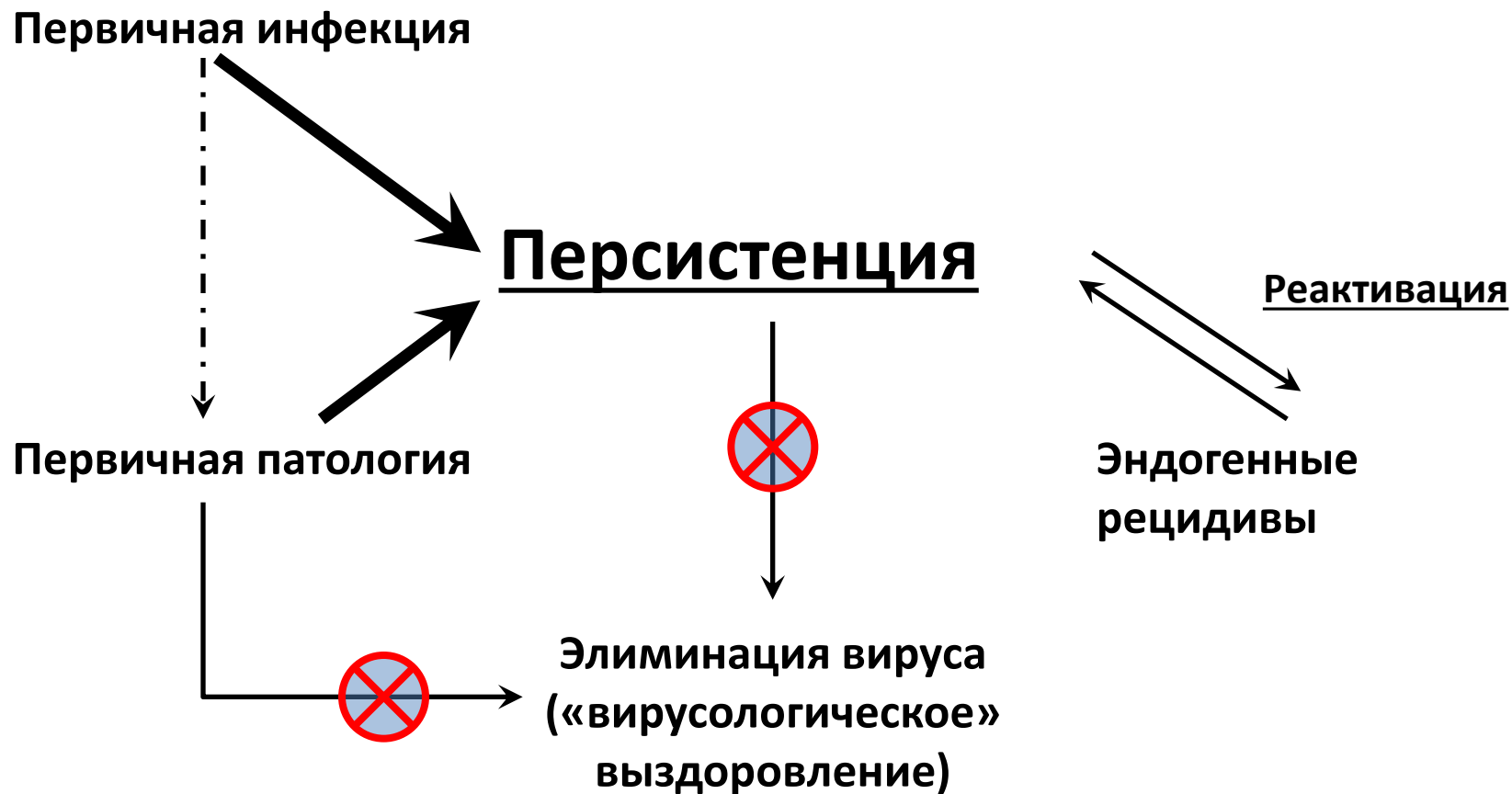


**Герпетическая группа инфекций:
клиническая картина и
современная диагностика**

Куличенко Т.В.

