

## Оглавление

Список сокращений.....	12
Вступление .....	15
Глава 1. Краткая историческая справка исследования вирусов герпеса человека 4–6 ( <i>Кистенева Л.Б., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д.</i> ).....	17
1.1. Цитомегаловирус человека.....	18
1.2. Вирус Эпштейна–Барр.....	26
1.3. Вирус герпеса человека 6А/В.....	27
1.4. Другие виды вирусов герпеса человека.....	28
Глава 2. Общая характеристика персистирующих вирусов герпеса человека 4–6 ( <i>Кистенева Л.Б., Сухоруков В.С., Ружицкая Е.А., Царегородцев А.Д., Якушина С.А.</i> ).....	31
2.1. Определения и терминология.....	31
2.2. Таксономия герпес-вирусов.....	34
2.3. Особенности структуры и биологические свойства персистирующих герпес-вирусов 4–6.....	36
2.3.1. Строение цитомегаловируса.....	37
2.3.2. Циклы репродукции герпес-вирусов.....	40
2.3.3. Репликация цитомегаловируса.....	41
2.3.4. Сборка частиц цитомегаловируса.....	43

2.3.5. Инфицирование цитомегаловирусом организма человека.....	43
2.3.6. Генетическое разнообразие цитомегаловируса.....	44
2.3.7. Функциональные характеристики цитомегаловируса.....	46
2.3.8. Основные молекулярные и функциональные характеристики вируса Эпштейна–Барр.....	47
2.3.9. Молекулярные и функциональные особенности вируса герпеса человека 6А/В.....	50
Глава 3. Эпидемиология герпес-вирусных инфекций ( <i>Кистенева Л.Б., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С.</i> ).....	55
3.1. Распространение и популяционные особенности.....	55
3.2. Источники заражения.....	60
3.3. Пути передачи инфекции.....	61
3.4. Факторы риска.....	65
3.5. Возрастные особенности.....	66
Глава 4. Этиопатогенетическое значение персистирующих инфекций в системе мать–плацента–плод–ребенок ( <i>Кистенева Л.Б., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С., Домонова Э.А.</i> ).....	71
4.1. Герпес-вирусная инфекция у беременных и внутриутробное инфицирование плода.....	71
4.2. Факторы риска внутриутробного инфицирования.....	74
4.3. Источники и пути заражения плода.....	75
4.4. Факторы, способствующие фетальному инфицированию.....	80
4.5. Патогенетическая роль плаценты при герпес-вирусных инфекциях у детей.....	85
Глава 5. Патогенез и клинические аспекты персистирующих инфекций. Врожденные и приобретенные формы. Связь с соматическими заболеваниями ( <i>Кистенева Л.Б., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С.</i> ).....	87
5.1. Общие закономерности патогенеза и клинических проявлений герпес-вирусных инфекций.....	87
5.1.1. Закономерности патогенеза и клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции.....	90

5.1.2. Закономерности патогенеза и клинических проявлений инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр.....	93
5.1.3. Закономерности патогенеза и клинических проявлений инфекции вирусом герпеса человека 6А/В.....	95
5.2. Возрастные особенности клинических проявлений герпес-вирусных инфекций.....	97
5.3. Роль герпес-вирусных инфекций в формировании неврологических и соматических нарушений у детей.....	102
5.3.1. Поражения нервной системы и органов чувств.....	107
5.3.2. Поражения органов дыхания.....	110
5.3.3. Поражения сердечно-сосудистой системы.....	111
5.3.4. Поражения печени.....	113
5.3.5. Поражения пищеварительного тракта.....	114
5.3.6. Поражения почек.....	115
5.3.7. Поражения системы кроветворения и иммунитета.....	116
5.3.8. Онкологические заболевания.....	118
5.3.9. Аллергические и инфекционные заболевания.....	120
<b>Глава 6. Особенности иммунного ответа при персистирующих герпес-вирусных инфекциях (Кистенева Л.Б., Ружицкая Е.А., Сухоруков В.С.).....</b>	<b>123</b>
6.1. Принципы развития иммунного ответа при инфицировании вирусами герпеса человека.....	123
6.2. Возрастные особенности иммунного ответа на герпес-вирусную инфекцию.....	130
6.2.1. Иммунные нарушения плода при герпес-вирусной инфекции.....	131
6.2.2. Особенности защитных систем организма новорожденных.....	134
6.2.3. Воздействие герпес-вирусов на иммунную систему новорожденных и детей раннего возраста.....	137
<b>Глава 7. Диагностика герпес-вирусных инфекций (Домонова Э.А., Кистенева Л.Б., Ружицкая Е.А., Шипулина О.Ю., Сухоруков В.С.).....</b>	<b>142</b>
7.1. Принципы диагностики персистирующих инфекций.....	142
7.2. Клинические методы диагностики герпес-вирусных инфекций.....	146
7.3. Исследуемые типы биологического материала.....	148
7.4. Лабораторные методы диагностики герпес-вирусных инфекций.....	149

