

Герпес-вирусные инфекции у детей

Г.А.Самсыгина[✉]

Журнал «Педиатрия» им. Г.Н.Сперанского. 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, стр. 13

Данная статья представляет собой обзор литературы по герпетическим инфекциям (ГИ) у детей, так как в большинстве случаев именно в детском возрасте происходит инфицирование человека ГИ, и потом уже в течение всей последующей жизни он является носителем этой инфекции. Из 8 антигенов ГИ 6 наиболее часто встречаются у детей, это вирус простого герпеса 1 и 2-го типа, вирус герпеса человека 3-го типа, или вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна–Барр, вирус цитомегалии и вирус герпеса человека 6-го типа. Описаны приобретенные и врожденные заболевания, вызываемые данными вирусами. Дано современное видение лечения указанных заболеваний и профилактики ветряной оспы.

Ключевые слова: приобретенные и врожденные заболевания, вызванные вирусом простого герпеса 1 и 2-го типа, вирусом герпеса человека 3-го типа, вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа; виростатики, интерфероны, иммуноглобулины, вакцинация против ветряной оспы.

[✉]gsamsygina@mail.ru

Для цитирования: Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 2: 18–23.

Herpes virus infections in children

G.A.Samsygina[✉]

The journal "Pediatrics" name G.N.Speransky. 119049, Russian Federation, Moscow, 4-i Dobryninskii per., d. 1/9, str. 13

This article presents a literature review on the herpetic infections (GI) in children, as in most cases of childhood become infected human GR, and then throughout the subsequent life he is a carrier of the infection.

Of the 8 antigens GI 6 most commonly found in children, is a herpes simplex virus 1 and 2 diabetes, herpes human type 3 virus, and varicella zoster virus, the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpes virus type 6. Described acquired and congenital diseases caused by these viruses. Given the modern vision of the treatment of these diseases and the prevention of chickenpox.

Key words: acquired and congenital diseases caused by the herpes simplex virus 1 and type 2, virus human type 3 virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpes virus type 6; virostatics, interferons, immunoglobulins, vaccination against varicella.

[✉]gsamsygina@mail.ru

For citation: Samsygina G.A. Herpes virus infections in children. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 2: 18–23.

Герпетическая инфекция (ГИ) – пожизненное инфекционное заболевание человека, характеризующееся чаще всего скрытым (латентным) течением и периодическими обострениями при снижении защитных сил организма, проявляющееся в большинстве случаев поражениями кожи и слизистых оболочек различной локализации, а также нарушениями со стороны центральной нервной системы (ЦНС), органов зрения и реж – других внутренних органов. Таково определение герпетической вирусной инфекции (ГВИ).

Вирусы герпеса способны вызывать латентную, острую и хроническую формы ГВИ, поражая практически все органы и системы человека. В настоящее время известно 8 антигенных серотипов вирусов герпеса (ВГ), способных вызвать заболевание: вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2-го типа, вирусы ветряной оспы – опоясывающего лишая (вирус герпеса человека – ВГЧ-3), цитомегаловирус – ЦМВ (ВГЧ-4), вирус Эпштейна–Барр – ВЭБ (ВГЧ-5), ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8.

Анализ ежегодной заболеваемости ГВИ в России показал, что у 15% населения имеет место герпетическое поражение кожи и слизистых; генитальный герпес встречается у 6–10% взрослого населения; заболевания нервной системы, обусловленные герпес-вирусами (ГВ), – у 20%, при этом в 14–30% случаев длительно сохраняются остаточные явления вплоть до инвалидизации человека, летальность составляет 5–70% в зависимости от клинической формы поражения ЦНС; офтальмогерпес возможен у 8 тыс. человек, причем почти у 1/2 больных заболевание приводит к развитию катаракты или глаукомы [1].

Возбудитель герпеса – ДНК-содержащий вирус *Herpes simplex* из семейства *H. viridae*. Источником ГВИ являются люди, страдающие манифестными формами заболевания, но примерно в 10–15% случаев инфекция передается от человека, у которого заболевание не проявляется клинически, т.е. имеет место субклиническое обострение ГВИ [2, 3]. Передача осуществляется воздушно-капельным, контактным, половым, парентеральным (в период вiremии) путем, а также трансплацентарно.

ГВИ обладают выраженным супрессивным действием на иммунитет и способностью после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно

персистировать в организме человека и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов. Попадая в организм человека, ГВ начинают репродуцироваться, внедряются в лимфо- и гемоциркуляцию и входят в контакт с иммунной системой. Последняя отвечает иммунным ответом: вырабатываются интерфероны (ИФН), специфические противогерпетические антитела, цитокины и т.д. Однако ГВ вырабатывают белки, которые блокируют рецепторы лимфоцитов, координирующих и направляющих иммунную реакцию, что при неблагоприятных обстоятельствах приводит к хаотичности противогерпетического иммунного ответа и развитию заболевания [2, 4].