**Научный центр здоровья детей,
Москва**

Отношения ГВ с человеком



Не бывает!

Герпесвирусы человека

Название	Входные ворота	Клетки-мишени	Персистенция
ВПГ-1 и -2 (HSV-1/2)	Слизистые, кожа	Эпителий	Нейроны ганглиев тройничного нерва, СМ
Вирус ветряной оспы/опоясыв. лишая (VZV)	Слизистые дыхательных путей	Эпителий	Нейроны ганглиев СМ, тройничного, лицевого нервов
Вирус Эпштейна-Барр (EBV)	Слизистые ротоглотки, кровь	В-лимфоциты	Лимфоидная ткань, слюнные железы
Цитомегаловирус (CMV)	Кровь, слизистые	Миелоидные клетки, эпителий почек	Костный мозг, лимфоидная ткань, почки

Герпесвирусная инфекция (кроме VZV):

- Заражение предотвратить нельзя, избавиться от вируса нельзя. Вирус сохраняется пожизненно, но безвреден для большинства иммунокомпетентных лиц
- Инфицирование чаще происходит в раннем детстве (через слюну)
- Первичная инфекция протекает бессимптомно в подавляющем большинстве случаев, редко наблюдаются обычные симптомы ОРВИ, еще реже – специфическая клиника
- Специфического лечения не требуется (или не существует)

**Инфекция, вызванная вирусом
простого герпеса
1 и 2 типа (HSV 1,2)**

Клинические проявления HSV-инфекции

- Инфекция ротовой полости (Herpes labialis)
- **Гингивостоматит (первичная герпетическая инфекция у детей)**
- Генитальная инфекция
- Внутриутробная и перинатальная инфекция (герпес новорожденных)
- Нейроинфекция
- Герпетическая экзема у атопиков
- Инфекция у иммунокомпрометированных больных
- Другие: кератоконъюнктивит, многоформная эритема

Herpes neonatorum

- Поражения кожи, глаз и слизистых
- Генерализованная инфекция
- Нейроинфекция

Диагностика HSV-инфекции

- Определение антител – ТОЛЬКО для определения перенесенной инфекции
- **IgM** могут появляться в разные сроки острой инфекции – от 1 до 4х недель ⇒ **не эффективно для диагностики**
- ПЦР-диагностика – исследование содержимого пузырьков (НО диагноз очевиден и клинически)
- Исследование ликвора (ПЦР) очень важно для диагностики нейроинфекции

Лечение HSV-инфекции

- Ацикловир per os (обычно)
- Фамцикловир per os (в РФ разрешен с 18 лет)
- Валацикловир per os (в РФ разрешен с 18 лет)
- Внутривенно ацикловир: энцефалит, врожденная инфекция, тяжелая инфекция на фоне иммуносупрессии, тяжелые случаи инфекции ротовой полости или генитальной инфекции

**Инфекция, вызванная вирусом
Эпштейна-Барр
(EBV, он же HHV-4)**

ЭБВ-инфекция

- Инфицирование происходит через слюну в раннем детстве
- Те, кто не заразился в детстве, инфицируются в подростковом возрасте; в 50-75% случаев иммунопатологическая реакция протекает в виде инфекционного мононуклеоза
- >90% людей являются носителями ЭБВ в виде пожизненной латентной инфекции В-лимфоцитов (в пуле длительно живущих В-клеток памяти). Вирус постоянно продуцируется в слюну
- ЭБВ за счет влияния на механизмы выживания и гибели В-клеток может вызывать (редко!) – хроническую активную ЭБВ-инфекцию, лимфомы и др. опухоли (при Т-клеточных иммунодефицитах!)
- ЭБВ участвует в патогенезе лимфогранулематоза

Инфекционный мононуклеоз

- Вирус распространен повсеместно
- Частота 45 на 100 000 чел.
- **> 90% взрослых имеют IgG к ЭБВ, из них лишь немногие перенесли клинически явный инфекционный мононуклеоз**
- Инфекция передается от бессимптомных носителей через слюну («болезнь поцелуев»)
- Чаще болеют люди в возрасте 15 – 25 лет
- Дети < 5 лет инфицируются бессимптомно !!!