7.5. Возможности внутриутробной диагностики персистирующих инфекций.....	167
7.6. Особенности диагностики персистирующих инфекций в постнатальном периоде.....	171
7.7. Результаты диагностики персистирующих инфекций в неонатальном периоде и раннем детском возрасте.....	172
7.8. Значение современных методов диагностики в назначении противовирусной терапии.....	175
<b>Глава 8. Современные принципы лечения персистирующих инфекций у детей и беременных. Меры профилактики (Кистенева Л.Б., Ружицкая Е.А., Якушина С.А.).....</b>	<b>179</b>
8.1. Современные принципы лечения персистирующих инфекций.....	179
8.1.1. Медикаментозные препараты.....	180
8.1.2. Иммуностропная терапия.....	190
8.1.3. Перспективные таргетные методы терапии.....	203
8.2. Профилактика герпес-вирусных инфекций.....	206
8.2.1. Химиотерапевтические препараты.....	208
8.2.2. Вакцинопрофилактика.....	208
8.2.3. Иммунопрофилактика.....	208
<b>Заключение (Кистенева Л.Б., Сухоруков В.С., Ружицкая Е.А., Царегородцев А.Д.).....</b>	<b>213</b>
<b>Литература.....</b>	<b>225</b>

## **ГЛАВА 5**

### **Патогенез и клинические аспекты персистирующих инфекций. Врожденные и приобретенные формы. Связь с соматическими заболеваниями**

#### **5.1. Общие закономерности патогенеза и клинических проявлений герпес-вирусных инфекций**

Чрезвычайно широкое распространение герпес-вирусов среди населения, полигистотропность, супрессивное действие на иммунную систему, разнообразие клинических проявлений определяют социальную значимость герпес-вирусных инфекций [Адиева А.А., 2009; Анохин В.А. и др., 2012; Боковой А.Г., 2007–2008; Барычева Л.Ю. и др., 2014].

У подавляющего большинства населения вирусы герпеса человека находятся в состоянии так называемого «здорового носительства», однако все они с клинической точки зрения являются лимфопролиферативными и нейротропными возбудителями. Герпес-вирусы человека, способные длительно находиться в латентной форме, при реактивации проявляются клинической манифестацией с возможным развитием таких серьезных заболеваний, как менингоэнцефалит, гепатит и/или панкреатит, чреватых летальным исходом ввиду ограниченности и недостаточ-



ной эффективности специфических противовирусных препаратов.

Характерные клинические признаки, ассоциированные с наличием герпес-вирусов:

- полилимфаденопатия, тонзиллит, гепатоспленомегалия, экзантема;
- формирование транзиторных или устойчивых вторичных иммунодефицитов;
- ранний дебют острых респираторных заболеваний.

Маркеры вирусов герпеса человека 4–6 часто выявляются у детей с клиническим синдромом «длительный субфебрилитет», который следует рассматривать как вариант инфекционного заболевания, протекающего в легкой форме, реже в виде активного процесса [Лебедева Т.М. и др., 2013, 2014; Юлиш Е.И. и др., 2011].

Все герпес-вирусы тропны к иммунцитам, что объясняет, по крайней мере, некоторые патогенные эффекты, оказываемые ими на организм человека, особенно на организм ребенка. Поскольку первичное заражение вирусами герпеса происходит, как правило, в раннем возрасте, чаще — от 6 до 36 мес. [Исаков В.А., 2006], то их влияние на незрелую иммунную систему неизбежно. В то же время первичное инфицирование детей может клинически не проявляться [Gantt S. et al., 2016]. Персистенция герпес-вирусов может приводить к формированию вторичных иммунодефицитов, к срывам механизмов адаптации [Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., 2013; Санталова Г.В., 2005]. Показано, что индуцированная вирусами герпеса вторичная иммунная недостаточность [Кистенева Л.В. и др., 2012; Климова Р.Р., 2014; Chichev Ev. et al., 2013] у детей раннего возраста может сопровождаться повышенной заболеваемостью [Левина А.С., Бабаченко И.В., 2014]. Доказано, что влияние герпес-вирусов на частоту и тяжесть инфекционных, в том числе респираторных, заболеваний обусловлено именно их способностью поражать различные клетки, в первую очередь иммунциты [Grinde V., 2013; Zhou W. et al., 2013].

Учитывая высокий уровень инфицирования населения вирусами герпеса, следует считать, что и иммунная недостаточность и повышенная заболеваемость обусловлены не столько персистенцией вирусов, сколько их активной репликацией или реактивацией.

При обследовании детей часто, помимо моноинфекций, регистрируют смешанные герпес-вирусные инфекции (микст-инфекции). Механизмы, дифференцирующие развитие моно- или микст-инфекций, варианты микст-инфекций и взаимодействие различных вирусов в период их реактивации остаются малоизученными.

В зависимости от периода заболевания и активности репликации вируса, являющегося основным этиологическим фактором, различают следующие формы герпес-вирусной инфекции:

- острая, при первичной контаминации вирусом;
- персистирующая (хроническая), проявляющаяся неоднократной сменой активной (реактивированной) и латентной форм инфекции.