Все сказанное позволяет считать ГВИ важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения. По прогнозам Всемирного банка информации, заболевания, вызываемые ГВИ, на ближайшее будущее определяются как «глобальная проблема человечества». Некоторые специалисты даже используют термин «герпетическая болезнь», подчеркивая поли-тропность ГВ.

У детей из всех известных 8 серотипов ГВ чаще всего встречаются ВПГ-1, 2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, при этом ГВИ развивается обычно следующим образом. При рождении ребенку от матери пассивно передаются гуморальные антитела, однако к полугоду – двум годам жизни в зависимости от характера, направленности и концентрации антител их содержание резко уменьшается, и организм ребенка становится восприимчивым к заражению ВГ. С момента проникновения вируса в организм до первых клинических проявлений проходит от 2 до 90 дней. Это зависит от серотипа вируса. Например, у наиболее часто встречающегося ВПГ-1 проходит всего от 2 до 14 дней. Клинические формы заболевания хоть и имеют сходные черты, все же зависят от серотипа ВГ.

Так, ВПГ-1 и ВПГ-2 чаще всего вызывают поражение слизистых полости рта и кожи, реж – слизистой оболочки носа в виде пустул, еще реж – поражение глаз, гениталий (у детей), еще более редко – поражение ЦНС (энцефалиты) и висцеральные формы герпеса, например гепатит [5–7]. Как правило, ВПГ-1 приводит к возникновению инфекции в области лица, рта, глаз, шеи и ЦНС. ВПГ-2 характеризуется генитальными по-

ражениями. Достаточно часто герпес диагностируется на губах (лабиальный герпес), причем особенно часто в подростковом возрасте; во рту, и такая форма герпеса чаще отмечается у детей раннего и дошкольного возраста, может перерасти в стоматит. В этом случае полость рта покрывается характерными для заболевания пузырьками.

ВПГ могут обусловить воспаление слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта. От 5 до 7% всех острых респираторных заболеваний обусловлено ГВИ. Герпетическое поражение глотки проявляется в виде экссудативных или язвенных изменений задней стенки глотки, а иногда и миндалин.

ВПГ является наиболее частой причиной спорадических острых вирусных энцефалитов. Нередко заболевают дети в возрасте от 5 лет. Почти во всех случаях (свыше 95%) герпетические энцефалиты бывают обусловлены ВПГ-1. Энцефалит может быть составной частью генерализованной ГИ и сочетаться с множественными висцеральными поражениями. Висцеральные формы ВПГ чаще проявляются в виде острых пневмоний и гепатита, могут поражаться слизистые оболочки пищевода.

Это так называемые приобретенные формы ВПГ, наряду с ними встречаются и врожденные формы. Риск заражения герпесом плода в особенности возрастает к завершению беременности. Передача инфекции осуществляется в момент прохождения плода через родовые пути (до 70% случаев), причем данный вариант актуален при наличии у матери генитального герпеса, вызванного в большинстве случаев ВПГ-2, а также восходящим или трансплацентарным путем. Трансплацентарный путь актуален в случае первичного инфицирования роженицы ВПГ-1 или ВПГ-2, в том числе и в случае наличия вирусемии в крови [7].

При попадании ГВ в организм плода трансплацентарно в период I триместра беременности развиваются изменения дегенеративного характера, несовместимые с жизнью, из-за чего происходит выкидыш. Заражение на более поздних сроках также не исключает вероятности выкидыша или наступления преждевременных родов, однако возможна компенсация состояния плода, за счет которой у него начинают развиваться те или иные изменения: эпилепсия, микро-, гидроцефалия; гепатит, цирроз; дисплазия сетчатки, катаракта; внутриутробная пневмония и пр. При генерализованной форме инфекции развиваются полиорганные нарушения, напоминающие неонатальный сепсис. Температура тела достигает 39–40°C, характерны рвота, жидкий стул, одышка, заторможенность. Могут быть судороги, потеря сознания. Возможно развитие инфекционно-токсического шока. При генерализованном герпесе новорожденных встречаются обширные повреждения внутренних органов с образованием герпетических высыпаний на печени, селезенке, почках, мозге с поражением их функций [7].

Поражение ВГЧ-3 вызывает у детей ветряную оспу с характерной для нее зудящей сыпью. Инкубационный период ветрянки от 7 до 21 дня. Мишенями для ВГ являются клетки шиповидного слоя кожи и эпителий слизистых оболочек. После первичной инфекции вирус пожизненно пребывает в нейронах спинальных ганглиев, ганглиев лицевого и тройничного нерва. Реактивация вируса происходит в условиях ослабленного иммунитета и в виде опоясывающего лишая.

