

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
Харьковский национальный медицинский университет

ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

***Методические указания
для студентов V–VI курсов и врачей-интернов***

Утверждено
ученым советом ХНМУ.
Протокол № 2 от 19.02.2015.

**Харьков
ХНМУ
2015**

Герпес-вирусные инфекции у детей : метод. указ. для студентов V–VI курсов и врачей-интернов / сост. С. В. Кузнецов, Т. А. Кирсанова, О. Н. Ольховская и др. – Харьков : ХНМУ, 2015. – 32 с.

Составители С. В. Кузнецов
 Т. А. Кирсанова
 О. Н. Ольховская
 А. Н. Татаркина
 Т. С. Жаркова
 Е. О. Кучеренко

АКТУАЛЬНОСТЬ

Во второй половине XX века увеличились вес и абсолютное количество заболеваний вирусной природы, в результате чего эта группа заболеваний стала доминирующей в инфекционной патологии человека.

Среди вирусных заболеваний ведущая роль принадлежит патологии герпес-вирусной природы. Представители семейства герпес-вирусов (ГВ) человека распространены в самых различных районах мира, поражая до 95% населения как в развитых, так и в развивающихся странах. Имеются неутешительные данные, что к пятилетнему возрасту вирусом герпеса инфицировано около 60% детей, а к 15 годам – почти 90% детей и подростков.

Герпес-вирусная инфекция (ГВИ) занимает одно из ведущих мест в детской инфекционной патологии. Формирование хронических форм ГВИ является одним из неблагоприятных исходов. От 25 до 65% населения мира поражено хроническим герпесом и более половины подобного рода больных за год переносят несколько атак инфекции. Частота перехода острой ГВИ в хроническую рецидивирующую у детей в последние годы имеют выраженную тенденцию к увеличению.

Несмотря на возросшую актуальность проявлений ГВИ у детей, применяемые медикаментозные средства и методы лечения остаются прежними. На сегодняшний день даже высокоэффективные противовирусные препараты, показывая выраженный терапевтический эффект, практически не обладают профилактическим, противорецидивным действием, а также предотвращающим или устраняющим латенцию вируса. Большинство людей являются пожизненными вирусоносителями. В связи с этим необходимо не только диагностировать и лечить первичные проявления ГВИ у ребенка, но и проводить разъяснительные беседы с родителями об укреплении иммунитета ребенка, следить за личной гигиеной, оберегать организм детей от переохлаждения и перегревания на солнце, в зимне-весенний и осенне-зимний периоды обострений ограждать ребенка от контактов с заболевшими детьми и взрослыми. В результате профилактических бесед и мероприятий можно достигнуть снижения проявлений повторной ГВИ в среднем на 45%.

ЭТИОЛОГИЯ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Семейство Herpesviridae (от греч. *herpes* – лишай) объединяет 80 вирусов, 8 из которых связаны с патологией человека. ГВ этого семейства вызывают различные заболевания, в том числе с проявлениями в полости рта (*табл. 1*). Все описанные ГВ имеют сходные структурные характеристики. С точки зрения патологии человека ГВ объединены способностью персистентной инфекции, характер которой и определяет широкий спектр проблем эпидемиологического контроля, клинической и лабораторной диагностики, этиотропной и патогенетической терапии.

Особенности каждой нозологической формы ГВИ определяются влиянием многих факторов: тип вируса, локализация входных ворот инфекции, способ распространения вируса в тканях организма, компетентность иммунной системы, первичный или вторичный характер инфекции и т. д.

Таблица 1 – Характеристика ГВ человека и основных клинических форм герпес-вирусной инфекции

Герпес-вирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпес-вирусов
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1 herpes simplex virus 1, HSV-1	– лямбиальный герпес; – острый герпетический стоматит; – герпетический стоматит; – офтальмогерпес; – герпес кожи лица и верхних конечностей; – многоформная экссудативная эритема; – врожденный и неонатальный герпес; – менингоэнцефалит
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2, herpes simplex virus 2, HSV-2	– генитальный герпес; – герпес кожи бедер, ягодиц, нижних конечностей; – миелит, энцефалит; – врожденный и неонатальный герпес; – офтальмогерпес; – менингоэнцефалит
Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса	Вирус герпеса человека 3-го типа, HHV-3, herpes zoster, varicella zoster virus VZV	– ветряная оспа; – пре- и перинатальная инфекция; – опоясывающий лишай; – назофарингеальная карцинома; – лимфома Беркитта; – идиопатическая лимфоцитарная пневмония; – волосатая лейкоплакия
Вирус Эпштейна-Барра	Вирус герпеса человека 4-го типа, HHV-4, Epstein-Barr virus, EBV	– инфекционный мононуклеоз; – В-лимфопролиферативные заболевания; – карцинома; – лимфоэпителиома слюнной железы
Цитомегаловирус	Цитомегаловирус герпеса человека 5-го типа, HHV-5, cytomegalovirus, CMV	– тератогенные эффекты; – врожденная инфекция; – иммунодефицит; – патология органов дыхания; – диссеминированная инфекция; – язвенно-некротический гингивостоматит; – ретинит; – колит; – стоматит; – энцефалит

Герпес-вирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпес-вирусов
Вирус герпеса человека 6-го типа	HHV-6	– кофактор ВИЧ; – синдром хронической усталости; – оральная карцинома; – цервикальная карцинома; – системная патология при пересадке органов и тканей; – гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Вирус герпеса человека 7-го типа	HHV-7	– синдром хронической усталости; – экзантема новорожденных; – системная патология при пересадке органов и тканей
Вирус герпеса человека 8-го типа	HHV-8	– саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей; – саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом; – первично распространяющаяся лимфома

Вирусы семейства *Herpesviridae* представляют собой сферические образования диаметром 100–300 нм со сложной структурой, в которой различают как минимум 4 компонента:

а) нуклеоид – центральная часть вириона, представленная двумя нитями ДНК, намотанными на цилиндрический белковый стержень;

б) капсид (от лат. *capsa* –местилище, футляр) – белковая капсула, в которую заключен нуклеоид; капсид имеет вид правильного двадцатигранника, собранного из сотен одинаковых белковых призматических полых капсомеров;

в) внутренняя оболочка (англ. *tegumen* – покров) – суперкапсидная структура, представляющая собой трехслойную мембрану с неправильными очертаниями;

г) внешняя оболочка (англ. *envelope* – чехол, обложка, конверт) – липо- и гликопротеидная структура неправильной формы с обращенными вовне выступами, покрывающая один или несколько нуклеокапсидов герпеса с их индивидуальными внутренними оболочками.

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Патологические эффекты при вирусных заболеваниях являются совокупным результатом прямого воздействия вирусов на организм хозяина и повреждения тканей при иммунном ответе. Ниже схематически представлены основные «клеточные» и «хозяйские» стадии взаимодействия ГВ и человека. Этот перечень подробно раскрывает содержание классических стадий развития инфекционного заболевания: заражения, инкубационного периода, продромального периода, стадий разгара и разрешения клинических симптомов (табл. 2).

Таблица 2 – Стадии вирусного патогенеза

«Хозяйские»	«Клеточные»
1) проникновение вируса в организм; 2) первичное воспроизведение вируса в клетках в области входных ворот; повреждение клеток; 3) распространение вируса внутри хозяина; 4) распределение вируса в тканях в соответствии с клеточным и тканевым тропизмом; 5) воспроизведение в восприимчивых клетках; повреждение клеток; 6) иммунный ответ и другие защитные реакции хозяина; 7) персистенция, латенция инфекции	1) адсорбция на поверхности клетки; 2) слияние оболочек вируса и клетки; 3) проникновение «голого» вириона в клетку; 4) проникновение нуклеотида вируса в клеточное ядро; 5) использование вирусного генома и ферментов клеточного ядра для синтеза вирусных белков, необходимых для воспроизводства вируса; 6) репликация вирусного генома; 7) синтез капсомеров; 8) упаковка генома в капсид; 9) выведение нуклеокапсида из ядра; 10) созревание вириона (создание внутренней и внешней оболочек); 11) выведение вириона из клетки

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГЕРПЕС-ВИРУСАМИ

Заболевания, вызванные вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа

Инкубационный период длится 2–12 дней (в среднем 4 дня). Первичная инфекция чаще протекает субклинически (первично-латентная форма). У 10–20% больных отмечают различные клинические проявления.

Можно выделить следующие клинические формы герпетической инфекции:

- 1) герпетические поражения кожи (локализованные и распространенные);
- 2) герпетические поражения слизистых оболочек полости рта;
- 3) острые респираторные заболевания;
- 4) генитальный герпес;
- 5) герпетические поражения глаз (поверхностные и глубокие);
- 6) энцефалиты и менингоэнцефалиты;
- 7) висцеральные формы герпетической инфекции (гепатит, пневмония, эзофагит и др.);
- 8) герпес новорожденных;
- 9) генерализованный герпес;
- 10) герпес у ВИЧ-инфицированных.

