серозным содержимым. Позже везикулы вскрываются и образуются мелкие эрозии, которые могут сливаться с формированием более обширного дефекта с полициклическим контуром. Экссудат пузырьков сохнет и образуются корочки.
- Нередко отмечается регионарный лимфаденит.
- В период 7–10-го дня болезни корочки отпадают, эрозии эпителизируются.
- Часто перед появлением пузырьков больные отмечают так называемые симптомы-предвестники: субъективные ощущения боли, зуда и жжения в месте будущих высыпаний. Возможны продромальные явления (субфебрильная температура, головная боль, слабость).
- Рецидивы ПГ возникают в холодное время года, после перенесенных гриппа и ОРЗ, обострения хронических заболеваний

Первичный лабиальный герпес



- в месте внедрения вируса появляется красное пятно, затем сгруппированные пузырьки с серозным (иногда гнойным) содержимым.
- Через 1–3 дня пузырьки вскрываются с образованием эрозий, возможны неглубокие язвы, после отторжения которых остаются нежные атрофические рубчики.
- Нередко процесс распространяется на обе губы, выражены воспалительные явления, площадь поражения бывает значительной и охватывает периоральную область. В таких случаях выздоровление наступает через 4 недели.
- **Высыпания не мигрируют и рецидивируют чаще на одних и тех же участках кожи и слизистых.**
- При ГИ типичная пузырьковая сыпь чаще бывает на лице, слизистой полости рта, конъюнктиве и слизистых аногенитальной области

Герпетические поражения слизистых оболочек полости рта.



- Острый гингивостоматит может быть проявлением как первичной, так и рецидивирующей инфекции.
- Эта форма болезни является наиболее частой клинически выраженной формой у детей младшего возраста.
- Начинается заболевание остро с повышения температуры до 39–40°C и явлений интоксикации.
- На гиперемизированных и отечных слизистых оболочках щек, языке, неба и десен, а также на миндалинах и в глотке возникают множество пузырьков, которые через 2–3 дня вскрываются и на их месте образуются поверхностные эрозии (афты).
- Появляется интенсивное слюноотделение, развивается болезненность в очагах поражения.
- Выздоровление наступает через 2–3 недели, однако у 40% пациентов возникают рецидивы.
- Во время рецидивов общеинфекционный синдром отсутствует или слабо выражен.

Герпетическое поражение глаз

- Наблюдается чаще у мужчин в возрасте 20—40 лет.
- Различают поверхностные и глубокие поражения.
- Они могут быть первичными и рецидивирующими.
- К **поверхностным** относят первичный герпетический кератоконъюнктивит, поздний древовидный кератит, эпителиоз и герпетическую краевую язву роговицы,
- К **глубоким** — дисковидный кератит, глубокий кератоирит, паренхиматозный увеит, паренхиматозный кератит.
- Заболевание склонно к рецидивирующему течению.
- Может обусловить стойкое помутнение роговицы.
- Офтальмогерпес иногда сочетается с поражением тройничного нерва.



Герпетический энцефалит (менингоэнцефалит)

- На его долю приходится 20% вирусных энцефалитов
- Наиболее часто болеют в возрасте от 5 до 30 лет и старше 50 лет.
- Частота развития болезни: 2-3 случая на 1млн. населения (США)
- В 95% случаев вызывает ВПГ-1
- Может возникать как при первичном инфицировании, так и при реактивации латентной инфекции.
- **Характерной чертой является поражение височной доли с одной стороны или с обеих сторон, что проявляется изменением личности, снижением интеллекта и психическими расстройствами.**
- Исследование ЦСЖ: 2-3 значный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, повышение уровня белка.
- При МРТ головного мозга обнаруживают очаги поражения в передних отделах с преимущественным вовлечением коры.
- МРТ в отличие от КТ раньше выявляет очаги поражения.

Герпетический серозный менингит

- Чаще вызывается ВПГ-2 и обычно у лиц, страдающих генитальным герпесом.
- Удельный вес в структуре менингитов не превышает 3%
- Клинические симптомы сохраняются около недели, затем самостоятельно исчезают без неврологических осложнений.
- Возможны рецидивы.

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции



I ЭТАП — ЛЕЧЕНИЕ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД БОЛЕЗНИ (РЕЦИДИВ)

1. Базовая терапия — противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно). Обязательное увеличение дозы химиопрепарата (в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой) и продолжительности курса лечения и профилактики (недели, месяцы) у лиц с ИДС. Антивирусные (этиотропные) химиопрепараты с различным механизмом действия применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: препараты ИФН или его индукторы, иммуномодуляторы. системная энзимотерапия (про- или пребиотики).

2. Природные антиоксиданты (витамины Е и С), курс 10–14 дней.

3. В случае выраженного экссудативного компонента показаны **ингибиторы простагландинов** (индометацин и др.), курс 10–14 дней.

II ЭТАП – ТЕРАПИЯ В СТАДИИ РЕМИССИИ, ПОСЛЕ СТИХАНИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ (РАННЯЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИЯ, 8–15-й дни рецидива).

Основная цель — подготовка больного к
вакцинотерапии.

- 1. Иммуномодуляторы** (возможно те же, что и в остром периоде).
- 2. Адаптогены растительного происхождения.**
- 3. При выраженной иммуносупрессии — гормоны тимуса (тималин и др.)** коротким курсом.

Продолжается коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики).

III ЭТАП – СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ВАКЦИН (инактивированных, рекомбинантных, через 2–3 месяца после окончания рецидива).



- Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап наступает после достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии (если это оказывается возможным).

IV ЭТАП – ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.

- Активное наблюдение с клинико-лабораторным мониторингом, санация хронических очагов инфекции, иммунореабилитация.
- Симптоматическая (патогенетическая) терапия с учетом состояния пациента (системная энзимотерапия, пребиотики, иммуномодуляторы и т. д.).
- Повторное использование вакцины с целью профилактики рецидивов ГВИ

Средства терапии и профилактики герпесвирусных инфекций

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А. Аналоги нуклеозидов, пирофосфатов и другие препараты

Ацикловир (зовиракс виролекс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир, валганцикловир*, видарабин, цитарабин, фомивирсен*, фоскарнет, рибавирин, идоксиуридин, трифтортимидин*, трифуридин*, цидофовир*, лобукавир*, соривудин*, бривудин*

Б. Ингибиторы с другим механизмом действия

Аллокин-альфа, аллоферон, алпизарин, бонафтон, оксолин, риодоксол, флореналь, теброфен, флакозид, хелепин, тромантадин, дезоксирибонуклеаза, полирем, панавир, пандавир (Болгария), эпиген (Испания), виусид (Испания)

II. СРЕДСТВА ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И ИНТЕРФЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А. Специфические гамма- и иммуноглобулины

человеческий лейкоцитарный интерферон, амиксин, изопринозин, ликопад, виферон, лейкинферон, ридостин, камедон, неовир, циклоферон, реаферон, реаферон-ЕС-липид, риальдерон, роферон-а (Швейцария), полиоксидоний, витамедин-М, веллферон (Великобритания), каганол

Б. Интерфероны и их индукторы

человеческий лейкоцитарный интерферон, амиксин, изопринозин, ликопад, виферон, лейкинферон, ридостин, камедон, неовир, циклоферон, реаферон, реаферон-ЕС-липид, риальдерон, роферон-а (Швейцария), полиоксидоний, витамедин-М, реалферон (Великобритания), каганол

Ветряная оспа — острая вирусная инфекция, характеризующаяся лихорадкой, толчкообразным появлением на коже и слизистой своеобразной пятнисто-везикулезной сыпи.

Эпидемиология

- Антропонозная инфекция.
- Восприимчивость минимум 90%, кроме детей первых 3 мес жизни.
- **Источник инфекции** - больной в конце инкубационного периода (за 48 ч до появления сыпи) до 5-го дня с момента появления последнего элемента сыпи.
- **Основной путь передачи** – воздушно-капельный (вирус может распространяться до 20 метров)
- Контактно-бытовой путь редко (вирус малоустойчив в окружающей среде)
- Подъем заболеваемости – осенне-зимние месяцы.
- К 10 годам переболевают более 90% детей.
- **Внутриутробное заражение плода**
- Если заболевание возникло в конце беременности, возможны преждевременные роды, мертворождение. Редко – у ребенка в первые 2 нед после рождения генерализованная ветряная оспа (вероятность 17%).
- При заболевании в ранние сроки беременности - внутриутробное заражение с пороками развития.

Патогенез ветряной оспы

- Входными воротами инфекции является слизистая оболочка ВДП, где происходит размножение вируса.
- Вирус в конце инкубационного периода попадает в кровь, обуславливая вирусемию.
- Возбудитель фиксируется преимущественно в эпителии кожи и слизистых оболочек, где, размножаясь, приводит к появлению патогномичной для ветряной оспы сыпи.
- Поражается в основном мальпигиевый слой. Изменения на слизистых оболочках носят тот же характер, что и в эпидермисе.
- Элементы сыпи на слизистых оболочках при ветряной оспе не оставляют после себя рубцов, так как некроз эпителия при ветряной оспе обычно не проникает глубже герминативного слоя.
- Вирус не только дерматотропен, но, в известной степени, и нейротропен, что проявляется в его способности вызывать поражения со стороны нервной системы.

Клинические формы ветряной оспы



□ По течению

- Типичные
- Атипичные:
 - рудиментарная
 - буллезная
 - геморрагическая
 - гангренозная
 - генерализованная

□ По тяжести

- легкие
- среднетяжелые
- тяжелые:
 - с выраженной общей интоксикацией
 - с выраженными изменениями на коже

Ветряная оспа

- **Инкубационный период** составляет при ветряной оспе 10–21 день.
- **Продромальные явления** (редко) могут отмечаться в течение 1-2 сут до начала высыпания. При этом больной испытывает недомогание, снижается аппетит, возникают головная боль, тошнота, иногда рвота.
- **Период высыпания** у большинства больных протекает без особых нарушений общего состояния. Лихорадка совпадает с периодом массового появления сыпи, при этом у взрослых она достигает значительных цифр. Высыпания появляются толчкообразно, поэтому лихорадка может носить волнообразный характер.
- Первые элементы сыпи могут появиться на любом участке тела, но чаще на лице, волосистой части головы, спине, реже — на животе, груди, плечах, бедрах. На ладонях и подошвах сыпь, как правило, отсутствует.
- Сыпь появляется неодновременно, поэтому приобретает полиморфный характер.
- Высыпания сопровождаются зудом.
- Пузырьки на слизистых быстро превращаются в эрозии, которые через несколько дней эпителизируются. Эрозии безболезненны, поэтому часто на них не обращают внимания.

Ветряная оспа

- Высыпания на слизистой оболочке гортани и трахеи сопровождаются отеком слизистой, грубым кашлем и осиплостью голоса
- Высыпания часто сопровождаются увеличением лимфатических узлов (чаще у взрослых)
- К концу 1-й недели нормализуется температура тела, начинают образовываться корочки, зуд усиливается, самочувствие больных улучшается.