Как и все ГВ, вирус ветряной оспы обладает способностью подавлять иммунную систему организма, что приводит к нарушению со стороны иммунного ответа по гуморальному и клеточному типу [8]. В последние годы увеличилось число детей, у которых ветряная оспа протекает с поражением ЦНС. Среди них преобладают энцефалиты – 70,5%, менингиты составляют 10,6%, энцефалическая реакция отмечается в 9,8% случаев, синдром менингизма – 4,5%, миелит – 1,5%, полиневропатия – 1,5%, невралгия лицевого нерва – 0,8% и субарахноидальное кровоизлияние – в 0,8% случаев [9]. Геморрагическая форма ветряной оспы является одним

из тяжелых, злокачественных вариантов заболевания. Развивается у пациентов с иммунодефицитом 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 [6, 7]. Висцеральная форма встречается обычно у новорожденных, недоношенных или у детей старшего возраста с иммунодефицитом. Протекает тяжело с поражением внутренних органов – печени, легких, почек, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки, эндокарда, пищеварительного тракта, нервной системы и др. Часто заканчивается летальным исходом [7].

У детей первых 3 мес 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 с больным ветряной оспой ребенок заболевает и в столь раннем возрасте. При этом ветряная оспа характеризуется следующими особенностями: 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 9–10 дней; часто возникают бактериальные осложнения; возможно развитие висцеральной, геморрагической и гангренозной форм.

Заболеваемость ветряной оспой среди беременных составляет 5/10 тыс. женщин, вынашивающих детей. Вертикальная трансмиссия ВГЧ-3 может происходить в антенатальном и интранатальном периодах. При инфицировании в первые 4 мес беременности ребенок рождается с клинической картиной синдрома врожденной ветряной оспы (эмбриофетопатии). Отмечаются патология кожи (участки рубцевания с четким распределением на дерматомы), множественные склерификации, гипопигментации), костей, ЦНС, органа зрения, мочевыделительной системы, кишечника, задержка внутриутробного развития, отставание в психомоторном развитии. Летальность в течение первых месяцев жизни составляет 25%. При инфицировании после 20-й недели беременности развивается латентная форма врожденной ветряной оспы. В течение ближайших нескольких месяцев при неблагоприятных условиях у ребенка может появиться клиническая картина опоясывающего лишая [7]. При инфицировании в последние 3 нед беременности, в родах и в течение первых 12 дней жизни ребенка развивается неонатальная ветряная оспа. У детей, матери которых заболели за 5 дней до родов и в течение первых 3 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, присоединением геморрагического синдрома, развитием осложнений и высокой летальностью (до 30%). При заболевании беременной женщины за 6–21 день до родов клиническая картина ветряной оспы у ребенка развивается сразу после рождения, но, поскольку ему трансплацентарно уже передаются материнские антитела, заболевание протекает, как правило, благоприятно [7].

Поражение ВГЧ-4 (ВЭБ) носит название «инфекционный мононуклеоз». Это острое вирусное заболевание, которое характеризуется увеличением размеров селезенки и печени, изменением белой крови и расстройством ретикулоэндотелиальной системы, осложненным лимфаденопатией. Инфицированность

ВЭБ достаточно высока, причем во всех возрастах, но сам вирус не очень заразен. Он передается со слюной во время кашля, чихания и поцелуев. ВЭБ обладает тропностью к В-лимфоцитам. В этом заключается особенность возбудителя, так как он размножается в клетках иммунной системы, заставляя их клонировать свою, вирусную, ДНК. Также отмечается тропность ВЭБ к лимфоидной и ретикулярной тканям, этим объясняется генерализованный лимфаденит и гепатоспленоmegалия. В слюне вирус сохраняется в течение 6 мес и более после выздоровления. ВЭБ остается в организме человека на всю жизнь и при снижении иммунитета может периодически рецидивировать [5, 6, 10].

Инкубационный период в среднем составляет от 30 дней до 2 мес. Чаще болеют дети 1–5 лет. До года не болеют из-за наличия пассивного иммунитета, который создается за счет иммуноглобулинов (Ig), перешедших от матери трансплацентарно во время беременности. Обычно заболевание начинается с недомогания, затем повышается температура тела до 38–39°C. Характерны гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, зернистость задней стенки слизистой глотки, фолликулярная гиперплазия миндалин. В большинстве случаев на миндалинах развиваются островковые наложения серого или беловато-желтоватого оттенка. Их консистенция рыхлая и бугристая, нередко с изъязвлением слизистой оболочки. Отмечается также увеличение лимфоузлов до 2–5 см (лимфаденопатия), особенно затылочных, шейных и подчелюстных. В процесс всегда вовлекается печень, что сопровождается желтушностью склер, слизистых оболочек и кожных покровов, потемнением мочи. Кроме того, увеличивается селезенка. В ряде случаев отмечается возникновение герпетической сыпи на теле, чаще всего в области лица.