Герпетические поражения кожи. Локализованная герпетическая инфекция обычно сопровождается какое-либо другое заболевание (острое респираторное заболевание, пневмония, менингококковая инфекция и др.). Герпетическая инфекция развивается в разгар основного заболевания или уже в периоде выздоровления. Общие симптомы отсутствуют или маскируются проявлениями основного заболевания. Герпетическая сыпь локали-

зуется обычно вокруг рта, на губах, на крыльях носа (herpes labialis, herpes nasalis). На месте высыпания больные ощущают жар, жжение, напряжение или зуд кожи. На умеренно инфильтрированной коже появляется группа мелких пузырьков, заполненных прозрачным содержимым. Пузырьки расположены тесно и иногда сливаются в сплошной многокамерный элемент. Содержимое пузырьков вначале прозрачное, затем мутнеет. Пузырьки в дальнейшем вскрываются, образуя мелкие эрозии, или подсыхают и превращаются в корочки. Возможно наложение вторичной бактериальной инфекции. При рецидивах герпес поражает, как правило, одни и те же участки кожи.

Варициформное высыпание Капоши (герпетическая экзема, вакциноформный пустулез) развивается на месте экземы, эритродермии, нейродермита и других хронических заболеваний кожи. Герпетические элементы многочисленны, довольно крупные. Пузырьки однокамерные, западают в центре, содержимое их иногда имеет геморрагический характер. Затем образуется корочка, может быть шелушение кожи. На участках пораженной кожи больные отмечают зуд, жжение, напряжение кожи. Увеличены и болезненны регионарные лимфатические узлы. При этой форме нередко наблюдается лихорадка длительностью 8–10 дней, а также симптомы общей интоксикации. Помимо поражения кожи часто наблюдаются герпетический стоматит и ларинготрахеит. Могут быть поражения глаз чаще в виде древовидного кератита. Эта форма особенно тяжело протекает у детей. Летальность достигает 40%.

Герпетические поражения слизистых оболочек полости рта проявляются в виде острого герпетического стоматита или рецидивирующего афтозного стоматита. Острый стоматит характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации. На слизистых оболочках щек, неба, десен появляются группы мелких пузырьков. Больные жалуются на жжение и покалывание в области поражений. Содержимое пузырьков вначале прозрачное, затем мутнеет. На месте лопнувших пузырьков образуются поверхностные эрозии. Через 1–2 недели клиническая симптоматика регрессирует. Заболевание может рецидивировать. При афтозном стоматите общее состояние больных не нарушено. На слизистых оболочках полости рта образуются единичные крупные афты (до 1 см в диаметре), покрытые желтоватым налетом.

Острые респираторные заболевания. Вирусы простого герпеса могут обусловить воспаление слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта (от 5 до 7% всех острых респираторных инфекций). Герпетическое поражение глотки проявляется в виде экссудативных или язвенных изменений задней стенки глотки, а иногда и миндалин. У больных также могут поражаться язык, слизистая оболочка щек и десны. Однако чаще всего по клиническим проявлениям герпетические респираторные заболевания трудно отличить от таковых другой этиологии.

Генитальный герпес представляет особую опасность у беременных, так как обуславливает тяжелую генерализованную инфекцию новорожденных. Может способствовать также возникновению рака шейки матки. Генитальный герпес может быть обусловлен вирусом простого герпеса как 2-го, так и 1-го типа. Однако генитальный герпес, вызванный типом 2, рецидивирует в 10 раз чаще, чем герпес, обусловленный вирусом типа 1. Наоборот, герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта и кожи лица, вызванное вирусом типа 1, рецидивирует чаще, чем при заболевании, вызванном вирусом типа 2. В остальном по своим проявлениям заболевания, вызванные первым или вторым типом, не различаются. Первичная инфекция иногда протекает в виде острого некротического цервицита, характеризуется умеренным повышением температуры тела, недомоганием, мышечными болями, дизурическими явлениями, болями в нижних отделах живота, симптомами вагинита, увеличением и болезненностью паховых лимфатических узлов. Характерно двухстороннее распространение сыпи на наружных половых органах. Элементы сыпи полиморфны – встречаются везикулы, пустулы, поверхностные болезненные эрозии. Шейка матки и уретра вовлекаются в процесс у большинства женщин с первичной инфекцией. Генитальный герпес, возникший у лиц, ранее перенесших инфекцию, вызванную вирусом герпеса 1-го типа, реже сопровождаются системными поражениями, изменения кожи у них регрессируют быстрее, чем при первичной инфекции в виде генитального герпеса. У мужчин генитальный герпес протекает в виде высыпаний на половом члене, уретрита, а иногда простатита. Встречаются ректальные и перианальные герпетические высыпания. Проявлениями герпетического проктита служат боли в аноректальной области, тенезмы, запор, выделения из прямой кишки. При ректороманоскопии можно выявить гиперемию, отек и эрозии на слизистой оболочке дистальных отделов кишки (на глубину около 10 см). Иногда эти поражения сопровождаются парестезией в сакральной области, импотенцией, задержкой мочи.

Герпетическое поражение глаз – одна из наиболее частых причин роговичной слепоты. 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, глубокую язву с гипопионом. Заболевание склонно к рецидивирующему течению. Может обусловить стойкое помутнение роговицы. Офтальмогерпес иногда сочетается с поражением тройничного нерва.

Герпетический энцефалит. Чаще всего герпетические энцефалиты бывают обусловлены вирусом типа 1. У детей энцефалит также может быть составной частью генерализованной герпетической инфекции и сочетаться со множественными висцеральными поражениями. У взрослых больных в большинстве случаев вначале появляются признаки герпетического поражения кожи и слизистых оболочек и лишь потом развиваются симптомы энцефалита. Клиническими проявлениями герпетического энцефалита являются быстрое повышение температуры тела, появления симптомов общей интоксикации и очаговых явлений со стороны центральной нервной системы. После перенесенного энцефалита могут быть стойкие резидуальные явления (парезы, нарушения психики). Рецидивы бывают редко.

Герпетический менингит развивается чаще у лиц с первичным генитальным герпесом. Повышается температура тела, появляются головная боль, светобоязнь, менингеальные симптомы, в цереброспинальной жидкости умеренный цитоз с преобладанием лимфоцитов. Болезнь протекает относительно легко. Через неделю признаки болезни проходят. Иногда наблюдаются рецидивы с повторным появлением менингеальных признаков.

Висцеральные формы герпетической инфекции чаще проявляются в виде острых пневмоний и гепатита, может поражаться слизистая оболочка пищевода. Висцеральные формы являются следствием вирусемии. Герпетический эзофагит может быть следствием распространения вируса из ротоглотки или проникновения вируса в слизистую оболочку по блуждающему нерву (при реактивации инфекции). Появляются загрудинные боли, дисфагия, снижается масса тела. При эндоскопии выявляют воспаление слизистой оболочки с образованием поверхностных эрозий преимущественно в дистальном отделе пищевода. Однако такие же изменения могут наблюдаться при поражениях пищевода химическими веществами, ожоге, кандидозе и др. Герпетическая пневмония является результатом распространения вируса из трахеи и бронхов на легочную ткань. Пневмония возникает часто при активации герпетической инфекции, что наблюдается при снижении иммунитета (прием иммунодепрессантов и др.). При этом почти всегда наслаивается вторичная бактериальная инфекция. Болезнь протекает тяжело, летальность достигает 80% (у лиц с иммунодефицитами). Герпетический гепатит также чаще развивается у лиц с ослабленной иммунной системой. Повышается температура тела, появляется желтуха, повышается содержание билирубина и активность сывороточных аминотрансфераз. Нередко признаки гепатита сочетаются с проявлениями тромбогеморрагического синдрома, достигающего до развития ДВС-синдрома. Из других органов, которые могут поражаться при вирусемии, наблюдалось поражение поджелудочной железы, почек, надпочечников, тонкого и толстого кишечника.

Герпес новорожденных возникает в результате внутриутробного инфицирования преимущественно вирусом герпеса типа 2. Протекает тяжело с распространенными поражениями кожи, слизистых оболочек полости рта, глаз и центральной нервной системы. Поражаются также внутренние органы (печень, легкие). В большинстве случаев герпетическая инфекция протекает генерализованно с вовлечением в процесс головного мозга. Летальность без этиотропной терапии равна 65%.

Генерализованная герпетическая инфекция может наблюдаться не только у новорожденных, но и у лиц с врожденными или приобретенными иммунодефицитами (больных лимфогранулематозом, новообразованиями, получающих химиотерапию, больных гематологическими заболеваниями, лиц, длительно получающих кортикостероиды, иммунодепрессанты, а также ВИЧ-инфицированных). Болезнь характеризуется тяжелым течением и поражением многих органов и систем. Характерны распространенные поражения кожи и слизистых оболочек, развитие герпетического энцефалита или менингоэнцефалита, гепатита, а иногда и пневмонии. Заболевание без использования современных противовирусных препаратов чаще заканчивается летальным исходом.