Эволюция сыпи



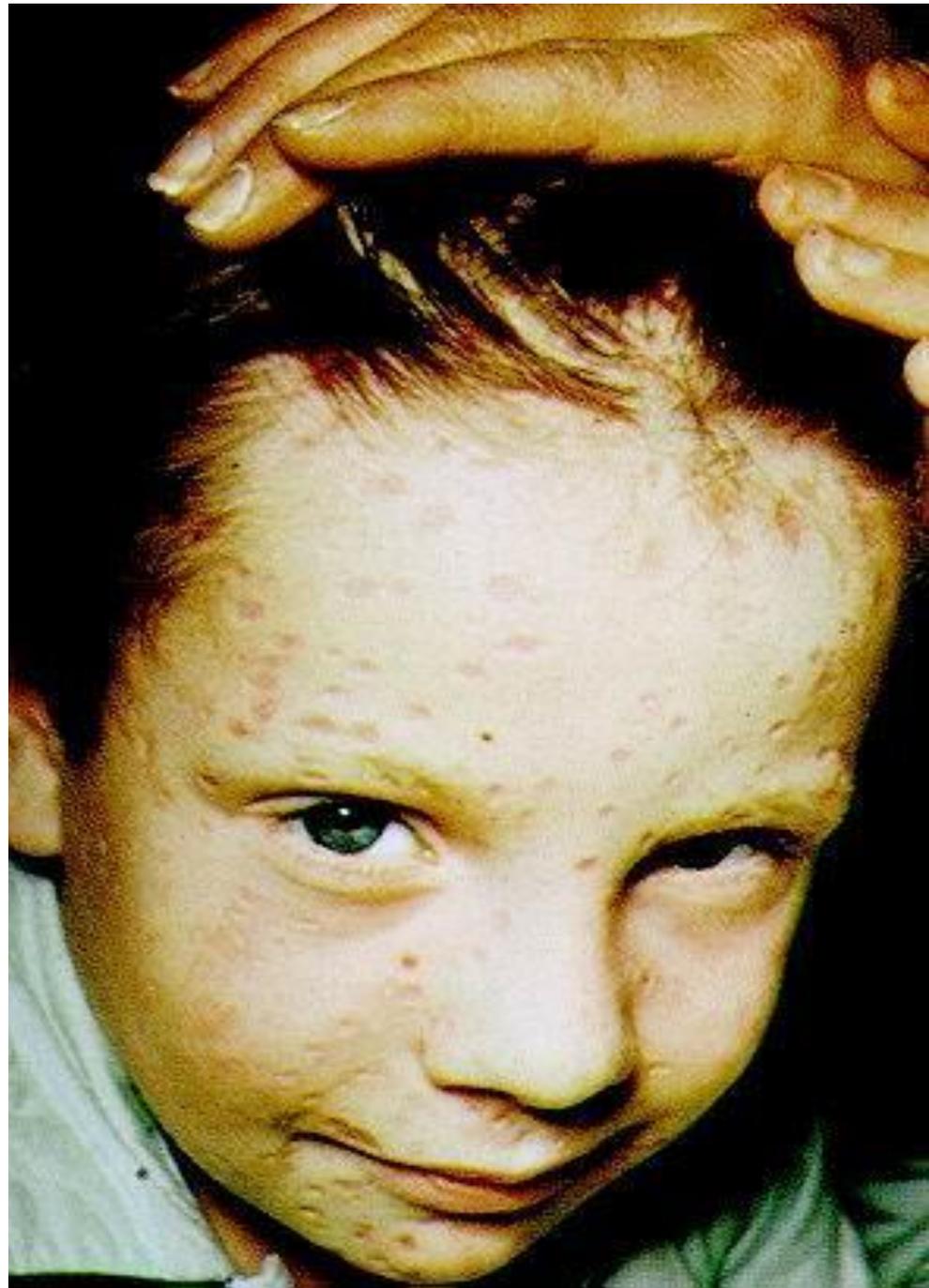
- **Макуло - папулы**
(несколько часов) →
- **Везикулы с прозрачным содержимым** (2-3 дня) →
- **Корочки** (2-3 недели)

В случае нагноения отдельных элементов сыпи - **пустулы**

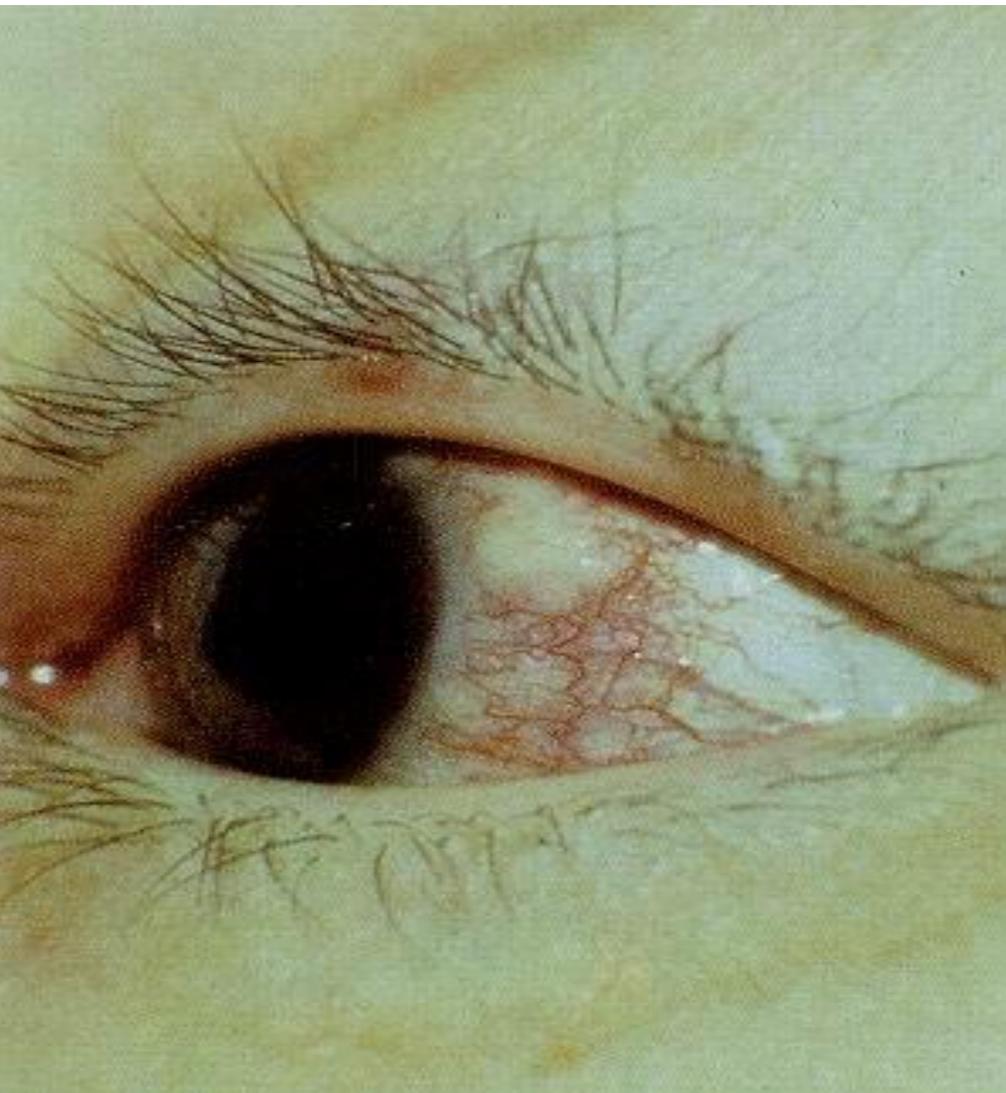
Атипичные формы ветряной

ОСПЫ

- **Рудиментарная форма** – сыпь необильная, розеолезно-папулезная с единичными везикулами.
- **Буллезная форма** - в периоде высыпаний наряду с типичными везикулами пузыри до 2-3 см диаметре с мутным содержимым. Может рассматриваться как осложнение ветряной оспы стрептодермией.
- **Геморрагическая форма** встречается редко у больных гемобластозом или геморрагическими диатезами. На 2-3 день высыпания содержимое везикул приобретают геморрагический характер. Проявления геморрагического синдрома.
- **Генерализованная (висцеральная) форма** у новорожденных или ослабленных детей старшего возраста с высокой летальностью



Ветряная оспа



Осложнения

- Наиболее часто присоединение бактериальных инфекций

Специфические:

- Поражение нервной системы в виде энцефалита, менингоэнцефалита, серозного менингита, полирадикулоневритов.
- На долю ветряночного энцефалита приходится 90% неврологических осложнений.
- Частота развития энцефалита не зависит от тяжести болезни.
- Чаще развивается у детей старше 10 лет и взрослых обычно на 5-8 –й день болезни.

Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай)

спорадическое заболевание, представляющее собой реактивацию латентной вирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса 3-го типа, поражающее преимущественно кожный покров и нервную систему.

Заболевание протекает с поражением кожи и задних корешков спинного мозга и межпозвоноковых ганглиев, может проявляться лихорадкой, интоксикацией и везикулезной экзантемой по ходу вовлеченных в инфекционный процесс чувствительных нервов.

Опоясывающий герпес

- Вероятность заболевания опоясывающим герпесом в течение жизни составляет до 20%.
- Основным фактором риска его возникновения является снижение специфического иммунитета к *Varicella zoster virus*, возникающее на фоне различных иммунодефицитных состояний.
- Большинство исследователей отмечает увеличение заболеваемости в старших возрастных группах.
- Факторами риска развития заболевания являются внутриутробный контакт с *Varicella zoster virus*, ветряная оспа, перенесенная в возрасте до 18 месяцев, а также иммунодефициты, связанные с ослаблением клеточного иммунитета (ВИЧ-инфекция, состояния после трансплантации, онкологические заболевания и др.).
- Опоясывающим герпесом страдают до 25% ВИЧ-инфицированных лиц, что в 8 раз превышает средний показатель заболеваемости у лиц в возрасте от 20 до 50 лет.
- Среди пациентов отделений трансплантации органов и онкологических стационаров опоясывающим герпесом заболевают до 25–50% больных с летальностью до 3–5%.
- Рецидивы заболевания встречаются менее чем у 5% переболевших лиц.

В клинической картине опоясывающего герпеса есть ряд особенностей.

- Болезнь начинается остро или с продромального периода.
- Затем присоединяются интенсивные жгучие боли, возникающие по ходу чувствительного нерва.
- Боли усиливаются при движении, охлаждении, прикосновении к коже и носят монологический характер. Они могут симулировать инфаркт миокарда, почечную и печеночную колику.
- Вскоре на коже, по ходу нерва возникают типичные герпетические высыпания: сгруппированные везикулы, наполненные серозным содержимым. После разрешения проявлений на коже (через 1 – 3 недели) невралгические боли могут сохраняться еще несколько месяцев.
- Выделяют локализованную, распространенную и генерализованную формы опоясывающего герпеса.