Клиническая картина инфекционного мононуклеоза

- Инкубационный период 4-6 нед
- Продромальный период 1-2 нед – неспецифические симптомы (озноб, недомогание, тошнота, рвота, головная боль)
- **Лихорадка, боль в горле, ангина, увеличение л/узлов, спленомегалия, гепатомегалия (10-30%), сыпь (5%), периорбитальный отек (15-35%), высыпания на небе, желтуха**
- Петехии на мягком и твердом небе
- Лаб.данные: лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары (>10%), нейтропения, тромбоцитопения, повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина (40%)



Мононуклеозоподобный синдром

- > 90% случаев – вирус Эпштейна - Барр
- Adenovirus
- Cytomegalovirus (CMV)
- Group A beta-hemolytic streptococci
- Hepatitis A
- Human herpes virus
- Human immunodeficiency virus (HIV)
- Rubella
- Toxoplasma gondii

Девочка, 8 лет, поступила на 8 день болезни

Жалобы: субиктеричность склер, слабость, повышение трансаминаз

Анамнез: в дебюте – фебрильная лихорадка, купировалась на 5-е сутки болезни, однако появилась субиктеричность склер, в б/х крови – АЛТ 720 Ед/л, АСТ 712 Ед/л. На 7-е сутки - однократно ахоличный стул. Аппетит снижен.

При осмотре: иктеричность склер, увеличение печени и селезенки

При обследовании:

- ОАК – нейтрофилы 1,02 тыс/мкл, СОЭ 22 мм/час
- Б/х: АЛТ 631 Ед/л, АСТ 487 Ед/л, билирубин общ 26,7 мкмоль/л, билирубин прямой 13,9 мкмоль/л, ГГТ 136 Ед/л (норма 5-35), ЛДГ 588 Ед/л (норма 91-255), ЩФ 564 Ед/л (норма 60-400)
- УЗИ: гепатоспленомегалия, признаки диффузного паренхиматозного процесса и периваскулярной реакции в печени
- Anti-HAV IgM и IgG; HBs-Ag - отрицательные
- ИФА НА АУТОАНТИТЕЛА- отрицательные

На 11-е сутки болезни:

- **При осмотре:** обильные белые наложения на миндалинах симметрично с двух сторон, увеличение шейных лимфоузлов, затрудненное носовое дыхание.
- **При обследовании:** Anti-VCA EBV IgG: положительный (131 Ед/мл), Anti-EBV IgM: положительный (>160 Ед/мл)
- **В терапии** – гепатопротектор (урсодезоксихолевая кислота)

Динамика лабораторных показателей:

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ	Единицы измерения	Должные значения	8 день	11 день	14 день	21 день	27 день
АЛТ	Ед/л	<40	631	505	1 074	711	265
АСТ	Ед/л	<42	487	281	1 053	347	105
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7 - 20,5	26,7	18,1	15,5	16,2	18,1
Билирубин прямой	мкмоль/л	<5,1	13,9	7,4	5,3	3,1	3
ГГТ	Ед/л	5 - 35	136	142	104	74	54
ЛДГ	Ед/л	91 - 225	588	486	722	378	221
ЩФ	Ед/л	60 - 400	564	381	547	415	328