Из других проявлений описаны вовлечение нервной системы, которое наблюдается не чаще чем в 1–5% случаев. Клинические проявления поражения нервной системы могут быть представлены ригидностью мышц затылка, лимфоцитарным плеоцитозом в спинномозговой жидкости. Реже наблюдаются признаки энцефалита. Могут быть поражены II, VII и других пар черепных нервов, острая вегетативная невропатия, поперечный миелит, острая мозжечковая атаксия. В настоящее время описано и такое проявление, как гепатит [10, 11].

Для диагностики важно присутствие атипичных мононуклеаров в анализе периферической крови. Атипичные мононуклеары представляют собой овальные или круглые элементы, размер которых может достигать до размеров большого моноцита. Эти атипичные элементы также называют монолимфоцитами или широкоплазменными лимфоцитами. Следует учитывать, что атипичные элементы появляются в крови не сразу, а порой лишь спустя 2–3 нед после заражения. Если большой получает антибиотик, особенно пенициллинового ряда (например, ампициллин), практически всегда наблюдается кожная сыпь.

Как уже отмечалось, при снижении иммунитета ВЭБ-инфекция может рецидивировать. Описано и внутриутробное заражение ВЭБ. Установлено, что риск развития внутриутробной ВЭБ-инфекции при первичной ВЭБ-инфекции у беременной составляет 67%, при реактивации ВЭБ – 22% [12]. ВЭБ может predisполагать к преждевременному прерыванию беременности, гипотрофии плода, а у родившихся детей вызывать поражения нервной системы – 28%, органов зрения – 7%, рецидивирующий хронический сепсис – 13%, гепатопатию и синдром дыхательных расстройств [13].

Поражение ВГЧ-5 вызывает ЦМВ-инфекцию. Цитомегалия – ГВИ с преимущественным поражением слюнных желез. В тканях слюнных желез образуются гигантские клетки с характерным внутриядерным включением. Пути передачи инфекции – воздушно-капельный, контактный (прямой и опосредованный – через предметы обихода) и трансплацентарный. Возможно заражение при пересадке внутренних органов и переливании крови инфицированного донора.

При различных путях передачи воротами инфекции могут быть слизистые оболочки верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта или половых органов. Вирус проникает в кровь; кратковременная вирусемия быстро завершается локализацией возбудителя при внедрении в лейкоциты и мононуклеарные фагоциты, где происходит его репликация. Инфицированные клетки увеличиваются в размерах, приобретают типичную морфологию с ядерными включениями, представляющими собой скопления вируса [6, 14]. Последний способен длительно и латентно персистировать в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия антител и ИФН. В то же время он может подавлять клеточный иммунитет прямым воздействием на Т-лимфоциты. В раннем детском возрасте, при беременности, применении цитостатиков и иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекции и прежде всего при нарушениях клеточного иммунитета возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем [4–6, 14].

Выделяют приобретенную ЦМВ-инфекцию в латентной, острой или генерализованной формах. Чаще приобретенной манифестной формой болеют дети младше 2 лет, у более взрослых детей инфекция чаще протекает латентно [6, 14, 15]. Инкубационный период колеблется в пределах 15–90 дней. При интранатальном и раннем постнатальном инфицировании клинические признаки болезни определяются чаще через 1–2 мес после родов. Острая форма приобретенной ЦМВ-инфекции может не иметь четкой клинической симптоматики. Иногда по клиническим проявлениям она сходна с гриппом или острой респираторной вирусной инфекцией, инфекционным мононуклеозом или вирусным гепатитом. У детей старшего возраста приобретенная ЦМВ-инфекция в большинстве случаев протекает латентно в виде бессимптомного носительства или субклинической формы с хроническим течением [4–6, 14, 15].

Приобретенная генерализованная форма ЦМВ-инфекции у грудных детей отличается от врожденной отсутствием поражений головного мозга, при этом наблюдаются формы заболевания с преимущественным поражением того или иного органа. Исходя из ведущего клинического синдрома, выделяют респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепатобилиарную, почечную, гематологическую формы. В легких, например, наряду с наличием цитомегалических клеток в эпителии бронхов и альвеолах развиваются продуктивный перибронхит и интерстициальная очаговая пневмония, в почках – цитомегалические изменения канальцевого эпителия, в кишечнике – язвенный процесс [6, 15]. Заболевание сопровождается гипогаммаглобулинемией. Течение болезни, как правило, длительное.