- Из **локализованных форм опоясывающего лишая** чаще встречается форма, протекающая с поражением межпозвоночных ганглиев грудного и поясничного отделов, реже – поражение ганглия тройничного нерва, так называемая офтальмологическая форма опоясывающего лишая, и поражение коленчатого узла лицевого нерва.
- Типичным для *офтальмологической формы* является моностеральное поражение кожи и слизистых. Пациента беспокоят светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, выраженные невралгические боли, которые могут распространяться на всю область лица, шею, волосистую часть головы. В этом случае опасность представляют пузырьковые высыпания на роговице, в результате чего возникает кератит с последующим образованием рубцов и снижением остроты зрения.
- Высыпания, которые локализуются не только по ходу пораженного нерва, но и на других участках кожи и слизистых оболочек, определяют



Инфекционный мононуклеоз

—
острое инфекционное вирусное заболевание, характеризующееся системным лимфопролиферативным процессом доброкачественного характера и сопровождающееся лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, гепатолиенальным синдромом и специфическими изменениями гемограммы

Введение в проблему

- **Инфекционный мононуклеоз** – *полиэтиологическое заболевание*, вызываемое вирусами семейства *Herpesviridae* (вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус герпеса человека 6-го типа)
- **Инфекционный мононуклеоз** – *синдромокомплекс*, характеризующийся синдромами:
 - интоксикации и лихорадки,
 - лимфопролиферативным (острый тонзиллит и аденоидит, полилимфоаденопатия, гепатоспленомегалия),
 - экзантемы;
 - поражение различных органов (почки, печень, ЖКТ)

Диагнозы направления при поступлении в стационар пациентов, переносивших ИМ

- ОРВИ, в том числе с аллергической или геморрагической сыпью -45,1%
- Инфекционный мононуклеоз-31,0%
- Дифтерия -12,7%
- ОРВИ, лакунарная ангина-5,6%
- Длительный субфебрилитет-2,8%
- ОРВИ, лимфаденит - 1,4%

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

- Инфекционный мононуклеоз
- Лимфома Беркита
- Назофарингеальная карцинома
- Болезнь Ходжкина
- Неходжкинские лимфомы
- Гепатиты
- Нефриты
- Рак желудка
- Гемофагоцитарный синдром
- Волосатоклеточная лейкоплакия
- Синдром хронической усталости
- ВИЧ-ассоциированные лимфомы
- Синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная эксудативная эритема)
- Синдром Алисы в Стране чудес, или микропсия
- Рассеянный склероз



Специфические антигены ВЭБ

ДНК- 2-х спиральная – имеет антигены

- ✓ VCA – вирусный капсидный антиген
- ✓ EBNA – ядерный антиген
- ✓ EA – ранний поверхностный антиген
- ✓ MA – мембранный антиген (комплекс продуктов ранних и поздних генов), выявляемый на лимфоцитах (LYDMA)

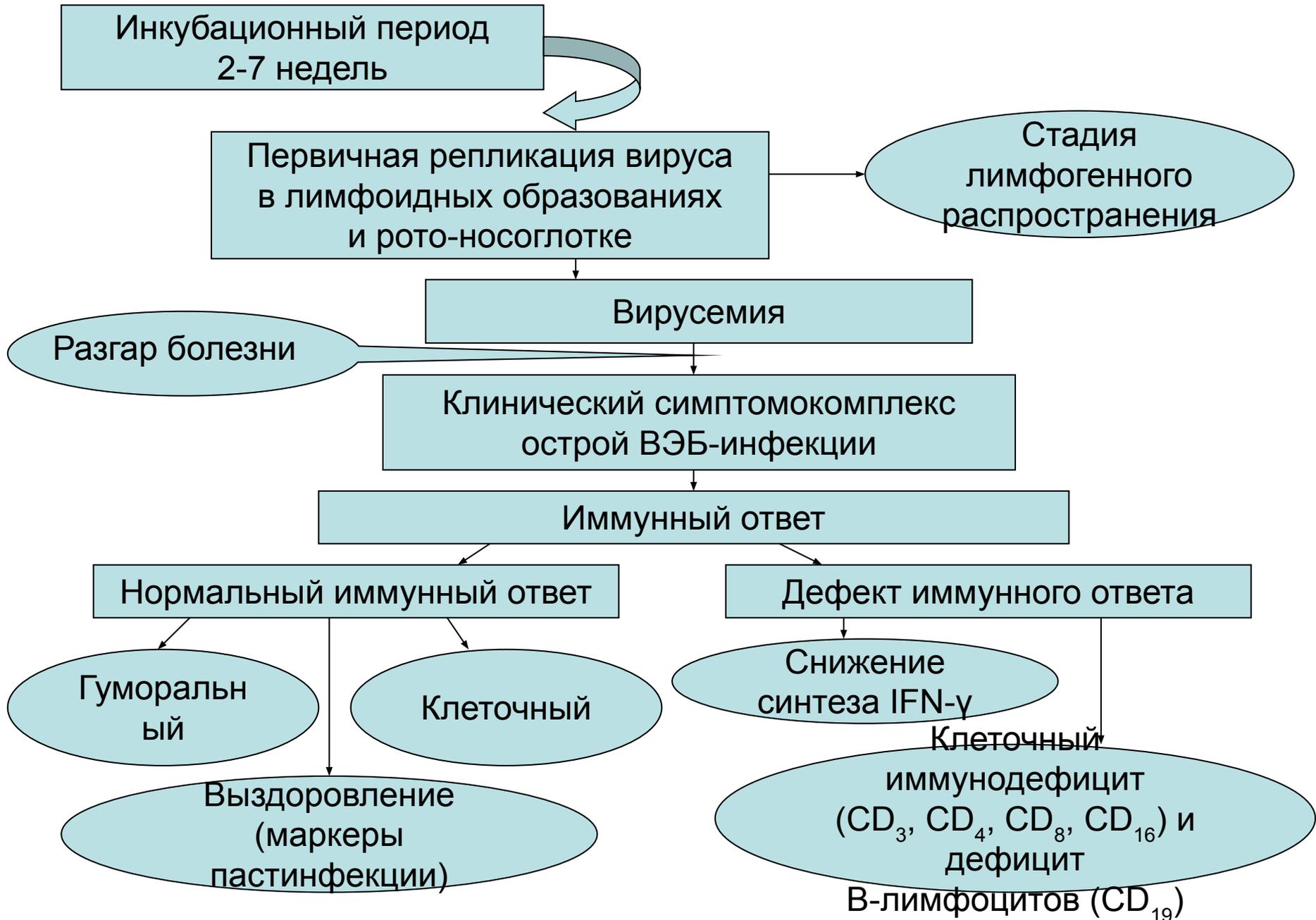
Маркеры ВЭБ-инфекции

Анти EA к раннему АГ		70-90%	Циркулируют в течение 2-3 месяцев только при ЭБВ-инфекции Не встречаются у инфицированных ВЭБ
Анти EBNA к ядерному АГ		100%	Появляются через 1-2 месяца после первичного инфицирования и персистируют в низких титрах в течение всей жизни
Анти VCA к капсидному АГ	IgM	87,5-100%	В острый период первичной инфекции пик 3-4 нед и через 3 мес не определяются. Персистенция в высоких титрах предполагает длительное течение инфекции, хронической почечной недостаточности, лейкоза, ВИЧ-инфекции, ревматоидного артрита, ИДС
	IgG	100%	В острый период пик – 3-4 нед, затем снижаются и циркулируют пожизненно

Лабораторный алгоритм ЭБВ-инфекции

Стадии болезни	Анти EA IgG к раннему АГ	Анти EBNA IgG к ядерному АГ	Анти VCA (капсидные)		ПЦР
			IgM	IgG	
Острая инфекция	+	-	+	+/-	+++
Хроническая персистирующая инфекция	-	+	-	+	++
Хроническая инфекция реактивация	+	+	+	++	+++
Латентная инфекция	-	+	-	+	+ в локусе
Постинфекционный период (паст-инфекция)	ранний+	++	+	+	+ в локусе
	Поздний -	+	-	+	-
Стадия реконвалесценции	+/-	+/-	-	++	-
Здоровое носительство	-	-	-	-	+ в локусе

Схема патогенеза ВЭБ



Клинические симптомы ВЭБ-инфекции (инфекционный мононуклеоз)

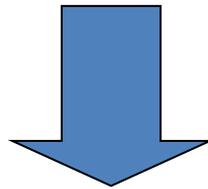
Симптомы заболевания	Дети раннего возраста (%)	Дети старшего возраста (%)
Лихорадка	91,5	91,4
Увеличение шейных ЛУ	98	96
Поражение носоглотки	95	88
Ангина с осложнениями	75	82
Увеличение печени	97	99
Увеличение селезенки	80	86
Атипичные мононуклеары	77	71
Сыпь	25	16
Боли в животе	4	7
Жидкий стул	3	1
Субиктеричность склер	1	5

Исходы ИМ ЭБВ

- Выздоровление (ДНК вируса в крови и слюне не определяется)
- Бессимптомное носительство (ДНК вируса в слюне и крови не более 10 копий)
- Латентная инфекция (ДНК вируса в локусе, анти VCA IgG, анти EBNA IgG)
- Хроническая рецидивирующая инфекция (клинические формы хронической ВЭБ-инфекции)
- Развитие онкологического (лимфопролиферативного) процесса: поликлональные лимфомы, лейкоплакия языка и др.
- Развитие аутоиммунного заболевания (СКВ, ревматоидного артрита)
- Развитие синдрома хронической усталости

Персистирующая форма

- Элиминация антигенов ВЭБ происходит в течение 1-3 месяцев после острого периода, но может иметь незавершенный характер с повторным выходом антигенов ВЭБ в свободную циркуляцию в более поздние сроки



**Клинические проявления
персистирующей ВЭБ-инфекции**

Персистирующая форма ВЭБ-инфекции

- Длительный субфебрилитет, слабость, утомляемость (астения, синдром хронической усталости), лимфопролиферативный синдром, миалгии, артралгии



Хроническая ВЭБ-инфекция, реактивация

- Лимфопролиферативная, рецидивирующая (слабость, потливость, субфебрилитет, ЛАП, артралгии, миалгии, цефалгии, папуло-везикулезная экзантема, кашель, заложенность носа, абдоминальный синдром, гепатомегалия, эмоциональная лабильность, депрессия, ухудшение сна, памяти, внимания, интеллекта)
- Присоединение бактериальной и грибковой инфекции, ИДС
- Дефицит цитотоксического иммунитета
- В крови- относительный или абсолютный лимфоцитоз, анемия, атипичные мононуклеары, тромбоцитопения, лейкопения

Хроническая форма ВЭБ-инфекции на фоне иммунодефицита

- поражение нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре),
- развитие миокардита, гломерулонефрита, интерстициальной пневмонии, гепатита



Патогенетически-обоснованные рекомендации по специфической терапии ВЭБ-инфекции

*1. Подавление размножения вируса, стимуляция
естественных киллеров и фагоцитов,
создание антивирусного состояния
незараженных клеток:*

- препараты интерферона (виферон-свечи в возрастных дозах)
- индукторы интерферогенеза (циклоферон в табл. 6мг/кг/сут)
- Изопринозин (50-100 мг/кг)

сочетание

Патогенетически-обоснованные рекомендации по специфической терапии ВЭБ-инфекции

II. Уменьшение репликации вируса, блокада провоспалительных цитокинов и повреждения органов, снижение активности аутоиммунных реакций

- Глюкокортикоиды (преднизолон 1-2 мг/кг/сут 5 дней)
- Цитостатики – циклоспорин (сандоглобулин)

III. Стимуляция Т-клеточного звена иммунитета, фагоцитоза

- Пробиотики (Бифиформ-Малыш 3 нед.)