Инфекционный мононуклеоз

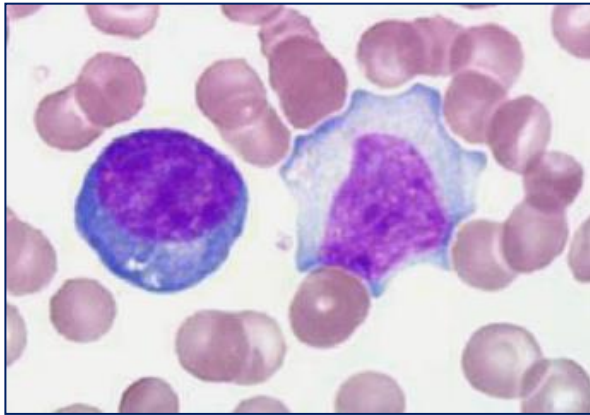
- Редко у младенцев и пожилых
- Проходит самостоятельно, смерть крайне редко
- **Осложнения:**
 - Фатальные – крайне редки !!! Разрыв селезенки (< 0,5%), вторичная бактериальная инфекция, печеночная недостаточность, миокардит
 - Другие: поражение ЧМН, гемолитическая анемия (2%), обструкция верхних дыхательных путей, нефрит, пневмония, у взрослых – вероятно связь с рассеянным склерозом

Другие заболевания, ассоциированные с ЭБВ-инфекцией

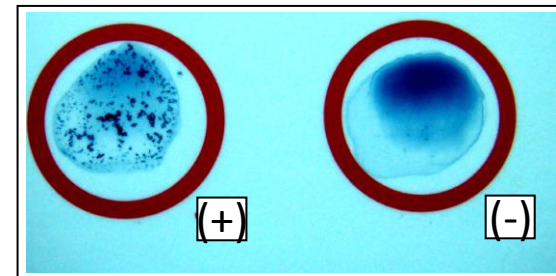
- При иммунодефицитах – лимфопролиферативный синдром (моноклональная пролиферация зараженных ЭБВ клеток)
- X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (болезнь Дункана), рецессивное заболевание
- Волосатая лейкоплакия рта (только у взрослых)
- Синдром хронической усталости
- Лимфома Беркитта (у африканцев)
- Недифференцированный рак носоглотки, лимфомы