Т.М. Лебедевой и соавт. (2013, 2014) установлено, что в первоначальном периоде острой герпес-вирусной инфекции у детей реализуются механизмы иммунной адаптации. В течение этого периода, длительность которого не превышает 2 мес., отмечается субфебрильное повышение температуры тела, наблюдаются клиническая картина мононуклеозоподобного синдрома и реактивные изменения в гемограмме. Реактивированная герпес-вирусная инфекция протекает на фоне сниженной иммунной активности, часто с более длительным периодом субфебрилитета, чем при острой форме заболевания, нередким развитием соматической патологии. Клиническими симптомами активной герпес-вирусной инфекции у детей являются полилимфаденопатия (76%), тонзиллит (67%), осложненное течение ОРВИ (67%), умеренная гепатомегалия (48%), спленомегалия (10%), иногда экзантема (34%). В этиологической структуре активной герпес-вирусной инфекции преобладают микст-формы (78%), чаще прочих выявляет-



ся сочетание ЦМВ и ВЭБ (20,6%), а также ЦМВ и ВГЧ-6 (15,5%). Моноинфицирование вирусами герпеса человека отмечают реже, в 22% наблюдений [Лебедева Т.М. и др., 2013–2014].

S. Gantt и соавт. (2016) провели мониторинг новорожденных и их матерей из Уганды, обследуя их каждые 4 мес. В течение 1-го года жизни постнатальная ВГЧ-6В-инфекция была зарегистрирована у 76%, ЦМВИ — у 59%, ВЭБ — у 47% детей.

### 5.1.1. Закономерности патогенеза и клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирусная инфекция широко распространена, что в значительной мере обусловлено многообразием механизмов передачи вируса [Боковой А.Г., 2008; Каражас Н.В. и др., 2012]. Она является одной из наиболее частых внутриутробных инфекций, вызывающих тяжелые нарушения, вплоть до гибели ребенка [Coisel Y. et al., 2012; Kenneson A., Cannon M., 2007]. Риск заболевания ребенка при рождении выше в случае первичного инфицирования беременной женщины, но фетальная ЦМВИ нередко развивается и при реактивированной форме инфекции у матери. Риск неблагоприятных последствий для ребенка высок и при тяжелых, и при субклинических вариантах цитомегалии [Casteels A. et al., 1999; Paterson D.A. et al., 2002; Stagno S., 1996; Stagno S. et al., 1982, 1983].

Несмотря на способность ЦМВ инфицировать практически любые клетки (макрофаги, лимфоциты, гепатоциты, клетки околушных желез и нервной системы, эпителий слизистых оболочек, сетчатки, почек и проч.) [Coisel Y. et al., 2012; Kenneson A., Cannon M., 2007], даже при выраженной диссеминации вируса может не наблюдаться клиническая симптоматика. Клиническая «молчаливость» ЦМВ обусловлена его замедленной репликативной активностью, низким цитопатогенным эффектом [Орехов К.В. и др., 2004; Britt W.J., 1996].

Как нозологическая форма ЦМВИ не имеет однозначных очертаний, отличаясь выраженным полиморфизмом и неспецифичностью клинических проявлений. Заболевание может протекать бессимптомно, в латентной и активной формах [Боковой А.Г., 2008; Гусева Л.Н. и др., 2003; Горова Н.Ю. и др., 2003; Каражас Н.В. и др., 2012].

У подавляющего большинства людей ЦМВИ клинически никак не проявляется или имеет скудную, неспецифическую симптоматику. В то же время у большинства иммуноскомпрометированных лиц, таких как ВИЧ-инфицированные [Lyal E.G.H. et al., 1999] или больные, перенесшие операции по трансплантации органов, ЦМВ может являться причиной развития патологического состояния, и нередко и смертельного исхода [Griffiths P.D., Grundy J.E., 1998].

У новорожденных и детей первого года жизни ЦМВИ характеризуется особым многообразием клинической картины, часто протекает под маской других заболеваний, что весьма затрудняет раннюю диагностику [Самохин П.А., 1987].

Дети, инфицированные ЦМВ внутриутробно, нередко рождаются с малой массой тела, угнетенными рефлексими, расстройствами актов глотания и сосания, иногда с косоглазием и нистагмом, мышечной дистонией. При ультразвуковом исследовании головного мозга инфицированного плода находят кисты, интракраниальные кальцификаты, признаки атрофии коры мозга, микроцефалии, внутренней гидроцефалии, порэнцефалической и перивентрикулярной энцефаломалии [Орехов К.В. и др., 2004; Bale J.F. Jr., 2012; Burdzenidze E. et al., 2005; Vivolo M. et al., 2012]. ЦМВ, как и вирус простого герпеса, является одной из основных причин неврологических расстройств, возникающих вследствие перинатальных инфекций [Bale J.F. Jr., 2012]. По данным М. Vivolo и соавт. (2012), у 2,6% детей с неврологическими заболеваниями в крови выявляют антитела к ЦМВ класса IgM, а у 93,4% — антитела класса IgG. В спинномозговой жидкости таких детей



частота обнаружения IgG-анти-ЦМВ составила 31,6%, что указывает на значимую этиологическую роль ЦМВ при болезнях ЦНС.