IV. Подавление размножения вируса в клетках:

- Аномальные нуклеотиды (валцикловир (валтрекс), цимивен, фамвир – возрастные ограничения)

V. Блокада «свободных» вирусов, находящихся в межклеточной жидкости, лимфе и крови:

- Иммуноглобулины для в/в введения (октагам, интраглобин)



Лечение ВЭБ-инфекции

Острый период

1. Симптоматическая терапия

- жаропонижающие (панадол, нурофен)
- антигистаминные препараты

2. При наличии бактериальных осложнений:

- антибактериальные препараты: цефалоспорины, макролиды, курс 7-10 дней

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ:

- ❖ Аминопенициллины (токсико-аллергический синдром)
- ❖ Хлорамфеникол и сульфаниламиды (угнетают кроветворение)

3. Пробиотики (лактосодержащие: «Бифиформ-Малыш»), поливитамины

Инфекционный мононуклеоз



Сыпь после
амоксициллина,
назначенного
в связи с ангиной

Лечение ВЭБ-инфекции

4. **Кортикостероиды** (преднизолон 1-2 мг/кг/сут per os 5 дней)
- Удушье (отек лимфоидной ткани носо- и ротоглотки)
 - Гипертермия более 5 дней
 - Токсико-аллергический синдром
 - Гемофагоцитарный синдром
 - Неврологические осложнения (синдром Гийена-Барре, менингоэнцефалит)
 - Острая печеночная недостаточность
 - Тромбоцитопения
 - Геморрагический синдром
 - Миокардит



Лечение ВЭБ-инфекции в периоде реконвалесценции

- Виферон в поддерживающей дозе (2 раза в неделю, в течение 1-3 мес)
- Поливитамины, пробиотики
- В течение 6 мес. – противопоказано назначение аминопенициллинов и сульфаниламидов
- Коррекция нейтропении (по показаниям)
- Ограничение контактов с острыми инфекционными заболеваниями (профилактика вифероном, ИРС, рибомунилом и пр.)
- Противопоказана солнечная инсоляция, поездки на юг, облучение
- Отвод от профилактических прививок на 1 мес

Лечение хронической персистирующей формы в стадии реактивации

Иммунокорректоры: изопринозин 50-100 мг/кг/сут в 3 приема, 10 дней или индукторы интерферона (циклоферон 6 мг/кг/сут) **чередовать** с интерферонами (виферон) в течение 10 дней, затем 3 раза в неделю 1 месяц под контролем лабораторного скрининга на ВЭБ и индекса поляризации иммунного ответа

Индекс поляризации иммунного ответа

- $$\frac{CD3+/ИФН\gamma-CD3+/ИЛ4}{CD3+/ИЛ4}$$

+ лечение эффективно

- Лечение неэффективно (переключение ответа с гуморального на клеточно-опосредованный). Назначение ВВИГ?

Иммунореабилитация:

- Восстановление «мукозальной» системы иммунитета: бактериальные лизаты (ИРС-19, имудон, рибомунил, бронхомунал «П»)
- Поливитамины
- Иммунологические препараты: «Иммунал», «Лимфомиозот»
- Пробиотики («Бифиформ-Малыш»)
- **Длительность диспансеризации** – 1 год
(1, 3, 6, 9, 12 мес)
Через 3 мес – обследование на ВИЧ+иммунограмма

Цитомегаловирусная инфекция -

Вирусное заболевание, преимущественно детей раннего возраста, характеризующееся многообразием клинической симптоматики и специфической морфологической картиной с наличием цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов

В.В. Иванова, 2002 г.

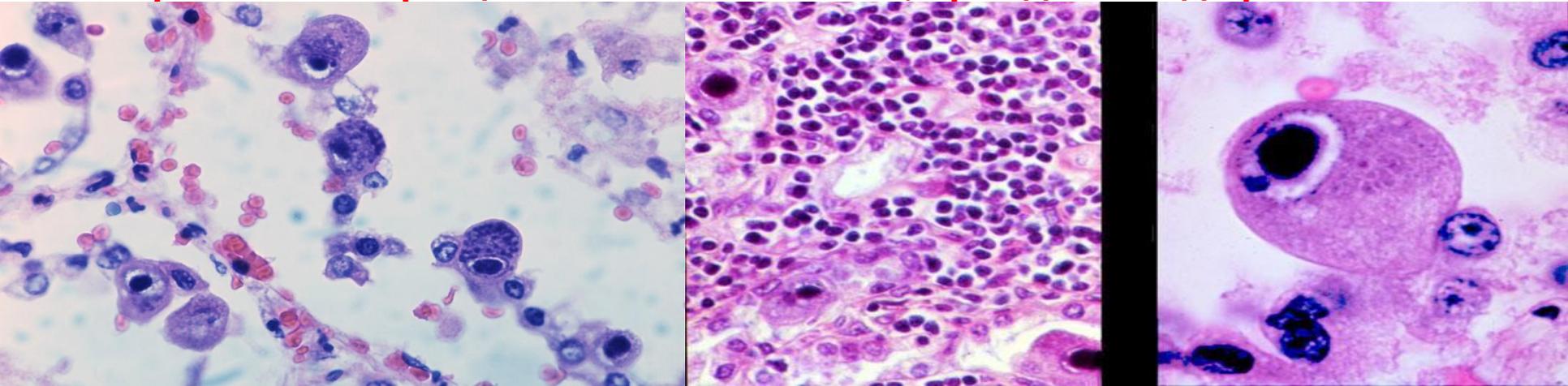
Цитомегаловирус

- Поражает 60-90% населения во всем мире, как правило, в виде бессимптомной инфекции
- β -герпесвирус
крупный ДНК геном (230Кб)
Медленная репликация
Возможность репликации без повреждения клетки
- Слабая цитопатогенность в культуре клеток
- Низкая вирулентность
- Резкое подавление клеточного иммунитета
- Низкая чувствительность к аналогам нуклеозидов

ЦМВ наиболее опасен для жизни:

- иммунокомпрометированных пациентов, в т.ч. ВИЧ-инфицированных
- реципиентов стволовых клеток и органов
- - у пациентов, получающих химиотерапию

Внутриутробное инфицирование - основная причина развития инфекционного заболевания, врожденных дефектов и



Источник инфекции

- человек: хронический носитель вируса или больной
- Возбудитель находится во всех биологических жидкостях и выделениях, включая грудное молоко, ЦСЖ, фекалии и др.
- Значительная роль в передаче инфекции принадлежит беременным (интранатальный и трансплацентарный пути передачи)



Длительность выделения ЦМВ больными и носителями

- 2-3 недели для взрослых
- от нескольких месяцев до нескольких лет для детей младшего возраста

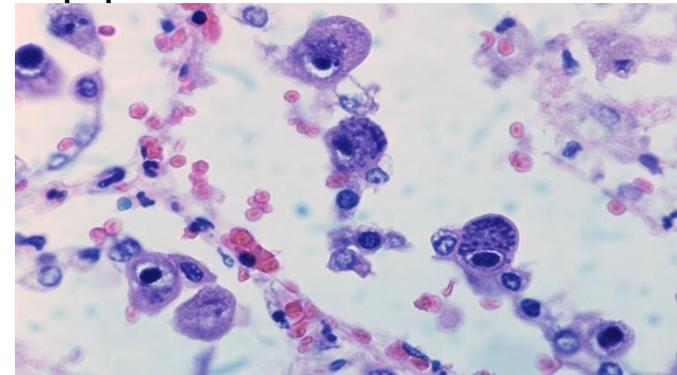
ЦМВ чаще всего передается от детей младшего возраста, латентно инфицированных ЦМВ



ПАТОГЕНЕЗ

- Вирус эпителиотропен!
- Особой чувствительностью к ЦМВ обладает эпителий слюнных желез
- Репродукция ЦМВ происходит в лейкоцитах и в системе мононуклеарных фагоцитов

Адсорбируясь на клеточных мембранах, вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегаловирусный метаморфоз

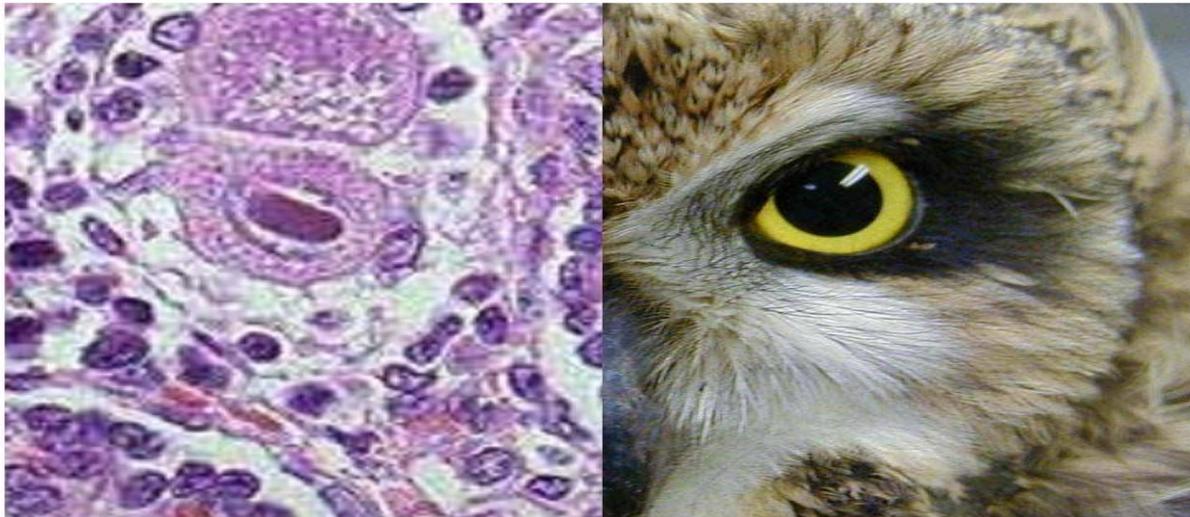


ПАТОГЕНЕЗ

- ЦМВ персистирует в лимфоидных органах и защищен от специфических антител
- В патогенезе важнейшая роль принадлежит системе клеточного иммунитета: **чем выраженнее активация ЦМВ – тем ниже уровень Т-лимфоцитов. Соотношение $CD4/CD8 \leq 1$**
- При депрессии иммунитета с повреждением Т-лимфоцитов и системы интерлейкинов ЦМВ током крови разносится в различные органы и системы (генерализация)

Патоморфология

1. Образование цитомегалических клеток (ЦМК, цитомегалов – «совиный глаз»)
2. Интерстициальная лимфогистиоцитарная инфильтрация
3. Узелковые инфильтраты:
 - фиброз железистых органов
 - кальцификаты во внутренних органах
 - образование железисто-подобных структур в эпителиях желудочков мозга и др.