Герпес у ВИЧ-инфицированных развивается обычно в результате активации имевшейся латентной герпетической инфекции, при этом заболевание быстро приобретает генерализованный характер. Признаками генерализации является распространение вируса по слизистой оболочке из полости рта на слизистую оболочку пищевода, трахею, бронхи с последующим развитием герпетической пневмонии. Признаком генерализации является также появление хориоретинита. Развивается энцефалит или менингоэнцефалит. Поражения кожи захватывают различные участки кожи. Герпетическая сыпь обычно не исчезает, на месте герпетических поражений формируются изъязвления кожи. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных не имеет тенденции к самопроизвольному излечению.

Заболевания, вызванные вирусом Эпштейна–Барра

Инфекционный мононуклеоз. Инкубационный период длится от 4 до 15 дней (чаще около недели). Заболевание, как правило, начинается остро. Ко 2–4-му дню болезни лихорадка и симптомы общей интоксикации достигают наивысшей выраженности. С первых дней появляются слабость, головная боль, миалгия и артралгия, несколько позже – боли в горле при глотании. Температура тела 38–40°C. Температурная кривая неправильного типа, иногда с тенденцией к волнообразности, длительность лихорадки – 1–3 нед, реже дольше.

Тонзиллит появляется с первых дней болезни или появляется позднее на фоне лихорадки и других признаков болезни (с 5–7-го дня). Он может быть катаральным, лакунарным или язвенно-некротическим с образованием фибринозных пленок (напоминающих иногда дифтерийные).

Лимфаденопатия наблюдается почти у всех больных. Чаще поражаются углочелюстные и заднешейные лимфатические узлы, реже – подмышечные, паховые, кубитальные. Поражаются не только периферические лимфатические узлы. У некоторых больных может наблюдаться довольно выраженная картина острого мезаденита.

У 25% больных отмечается *экзантема*. Сроки появления и характер сыпи изменяются в широких пределах. Чаще она появляется на 3–5-й день болезни, может иметь макулопапулезный (кореподобный) характер, мелкопятнистый, розеолезный, папулезный, петехиальный. Элементы сыпи держатся 1–3 дня и бесследно исчезают. Новых высыпаний обычно не бывает.

У большинства больных печень и селезенка увеличены. *Гепатоспленомегалия* появляется с 3–5-го дня болезни и держится до 3–4 нед и более. Особенно выражены изменения печени при желтушных формах инфекционного мононуклеоза. В этих случаях увеличивается содержание сывороточного билирубина и повышается активность аминотрансфераз, особенно АсАТ. Очень часто даже при нормальном содержании билирубина повышается активность щелочной фосфатазы.

В периферической крови отмечается лейкоцитоз. Число одноклеточных элементов (лимфоциты, моноциты, атипичные мононуклеары) к концу 1-й недели достигает 80–90%. В первые дни болезни может наблюдаться нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. Мононуклеарная реакция (в основном за счет лимфоцитов) может сохраняться 3–6 мес. У реконвалесцентов после инфекционного мононуклеоза другое заболевание, например, острые кишечные инфекции, грипп и др., может сопровождаться значительным увеличением числа одноклеточных элементов.

Хроническая персистирующая ВЭБ-инфекция. Длительное персистирование возбудителя инфекционного мононуклеоза в организме не всегда проходит бессимптомно, у некоторых больных появляются клинические проявления. Учитывая, что на фоне персистирующей (латентной) вирусной инфекции могут развиваться самые различные болезни, необходимо четко определить критерии, позволяющие определять хроническое течение болезни.

К таким критериям можно отнести следующие:

I. Перенесенное не более чем за 6 мес тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание инфекционным мононуклеозом или ассоциированное с необычно высокими титрами антител к вирусу Эпштейна–Барра (антитела класса IgM) к капсидному антигену вируса или к раннему вирусному антигену.

II. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов:

- 1) интерстициальная пневмония;
- 2) гипоплазия элементов костного мозга;
- 3) увеит;
- 4) лимфаденопатия;

5) персистирующий гепатит;

6) спленомегалия.

III. Нарастание количества вируса Эпштейна–Барра в пораженных тканях (доказанное методом антикомплементарной иммуофлюоресценции с ядерным антигеном вируса Эпштейна–Барра).

Клинические проявления болезни у пациентов, отобранных по этим критериям, довольно разнообразны. Почти во всех случаях – общая слабость, быстрая утомляемость, плохой сон, головная боль, боли в мышцах, у некоторых умеренное повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, пневмония, увеиты, фарингиты, тошнота, боли в животе, диарея, иногда рвота. Далеко не у всех больных было увеличение печени и селезенки. Иногда появлялась экзантема, несколько чаще наблюдалась герпетическая сыпь в виде как орального, так и генитального герпеса. При исследовании крови отмечалась лейкопения, тромбоцитопения. Эти проявления сходны с проявлениями многих хронических инфекционных болезней, от которых подчас трудно дифференцировать хронический мононуклеоз; кроме того, могут быть и сочетанные заболевания. На фоне латентной инфекции вирусом Эпштейна–Барра может произойти ВИЧ-инфицирование, что встречается довольно часто. Оно приводит к активизации ВЭБ-инфекции. При этом чаще начинает выявляться вирус Эпштейна–Барра в материале, взятом из носоглотки, изменяются титры антител к различным компонентам вируса. Допускается возможность возникновения лимфом у ВИЧ-инфицированных, обусловленных вирусом Эпштейна–Барра. Однако генерализации инфекции с тяжелым поражением ЦНС и внутренних органов в отличие от других инфекций, обусловленных вирусами группы герпеса, при мононуклеозе обычно не наблюдается. Злокачественные новообразования, связанные с вирусом Эпштейна–Барра, нельзя относить к вариантам течения мононуклеоза. Это самостоятельные нозологические формы, хотя и обусловлены тем же возбудителем, что и инфекционный мононуклеоз. К таким болезням относится лимфома Беркитта. Заболевают преимущественно дети старшего возраста, болезнь характеризуется появлением внутрибрюшинных опухолей. С этим вирусом связывают и возникновение лимфатических лимфом у лиц с ослабленным иммунитетом.

Заболевания, вызванные вирусом *Varicella zoster*

Ветряная оспа. Инкубационный период длится 10–21 день (чаще 14–17 дней). *Начальный* (продромальный) период короткий и не имеет выраженной клинической симптоматики, продолжается обычно всего около суток (реже два дня). Проявляется в виде умеренно выраженной слабости, недомогания, ухудшения аппетита, субфебрильной температуры. Обычно эти признаки остаются незамеченными, и кажется, что болезнь сразу начинается с появления сыпи. Период высыпания является наиболее характерным проявлением ветряной оспы. Первые элементы сыпи могут появиться на любом участке кожи: животе, бедрах, плечах, груди, а также

на лице и голове. Элементы сыпи появляются у больных ветряной оспой как бы отдельными толчками с интервалом в 24–48 ч. Новые элементы образуются между старыми и общее число их увеличивается. Толчкообразность высыпания объясняет полиморфизм экзантемы. Отдельные элементы претерпевают следующую динамику развития: вначале появляется пятно округлой или овальной формы диаметром от 5 до 10 мм, затем чаще в центре пятна появляется папула, которая превращается в везикулу, заполненную прозрачным содержимым. Образовавшиеся пузырьки имеют различные формы (округлые, куполообразные, продолговатые). Пузырьки довольно мягки на ощупь. В течение последующих 1–2 сут везикула переходит в стадию подсыхания. Иногда содержимое везикулы подсыхает и образуется поверхностная корочка, которая быстро отпадает. В других случаях содержимое пузырька мутнеет; образуется пустула, формируется и понемногу сморщивается светло-коричневая корочка, которая к 6–8-му дню отпадает, не оставляя после себя рубцов. Но иногда остаются небольшие рубцы, которые чаще исчезают, лишь в некоторых случаях остаются стойкие, заметные в течение нескольких лет. Элементы сыпи не всегда претерпевают весь путь развития. Иногда на стадии пятна начинается обратное развитие, иногда успевает образоваться папула, но без образования везикулы элементы сыпи исчезают. Это отмечается обычно при последнем толчке высыпания (чаще бывает 3–4 таких толчка), интервал между первым и последним высыпанием обычно равняется 8 дням. Время, которое проходит от появления первых элементов сыпи и до отпадения корочек, обычно равно 2–3 нед. Характерным проявлением ветряной оспы является развитие элементов сыпи не только на коже, но и на слизистых оболочках (энантема). Она появляется в те же сроки, что и экзантема, располагается на твердом небе, на слизистых оболочках щек, деснах, языке, задней стенке глотки, слизистых оболочках половых органов; пузырьки быстро повреждаются и образуются небольшие эрозии.

Опоясывающий герпес. Инкубационный период при опоясывающем герпесе (от первичной инфекции до реактивизации) продолжается многие годы. Выделяют следующие клинические формы болезни: 1) ганглиокожные; 2) ушные и глазные; 3) гангренозную (некротическую); 4) опоясывающий герпес с поражением вегетативных ганглиев; 5) менингоэнцефалитическую; 6) диссеминированную.