Диагностика ЭБВ-инфекции

Атипичные мононуклеары



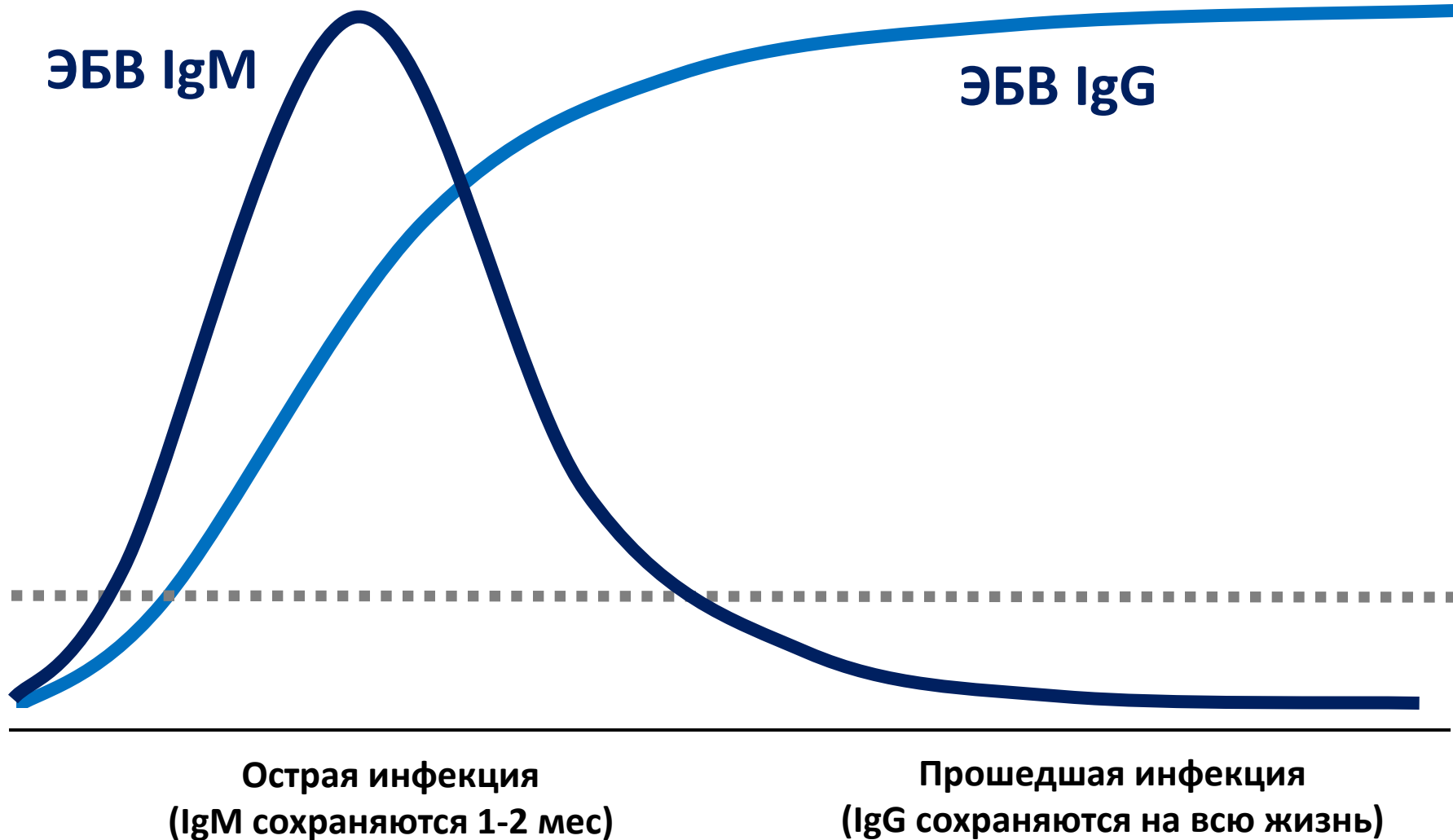
Тесты на гетерофильные антитела



*Гетерофильные АТ – IgM,
продуцируемые инфицированными
В-лимфоцитами,
не связывающие вирусные белки