Классификация ЦМВИ

По характеру инфицирования

- Внутриутробная (врожденная, МКБ Р35.1)
- Постнатальная (приобретенная, МКБ В25, В27.1)

По течению

- Острая форма (до 3-х мес)
- Подострая форма (3-6 мес)
- Затяжная форма (6-12 мес)
- Хроническая форма (более 12 мес)

По клинической форме

1. Локализованная (сиалоаденит, гепатит)
2. Распространенная:
 - 2.1 смешанная (комбинированная)
 - 2.2 генерализованная
 - 2.3. инфекционный мононуклеоз, вызванный ЦМВ (МКБ В27.1)
3. Латентная (IgG высокоаффинные)
4. Бессимптомное носительство ЦМВ
5. Хроническая персистирующая форма

По характеру выявления маркеров ЦМВИ

6. С репликацией вируса
7. Без репликации вируса

Классификация ЦМВИ

По стадиям и периодам заболевания По степени тяжести

- | | |
|--|--------------------|
| 1. Активная стадия: | 1. Легкая |
| 1.1 стадия манифестации | 2. Средней степени |
| 1.2 стадия рецидива с периодом активации | 3. Тяжелая |
| 2. Неактивная стадия: | |
| 2.1 стадия реконвалесценции | |
| 2.2 стадия ремиссии | |

Ассоциированные варианты ЦМВИ

- С врожденными пороками развития
- С бактериальными и грибковыми заболеваниями
- С другими герпесвирусными инфекциями
- У ВИЧ-инфицированных лиц с др. иммунодефицитными состояниями

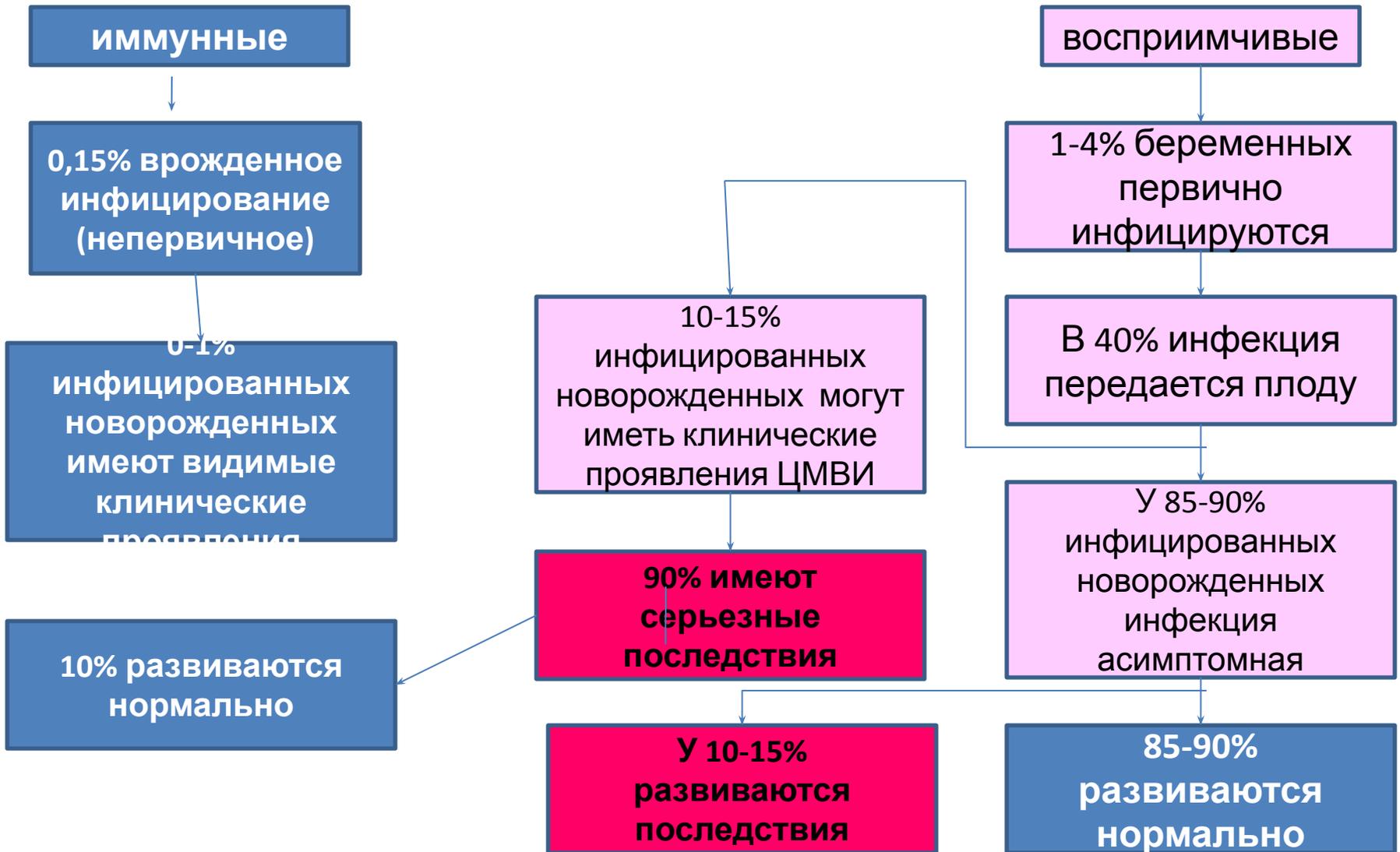
Исходы ЦМВИ

1. Выздоровление
2. Трансформация в латентную форму
3. Врожденные аномалии (пороки) сердца, головного мозга, печени, почек, поджелудочной железы
4. Хронические воспалительные процессы в органах и системах (нейтропении, анемии, ЧБД, кардиомиопатии, гепатит и др.)

Первичная материнская ЦМВИ во время беременности

- В 95% клинически бессимптомная
- В 35% передается плоду
- Нет четкой взаимосвязи между гестационным возрастом и передачей ЦМВИ
- Повреждения плода более вероятно в первые 26 недель (32%), чем позже (15%)

ЦМВИ во время беременности



Врожденная ЦМВИ

- Инфицированы примерно 0.15-2% детей, родившихся живыми
- Обнаруживается примерно у 10% умерших новорожденных
- Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования во время беременности:

Ранние сроки

- Внутриутробная гибель плода
- Выкидыш
- Мертворожденность
- Развитие пороков и дисплазий
пневмония -- гидроцефалия

Поздние сроки

- желтуха
- гепатоспленомегалия
- геморрагический синдром
- интерстициальная
-энтерит, колит
- поликистоз поджелудочной

- нефрит
- менингоэнцефалит



Дисплазии при ранних сроках инфицирования

- Сужение легочного ствола и аорты
- ДМПП и ДМЖП сердца
- Фиброэластоз
- Микроцефалия, гидроцефалия
- Микро- и макрогирия
- Гипоплазия легких
- Атрезия пищевода
- Аномалия строения почек и пр.



ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ НЕ ФОРМИРУЮТСЯ

Симптомы врожденной ЦМВИ

- Желтуха 67%
- Геморрагическая сыпь 76%
- Гепатоспленомегалия 60%
- Микроцефалия 53%
- Хориоретинит 20%
- Судороги 7%
- Летальный исход 10%