При внутриутробном инфицировании ЦМВ, происходящем на ранних сроках беременности, возможен тератогенный эффект. При более позднем внутриутробном инфицировании ЦМВ-инфекция может протекать в клинической и субклинической формах [7, 16, 17]. Манифестные клинические формы внутриутробной ЦМВ-инфекции характеризуются выраженной симптоматикой и тяжелым течением. При этом наиболее часто отмечаются желтуха, гепатоспленоmegалия, поражения нервной системы, геморрагический синдром, тромбоцитопения. Тяжелые варианты манифестных форм врожденной ЦМВ-инфекции характеризуются высоким уровнем летальности (более 30%) [7]. У детей с хронической внутриутробной ЦМВ-инфекцией часто наблюдаются задержка психического развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретиниты и т.д. Установлено, что тяжелые формы ЦМВ-инфекции развиваются, как правило, в тех случаях, когда мать во время беременности перенесла первичную инфекцию.

ВГЧ-6 относительно недавно (в 1986 г.) был внесен в список известных человеческих патогенов, и его свя-

зывают с такими заболеваниями, как рассеянный склероз, энцефалит, лихорадка у детей с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз, «внезапная экзантема» [4–6, 18]. ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ЦМВ являются ближайшими генетическими родственниками. Они имеют более длительный цикл репродукции, строго выраженную патогенность для одного вида хозяина. Репликация вирусов в мононуклеарах периферической крови происходит медленно и сопровождается лизисом клетки хозяина.

Первичное инфицирование ВГЧ-6 обычно происходит в возрасте от 6 мес до 2 лет, так как при рождении большинство детей имеют материнские антитела, титр которых снижается к 5 мес. А к 3 годам жизни специфические антитела к ВГЧ-6 уже выявляют у 100% обследуемых клинически здоровых детей, т.е. они инфицированы ВГЧ-6 [6]. При сравнении структуры геномов ВГЧ-6 и ЦМВ было обнаружено их определенное сходство. Степень гомологии между ними была большей, чем между ВГЧ-6 и другими ГВ, что свидетельствует о более тесной связи геномов этих двух вирусов [18, 19]. ВГЧ-6 тропен к Т-клеткам CD4+ и способен ражать Т-клетки с детерминантами CD3+, CD5+, CD7+, CD8+ [4–6, 18, 19].

Первичная инфекция ВГЧ-6 сопровождается вирусемией, которая стимулирует продукцию нейтрализующих антител, что приводит к ее прекращению [19]. Специфические антитела класса IgM появляются в течение первых 5 дней от начала клинических симптомов, в последующие 1–2 мес IgM снижаются и в дальнейшем не определяются. Специфические IgG повышаются в течение 2 и 3-й недели и персистируют всю жизнь, так как после первичной инфекции сохраняется персистенция вируса в латентном состоянии или в виде хронической инфекции с продукцией вируса. Реактивация латентного вируса происходит у иммунологически скомпрометированных больных, но может наблюдаться и у иммунокомпетентных людей по неизвестным причинам.

Описаны внезапная экзантема у новорожденных и более старших детей; судороги с фебрильной провокацией; инфекционный мононуклеоз у подростков, не связанный с ВЭБ-инфекцией; гистиоцитарный некротический лимфаденит, некоторые заболевания ЦНС, в частности энцефалит, нейропатии, судорожный синдром и даже эпилепсия. В последние годы описаны гепатиты, у взрослых – рассеянный склероз, синдром хронической усталости [1, 4–6, 18–20]. Выделяют также заболевания, ассоциированные с персистентной ВГЧ-6, к которым относятся: лимфопролиферативные (иммунодефицит, лимфаденопатия, поликлональная лимфолиферация); злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкопения, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, болезнь Ходжкина, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома) [20]. Таким образом, инфекция, вызванная ВГЧ-6, рассматривается на сегодняшний день как полиморфная болезнь. Перинатальное инфицирование плода встречается редко, и клинические проявления заболевания, как правило, отсутствуют. Имеются данные о выявлении ВГЧ-6 в родовых путях 10–20% беременных и небеременных женщин. Есть сведения, что ДНК вируса выделяли из тканей плода при раннем аборте.

Лечение ГВИ

Лечение ГВИ представляет большие трудности, так как ни один из известных противовирусных препаратов не позволяет полностью элиминировать патогенные вирусы из организма человека. Лечение детей, инфицированных внутриутробно ГВ, является не только трудной, но и сложной и во многом не решенной задачей.