Наиболее распространенная *ганглиокожная форма* болезни начинается остро с лихорадки, симптомов общей интоксикации и резко выраженных жгучих болей в месте будущих высыпаний. Через 3–4 дня (иногда 10–12 дней) появляется характерная сыпь. Локализация болей и сыпи соответствует пораженным нервам (чаще межреберным) и имеет опоясывающий характер. Боли иногда становятся нестерпимыми, усиливаются при малейшем прикосновении к коже, охлаждении, движении. На месте везикулезной сыпи вначале возникает инфильтрация и гиперемия кожи, на

которой затем появляются сгруппированно пузырьки, заполненные прозрачным, а затем и мутным содержимым. Пузырьки засыхают и превращаются в корочки. Иногда болезнь характеризуется интоксикацией и невралгическими болями. При появлении кожных высыпаний боли становятся обычно менее интенсивными.

Характерные клинические симптомы имеют *глазная и ушная формы* опоясывающего герпеса. При глазной форме поражается тройничный узел (гассеров узел) и высыпания локализуются по ходу ветвей тройничного нерва (на слизистых оболочках глаза, носа, коже лица). При ушной форме в процесс вовлекается коленчатый узел, а высыпания появляются на ушной раковине и вокруг нее, могут быть и в наружном слуховом проходе. Может развиваться паралич лицевого нерва. Высыпанию предшествуют симптомы общей интоксикации и лихорадка. Резко выражена невралгия тройничного нерва, которая может продолжаться в течение нескольких недель. При глазной форме наблюдаются специфический вирусный кератит, реже ирит, глаукома.

Гангренозная (некротическая) форма опоясывающего герпеса развивается обычно у лиц с ослабленным иммунитетом. Отмечается глубокое поражение кожи с формированием в последующем рубцов. Считается, что в генезе этих форм определенную роль играет наложение бактериальной инфекции.

Менингоэнцефалитическая форма встречается относительно редко. Заболевание отличается тяжелым течением, летальность – выше 60%. Эта форма начинается с ганглиокожных проявлений, чаще в области межреберных нервов, хотя может быть и в шейном отделе. В дальнейшем появляются симптомы менингоэнцефалита (атаксия, галлюцинации, гемиплегия, менингеальные симптомы, может наступить кома). Время от появления кожных высыпаний до развития энцефалопатии колеблется от 2 дней до 3 нед.

Любая из названных выше форм может сопровождаться поражением вегетативных ганглиев с развитием необычных для опоясывающего герпеса симптомов (вазомоторные расстройства, синдром Горнера, задержка мочеиспускания, запоры или диарея).

Цитомегаловирусная инфекция

Инкубационный период неизвестен, так как чаще цитомегаловирусная инфекция протекает в латентной форме, а клинически выраженные формы болезни возникают после воздействия какого-либо ослабляющего фактора. Общепринятой классификации клинических форм цитомегалии не существует. Выделяют следующие клинические формы цитомегаловирусной инфекции:

А. Приобретенная цитомегалия:

- 1) латентная (локализованная) форма;
- 2) острая мононуклеозоподобная форма;
- 3) генерализованная форма цитомегалии.

Б. Врожденная цитомегалия:

- 1) острая форма;
- 2) хроническая цитомегалия.

В. Цитомегалия ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом.

Латентная цитомегаловирусная инфекция продолжается пожизненно и клинически не проявляется, однако под влиянием каких-либо причин активизируется и переходит в манифестные (клинически выраженные) формы. Чаще наблюдается первично-латентная цитомегаловирусная инфекция, но у части инфицированных развивается клинически выраженная острая фаза, по стихании которой процесс переходит во вторично-латентную цитомегалию.

Острая форма приобретенной цитомегалии по своим клиническим проявлениям несколько напоминает инфекционный мононуклеоз. Длительность инкубационного периода довольно велика (от 20 до 60 дней). Заболевание длится от 2 до 6 нед. Болезнь проявляется повышением температуры тела и появлением признаков общей интоксикации. Температурная кривая неправильная, нередко отмечаются ознобы, слабость, головная боль, боли в мышцах. Возможно увеличение селезенки. При исследовании периферической крови – относительный лимфоцитоз, количество атипичных мононуклеаров – более 10%. Количество лейкоцитов может быть нормальным, пониженным и реже – несколько повышенным. В отличие от инфекционного мононуклеоза может отсутствовать тонзиллит, а также генерализованная лимфаденопатия.

Генерализованные формы цитомегалии протекают тяжело и обычно возникают на фоне какого-либо другого заболевания, резко снижающего иммуногенез (новообразования, лейкемия). Нередко в этих случаях, помимо основного заболевания и генерализованной цитомегалии наслаивается септическая бактериальная инфекция. Все это затрудняет четкое ограничение симптоматики, характерной только для цитомегалии. Можно отметить общую интоксикацию, лихорадку, увеличение печени, лимфаденопатию. Типично появление своеобразной вялотекущей пневмонии, причем в мокроте удастся обнаружить характерные для цитомегалии клетки. Генерализованные формы приобретенной цитомегалии встречаются редко.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Характер поражения плода, как и при других инфекционных болезнях, зависит от сроков инфицирования. При инфицировании плода на ранних сроках беременности возможны гибель плода и самопроизвольные аборт. При инфицировании в первые 3 месяца беременности возможно тератогенное действие цитомегаловируса. При инфицировании в более поздние сроки у ребенка может быть врожденная цитомегалия, не сопровождающаяся пороками развития. Как безусловно врожденное заболевание цитомегалию можно рассматривать при выявлении симптомов болезни с первых дней жизни ребенка,

тогда как выявление признаков болезни в более поздние сроки можно считать приобретенной цитомегалией. Для врожденной цитомегалии характерны желтуха, увеличение печени и селезенки, тромбогеморрагический синдром, уменьшение числа тромбоцитов, прогрессирующая анемия, увеличение числа ретикулоцитов. Помимо желтухи и увеличения печени, отмечается повышение активности сывороточных ферментов (амино-трансфераз, щелочной фосфатазы). При врожденной цитомегалии часто развивается энцефалит. Очаги энцефалита чаще располагаются в периваскулярных зонах больших полушарий. Здесь могут возникать участки некроза с последующим образованием кальцинатов. Последствием внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и др. Изменения центральной нервной системы часто сочетаются с поражением глаз (хориоретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва). Очень часто при врожденной цитомегалии наблюдаются пневмония и поражения почек, значительно реже изменяется сердечно-сосудистая система.

Цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом. Цитомегаловирусная инфекция является важным патогенетическим фактором у больных ВИЧ-инфекцией. Она начинается с продолжительной лихорадки, недомогания, анорексии, ночного пота, миалгии и артралгии. Развивается тромбоцитопения, лейкопения, появляются атипичные мононуклеары, нарушаются функции печени. Постоянно поражаются органы дыхания, что проявляется в одышке, гипоксии, больных беспокоит сухой кашель. Рентгенологически выявляются интерстициальные, реже инфильтративные изменения, обычно двухсторонние, локализующиеся преимущественно в нижних долях. Однако этиологическую роль цитомегаловирусов можно выявить только путем исследования биоптатов легких. Сходные изменения могут наблюдаться при поражении легких другими вирусами, пневмоцистой, а также грибами (аспергиллез и др.). У лиц с ослабленным иммунитетом цитомегаловирус вызывает поражение желудочно-кишечного тракта. Могут развиваться язвы пищевода, желудка, толстого и тонкого кишечника. Язвы могут приводить к кровотечениям, при перфорации развивается перитонит, нередко – цитомегаловирусный гепатит. У больных ВИЧ-инфекцией цитомегаловирусная инфекция часто приводит к развитию хронического энцефалита или к появлению подострой энцефалопатии. Нарастает апатия, которая через несколько недель или месяцев переходит в деменцию. Вирус цитомегалии может обуславливать развитие ретинита, который приводит к слепоте. На сетчатой оболочке появляются участки некроза, которые постепенно расширяются.

Заболевания, вызванные вирусом герпеса человека 6-го типа

Выраженный тропизм вируса к лимфоидным и глиальным клеткам указывает на его возможное этиологическое значение в индукции лимфопролиферативных и гематологических заболеваний, а также иммунодефи-

цитных состояний. Считают доказанным его участие в развитии мононуклеозоподобного синдрома, лихорадочных заболеваний с генерализованной лимфаденопатией, внезапной экзантемы, энцефалита у лиц с иммунодефицитными состояниями, злокачественной В-клеточной лимфомы, лимфогранулематоза, синдрома хронической усталости. В современной литературе имеются сведения, косвенно указывающие на вероятность участия ВГЧ-6 в развитии саркоидоза, синдрома Шегрена, болезни Крона, аутоиммунного тиреоидита. Доказано значение ВГЧ-6 в развитии лимфопролиферативных поражений с моноклональной пролиферацией В-клеток. Выявлена причастность ВГЧ-6 к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в том числе злокачественных форм заболевания с fulminantным течением и гибелью ребенка через неделю после появления первых симптомов.

Синдром хронической усталости характеризуется длительным субфебрилитетом, ночной потливостью, катаральными явлениями, мышечной слабостью и миалгиями, артралгиями, распространенной лимфаденопатией (шейные, затылочные, подмышечные лимфоузлы), прогрессирующими неврологическими изменениями, среди которых ведущее место занимает нарастающая хроническая слабость, приводящая к потере трудоспособности. Возрастает частота обострений хронических бактериальных и вирусных заболеваний. Считается, что синдром – мультипричинное расстройство нейроиммунных механизмов под действием инфекционных агентов у генетически предрасположенных людей.