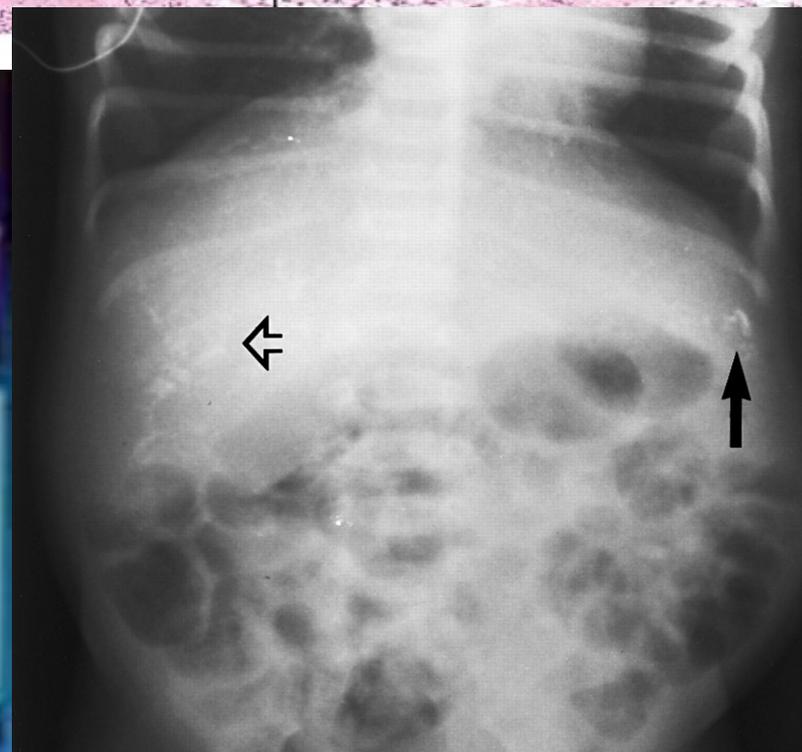
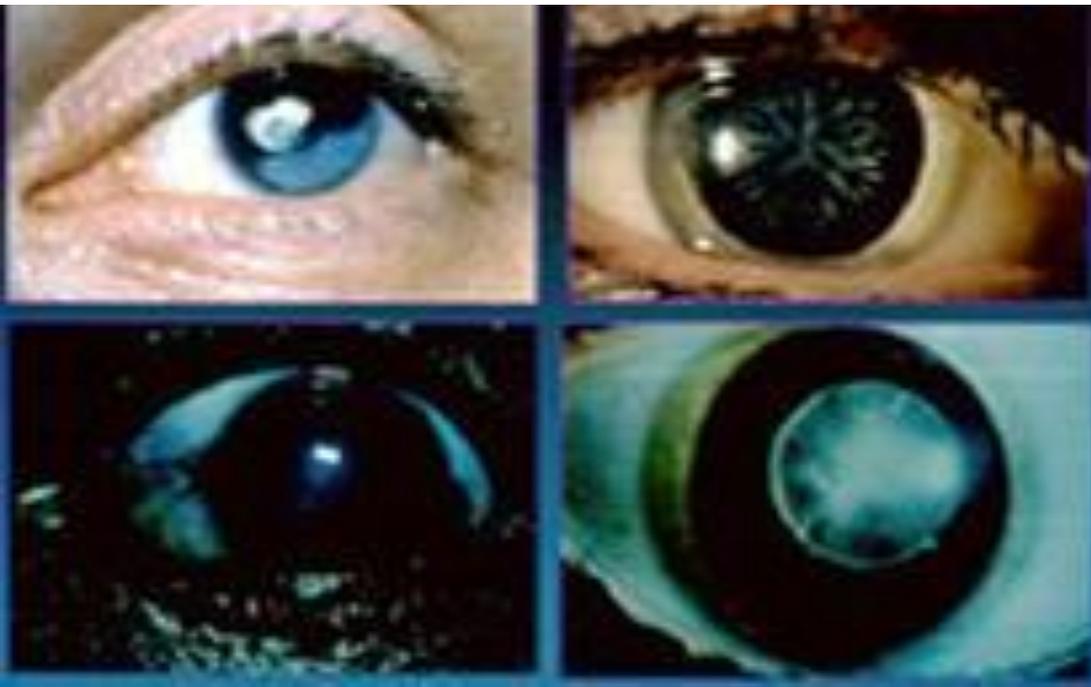
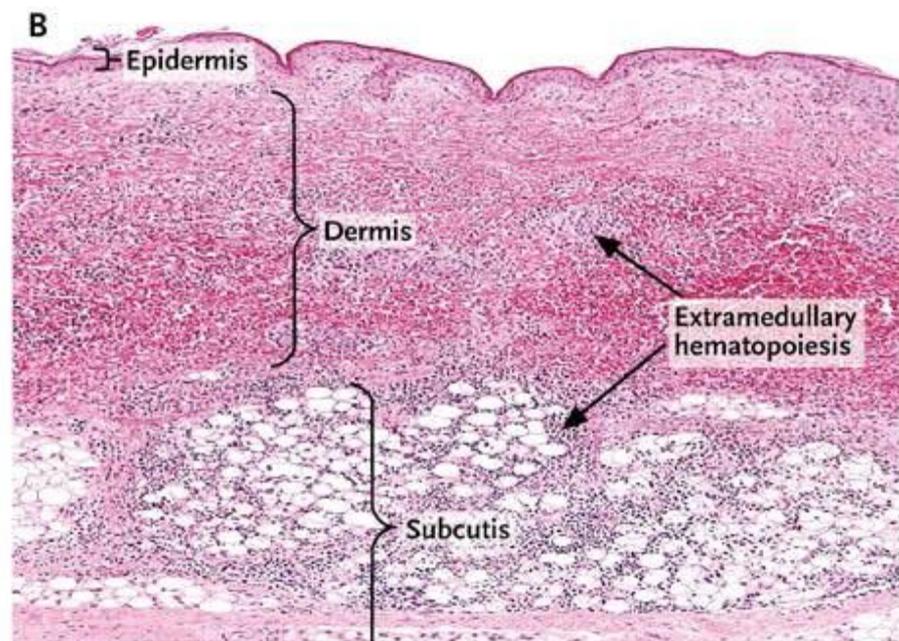
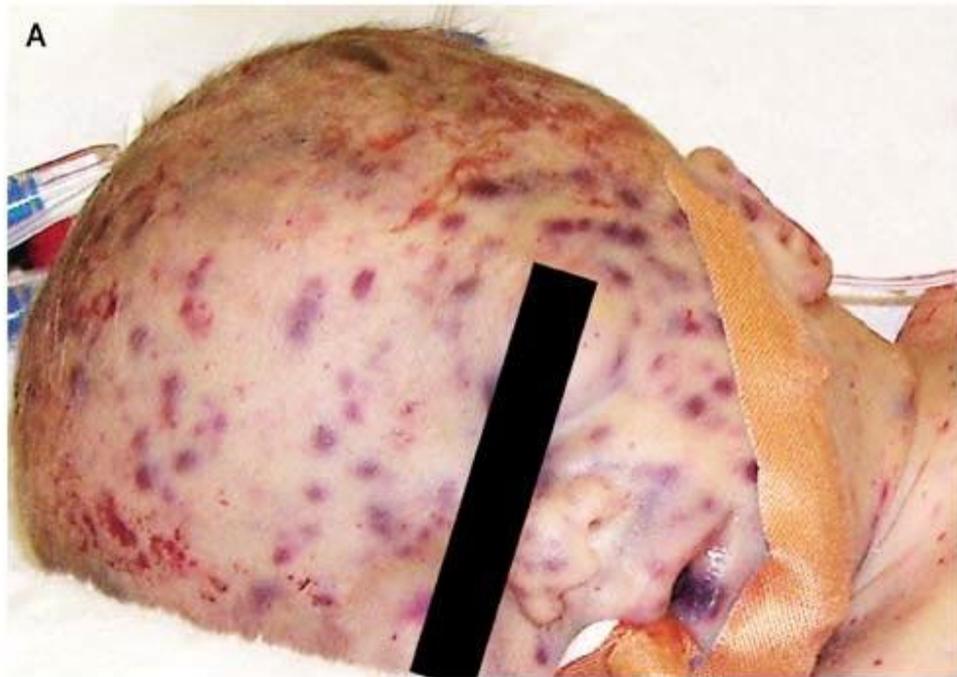


© David Clark, MD









Осложнения врожденной ЦМВИ

- Неврологические осложнения являются наиболее распространенными и наиболее тяжелыми:
 - > 90% новорожденных с манифестной врожденной ЦМВИ имеют визуальный, аудиологический и/или другие неврологические дефекты
 - у 5-17% новорожденных с бессимптомной врожденной ЦМВИ развиваются неврологические осложнения (в виде хориоретинита с атрофией зрительных нервов, глухоты в течение 1 года жизни)
 - при персистенции в течение нескольких месяцев и лет – нарушение речи и снижение интеллекта, нарушение зубной эмали



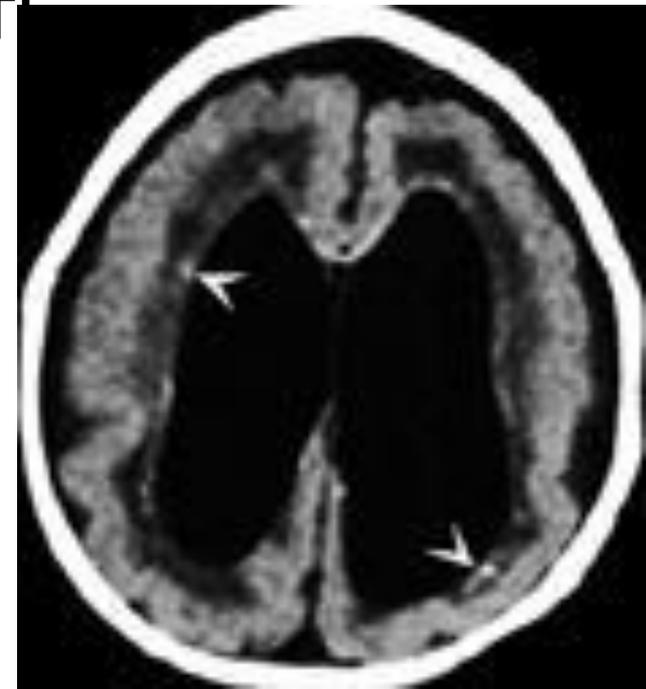
Осложнения врожденной ЦМВИ

- КТ является хорошим предиктором осложнений у новорожденных с врожденной ЦМВИ
- Наиболее распространенные аномалии внутримозговые кальцификаты (как правило, перивентрикулярные)
- Воррана и др. (99:409 Педиатрия 1997) сообщили, что 90% новорожденных с наличием патологии на КТ обнаружено по крайней мере 1 осложнение
- Только у 1/17 новорожденных с нормальной КТ IQ <70



Последствия манифестной врожденной ЦМВИ

- Судороги
- Хориоретинит
- Перивентрикулярные кальцификации
- Сенсоневральная тугоухость
- Двигательный дефицит



Приобретенная форма ЦМВИ (ИП 15-90 дней)

Широкий спектр клинико-патогенетических вариантов

1. **Инфекционный мононуклеоз**
2. **«ОРЗ»-подобные заболевания , ЧБД, длительный субфебрилитет**
3. **Интерстициальная пневмония, плеврит**
4. **Гепатит, панкреатит**
5. **Интерстициальный нефрит**
(микропротеинурия, микрогематурия, абактериальная лейкоцитурия)
редко – нефротический синдром
6. **Ретинит, иридоциклит, увеит (потеря зрения)**
7. **Энтероколит**
8. **Васкулит**
9. **Поражение ЦНС – венитрикулит, миелит, полинейропатии, полирадикулопатии**
Синдром Гийена-Барре (парезы и параличи демиелинизирующего генеза)
10. **Миокардиты, кардиты**
11. **Анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения**
(панцитопении на фоне поражения костного мозга)

ЦМВ-маркеры:

- Постепенное развитие
- Длительная волнообразная лихорадка неправильного типа выше 38,5 С, слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита
- Артралгии, миалгии
- Частые «ОРВИ», бронхиты, в т.ч. и обструктивные
- Лимфаденопатии
- Реже – спленомегалия, гепатомегалия →
гепатит



Обследование на ЦМВ

Синдром Gianotti-Crosti

Синонимы:

- Acrodermatitis papulosa eruptiva infantilis
- Infantiles acrolokalisieretes papulovesikuloses Syndrom
- Crosti-Gianotti-Syndrom

Ассоциируется с:

- цитомегаловирусной инфекцией
- ВЭБ-инфекцией
- Коксаки А 16
- парагриппом
- гепатитом В
- вакцинацией против гриппа, дифтерии, коклюша, полиомиелита, БЦЖ

Синдром Gianotti-Crosti

- Морфология

- спонгиоз, отек папиллярной дермы и периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат (предположительно объясняется как инфекционно-аллергический)

- Этиопатогенез

- Изначально описывался как экзантема, ассоциированная с гепатитом В. Позднее – выявлено, что это – не всегда.
- **Чаще всего стали выделять вирус Эпштейна-Барра**
- В дальнейшем описаны ассоциации с HHV 6, цитомегаловирусом, вирусами Coxsackie, парвовирусом В 19 и парагриппом
- Наблюдается в виде реакции на прививки: дифтерия-коклюш, дифтерия-столбняк-коклюш-полиомиелит

Синдром Gianotti-Crosti

- Клиника

- Удовлетворительное состояние
- Экзантема на щеках, конечностях, часто поражены стопы, ладони и область ягодиц
- Просовидные, лихеноидные, красные папулы или папуловезикулы со склонностью к слиянию
- Лишь иногда - зуд
- Длительность от 2 до 8 недель
- Редко - генерализированная лимфаденопатия и гепатит с повышением уровней трансаминаз печени.