Противовирусная терапия наиболее эффективна в фазе репликации вируса, т.е. при острых формах, и в период реактивации хронической инфекции, включает

назначение виростатиков. Для детей всех возрастов, начиная с периода новорожденности, назначают ацикловир (Зовиракс, Виролекс), для детей старше 3 лет – Алпизарин, для подростков от 12 лет и старше – валацикловир (Валтрекс), а также в некоторых случаях – ганцикловир (Цимевен, с периода новорожденности) и фоскарнет (Фоскавир, с 2-месячного возраста) [21].

Ацикловир обладает высокой специфичностью в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2, ВГЧ-3, значительно меньшей специфичностью в отношении ВЭБ и ЦМВ и демонстрирует низкую эффективность при лечении заболеваний, вызванных ВГЧ-6. Наибольшую активность ацикловир проявляет в отношении ВПГ-1, далее по мере убывания активности противовирусного эффекта следуют ВПГ-2, ВГЧ-3 (вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая), ВЭБ и ЦМВ. Вводится внутривенно и внутрь.

Алпизарин используется при ВПГ-1, ВПГ-2 и ветряной оспе у детей старше 3 лет, при опоясывающем лишае. Валтрекс применяется при ВПГ-1, ВПГ-2 и лечении опоясывающего лишая у детей старше 12 лет.

Ганцикловир используется при ЦМВ-инфекции. По сравнению с ацикловиром и его аналогами он в 10–15 раз более эффективен при ЦМВ-инфекции, но и значительно более токсичен. Нежелательные реакции отмечаются довольно часто и примерно у 1/3 пациентов являются причиной отмены препарата. Вводится он внутривенно. Использование ганцикловира у детей возможно только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск.

Фоскарнет отличается по структуре от ацикловира и ганцикловира и обладает довольно высокой токсичностью. Главное клиническое значение заключается в действии на ЦМВ и ацикловирорезистентные и ганцикловирорезистентные штаммы ГВ. Имеет множество нежелательных реакций, основное побочное действие фоскарнета – нефротоксичность. Препарат тоже назначают тогда, когда риск от его применения меньше, чем польза. Противопоказан в периоде новорожденности. Вводится внутривенно.

Лечение виростатиками подлежат все дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами приобретенной ГИ независимо от того, какой вирус вызвал это заболевание – ВПГ-1, или вирус ветряной оспы, или ВЭБ, или ЦМВ, или ВГЧ-6, а также при реинфекции. Главное – это назначить виростатик как можно раньше, в фазе репликации вируса.

В последние годы с целью усиления виростатического эффекта противовирусных препаратов, учитывая, что ГИ обладают способностью к пожизненному нахождению в организме человека в латентной форме и репликации при снижении иммунитета, для лечения острой и обострения хронической формы ГИ стали широко применяться иммуностимулирующие препараты – ИФН, Ig и др.

Препараты ИФН применяют как при легких, так и при тяжелых формах (Виферон, Генферон лайт, Кипферон) [21, 22]. Виферон, как известно, представляет собой ИФН- $\alpha 2b$ человеческого рекомбинантный, который обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. В препарате Виферон включены антиоксиданты: аскорбиновая кислота и α -токоферол ацетат, которые усиливают противовирусную активность ИФН и его иммуномодулирующее действие. При этом важным является комбинирование противовирусных препаратов ИФН, что взаимопотенцирует противовирусное действие, снижает токсичность препаратов ганцикловира и фоскарнета. Виферон назначают детям, в том числе и недоношенным, с периода новорожденности (курс лечения 5–10 дней). У детей младше 7 лет используют Виферон-1, у больных старше 7 лет – Виферон-2. Мазь Виферон наносит на пораженные участки кожи. Генферон лайт отличается от Виферона тем, что в него введен таурин вместо антиоксидантов, а Кипферон – тем, что содержит комплексный иммуноглобулиновый препарат.

В отличие от ИФН препараты внутривенных Ig действуют преимущественно на внеклеточный вирус в виде вирионов. Сегодня пересмотрена их роль в противовирусном иммунном ответе. Установлено, что клеточные механизмы обеспечивают контроль вируса *in situ*, а гуморальные – предотвращают диссеминацию вируса по биологическим средам [4, 14, 21]. Отмечена эффективность терапии валациклоvir + ИФН- α + Ig при реактивированной ВГЧ-6-инфекции с различными органами поражениями и ГВ-нейроинфекции, осложненной височной медианной эпилепсией [21].