Внезапная экзантема младенцев (псевдокраснуха, exanthum subitum) чаще всего имеет место в раннем детском возрасте. Инкубационный период составляет 1–2 нед (в среднем 10 сут). Впоследствии отмечается острое повышение температуры тела до 38–40°C. Чаще всего период повышенной температуры длится 3 дня, однако в некоторых случаях он может затянуться до 7 сут. На фоне лихорадки отмечаются увеличение шейных и затылочных лимфоузлов, гиперемия и отечность задней стенки глотки и конъюнктивы век, пятнисто-папулезная экзантема на мягком небе и языке (пятна Nagayama), периорбитальный отек, спленомегалия. Характерна заложенность носа без выраженной ринореи. Типична внезапность нормализации температуры тела. Перед нормализацией температуры тела (за 1 сут) или сразу после нее появляются незудящие розовые пятнисто-папулезные высыпания, диаметр первичных элементов 2–3 мм, с преимущественной локализацией на туловище, а не на конечностях. Элементы высыпаний сохраняются от нескольких часов до 3 сут, а затем бесследно исчезают.

Длительный субфебрилитет зачастую является единственным клиническим проявлением персистирующей или реактивированной инфекции. При наличии дополнительных симптомов обычно диагностируют мононуклеозоподобный синдром или синдром хронической усталости.

Мононуклеозоподобный синдром характеризуется прежде всего лихорадкой, фарингитом, регионарной или генерализованной лимфаденопатией, лимфоцитозом и появлением в крови атипичных мононуклеаров (однако их количество редко превышает 3%). Часто отмечаются проявления катарального конъюнктивита. Увеличение миндалин, лимфатических узлов и селезенки обычно менее выражено, чем при ВЭБ-инфекции, а температура тела редко поднимается выше субфебрильных цифр, однако более выражены ощущения слабости и утомляемости.

Энцефалит – редкое, но тяжелое осложнение вторичного иммунодефицита, наблюдающегося при пересадке органов и тканей, а также при ВИЧ-инфекции. В последнее время участились сообщения о развитии энцефалита у иммунокомпетентных лиц, поэтому отсутствие признаков иммунодефицита не позволяет исключить вирус герпеса человека 6-го типа как возможный этиологический фактор инфекционного поражения ЦНС. Энцефалит может иметь острое, подострое и хроническое течение, причем последнее зачастую является наиболее сложным для правильной диагностики в клинической практике.

Типичные симптомы энцефалита включают угнетение сознания или даже коматозное состояние и органическую неврологическую симптоматику, которая иногда может быть весьма скудной. При нейроинфекции, вызванной ВГЧ-6, излюбленная локализация поражения такая же, как и в случае ВПГ-энцефалита (преимущественно медиальные отделы височных долей, а также близлежащие структуры). Таким образом, речь идет о так называемом лимбическом энцефалите (*limbic encephalitis*), при котором страдает гиппокамп, медиальные отделы височных долей и близлежащие структуры мозга. В последнее время описаны случаи ромбэнцефалита (*rhombencephalitis*), когда поражаются преимущественно ствол мозга и мозжечок, в меньшей степени – большие полушария головного мозга.

Клиника наиболее типичной формы – *лимбического энцефалита* – определяется функциональной принадлежностью лимбической системы мозга, которая отвечает за память, эмоциональную окраску получаемой информации, а также за регуляцию вегетативных функций. Ядро клинической картины обычно составляют шесть симптомов:

- ажитация;
- бессонница;
- спутанность сознания;
- субфебрилитет;
- снижение памяти и внимания;
- обонятельные галлюцинации и судороги.

Поначалу развивается температурная реакция, которая варьирует от субфебрилитета до фебрильных цифр, а у больных с тяжелым иммунодефицитом может отсутствовать вовсе. Общемозговая симптоматика часто

слабо выражена, что несколько затрудняет диагностику. Нарушение сознания проявляется в виде оглушения, реже – сопора и комы, однако в некоторых случаях четкие признаки угнетения сознания могут отсутствовать, а наоборот, преобладают признаки психомоторного возбуждения, бессонницы и ажитации. Остро или подостро развиваются когнитивные нарушения – снижение памяти и внимания, которые зачастую ошибочно расценивают как проявление сосудистой церебральной патологии. В то же время назначение сосудистых препаратов таким больным категорически противопоказано, так как это способствует диссеминации инфекции. Описаны антеро- и ретроградная амнезия, а также снижение памяти на текущие события с сохранением функции долгосрочной памяти. Также имеет место бессонница, которая довольно резистентна к фармакологической коррекции и может быть крайне изнурительной для пациента. На этом фоне отмечаются четкие эмоциональные расстройства, напоминающие истерию и ипохондрию, которые могут быть ошибочно интерпретированы как симптомы первичного психического заболевания. Когнитивные и эмоциональные расстройства приводят к выраженному изменению личности. Их можно распознать, если знать личностные характеристики пациента до момента заболевания, поэтому лечащему врачу необходимо тесное общение с родственниками и близкими больного. Часто подобные симптомы нельзя выявить из-за нарушения сознания, однако они проявляются по мере нормализации этой функции. Важно отметить, что изменение личности часто сохраняется даже после полного излечения от энцефалита.

Типичны также вегетативные расстройства перманентного или пароксизмального характера. Кроме того, вегетативные кризы (панические атаки) могут быть остаточным явлением после перенесенной нейроинфекции.

Появление судорожного синдрома несколько облегчает диагностику энцефалита в спорных случаях, но подобная симптоматика встречается только в 25% случаев. При этом могут развиваться генерализованные тонико-клонические судороги или парциальные припадки, проявляющиеся пароксизмами вегетативных расстройств, которые имитируют вегетативные кризы (так называемая височная вегетативная эпилепсия). В отличие от последних, парциальные эпилептические припадки характеризуются более кратковременными и стереотипными вегетативными приступами, однако у одного больного истинные вегетативные кризы могут сочетаться с эпилептическими в виде вегетативных пароксизмов, поэтому для правильной дифференциальной диагностики всегда необходимо проведение ЭЭГ. Для вегетативных эпилептических приступов почти облигатным признаком являются симптомы дискомфорта в эпигастриальной области, которые довольно редко встречаются при панических атаках.

Для энцефалита также характерны проявления височной атаксии, в связи с чем пациенты предъявляют жалобы на системное головокружение

и нарушение ходьбы, причем подобные симптомы наряду с вегетативными кризами, когнитивными расстройствами и височными автоматизмами (приступами дезориентации) могут сохраняться на протяжении длительного времени после выздоровления. Важно отметить, что пирамидная и экстрапирамидная симптоматика в целом не характерна для данной формы энцефалита, поэтому параличи и гиперкинезы встречаются у таких пациентов довольно редко. В некоторых случаях могут иметь место менингеальные симптомы, то есть заболевание протекает в виде менингоэнцефалита, причем преобладает ригидность затылочных мышц. Также следует помнить, что у ряда больных с лимбическим энцефалитом развивается синдром нарушенной продукции антидиуретического гормона.

Исход лимбического энцефалита широко варьирует от полного выздоровления до смертельных случаев в результате отека мозга и транзенторального вклинения височных долей.

При лимбическом энцефалите с 3-го дня заболевания на МРТ головного мозга можно выявить ассиметричное двустороннее поражение височных долей. На КТ очаговые поражения могут вообще не визуализироваться; этот метод является информативным лишь в некоторых случаях, начиная с 5-7-го дня заболевания. При этом ЭЭГ позволяет выявить патологическую биоэлектрическую активность в медианных отделах височных долей с первого дня болезни, когда методы нейровизуализации малоинформативны. Кроме того, ЭЭГ показана для установления эпилептической природы вегетативных пароксизмов, которые часто встречаются у данной категории пациентов.

Заболевания, вызванные вирусом герпеса человека 7-го типа

Клинические проявления инфекции ВГЧ-7 изучаются. Имеются доказательства, что ВГЧ-7 совместно с ВГЧ-6 может вызывать синдром хронической усталости, а также экзантематозные и лимфопролиферативные заболевания.