Серология при ЭБВ-инфекции



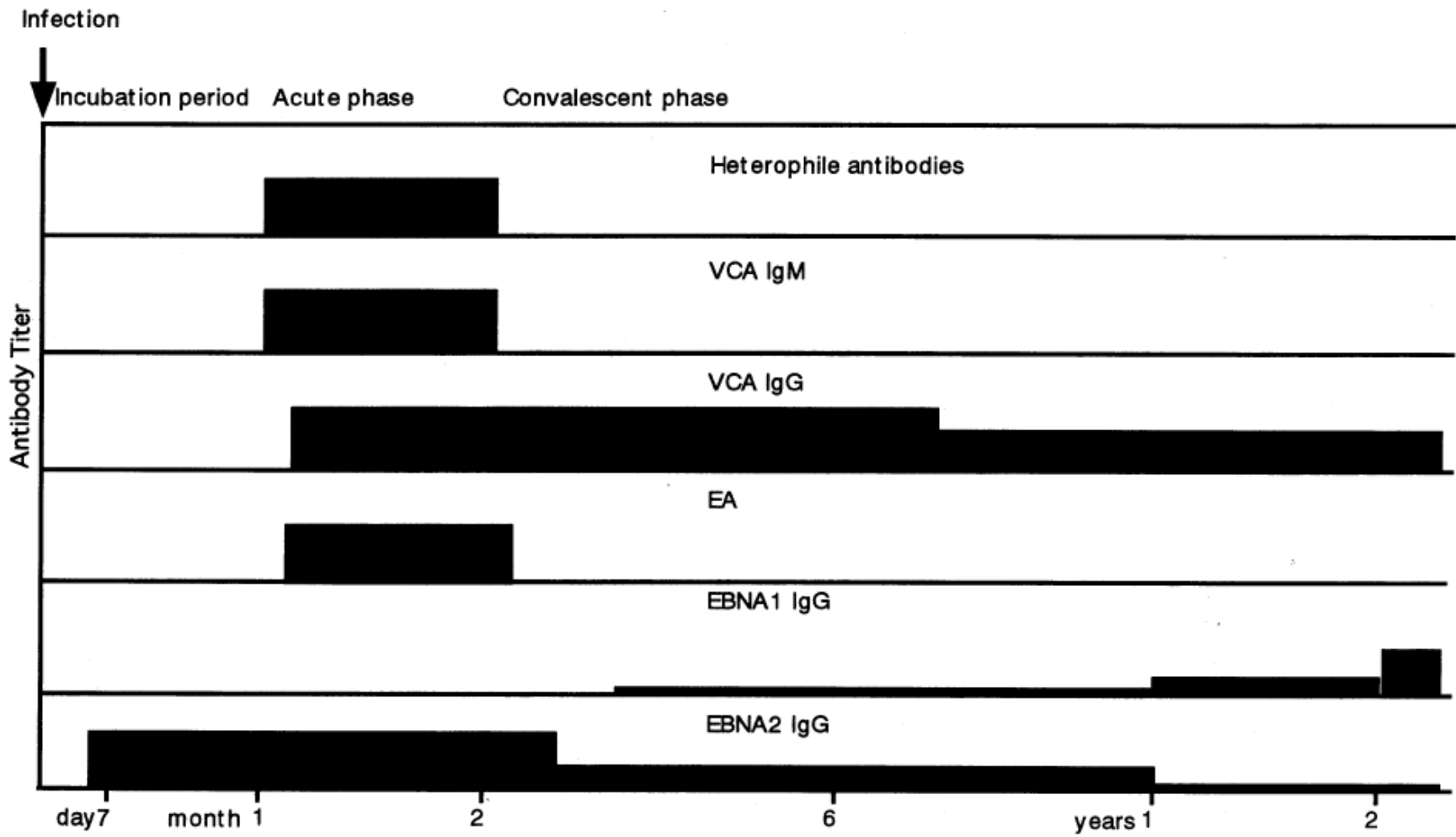


Fig. 1. Schematic representation of primary antibody responses to various EBV antigens. After 4–6 weeks of latent period of infection, heterophile antibodies and viral capsid antigen (VCA) IgM antibodies rise first, followed by VCA IgG and early antigen (EA) antibodies. EBV associated nuclear antigen (EBNA) IgG antibodies are detected at least 2 months after the onset of symptoms. EA antibody is a good marker of a pathological state with EBV reactivation.

Инфекция	VCA IgG	VCA IgM	Anti-EA (D)	Anti-EBNA
Никогда не было ВЭБ-инфекции	-	-	-	-
Острая инфекция ВЭБ	+	+	+/-	-
Реконвалесценция после ВЭБ-инфекции	+	+/-	+/-	+/-
ВЭБ-инфекция в прошлом	+	-	+/-	+
Реактивация ВЭБ при ослабленном иммунитете	+	-	+	+/-

VCA IgG – антитела IgG к антигену вирусного капсида

VCA IgM – антитела IgM к антигену вирусного капсида

Anti-EA (D) – антитела к раннему антигену ВЭБ

Anti-EBNA – антитела к нуклеарному антигену ВЭБ

Серодиагностика

- Возможно 32 варианта различных сочетаний уровней АТ к ЭБВ (анализ 1800 образцов)
- Только 12 из них встречаются > 10%
- 20 комбинаций интерпретировать трудно
- Среди самых частых реактивация ЭБВ у 5/800

TABLE 1. All possible serological patterns and presumed EBV diagnoses based on published reports^a