У детей старше 3 лет используют наряду с виростатиками иммуномодулятор инозин пранобекс (Изопринозин), который увеличивает число Т-лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов, улучшает соотношение хелпер/супрессор; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток; усиливает синтез РНК и рибосомального белка. Одновременно подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов *H. simplex* 1 и 2-го типа, *Varicella zoster*, ЦМВ, ВЭБ посредством связывания с рибосомами клетки [22, 23].

Очевидно, что иммунотерапия не может заменить противовирусную химиотерапию, однако добавление иммунотерапевтических препаратов позволяет повысить эффективность лечения, сократить курс терапии и предотвратить индукцию резистентности к ациклическим аналогам.

Как уже говорилось, лечение врожденной ГИ – дело сложное и далеко не решенное. При всех формах неонатальной ГИ показана специфическая противовирусная терапия ациклоvirом, при этом препарат должен вводиться внутривенно даже при локализованной форме. Длительность лечения зависит от формы неонатального герпеса: локализованная форма требует проведения терапии в течение 10–14 дней, генерализованная форма и менингоэнцефалит – не менее 21 дня. Кроме того, для лечения генерализованной формы в комплексную терапию новорожденных могут быть включены стандартные внутривенные Ig, а также Виферон в свечах в дозе 150 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней [7].

При лечении врожденной манифестной ЦМВ-инфекции препаратом выбора для этиотропного лечения является Цитотект – это специфический гипериммунный антицитомегаловирусный (анти-ЦМВ) Ig для внутривенного введения. Терапевтическая эффективность цитотекта обусловлена активной нейтрализацией вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-антителами класса IgG, содержащимися в препарате, а также активацией процессов антителозависимой цитотоксичности. Кроме того, в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии используют рекомбинантный ИФН- α 2b (Виферон и др.). Из-за высокой токсичности анти-ЦМВ-препаратов (ганциклоvir, фоскарнет натрий) они не применяются для лечения неонатальной ЦМВ-инфекции [7]. Вопрос о необходимости этиотропного лечения новорожденных с бессимптомным течением врожденной ЦМВ-инфекции окончательно не решен.

Эффективных способов активной специфической иммунопрофилактики ГИ, за исключением ветряной оспы, до настоящего времени не разработано. Но вакцинация против ветряной оспы до сих пор не

включена в Национальный календарь профилактических прививок. Применяют живые аттенуированные вакцины Варилрикс (ГлаксоСмитКлайн) и Варивакс (Мерк, Шарп и Доум). Для пассивной специфической профилактики используют Варицелла-Зостер-иммуноглобулин (*Varicella zoster immune globulin* – VZIG). Новорожденным, которые были в контакте с больным ветряной оспой и не имеют материнских антител, внутримышечно вводят вакцину VZIG в дозе 125 мг.