У младенцев с приобретенной ЦМВИ инкубационный период колеблется в пределах 15–90 дней. При раннем постнатальном инфицировании клинические признаки болезни чаще всего определяются через 1–2 мес. после родов. **Острая приобретенная ЦМВИ** имеет клиническое сходство с инфекционным мононуклеозом, для нее характерно острое начало с повышением температуры тела и симптомами интоксикации, катаральными явлениями, лимфаденопатией, гепатомегалией и наличием атипичных мононуклеаров в крови. Приобретенная ЦМВИ может протекать с изолированным поражением слюнных желез или внутренних органов. Исходя из ведущего клинического синдрома, выделяют респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепатобилиарную, почечную, гематологическую формы ЦМВИ. Кроме того, могут поражаться надпочечники, щитовидная железа, яички и яичники, глаза, кожный покров, тимус. Заболевание, как правило, носит длительный, рецидивирующий характер [Кистенева Л.Б., 2010].

Инфицирование детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев не приводит к развитию клинической симптоматики. Формируется **бессимптомное вирусносительство** или **субклиническая, инappарантная форма хронической ЦМВИ**. По данным D.R. Hardie и соавт. (2013), только высокая концентрация ДНК ЦМВ в цельной крови (более 100 тыс., т.е. более  $5 \log_{10}$  копий/мл) ассоциируется с развитием клинической картины заболевания. Манифестация ЦМВИ в основном наблюдается у лиц с вторичной иммунной недостаточностью: при онкологических заболеваниях, лучевой болезни, ВИЧ-инфекции, тяжелой ожоговой травме, трансплантации органов, на фоне приема цитотоксических, иммуносупрессивных, кортикостероидных препаратов и др. [Singh L. et al., 2015].

### 5.1.2. Закономерности патогенеза и клинических проявлений инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр

Патогенная роль ВЭБ определяется основными клеточными мишенями при попадании его в организм: эпителием слизистых оболочек, преимущественно миндалин, и параллельным инфицированием В-лимфоцитов [Блохина Е.Б., 2003].

Несмотря на умеренную контагиозность ВЭБ, имеются предположения, что этот вирус, как и ЦМВ, может быть причиной развития внутриутробных аномалий [Блохина Е.Б., 2003; Крамарев С.О. и др., 2004; Kawa K., 2000].

**Инкубационный период ВЭБИ** может составлять от 4 до 60 дней. При инфекционном мононуклеозе его продолжительность, как правило, короче — от 5 до 12 дней, а при лимфомах длиннее — от 2 до 12 лет [Блохина Е.Б., 2003].

В **анамнезе** детей с ВЭБИ (особенно в сочетании с другими герпес-вирусными инфекциями) часто имеются указания на острый тонзиллит, лимфопролиферативный синдром, инфекционный мононуклеоз.

**Острый период ВЭБИ** может протекать с преимущественным поражением лимфоузлов, нижних отделов респираторного тракта и легких в форме обструктивного бронхита или пневмонии, сопровождаться признаками воспаления в гемограмме [Кан Н.Ю., 2008; Мельник О.В., 2011].

Доказана этиологическая роль ВЭБ при:

- хроническом фарингите;
- ассоциированном с инфекционным мононуклеозом астеническом синдроме у детей;
- X-связанном лимфопролиферативном синдроме;
- назофарингеальной карциноме;
- лимфомах.

Кроме того, выявлена ассоциация ВЭБ с патологией ЦНС, миокарда, почек, сосудистыми поражениями (коро-

наритами, васкулитами); аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, синдромом Шегрена). Кроме того, доказана этиологическая роль ВЭБ для ряда злокачественных и лимфопролиферативных заболеваний. Этот вирус выступает в качестве кофактора прогрессирования ВИЧ-инфекции, считается маркером оппортунистической инфекции при СПИДе, играет роль триггера в процессе развития вирусассоциированного гемофагоцитарного синдрома [Крамарев С.О. и др., 2004] (рис. 27).



Рис. 27. Схема участия ВЭБ в развитии вирусассоциированного гемофагоцитарного синдрома

**Течение острой ВЭБИ** может быть бессимптомным или с ОРВИ-подобным симптомокомплексом. О.В. Мельник и соавт. (2011) доказали, что у детей раннего и дошкольного возраста ВЭБИ и ЦМВИ могут протекать без типичного синдрома инфекционного мононуклеоза, преимущественно в виде смешанной инфекции. Однако именно инфекционный мононуклеоз — наиболее яркое, типичное проявление ВЭБИ. В связи со специфической тропностью ВЭБ к лимфоцитам, функция которых при

инвазии вируса нарушается, инфекционный мононуклеоз относят к иммуносупрессивным заболеваниям, приводящим или к транзиторному, или устойчивому вторичному иммунодефициту [Барычева Л.Ю. и др., 2014]. Клинически значимой особенностью инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии является одновременное вовлечение в патологический процесс многих систем: иммунной, лимфатической, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, нервной и эндокринной [Барычева Л.Ю. и др., 2014; Крамарев С.О. и др., 2004]. По результатам исследования, проведенного С.Л. Банновой (2011), у больных острым инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии при госпитализации преобладают среднетяжелые (92,3%) формы заболевания, а тяжелые составляют 7,7%.

При инфицировании Т- и НК-клеток может развиваться также хроническая активная ВЭБИ [Крамарев С.О. и др., 2004]. Реактивация ВЭБ чаще проявляется в форме хронического инфекционного мононуклеоза или генерализованной формой хронической активной инфекции.