Заболевания, вызванные вирусом герпеса человека 8-го типа

Саркома Капоши – злокачественное опухолевое заболевание ретикулогистиоцитарной системы с преимущественным поражением кожи, внутренних органов и лимфатических узлов. В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей саркома Капоши относится к злокачественным опухолям кровеносных сосудов. Морфологическая структура различных клинических форм саркомы Капоши идентична, имеет достаточно характерные кардинальные признаки: а) беспорядочное новообразование сосудов; б) пролиферацию веретенообразных клеток; в) наличие экстравазатов эритроцитов и отложений гемосидерина. Латентные вирусы семейства герпес, активируясь в условиях иммунного дисбаланса, по-видимому, играют роль кофактора в процессе опухолевой трансфор-

мации мезенхимальных клеток элементов сосудистой стенки. В настоящее время выделяют 4 основные клинические формы саркомы Капоши: классическую (идиопатическую), эпидемическую (связанную с ВИЧ-инфекцией), эндемическую (африканскую) и иммуносупрессивную (ятрогенную).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз герпес-вирусной инфекции подтверждается с помощью классического вирусовыделения на чувствительных клеточных культурах, иммунофлюоресцентным и серологическим методами, проведением вульвокольпоцервикоскопии, использованием современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, дот-гибридизация), что позволяет диагностировать всю группу герпес-вирусов, включая ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8 типы. В качестве скринингового метода при диагностике рекомендуется использовать метод ПЦР, иммуноферментный анализ (ИФА) и реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), а в качестве подтверждающего – метод выделения вируса на чувствительных клеточных культурах (табл. 3).

Таблица 3 – Интерпретация результатов данных ИФА по маркерам антител вируса Эпштейна–Барра

Интерпретация	Капсидный антиген (VCA)		Ранний антиген (EA) IgG	Ядерный антиген (NA) IgG
	IgM	IgG		
Отсутствие инфицирования	–	–	–	–
Очень ранняя первичная инфекция	+	–	–	–
Ранняя первичная инфекция	+	+	+	–
Поздняя первичная инфекция	+/-	+	-/+	+
Перенесенная инфекция	–	+	–	+
Реактивация инфекции	+/-	+	+	+

Специфические серологические методы (ИФА) позволяют лабораторно подтвердить первичную инфекцию. Для этой цели наиболее информативным является определение антител класса IgM, которые появляются одновременно с клиническими симптомами и сохраняются в течение 1–2 мес. Определение антител, относящихся к иммуноглобулину класса IgG, в основном используется для эпидемиологических исследований (появляются у всех, перенесших инфекцию, вызванную герпес-вирусами).

Вирусологический метод является «золотым стандартом» в диагностике герпес-вирусной инфекции. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень достоверности полученных результатов, а также высокая чувствительность (85–100%) и специфичность (100%), возможность получения чистой культуры возбудителя для его дальнейшего изучения, в частности испытания чувствительности к противовирусным препаратам; недостатком – длительность проведения (от 2 до 5–14 дней). Кроме того, этот метод недоступен большинству медицинских учреждений, так

как культивирование с использованием клеточных культур является процессом трудоемким, дорогостоящим, требующим высокой квалификации персонала. Чувствительность метода зависит от времени, прошедшего с момента взятия материала до посева, от качества его взятия, условий транспортировки, от качества используемых сред и реагентов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с герпес-вирусной инфекцией представляет собой непростую задачу. Причиной этого является сложная стратегия паразитирования, оппортунистические свойства патогенов, полиорганность поражений, наличие многочисленных осложнений и мультифакторная природа некоторых поражений (например, назофарингеальной карциномы). Можно выделить этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение, причем в настоящих рекомендациях акцент делается на этиотропной терапии (табл. 4).

Таблица 4 – Лекарственные средства, применяемые при нейротропных герпес-вирусных инфекциях

Препарат	Форма	Схема дозирования	Показания	Побочные эффекты
Ацикловир	Для внутривенного перорального и местного применения, а также для использования в офтальмологии	По 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки ежедневно на протяжении 10–14 дней	Препарат первой линии при лечении герпес-вирусного энцефалита и опоясывающего герпеса	Нейротоксичность, флебит, везикулярные высыпания, повышение концентрации трансаминаз
Фоскарнет	Для внутривенного и перорального применения	По 40 мг/кг 2–3 раза в сутки на протяжении 2–3 нед	Герпетический энцефалит, резистентный к ацикловиру	Нефротоксичность, электролитные нарушения (гипокалиемия), изъязвления полового члена, судороги
Валацикловир	Для перорального применения	По 1000 мг каждые 8 ч в течение 7 дней	Опоясывающий герпес	Сходны с таковыми у ацикловира
Фамцикловир	Для перорального применения	По 500 мг каждые 8 ч на протяжении 7 дней	Опоясывающий герпес	Повышенная чувствительность
Бривудин	Для перорального и местного применения	125 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней	Опоясывающий герпес	Нарушения со стороны ЖКТ, повышенная чувствительность, протеинурия, глюкозурия

К этиотропным лекарственным средствам относят ациклические аналоги гуанозина, интерфероны и иммуноглобулины. Ведущее место среди этиотропных подходов занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов. Применение ациклических аналогов гуанозина при герпес-вирусных инфекциях соответствует уровню доказательности А. Иммунотерапия герпес-вирусных инфекций, которая объединяет препараты интерферонов и иммуноглобулинов, является дополнительной, однако важной составляющей этиотропного лечения (уровень доказательности В).

Противовирусная химиотерапия

Механизм действия. При инфекциях, вызванных альфа-герпес-вирусами, применяют ацикловир. По химической структуре ацикловир является ациклическим аналогом дезоксигуанозина, естественного компонента ДНК, где кольцевая структура сахара замещена ациклической боковой цепью. В результате такой модификации вирусная ДНК-полимераза воспринимает молекулу препарата в качестве субстрата для синтеза вирусной ДНК. Являясь аналогом дезоксигуанозина, ацикловир должен пройти фосфорилирование для приобретения биологической активности. Собственно фосфорилирование происходит в три этапа с последовательным образованием ацикловиримоно-, ди- и трифосфата. При этом ключевым является именно первый этап фосфорилирования, осуществляемый вирусным ферментом тимидинкиназой, причем этот процесс происходит только в инфицированных клетках, что обеспечивает высокую степень избирательности действия ацикловира и низкую токсичность препарата. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы ацикловири trifосфат встраивается в полинуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, блокируя тем самым репродукцию вируса.

Ацикловир

Бесспорными преимуществами ацикловира являются его высокая избирательность и низкая токсичность, а недостатками — неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях, воздействие только на реплицирующийся вирус и возможность формирования резистентности к препарату.

Риск возникновения устойчивости к ацикловиру прямо пропорционален длительности приема препарата и особенно часто отмечается у иммунодефицитных больных, что обосновывает необходимость раннего подключения иммунотерапии, способной сократить требуемый период использования противовирусного средства. Чувствительность различных герпес-вирусов к ацикловиру существенно различается. В порядке убывания чувствительности их можно расположить следующим образом: HHV-1,

HHV-2, HHV-3, HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7. Таким образом, ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, а также VZV, а наименее – при патологии HHV-6- и HHV-7-этиологии. Исключением из правил является васкулит церебральных сосудов, вызванный VZV, при котором необходимо назначать валацикловир, а не ацикловир. Различия в чувствительности к ацикловиру обусловлены разным содержанием вирусной тимидинкиназы — у HHV-6 и HHV-7 количество такого фермента наиболее низкое, что обуславливает устойчивость к препарату. Ацикловир имеет ограниченную эффективность при EBV-инфекции и может быть полезен лишь в некоторых случаях инфекционного мононуклеоза, однако неэффективен при инфекциях, вызванных HHV-6, HHV-7 и HHV-8.

Еще одним недостатком ацикловира является его низкая биодоступность, поскольку при пероральном приеме всасывается лишь около 15% действующего вещества, а период полувыведения из плазмы крови составляет только 2,0–2,5 ч. Это создает необходимость частого приема относительно высоких доз препарата (5–8 раз в сутки по 200–800 мг), что существенно снижает комплаенс терапии.

Несмотря на распространенный миф о токсичности, ацикловир хорошо переносится больными, а побочные эффекты крайне редки. При приеме препарата у некоторых пациентов может возникать везикулярная сыпь, которую можно спутать с герпетическими высыпаниями.

В настоящее время разработано три стратегии лечения с помощью ацикловира:

1) эпизодическая терапия, при которой применяют препарат *per os* в дозе 200–400 мг 5 раз в сутки (при рецидивах орофациального и генитального герпеса) либо 800 мг 5 раз в сутки 5–10 дней (при эпизодах опоясывающего герпеса);

2) длительная супрессивная терапия (от 6 мес до 1 года и более) препаратом в дозе 400 мг 2 раза в сутки или 200 мг 4 раза в сутки *per os* при частых рецидивах локализованного кожно-слизистого герпеса (≥ 6 в течение 1 года), диссеминированном кожном герпесе, при редких, но тяжелых рецидивах, а также при вторичных изменениях в психике, связанных с фобией очередного обострения (например, при так называемом менструальном генитальном герпесе);

3) внутривенная терапия ацикловиром в дозе 5–10 мг/кг массы тела каждые 8 ч на протяжении 7–14 дней (для взрослых), применяемая в случае тяжелых органических поражений, вызванных HHV-1, HHV-2 и HHV-3 (вирусный энцефалит, пневмонит, хориоретинит, гепатит и др.); новорожденным с генерализованной HHV-2-инфекцией препарат вводят в дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки 10–14 дней, а детям в возрасте от 3 мес до 12 лет – в дозе 250 мг на 1 м² поверхности тела каждые 8 ч.