Pattern no.	"Presumed" EBV stage ^{a,b}	EBV serological pattern ^c				
		VCA IgG	EBNA-1 IgG	EA-D IgG	VCA IgM	Heterophile IgM
1	EBV naive	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
2	Primary acute	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg
3	Primary acute	Pos	Neg	Neg	Pos	Neg
4	Primary acute	Neg	Neg	Pos	Pos	Neg
5	Primary acute	Neg	Neg	Neg	Pos	Pos
6	Primary acute	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos
7	Primary acute	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg
8	Primary acute	Pos	Neg	Neg	Pos	Pos
9	Primary acute	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos
10	Primary acute	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos
11	Primary acute	Pos	Neg	Pos	Pos	Pos
12	Past infection	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg
13	Past infection	Neg	Pos	Pos	Neg	Neg
14	Past infection	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg
15	Recov/React	Pos	Pos	Pos	Neg	Neg
16	Recov/React	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
17	Recov/React	Pos	Pos	Neg	Pos	Neg
18	Recov/React	Neg	Pos	Pos	Pos	Neg
19	Recov/React	Neg	Pos	Neg	Pos	Pos
20	Recov/React	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos
21	Recov/React	Neg	Pos	Pos	Neg	Pos
22	Recov/React	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg
23	Recov/React	Pos	Pos	Neg	Pos	Pos
24	Recov/React	Neg	Pos	Pos	Pos	Pos
25	Recov/React	Pos	Pos	Pos	Neg	Pos
26	Recov/React	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
27	Unknown	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg
28	Unknown	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos
29	Unknown	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg
30	Unknown	Pos	Neg	Pos	Neg	Neg
31	Unknown	Neg	Neg	Pos	Neg	Pos
32	Unknown	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos

ПЦР-диагностика

- Значимо выделение ДНК вируса в опухолевой ткани, в СМЖ
- **Выделение вируса в культуре клеток из слюны и крови не имеет диагностической ценности**, т.к. у инфицированных он сохраняется в эпителии ротоглотки пожизненно

Лечение инфекционного мононуклеоза

- **Симптоматическое !!!**
Жаропонижающие, при спленомегалии –
ограничение двигательной активности
- **Преднизолон** может обрывать течение ИМ,
но увеличивает риск суперинфекции ⇒
рутинно не используется
- Госпитализация – только при осложненном
течении ИМ

**Инфекция, вызванная
цитомегаловирусом
(CMV, он же HHV-5)**

ЦМВ-инфекция

- Инфицирование происходит бессимптомно (редко – мононуклеозоподобный синдром)
- **Доля ЦМВ-IgG-положительных лиц составляет 70-100% (к подростковому возрасту 40-70%)**
- Латентная инфекция длится всю жизнь, болезнь может возникать у иммунокомпromетированных лиц (длительная иммуносупрессия – трансплантация, иммунодефициты)
- Опасна врожденная и неонатальная инфекция (риск первичного инфицирования плода у IgG-негативной матери – 0.7-4.1%, риск клинически значимой инфекции – 40%)

Распространение ЦМВ-инфекции

- Перинатальная инфекция:
 - Трансплацентарная передача
 - С грудным молоком
 - При гемотрансфузиях
- Горизонтальная передача в детских коллективах (до 80% инфекции в возрасте < 2 лет)
- Передача от детей ⇨ взрослым

Клиническая картина врожденной CMV-инфекции

- 10% новорожденных с врожденной CMV имеют симптомы при рождении, из них – 40-90% неврологические симптомы (в т.ч. задержка умственного развития, микроцефалия, отставание в физическом развитии, судорожный синдром, ДЦП)
- У 7-20% остальных детей в дальнейшем могут возникать нарушения слуха (сенсоневральная тугоухость)

Клиническая картина приобретенной CMV-инфекции

- **В большинстве случаев бессимптомная !!!**
- Перинатальная инфекция (новорожденные) иногда – лимфаденопатия, гепатит, пневмонит. Группа риска - дети с ЭНМТ. Профилактика – температурная обработка молока
- **Мононуклеозоподобный синдром**
- CMV-инфекция, ассоциированная с гемотрансфузией: обычно мононуклеозоподобный синдром
- При иммуносупрессии и после трансплантации: пневмонит, ретинит, гепатит