### 5.1.3. Закономерности патогенеза и клинических проявлений инфекции вирусом герпеса человека 6А/В

Согласно опубликованным данным, маркеры ВГЧ-6А/В часто выявляют у детей, начиная с раннего возраста, но в большинстве случаев присутствие этого вируса не дает типичной клинической картины [Никольский М.А. и др., 2008; Arbuckle J.H., Medveczky P.G., 2011; Caserta M.T. et al., 2010; De Bolle L. et al., 2005].

Характерная клиническая картина заболевания, вызванного ВГЧ-6А/В у детей раннего возраста, описана в виде молниеносной (внезапной) экзантемы (*exanthema subitum* или *roseola infantum*), которая может сопровождаться развитием энцефалитов, менингитов, мононуклеозоподобного синдрома, лихорадки новорожденных



с судорожным синдромом, повторных судорог с угрозой развития FIRES-синдрома (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*), фульминантного гепатита. В большинстве случаев у детей с клиникой внезапной экзантемы выявляют ВГЧ-6В. В то же время синдром хронической усталости, который наблюдают преимущественно у взрослых, ассоциируется с ВГЧ-6А [Мамедова Е.А. и др., 2011; Никольский М.А., 2011; De Bolle L. et al., 2005; Soldan S.S. et al., 2010], как и лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфоретикулез, гемоцитобластоз), а также рассеянный склероз (табл. 8).

Таблица 8

**Заболевания, ассоциированные с ВГЧ-6А/В**

ВГЧ-6А	ВГЧ-6В
Лимфогранулематоз	Внезапная экзантема новорожденных
Лимфоретикулез	Мононуклеоз с длительной лимфаденопатией
Гемоцитобластоз	
Рассеянный склероз	

Показано, что у больных с иммунной недостаточностью инфекция ВГЧ-6А/В может привести к развитию энцефалита [Soto-Hernandez J.L., 2004; Sadighi Z. et al., 2015].

Реактивация ВГЧ-6А/В ассоциируется с многочисленными заболеваниями [Soto-Hernandez J.L., 2004]. При реактивации ВГЧ-6А/В или в сочетании его с ВЭБ и/или ЦМВ может развиваться клиническая картина типичного инфекционного мононуклеоза [Caserta M.T. et al., 2010; De Bolle L. et al., 2005], а также тяжелые неврологические формы [Soto-Hernandez J.L., 2004]. Психоневрологическая симптоматика при инфекции ВГЧ-6А/В проявляется нарушением памяти, усталостью и трудностями в обучении, судорожным синдромом и острым лимбическим энцефалитом. При судорожном синдроме частота интегрированной в геном ДНК ВГЧ-6А/В достигает 3,3%. Показано, что геномом ВГЧ-6А/В могут кодироваться структуры, ана-

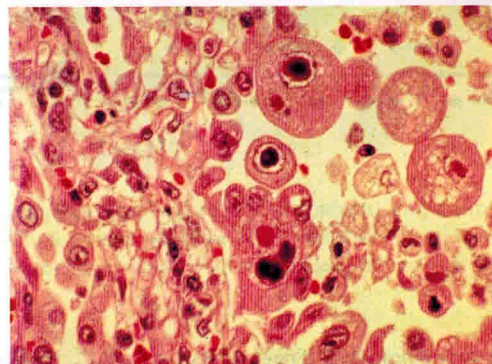


Рис. 8. Цитомегалия: у клеток, инфицированных ЦМВ, значительно увеличены размеры, отмечается характерный вид ядра и перинуклеарной зоны («совиный глаз»)

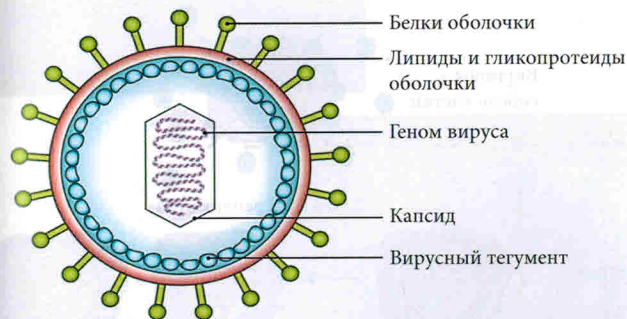


Рис. 21. Схема строения вириона ДНК-содержащего герпес-вируса



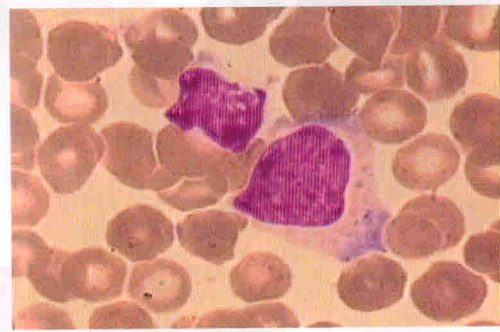


Рис. 24. Атипичные мононуклеары (В-клетки, инфицированные ВЭБ), в периферической крови ребенка М., 1 год 7 мес., с острой клинической картиной инфекционного мононуклеоза (фото Е.А. Ружицкой)