Валацикловир

Валацикловир представляет собой валиновый эфир ацикловира. Это так называемое пролекарство, которое превращается в действующее вещество ацикловир под влиянием кишечного и печеночного фермента валацикловир-гидроксилазы. За счет модификации молекулы достигается повышение биоусвояемости (биодоступности) препарата, которая выше, чем у ацикловира в 3–5 раз и составляет 54–70%. Поэтому валацикловир можно применять реже (2–3 раза в сутки), что делает терапию для больного более удобной. Препарат обычно хорошо переносится, побочные явления редки.

К валацикловиру, в отличие от ацикловира, чувствительны все виды герпес-вирусов, однако наиболее высокая чувствительность у представителей альфа-подсемейства.

При поверхностных инфекциях, вызванных HHV-1 и HHV-2 (лабиальный, назальный герпес, стоматит, кожный диссеминированный герпес), препарат применяют у взрослых в дозе 1000 мг/сут на протяжении 7–14 дней. В случае VZV-инфекции (ветряная оспа, опоясывающий герпес) рекомендуемая доза валацикловира – 1500 мг/сут на протяжении 7–14 дней, однако при VZV-васкулите и гигантоклеточной пневмонии необходимо применение дозы 3–4 г/сут на протяжении 1–2 мес с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 1000 мг/сут еще на 1–2 мес. В таком же режиме с фазами индукции и поддерживающей терапии применяют препарат при других реактивированных герпес-вирусных инфекциях (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7), а также при HHV-1- и HHV-2-инфекциях, вызывающих глубокие поражения (пневмонит, гепатит и др.).

К недостаткам валацикловира относят отсутствие инфузионной формы препарата, что ограничивает его применение при тяжелых острых поражениях.

Фамцикловир

Фамцикловир по химической природе является диацетатом пенцикловира и относится к группе ациклических аналогов гуанозина. Хорошо всасывается в тонкой кишке и уже в кишечной стенке быстро превращается в активное соединение – пенцикловир (биоусвояемость составляет около 77%). Период полужизни в крови такой же, как и у ацикловира (2,5 ч).

Механизм действия фамцикловира также аналогичен таковому у ацикловира и состоит в фосфорилировании до пенцикловира трифосфата с участием вирусной тимидинкиназы и клеточных ферментов, встраивании в полинуклеотидную цепочку ДНК вируса и блокаде дальнейшего удлинения молекулы. Отличия состоят в более выраженной селективности по отношению к зараженным клеткам (тропность вируса тимидинкиназы в 100 раз выше к пенцикловиру, чем к ацикловиру) и в более длительном периоде внутриклеточной полужизни (7–20 ч по сравнению с 0,7–1 ч

у ацикловира), поэтому эффективность терапии менее зависима от концентрации препарата в сыворотке крови, чем в случае лечения ацикловиrom. Препарат эффективен в лечении инфекций, вызванных HHV-1, HHV-2, HHV-3, вирусом Эпштейна–Барра, цитомегаловирусом и вирусом гепатита В. В последнее время появились сообщения об эффективности фамцикловира при HHV-6- и HHV-7-инфекциях. Важно отметить, что фамцикловир в некоторых случаях может быть применен в случае резистентности к ацикловиру.

При оролабиальном и генитальном герпесе фамцикловир используется в дозе 250 мг 3 раза в сутки *per os* 7 дней, при опоясывающем герпесе – 250–500 мг 3 раза в сутки на протяжении 7–14 дней. При глубоких органических поражениях доза препарата аналогична таковой у валацикловира.

Недостатком фамцикловира является высокая стоимость.

Ганцикловир

Ганцикловир – синтетический нуклеозидный аналог гуанозина. Механизм действия сходен с таковым у ацикловира, однако не требует активного участия вирусной тимидинкиназы, поэтому препарат применяют преимущественно при тех герпетических инфекциях, при которых недостаточно эффективен ацикловир (HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7).

Существенным недостатком препарата является его сравнительно высокая токсичность, поэтому ганцикловир следует назначать строго по показаниям – при реактивированных формах указанных инфекций, которые приводят к тяжелым органам поражениям.

Как правило, лечение ганцикловиrom проводят в два этапа – индукции и поддерживающей терапии. Во время первого этапа препарат назначают в/в из расчета 5–7,5 мг/кг каждые 12 ч в течение 14 дней – 21 дня. Поддерживающая терапия состоит в применении препарата в дозе 5 мг/кг каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг каждые 24 ч 5 дней в неделю курсом 3 мес. В некоторых случаях допустимо проведение поддерживающего курса терапии при помощи пероральной формы ганцикловира – по 1 г каждые 8 ч на протяжении 3 мес.

Вальганцикловир

Вальганцикловир представляет собой валиновый эфир ганцикловира. Это пролекарство, которое превращается в ганцикловир после всасывания в кишечнике. Характеризуется более высокой биодоступностью, чем ганцикловир (по крайней мере, в 10 раз выше, чем у этого препарата). Показан только при тяжелых инфекциях, вызванных герпес-вирусами, не чувствительными к ацикловиру. Рекомендованная доза при индукционной терапии составляет 900 мг (2 табл по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Более длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности. При поддерживающем лечении рекомендованная доза составляет 900 мг

(2 табл по 450 мг) 1 раз в сутки на протяжении 1–2 мес. Для профилактики реактивированных герпес-вирусных инфекций после трансплантации органов рекомендуемая доза составляет 900 мг (2 табл по 450 мг) 1 раз в сутки с 10-го дня по 100-е сутки после пересадки. Абсолютными противопоказаниями к назначению вальганцикловира являются абсолютное число нейтрофилов <500 в 1 мкл, число тромбоцитов $<25\,000$ в 1 мкл, сывороточная концентрация гемоглобина <80 г/л, клиренс креатинина <10 мл/мин, повышенная чувствительность к вальганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата (из-за сходного химического строения вальганцикловира с ацикловиром и валацикловиром возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам). К относительным противопоказаниям следует отнести детский возраст до 12 лет, период беременности и грудного вскармливания.

Фоскарнет

Фоскарнет (фоскарнет натрий) является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы и в меньшей степени – РНК-полимеразы. При этом препарат связывается с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, что опосредует терапевтический эффект. Эффективен по отношению к HHV-1, HHV-5, HHV-6, HHV-7, однако сравнительно высокая токсичность несколько ограничивает широкое применение этого препарата (считается средством второго ряда). Препарат вводится в/в медленно в дозе 60 мг/кг 3 раза в сутки 10–14 дней преимущественно при тяжелых органичных поражениях, вызванных указанными герпес-вирусами. При применении фоскарнета необходима дополнительная гидратация, в частности вводят около 1 л физиологического раствора, завершая инфузию за 15 мин до начала введения препарата. Фоскарнет редко индуцирует полинейропатию, связанную с нарушением водно-солевого обмена, которую можно спутать с герпетической.

Недостатками противовирусной химиотерапии являются воздействие только на реактивированный вирус и невозможность эрадикации инфекции, отсутствие эффекта последствия, иммуносупрессивное воздействие, синергичное с вирус-индуцированной иммуносупрессией, ряд побочных эффектов (особенно у ганцикловира и вальганцикловира), развитие резистентности к препарату. Различают моно- и мультивалентную резистентность. Причинами резистентности могут быть частое и нерациональное применение препаратов, наличие иммунодефицита, заражение резистентным штаммом вируса. Так, при длительном приеме вальганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру, что обусловлено селекцией мутаций либо в гене вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо в гене вирусной полимеразы (UL54). Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только

к ацикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с налогичным механизмом действия. С учетом всех недостатков, монотерапия ациклическими аналогами гуанозина рекомендована только при легких формах герпес-вирусных инфекций.

Новыми и многообещающими противогерпетическими химиопрепаратами являются *цидофовир* и *бривудин*. Эти лекарственные средства обладают более высокой эффективностью, чем ацикловир и ганцикловир, однако хуже переносятся, что ограничивает их широкое клиническое применение. Их следует использовать при тяжелых, угрожающих жизни формах герпес-вирусных инфекций при условии известной или ожидаемой резистентности к ацикловиру и ганцикловиру.

Другие противовирусные препараты

Среди других противовирусных препаратов наибольшую доказательную базу имеет *инозин пранобекс*, который можно применять *per os* в дозе 50 мг/кг на протяжении ≥ 21 дня. Однако эффективность этого лекарственного средства намного ниже, чем у ациклических аналогов гуанозина. Хотя этот препарат можно применять у маленьких детей, им не должны подменяться ациклические аналоги гуанозина, особенно в случае тяжелых инфекций.

На данный момент нет оснований считать, что какие-либо другие противовирусные препараты эффективны при герпес-вирусных инфекциях из-за отсутствия надлежащей доказательной базы.

Иммунотерапия

Основой современной иммунотерапии герпес-вирусных инфекций являются препараты интерферонов и иммуноглобулинов. Назначение такой терапии, исключая отдельные показания, соответствует уровню доказательности В. Иммунотерапия не может полностью заменить противовирусную химиотерапию, однако добавление иммунотерапевтических препаратов позволяет повысить эффективность лечения, сократить курс терапии и предотвратить индукцию резистентности к ациклическим аналогам гуанозина.