Осложнения - редкие: гепатит, энцефалит и анафилактоидная пурпура

Синдром Gianotti-Crosti



Симметрично
расположенные
красные, отечные
папулы

Мальчик, 3 года. Неделю назад –
«ОРВИ»

Синдром Gianotti-Crosti

Диагностика

- Типичная экзантема (морфология, расположение)
- Рассчитывать на обнаружение гепатит-ассоциированных антигенов можно только через 10 дней после появления экзантемы

Синдром Gianotti-Crosti

Дифференциальный диагноз

- Нейродермит
- Красный лишай
- Лихеноидная лекарственная экзантема

но при них □ сильный зуд

Pityriasis rosea преимущественно поражает туловище по характерным линиям кожи

Диагностика врожденной ЦМВИ

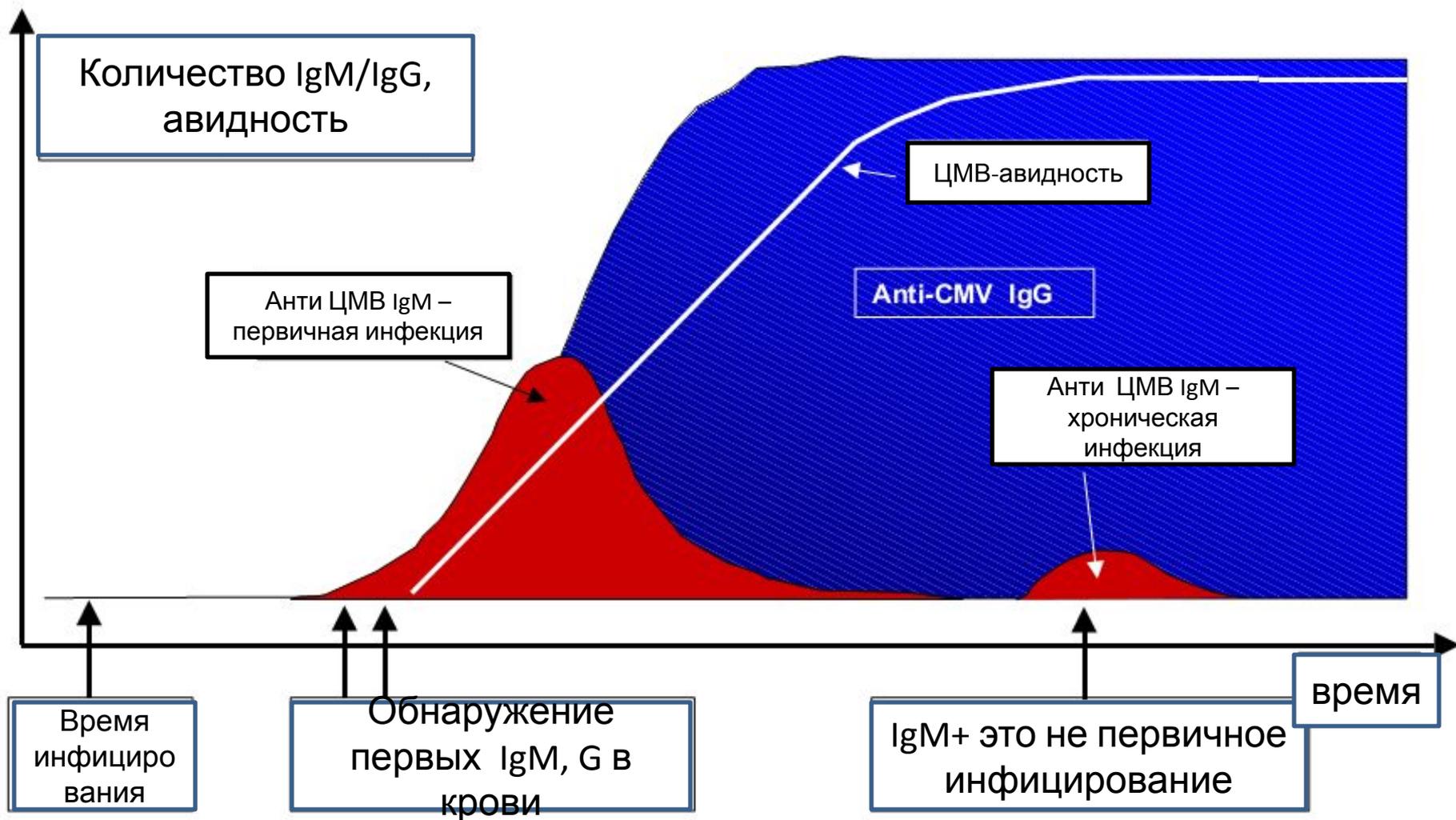
- Выделение ЦМВ из мочи или других биологических жидкостей (СМЖ, кровь, слюны) в первые 21 дней жизни, считают доказательством врожденной инфекции
- Серологические тесты не являются достоверными; IgM тесты в настоящее время имеют как положительные, так и ложно-отрицательные результаты
- ПЦР

Обнаружение: скрининг на наличие инфекции у матери

- CMV IgG антитела - чувствительны и специфичны для диагностики перенесенной инфекции
CMV IgM антитела – обладают переменной чувствительностью и специфичностью
- Определение уровня антител может повысить точность обнаружения первичной инфекции
- Отсутствие теста вероятности передачи вируса от инфицированных ЦМВ женщин плоду!

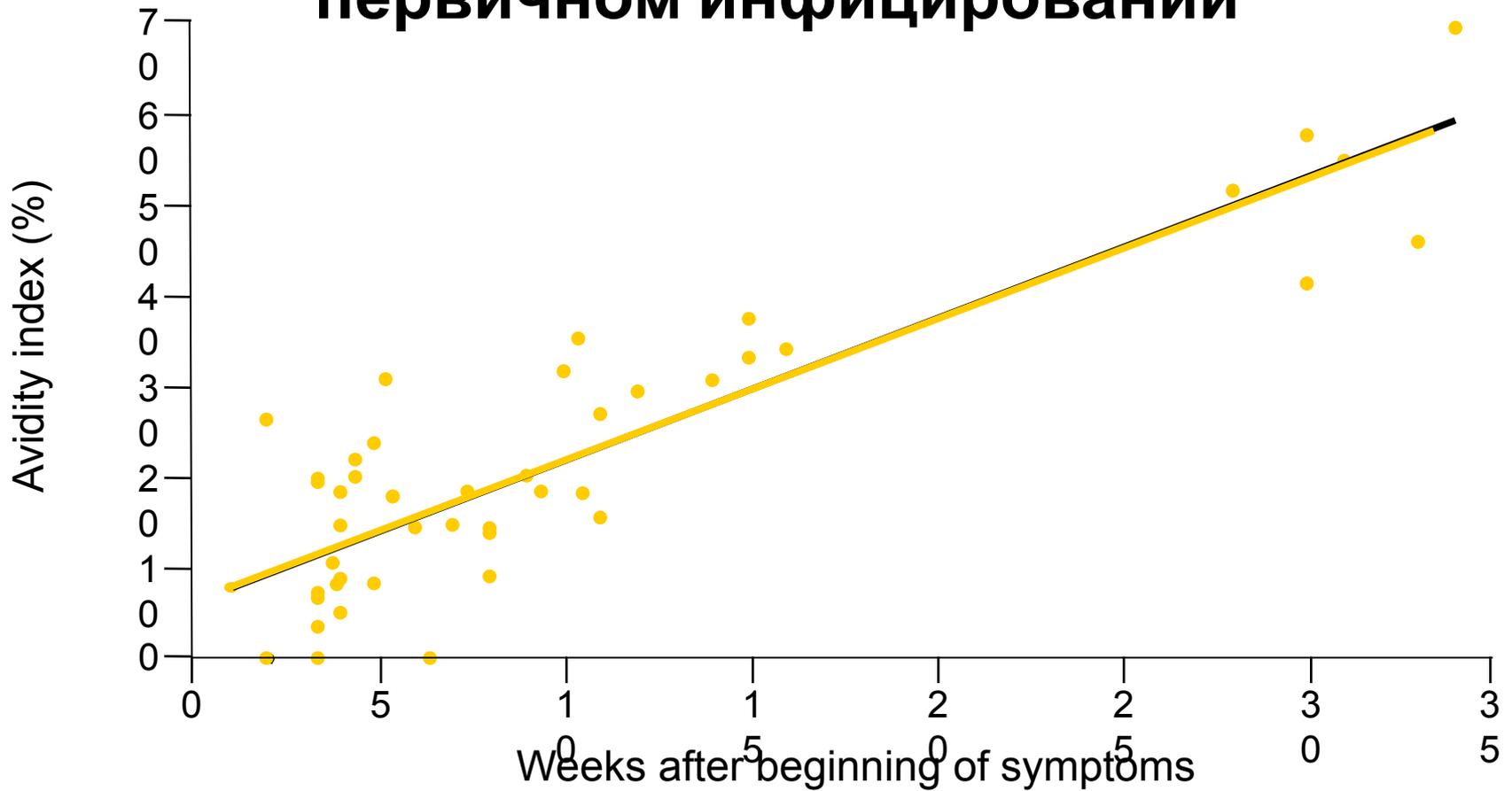
Расширенная диагностика ЦМВИ

- Обнаружение IgM методом иммуноблоттинга
- Определение индекса авидности IgG
- Выделение вируса из мочи, слюны и крови



Врожденная ЦМВИ

Низкая авидность IgG свидетельствует о первичном инфицировании



Интерпретация результатов анализа на ЦМВИ с учетом риска для плода

Анализ на IgM	Анализ на IgG	Авидность IgG	Диагноз	Вероятность врожденной ЦМВИ
+	-	-	Недавняя первичная инфекция	Высокая
+	+	Низкая	Недавняя первичная инфекция	Высокая
+	+	Высокая	Реактивация скрытой инфекции	Низкая
-	+ (нарастание титра при двукратном обследовании)	Высокая	Реактивация скрытой инфекции	Низкая
-	+ (отсутствие нарастания титра при двукратном обследовании)	Высокая	Давняя скрытая инфекция	Практически отсутствует
-	-	-	Отсутствие контакта с вирусом в прошлом либо период «серологического окна» *	Обязательно повторное обследование через 2-3 недели**

Лабораторная диагностика ЦМВИ

	РНИФ (антиген в клетках крови) + культура клеток (поздний антиген)	ПЦР	Anti-CMV IgM	Anti-CMV IgG низко-авидные	Anti-CMV IgG высоко-авидные
Острая	+	+	+	+	-
Персистирующая вне активации	+	-	-	-	+
Персистирующая в ст. активации	+	+ или +	+	+	-
Латентная	-	-	-	-	+

ЛЕЧЕНИЕ ЦМВИ

Этиотропная терапия

- Специфический **антицитомегаловирусный иммуноглобулин** и **интерфероны**, проявляющие биологическое антиинфекционное и иммуномодулирующее действие
- **Виростатики** (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир)
Виростатики ингибируют вирусную ДНК-полимеразу, взаимодействуя с участком связывания пирофосфата, причем на полимеразы самой клетки они практически не действуют.

Противовирусная терапия врожденной ЦМВИ

- Показана эффективность ганцикловира у определенных групп иммунокомпрометированных пациентов (ретинит, энтероколит у ВИЧ-инфицированных)
- У новорожденных опыт работы с ганцикловиром ограничен в виду его токсичности (например для тромбоцитов, нейтрофилов), и ненадежной биодоступности

- При латентной форме активная противовирусная терапия не проводится. Профилактически для предупреждения реактивации ЦМВ во время интеркуррентных заболеваний следует назначать виферон 150 тыс. или 500 тыс. 2р/день 5-10 дней.

Легкая форма острой ЦМВ-инфекции или обострение хронической локализованной инфекции:

- Препараты интерферона (Виферон 150 тыс. или 500 тыс. 2 р/сутки 10 дней, затем через день – 2-3 недели);
- - Индукторы интерферона – Циклоферон 6-10 мг/кг веса 1 р/день в/м или per os по схеме 1,2,4,6,8,11,14,17,21,23 дни или Неовир 4-6 мг/кг/сутки в/м через день № 5-7 или производные пурина (Изопринозин 50-100 мг/кг/сутки в 3 приема, курс 5-7 дней);
- - Витаминотерапия (Пентовит, **Мультитабс Иммуно кидс**, и др.);
- - Пробиотики (**Бифиформ-малыш**, Полибактерин и др.);
- - Адаптогены (Веторон 5 кап. 1р/день 1 мес.).