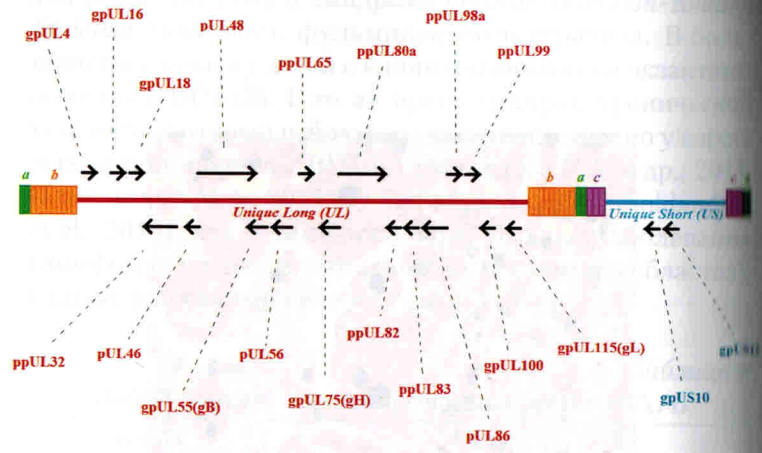


Рис. 22. Схема строения ЦМВ [Spaete R.R., Gehrz R.C., Landini M.P., 1994]

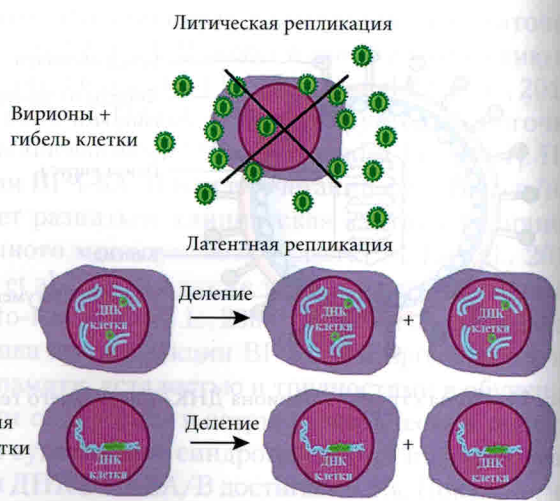


Рис. 23. Схема циклов репродукции вирусов (составлена С.А. Якушиной)

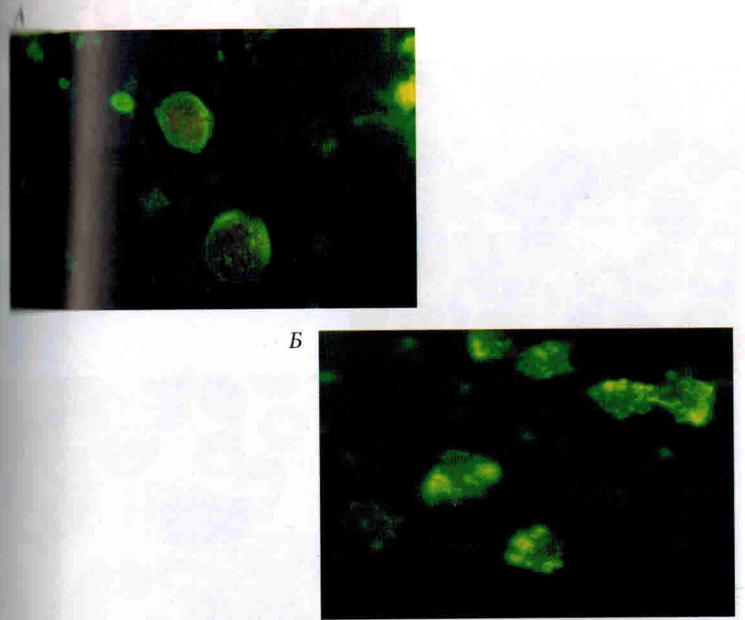


Рис. 25. Клетки, инфицированные ВГЧ-6А/В, выявленные с использованием специфических люминесцирующих сывороток (РНИФ): А — свечение цитоплазмы в виде «ободка»; Б — свечение цитоплазматических включений (фото Н.Д. Львова)