Препараты альфа-интерферонов

В лечении герпес-вирусных инфекций применяют препараты альфа-, бета- и гамма-интерферонов, однако наибольшую доказательную базу имеют препараты альфа-интерферона. На сегодняшний день известно их 14 разновидностей. Все эти компоненты, а также небольшое количество бета- и гамма-интерферонов входят в состав препаратов так называемых естественных интерферонов. Рекомбинантные интерфероны в своем составе содержат только одну разновидность молекулы альфа-интерферона и получены генноинженерным путем. Такие препараты, в отличие от естественных

интерферонов, дешевле и безопаснее в плане передачи инфекций. Хотя теоретически естественные препараты кажутся предпочтительными из-за ожидаемой более высокой эффективности, на данный момент не проведено соответствующих сравнительных исследований, которые могли бы подтвердить это предположение.

Механизм действия

Препараты альфа-интерферонов действуют только на внутриклеточный вирус и оказывают тройное терапевтическое воздействие:

1) этиотропный эффект, причем как прямой виростатический путем непосредственной блокады репликации, транскрипции и трансляции вирусных нуклеиновых кислот, так и опосредованный вируцидный благодаря потенцированию реакций спонтанной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и активности цитотоксических Т-лимфоцитов;

2) являются средством базисной терапии изолированного дефицита естественных киллеров – одного из наиболее распространенных первичных иммунодефицитов, при которых отмечаются реактивированные герпес-вирусные инфекции;

3) патогенетический эффект путем устранения вирусиндуцированной иммуносупрессии, а также профилактики лимфопролиферативных осложнений, опосредованных Т- и В-лимфоцитами.

Описаны также отдельные симптоматические эффекты альфа-интерферонов при герпес-вирусных инфекциях, например нормализация температуры тела при вирусиндуцированной гипотермии, а также устранение постгерпетической невралгии.

ПРОФИЛАКТИКА

В целях профилактики рецидивов ГИ, в т. ч. генитального герпеса, в фазе клинико-иммунологической ремиссии можно использовать противогерпетическую культуральную сухую инаktivированную вакцину с умеренной эффективностью. Следует отметить, что этот этап чаще наступает не ранее 2 мес после окончания фазы обострения ГГ, при наличии клинико-иммунологической ремиссии заболевания. Базовая схема вакцинации инаktivированной вакциной: 0,2 мл вакцины вводят внутривенно в сгибательную поверхность предплечья. Цикл вакцинации состоит из 5 инъекций, которые проводятся с интервалом в 4 дня. Основной курс включает 2 цикла с 10-дневными перерывами между ними. Для стойкого профилактического эффекта необходимо проведение повторных курсов вакцинации через 3–6–12 мес. Существуют и другие схемы введения вакцин.

Известно, что иммунодефицит у больных РГГ в фазе ремиссии может длительно сохраняться, в том числе остается низким титр сывороточных интерферонов, снижена продукция ИФН лейкоцитами. В связи с этим

рекомендуют специфическую вакцинацию проводить на фоне использования препаратов ИФН и его индукторов. Разработанный новый подход к использованию противогерпетической культуральной сухой инактивированной вакцины позволил повысить эффективность вакцинации против вируса простого герпеса с 48,7 до 90,8% ($p < 0,05$).

Общие меры профилактики:

1. Соблюдать правила личной гигиены.
2. В период ослабления иммунной системы (после болезней, при авитаминозе, во время диет) осуществлять витаминотерапию.
3. Избегать случайных половых связей.
4. Мыть руки.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите тип вируса герпеса, который вызывает ветряную оспу:
А. Вирус герпеса человека 1. В. Вирус герпеса человека 3.
Б. Вирус герпеса человека 2. Г. Вирус герпеса человека 4.
2. Назовите тип вируса герпеса, который вызывает опоясывающий лишай:
А. Вирус герпеса человека 1. В. Вирус герпеса человека 3.
Б. Вирус герпеса человека 2. Г. Вирус герпеса человека 4.
3. Этиологическим фактором генитального герпеса является:
А. Вирус герпеса человека 1. В. Вирус герпеса человека 3.
Б. Вирус герпеса человека 2. Г. Вирус герпеса человека 4.
4. Укажите основные клинические проявления инфекционного мононуклеоза:
А. Ангина. В. Гепатоспленомегалия.
Б. Полиаденопатия. Г. Все перечисленное.
5. Когда ставится диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции?
А. При появлении признаков заболевания с первых месяцев жизни.
Б. При выявлении у матери антител к герпес-вирусам.
В. При появлении признаков заболевания после 5-го года жизни.
Г. Цитомегаловирусная инфекция не имеет вертикального пути передачи.
6. Вирус Varicella zoster является этиологическим фактором:
А. Ветряной оспы. В. Ничего из перечисленного.
Б. Опоясывающего герпеса. Г. Всего перечисленного.
7. Вирус герпеса человека 6-го типа вызывает:
А. Ветряную оспу. В. Внезапную экзантему.
Б. Токсический эпидермальный некролиз. Г. Кольцевидную эритему.
8. Какие дополнительные методы обследования назначаются при подозрении на герпес-вирусные инфекции?
А. Иммуноферментный анализ. В. Полимеразная цепная реакция.
Б. Вирусологический метод. Г. Все изложенное выше.

- 9.** При каком заболевании противопоказано применять Ампициллин?
А. Опоясывающий лишай. Г. Генитальный герпес.
Б. Ветряная оспа. Д. Энтеровирусная инфекция.
В. Инфекционный мононуклеоз.
- 10.** Какой препарат показан для этиотропной терапии герпес-вирусной инфекции?
А. Валавир. В. Нурофен. Д. Реополиглюкин.
Б. Аскарил. Г. Флюарикс.
- 11.** Какие препараты показаны для этиотропной терапии нейротропной герпес-вирусной инфекции?
А. Валацикловир. В. Фамцикловир. Д. Все ответы правильные.
Б. Ацикловир. Г. Фоскарнет.
- 12.** Какой механизм действия при лечении герпес-вирусной инфекции Ацикловиром?
А. Ацикловиртрифосфат встраивается в полинуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, блокируя тем самым репродукцию вируса.
Б. Ацикловиртрифосфат индуцирует выработку интерферонов в организме.
В. Ацикловиртрифосфат осуществляет цитопатическое действие.
Г. Ацикловиртрифосфат активирует Т-лимфоциты, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров.
Д. Все ответы правильные.

ЭТАЛОНЫ ПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Номер вопроса	Правильный ответ	Номер вопроса	Правильный ответ
1	В	7	В
2	В	8	Г
3	Б	9	В
4	Г	10	А
5	А	11	Д
6	Г	12	А

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А. Г. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпес-вирусных инфекций у детей / А. Г. Боковой, М. Э. Таратина. – М., 2006. – 72 с.
2. Боковой А. Г. Герпес-вирусные инфекции у детей. Диагностика, клиника и лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей / А. Г. Боковой. – М. : МАКС Пресс, 2012. – 144 с.
3. Гранитов В. М. Герпес-вирусная инфекция / В. М. Гранитов. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2011. – 82 с.
4. Исаков В. А. Герпес-вирусные инфекции человека : руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб : Спец. Лит, 2006. – 300 с.
5. Современная терапия герпес-вирусных инфекций : руководство для врачей / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л. К. Мошетова, Г. М. Чернакова. – СПб, 2011. – 168 с.
6. Современная терапия герпес-вирусных инфекций : рук-во для врачей / В. А. Исаков, С. А. Сельков, Л. К. Мошетова, Г. М. Чернакова. – М. : ООО «Тактик-Студио», 2012. – 167 с.
7. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа: метод. реком. / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев. – К., 2011. – 26 с.
8. Покровская М. С. Герпес-вирусные инфекции / М. С. Покровская. – М., 2013. – 87 с.
9. Чешик С. Г. Внутритропная цитомегаловирусная инфекция : метод. рекомендации / С. Г. Чешик. – М., 2011. – 47 с.

Учебное издание

Герпес-вирусные инфекции у детей

Методические указания для студентов V–VI курсов и врачей-интернов

Составители Кузнецов Сергей Владимирович
 Кирсанова Татьяна Александровна
 Ольховская Ольга Николаевна
 Татаркина Алла Николаевна
 Жаркова Татьяна Сергеевна
 Кучеренко Елена Олеговна

Ответственный за выпуск С. В. Кузнецов



Редактор Л. А. Силаева
Компьютерный набор Т. А. Кирсанова
Корректор Е. В. Рубцова
Компьютерная верстка Е. Ю. Лавриненко

План 2015, поз. 49.
Формат А5. Ризография. Усл. печ. л. 2,0.
Зак. № 15-3264.

**Редакционно-издательский отдел
ХНМУ, пр. Ленина, 4, г. Харьков, 61022
izdatknmu@mail.ru, izdat@knhmu.kharkov.ua**

Свидетельство о внесении субъекта издательского дела в Государственный реестр издателей, изготовителей и распространителей издательской продукции серии ДК № 3242 от 18.07.2008 г.

ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

*Методические указания
для студентов V–VI курсов
и врачей-интернов*