Средне-тяжелая и тяжелая формы острой ЦМВ-инфекции или обострение хронической генерализованной и локализованной форм: виростатические препараты:

- **Ганцикловир (Цимевен), Фоскарнет** подавляет синтез вирусной ДНК путем конкурентного ингибирования клеточных ферментов. Применение виростатиков в детской практике ограничено возрастными противопоказаниями в связи с развитием осложнений в виде лейкопении, анемии, тромбоцитопении, токсического гепатита, нефрита, энцефалопатии. Не назначаются в периоде новорожденности и у детей грудного возраста, за исключением ацикловира, эффективность применения которого невысока.
- Тактика применения виростатиков:
- - **Фоскарнет** – в/в в разовой дозе 60мг/кг каждые 8 часов (вводить капельно, медленно в течение 2 часов), курс 10-14 дней. Фоскарнет не проникает через гематоэнцефалический барьер!
- - Ганцикловир (цимевен) – в/в 10 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом 12 часов (вводить медленно в течение часа), курс лечения 14-21 день.

Средне-тяжелая и тяжелая формы острой ЦМВ-инфекции или обострение хронической генерализованной и локализованной форм.

- **Иммунотерапия.**
- Специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин – «Цитотект» (Cytotect, Biotest) с повышенным содержанием IgG 1-4 антител против вируса цитомегалии. Цитотект назначают с периода новорожденности для лечения ЦМВ-инфекции у детей с вторичным иммунодефицитом различного генеза в дозе 2 мг/кг веса 1 раз в сутки в/в 1 раз в 3 дня, курс 3-5 введений (по показаниям – до 10 введений).
- **Цитотект** является препаратом выбора у новорожденных и детей первого года жизни для лечения ЦМВ-инфекции. Цитотект - специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (10% раствор, в 1 мл 100 и 50 МЕ нейтрализующей активности соответственно) или НеоЦитотект (100 Ед/мл, имеет в своем составе так же высокие титры нейтрализующих антител к другим вирусам группы Herpes – HSV, EBV). НеоЦитотект содержит в 10 раз больше противовирусных антител по сравнению со стандартными иммуноглобулинами для внутривенного введения

Иммунотерапия

- В качестве заместительной терапии возможно применение нормального человеческого иммуноглобулина, обогащенного антителами к ЦМВ, в дозе 0,2-0,5 мл/кг веса в сутки в/м 1 раз в 2-3 дня курсом 5-10 инъекций.
- При тяжелой генерализованной форме, осложненной вторичной бактериальной инфекцией, назначают комплексный иммуноглобулиновый препарат с высоким содержанием IgM к бактериальным возбудителям – **Пентаглобин** в дозе 5 мл/кг в сутки ежедневно 1 раз в день в течение 3 дней. Препарат вводят повторно по клиническим показаниям.



Иммунотерапия

- При тяжелых генерализованных формах используются также индукторы интерферона, оказывающие иммуномоделирующее и противовирусное действие: **Неовир** 4-6 мг/кг/сутки в/м 5-7 инъекций через день, **Циклоферон** 6-10 мг/кг веса 1р/день в/м по схеме.
- Параллельно с внутривенным введением иммуноглобулиновых препаратов назначают интерфероновые препараты (**Виферон** 150 тыс. или 500 тыс. 2р/день 10 дней, затем 3 раза в неделю 3 месяца и рекомбинантный α -интерферон детям старшего возраста по 500 тыс. или 1 млн. МЕ 2р/день 5 дней, Реаферон в/м).
- Препаратами выбора при лечении бактериальных осложнений ЦМВ-инфекции являются антибактериальные препараты (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны и



В периоде реконвалесценции назначают

- - Виферон в возрастных дозах 2 раза в неделю в течение 3-6 месяцев.
- - Индукторы интерферона в возрастных дозах (Циклоферон, Неовир 1 раз в 3 месяца под контролем вирусологического обследования)
- - Поливитамины, пробиотики (Бифиформ, Бифидумбактерин, Примадофилус)
- - Растительные адаптогены (Элькар, корнитин)
- - Иммуномодуляторы тималин, тактивин, имунофан, полиоксидоний (в дозе 3 мг 1 раз в сутки № 10, ликопид в дозе 0,5-1мг 1 раз в сутки 10 дней и др.), назначают только под контролем иммунограммы.



Противорецидивная терапия:

- В период ремиссии назначают препараты рекомбинантного интерферона (Виферон, Кипферон) или индукторы интерферона (Ридостин, Неовир) в случае, если у ребенка появляются признаки реактивации вируса ЦМВ (анти СМВ IgM в сыворотке крови и СМВ вирус (антиген) в крови или моче) по схеме лечения, как в остром периоде.

Контроль лечения в периоде реконвалесценции включает следующие мероприятия:

- Осмотр педиатра-инфекциониста 1 раз в сроки 1,3,6 и 12 месяцев;
- Выявление маркеров ЦМВ методом ИФА (иммуноглобулины М и G с определением авидности) и ПЦР (слюна моча кровь);
- Иммунограмма по показаниям;
- Консультация специалистов по показаниям (невропатолога, окулиста, иммунолога);

Критерии выздоровления:

- Отсутствие клинической симптоматики;
- Отсутствие ЦМВ в крови (антиген или ДНК вируса);
- Отсутствие анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью
- Наличие анти-ЦМВ IgG с высокой авидностью



Герпесвирусная
инфекция
ВГЧ-VI типа

Этиология

- ВГЧ VI типа (ДНК вирус) из семейства Herpesviridae, подсемейство Betaherpesvirinae (вместе с ВГЧ-7), род – Roseolavirus
- Генетический родственник с ЦМВ
 - Вызывает менее интенсивные изменения в клеточных культурах
 - Длительный цикл репродукции
 - Строго патогенен для одного вида хозяев
 - Вызывает лизис мононуклеаров в результате репликации в них
 - ВГЧ VI типа обнаруживается в лимфоцитах, макрофагах, моноцитах, в клетках лимфатических узлов, в почках, околоушных, бронхиальных и слюнных железах, мозге
 - Имеет тропизм к В-лимфоцитам с фенотипом CD4.

Особенности распространения ВГЧ-VI типа

- Широкая распространенность среди «практически здоровых людей»
- ВГЧ VI типа у ВИЧ-инфицированных (оппортунистическая инфекция или ко-фактор: генерализованные, тяжелые формы)
- ВГЧ VI типа встречается в 38-60% случаев в посттрансплантационном периоде (при пересадках органов, костного мозга)
- ВГЧ VI типа выделяется у больных со злокачественными лимфомами, саркоидозом, синдромом Шегрена
- Острая форма – у 10% (первичная)
- ВУИ – поражение ЦНС

Эпидемиология

- Антропоноз
- Источник инфекции – больные латентными, манифестными формами и носители ВГЧ-VI типа
- Путь передачи – воздушно-капельный, контактно-бытовой, гематогенный, перинатальный, трансплантационный
- Факторы передачи – слюна, мокрота, кровь
- Восприимчивость – всеобщая. У детей с 1 до 4 лет – серопозитивность 100%
- Сезонность – весенне-осенняя.

Клинические варианты

Первичная инфекция ВГЧ VI

- Roseola infantum (10%) – МК-10 В 08.2 (внезапная экзантема)
- Лихорадка с судорожным синдромом
- Менингоэнцефалит (серозный)
- Фульминантный гепатит

Клинические варианты

Персистирующая форма

- Реактивация может быть бессимптомной
- На фоне иммуносупрессии при реактивации: лихорадка, экзантема, пневмонии, энцефалиты, гемофагоцитарный синдром
- Демиелинизирующие заболевания (рассеянный склероз)
- Поражение ЦНС (гемипарезы, олигофрения)
- Синдром хронической усталости (соматической депрессии)

Лабораторная диагностика

1. ПЦР-диагностика (количественный анализ – слюна, сыворотка, ликвор)

NB! В слюне и лимфоцитах может находиться у здоровых людей

2. ИФА IgA или IgG в парных сыворотках (нарастание)

Интерпретация результатов обследования детей на герпесвирусные инфекции (Herpes I и II типов, CMV, HHV-VI типа)

ПЦР		IgM	Антитела IgG		Диагноз
Кровь	Локус		Низкоавидные	Высокоавидные	
+	+	+	+ нарастание	-	Острая первичная (врожденная и приобретенная)
-	+	-	-	+ нарастание	Хр. персистирующая, вне активации
+	+	+	+	+/-	Реактивация хр. персистирующей инфекции
-	+	-	-	-/+ без нарастания	Латентная

Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции является постинфекционным хроническим заболеванием, основное проявление которого — немотивированная выраженная общая слабость, на длительное время выводящая человека из активной повседневной жизни.

- В США вспышка заболевания впервые была отмечена в 1984 году в небольшом местечке Incline Village штата Невада докторами P. Cheney и D. Peterson.
- Заболеванию подвержены люди любого возраста, однако замечено, что женщины в возрасте 25 — 49 лет болеют чаще, чем мужчины.
- По данным разных авторов, частота СХУ может составлять 10 — 37 случаев на 100 тыс. населения.
- Синдром хронической усталости является многофакторным заболеванием с преимущественным нарушением функции центральной нервной, иммунной и эндокринной систем, в ответ на различные повреждающие факторы (инфекционные, стрессовые, физические и др.).

Диагностика СХУ (критерии CDC, 1994)

- Используется комплекс **больших, малых** и **объективных** критериев.

Диагноз устанавливается при наличии

- 1 или 2 больших критериев
- а также малых симптоматических критериев: 6 (или больше) из 11 критериев
- и 2 (или больше) из 3 физикальных критериев;
- или 8 (или больше) из 11 симптоматических критериев.



Большие диагностическ ие критерии СХУ

- 1) непроходящая усталость и снижение работоспособности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей в течение последних шести месяцев;
- 2) исключение других причин или болезней, которые могут вызвать хроническую усталость.

Объективные (физикальные) критерии

- 1) субфебрильная лихорадка;
- 2) неэкссудативный фарингит;
- 3) пальпируемые шейные или подмышечные лимфоузлы (менее 2 см в диаметре).

Малые симптоматические критерии.

Заболевание начинается внезапно, как и при гриппе, с

- 1) повышения температуры до 38°C;
- 2) болей в горле, першения;
- 3) небольшого увеличения (до 0,3 — 0,5 см) и болезненности шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов;
- 4) необъяснимой генерализованной мышечной слабости;
- 5) болезненности отдельных групп мышц (миалгии);
- 6) мигрирующих болей в суставах (артралгии);
- 7) периодических головных болей;
- 8) быстрой физической утомляемости с последующей продолжительной (более 24 часов) усталостью;
- 9) расстройства сна (гипо- или гиперсомния);
- 10) нейропсихологических расстройств (фотофобия, снижение памяти, повышенная раздражительность, спутанность сознания, снижение интеллекта, невозможность концентрации внимания, депрессия);
- 11) быстрого развития (в течение часов или дней) всего симптомокомплекса.