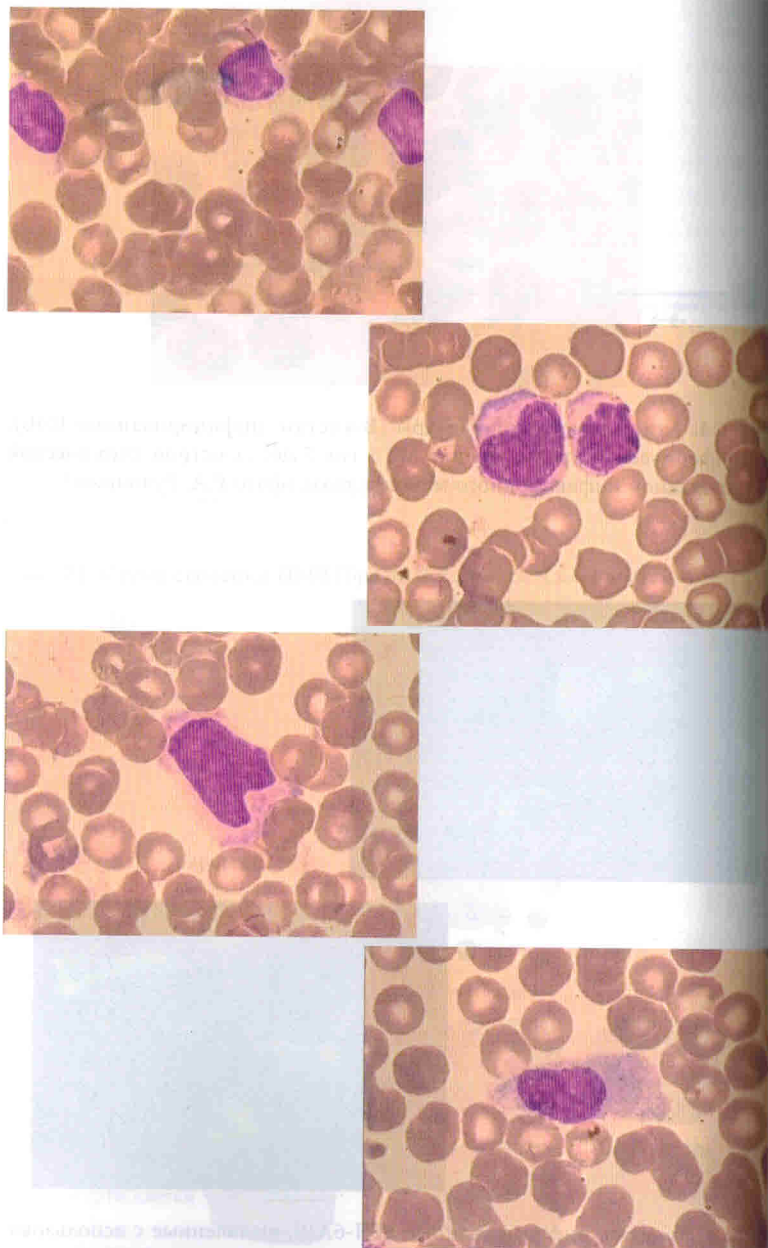


Рис. 28. Атипичные мононуклеары при инфекционном мононуклеозе (фото Е.А. Ружицкой)

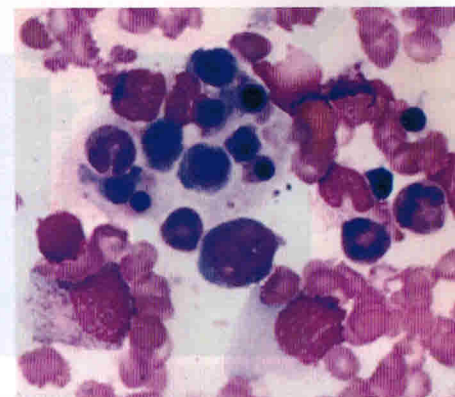


Рис. 29. Цитологическая картина гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [Rajagopala S. et al., 2012]

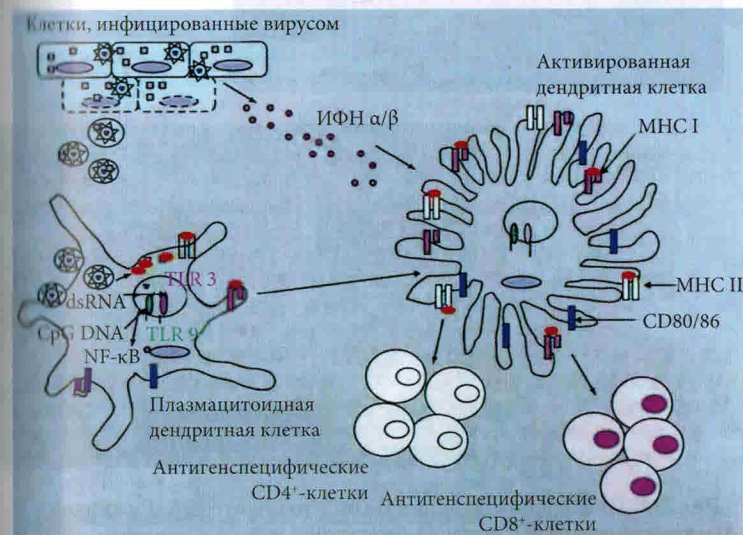


Рис. 30. Схема формирования иммунного ответа на персистирующие герпес-вирусы [Ковальчук Л.В. и др., 2011]



## ГЛАВА 7

### Диагностика герпес-вирусных инфекций

#### 7.1. Принципы диагностики персистирующих инфекций

Основной проблемой диагностики персистирующих инфекций в эпоху, предшествовавшую внедрению в повседневную клиническую практику иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), был низкий уровень информативности используемых лабораторных методов исследования. Например, при использовании цитологического метода наличие ЦМВ в слюне или моче можно было определить не более чем у 1–3% больных ЦМВИ. По нашим данным, даже при длительном поиске типичные гигантские клетки типа «свиный глаз» обнаруживаются при обычной светооптической микроскопии в единичных случаях. Последующее использование таких современных технологий, как лазерная микроскопия *in vivo* (*in vivo laser confocal microscopy*), значительно повысило эффективность диагностического поиска при верификации ЦМВ [Kobayashi A. et al., 2012], тем не менее и этого оказалось недостаточно.