Диагностика CMV-инфекции

- Выявление **IgM**-антител (низкая специфичность!!! **Много ложноположительных результатов**)
- Сероконверсия: IgM + \Leftrightarrow IgG +
- ПЦР + (НО!!! **ПЦР не позволяет дифференцировать острую и латентную инфекцию**)

Профилактика и лечение CMV-инфекции

- Внутривенный гипериммунный иммуноглобулин
- Нуклеозиды и их аналоги: Ганцикловир, Фоскарнет, Цидофовир (у взрослых)
- Ацикловир и Валацикловир используются только для профилактики реактивации CMV у пациентов после трансплантации
- **Нельзя использовать ацикловир для лечения острой инфекции у детей !!!**

**Инфекция, вызванная вирусом
герпеса 6 типа (HHV-6)**

Инфекция HHV-6

- Открыт в 1986 г. у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями
- Сейчас позиционируется как Т-клеточный лимфотропный вирус с высокой аффинностью к CD4-лимфоцитам
- **Вариант HHV-6B вызывает *roseola infantum* (3х-дневная лихорадка, часто с судорогами, у иммунокомпетентных детей 6-24 мес, при снижении температуры кореподобная сыпь)**
- Вариант HHV-6A чаще вызывает лимфопролиферативные болезни у иммунокомпрометированных
- Оба вируса (HHV-6A и HHV-6B) могут вызывать лимфопролиферативные болезни у пациентов после трансплантации и при СПИД

HHV-6

- Может вызывать мононуклеозоподобный синдром
- Персистирует у инфицированных людей
- **Реактивация ТОЛЬКО при иммуносупрессии (34-48% пациентов после трансплантации костного мозга)**
- У лиц с иммуносупрессией: энцефалит, пневмонит, лихорадка, гепатит
- При инфекции репликация вируса в лимфоцитах, макрофагах, эпителиоцитах, гистиоцитах, глиальных клетках
- Возможна связи с болезнями: розовый лишай, рассеянный склероз, лимфома, токсикодермии (+ синдром Стивенса-Джонсона)

Эпидемиология HHV-6

- Вирус распространен повсеместно
- **Инфицированы (т.е. IgG +) до 90-100% взрослых**
- **Вирус в слюне, в крови (ПЦР +) у > 10%**
- Большинство инфицируется до 2х лет !!!
- Внезапная экзантема (розеола) – до 30% детей раннего возраста

Острая инфекция HHV-6

- Лихорадка до 39-40*С (1-, 3- или 6 дней)
- Раздражительность, капризность
- Симптомы ОРВИ
- Кишечный синдром
- Фебрильные судороги
- Менингоэнцефалит
- У старших детей: моноклеозоподобный синдром, лихорадка с лимфаденопатией, гепатит, энцефалит

Диагностика инфекции HHV 6

- ОАК: лейкопения, нейтропения
- Сероконверсия: IgM + \Rightarrow IgG +
- ПЦР + (НО!!! **ПЦР не позволяет дифференцировать острую и латентную инфекцию**)
- ПЦР + в ликворе – вероятна острая инфекция

Лечение

- **Симптоматическое !!!**
- Госпитализируются дети с фебрильными судорогами и нейроинфекцией (~13% заболевших)
- В тяжелых ситуациях у лиц с иммуносупрессией – ганцикловир, фоскарнет (только у взрослых!!!)

Резюме

- Всем ГВ свойственна бессимптомная пожизненная персистенция
- Наличие IgG к ГВ свидетельствует об инфицированности, которая > 90%
- Каждая ГВ-инфекция имеет свое «клиническое лицо»
- Лимфопролиферативные заболевания могут быть связаны с ГВ и развиваются у людей с иммунодефицитами и / или специфическими генетическими мутациями
- Серологическое обследование (IgM) и ПЦР в рутинной практике показаны только в случае диф. диагностики клинического инфекционного мононуклеоза