Литература/References

- Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей. СПб, 2003. / Isakov V.A., Borisova V.V., Isakov D.V. Herpes: patogenez i laboratornaia diagnostika. Rukovodstvo dlia vrachei. SPb, 2003. [in Russian]
- Лобзин Ю.В. Инфекционные болезни. СПб, 2007. / Lobzin Yu.V. Infektsionnye bolezni. SPb, 2007. [in Russian]
- Хакхалин Л.Н. Герпетическая инфекция. Терапевт. архив. 1997; 4: 81–6. / Khakhalin L.N. Gerpeticheskaiia infektsiia. Terapevt. arkhiv. 1997; 4: 81–6. [in Russian]
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2013. / Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Herpesvirusnye infektsii cheloveka. Rukovodstvo dlia vrachei. SPb: SpetsLit, 2013. [in Russian]
- Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Инфекционные болезни у детей: актуальность и междисциплинарные аспекты подготовки педиатров в системе последипломного образования врачей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012; 1: 4–7. / Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Infektsionnye bolezni u detei: aktual'nost' i mezhdistsiplinarnye aspekty podgotovki peditrov v sisteme poslediplomnogo obrazovaniia vrachei. Vestn. perinatologii i peditrii. 2012; 1: 4–7. [in Russian]
- Бокковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М., 2008. / Bokovoi A.G. Herpesvirusnye infektsii u detei. M., 2008. [in Russian]
- Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутритрубные инфекции: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач. 2005; 8: 54–62. / Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Korneva M.Yu., Cheburkin A.V. Vnutritrubnye infektsii: diagnostika, lechenie, profilaktika. Lechashchii vrach. 2005; 8: 54–62. [in Russian]
- Кускова Т.К., Белова Е.Г., Мигманов Т.Э. Ветряная оспа. Лечащий врач. 2004; 1: 30–5. / Kusikova T.K., Belova E.G., Migmanov T.E. Vetrinaia ospa. Lechashchii vrach. 2004; 1: 30–5. [in Russian]
- Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.В. и др. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016; 95 (2): 14–21. / Skripchenko E.Yu., Lobzin Yu.V., Palchik A.V. i dr. Nevrologicheskie oslozhneniia i prognos ikh razvitiia pri vetrinaoi ospe u detei. Peditriia. Zhurnal im. G.N.Speranskogo. 2016; 95 (2): 14–21. [in Russian]
- Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. Мед. новости. 2006; 1 (8): 25–31. / Kudin A.P. Eta «bezobidnaia» virus Epshteina–Barr infektsiia. Chast' 2. Ostraiia VEB-infektsiia: epidemiologiia, klinika, diagnostika, lechenie. Med. novosti. 2006; 1 (8): 25–31. [in Russian]
- Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Герпесвирусные гепатиты у детей. Педиатрия. 2012; 91 (3): 136–41. / Uchaikin V.F., Smirnov A.V., Chuelov S.B., Rossina A.L. Herpesvirusnye gepatity u detei. Peditriia. 2012; 91 (3): 136–41. [in Russian]
- Симованьян Э.Н., Денисенко В.В., Бовтало Л.Ф., Григорян А.В. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Лечащий врач. 2007; 7: 36–41. / Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Bovtalo L.F., Grigorian A.V. Epshteina–Barr virusnaia infektsiia u detei: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu. Lechashchii vrach. 2007; 7: 36–41. [in Russian]
- Халдин А.А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция при беременности. <http://viferon.ru/epshteina-barr-virusnaia-infektsiia-pri-beremennosti/>; <http://khaldin.a.a.epshteina-barr-virusnaia-infektsiia-pri-beremennosti/> [in Russian]
- Каражаз Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпетические инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. М., 2007. / Karazhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N. i dr. Gerpeticheskie infektsii. Epidemiologiia, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii. M., 2007. [in Russian]
- Краснов В.В., Обрядина А.П. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей. Практическая медицина. 2012; 62 (7): 137–9. / Krasnov V.V., Obriadiina A.P. Kliniko-laboratornaia kharakteristika tsitomegalovirusnoi infektsii u detei. Prakticheskaiia meditsina. 2012; 62 (7): 137–9. [in Russian]
- Орехов К.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Детские инфекции. 2004; 1: 49–55. / Orekhov K.V. Vrozhdennaia tsitomegalovirusnaia infektsiia. Detskie infektsii. 2004; 1: 49–55. [in Russian]
- Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. Детские инфекции. 2013; 3: 44–7. / Kisteneva L.B. Rol' tsitomegalovirusnoi infektsii v formirovaniu perinatal'noi patologii. Detskie infektsii. 2013; 3: 44–7. [in Russian]
- Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника). Лечащий врач. 2014; 11: 18–24. / Vashura L.V., Savenkova M.S. Herpes 6-go tipa (epidemiologiia, diagnostika, klinika). Lechashchii vrach. 2014; 11: 18–24. [in Russian]
- Калугина М.Ю., Каражаз Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Детские инфекции. 2012; 1: 60–3. / Kalugina M.Yu., Karazhas N.V., Rybalkina T.N. i dr. Aktual'nost' diagnostiki infektsii, vyzvannoi virusom gerpesa cheloveka 6-go tipa. Detskie infektsii. 2012; 1: 60–3. [in Russian]
- Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016; 95 (2): 22–9. / Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F. i dr. Porazhenie TsNS pri gerpesvirusnoi mono- i mikst-infektsii 6-go tipa u detei. Peditriia. Zhurnal im. G.N.Speranskogo. 2016; 95 (2): 22–9. [in Russian]
- Исаков В.А., Сельков С.А., Мохметова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей. СПб, 2004. / Isakov V.A., Sel'kov S.A., Moshetova L.K., Chernakova G.M. Sovremennaia terapiia gerpesvirusnykh infektsii. Rukovodstvo dlia vrachei. SPb, 2004. [in Russian]
- Справочник лекарственных средств РИС. 2011. / Spravochnik lekarstvennykh sredstv RLS, 2011. [in Russian]
- Денисенко В.В., Симованьян Э.Н., Григорян А.В. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования. Вopr. современной педиатрии. 2011; 2: 16–21. / Denisenko V.B., Simovanyan E.N., Grigorian A.V. Effektivnost' primeneniia inozina pranobeks u chasto boleiushchikh detei s khronicheskoi Epshteina–Barr virusnoi infektsiei: rezul'taty randomizirovannogo issledovaniia. Vopr. sovremennoi peditrii. 2011; 2: 16–21. [in Russian]

Сведения об авторе

Самсыгина Галина Андреевна – д-р мед. наук, проф., гл. ред. журнала «Педиатрия» им. Г.Н.Сперанского. E-mail: gsamsygina@mail.ru