Иммунофлуоресцентные методы (реакция иммунофлуоресценции, РИФ, или реакция непрямой иммунофлюо-

ресценции, РНИФ), которые широко использовались в отечественной клинической практике для диагностики герпес-вирусных и урогенитальных инфекций до 90-х годов XX века, обладали значительным недостатком — выраженным неспецифическим свечением, что приводило к существенному завышению числа положительных образцов и выдаче ложноположительных результатов лабораторного исследования.

Ситуация резко изменилась к лучшему в связи с широким внедрением метода ИФА, который начали использовать для определения специфических антител различных классов к антигенам целого ряда возбудителей персистирующих инфекций с последних десятилетий XX века. Многочисленные технологии, в основу которых положен принцип взаимодействия антиген–антитело, в настоящее время с успехом используются в клинической лабораторной практике во всем мире. Проводимые исследования, основанные на ИФА, достаточно высокоспецифичны, высокочувствительны и эффективны при выявлении и количественном определении маркеров персистирующих инфекций, в частности инфекций, вызванных герпес-вирусами человека. В то же время они не лишены недостатков и ограничений в применении, а именно:

- наличие «серологического окна» — ограниченно-го периода времени после инфицирования, когда синтез специфических антител к антигенам возбудителя еще не начался или их концентрация недостаточна для выявления и количественного определения с помощью современных иммунохимических методов;
- невозможность отличить специфические антитела класса IgG матери, циркулирующие в крови ребенка в первые 6–9 мес. жизни, от его собственных;
- иммунологическая толерантность новорожденных и относительная незрелость иммунной системы у детей первых лет жизни, что обуславливает отсутствие, отсроченный синтез и/или низкий уровень

специфических антител различных классов к антигенам возбудителей в крови;

- необходимость назначения повторных исследований в рамках динамического наблюдения (тестирование «парных» сывороток или плазмы крови одного пациента с интервалом 10–14 дней) для определения стадии инфекционного процесса.

Также необходимо подчеркнуть, что высокая распространенность возбудителей персистирующих инфекций, в частности герпес-вирусов человека, и высокий уровень инфицированности ими населения в мире обуславливают тот факт, что у большинства пациентов при проведении лабораторного исследования выявляют в крови специфические антитела класса IgG к антигенам основных возбудителей данных инфекций. Так, специфические антитела класса IgG к антигенам ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1, ВГЧ-6А/В обнаруживаются в крови практически всех детей в возрасте старше 7 лет.

Данный факт в ряде случаев обуславливал необходимость введения понятия «субдиагностических» титров/концентраций специфических антител в возрастных нормативах. Однако поскольку диапазоны индивидуальной активности синтеза специфических антител у детей крайне широки, это неизбежно приводило к неправильной трактовке результатов исследования и получению ложноотрицательных или ложноположительных результатов анализа. Также следует отметить, что результаты ИФА не всегда информативны для оценки активности инфекции, поскольку чаще позволяют определить только концентрацию антител вторичного иммунного ответа (класса IgG). Наличие же специфических антител первичного иммунного ответа (класса IgM), являющееся также маркером реактивации, в клинической практике удается зарегистрировать далеко не всегда.

Внедрение методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), и в первую очередь ПЦР, в повседневную лабораторную практику в 90-х годах XX века позволило

предоставить специалистам, прежде всего лечащим врачам, высокоспецифичную и достоверную информацию об этиологии заболевания в кратчайшие сроки. За прошедшие годы апробировано несколько технологий МАНК: конвенционная и гнездовая (nested) ПЦР, а также ПЦР с разными вариантами детекции продуктов амплификации (FER, ПЦР-РВ). На текущий момент, благодаря возможности получать результаты анализа не только в качественном, но и в количественном формате, появилась возможность определять активность инфекционного процесса, длительность периода репликации возбудителя на фоне проводимой терапии, тем самым оценивая индивидуальную клиническую эффективность последней.

На современном этапе сочетание лабораторных данных о наличии, концентрации ДНК вируса и специфических антител различных классов к его антигенам с появившейся возможностью определения индекса avidности антител класса IgG с высокой точностью позволяет поставить диагноз и обосновать необходимость назначения этиотропной противовирусной терапии в рамках комплексного лечения пациента или же, наоборот, признать проведение таковой излишней. Динамическое обследование ребенка позволяет оценить этиопатогенетическую роль выявляемого возбудителя, длительность (стадию), форму и активность развития инфекционного процесса. Наблюдение внутрисемейных случаев предназначено для того, чтобы дать рекомендации по динамике комплексного обследования каждого ее члена и необходимости проведения лечения. Все вышесказанное свидетельствует о безусловной практической значимости комбинированного подхода при применении современных технологий, основанных на ИФА и ПЦР, в педиатрии.

В настоящее время постоянно предлагаются новые способы исследования персистирующих инфекций. Применение современных диагностических технологий позволяет настолько подробно изучить механизмы инфициро-



вания и фазы жизненного цикла вирусов, что виртуальное моделирование результатов исследования фактически обеспечивает «эффект личного присутствия». Высочайший методический уровень авангардных технологий вселяет в педиатров надежду, что полученный фактический материал индуцирует идеи создания качественно новых эффективных и, главное, безопасных способов лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с персистирующими инфекциями, у детей.

Следует подчеркнуть, что большинство современных и тем более авангардных методов исследования, в частности таких, как *NGS (next generation sequencing)*, *GWA (genome-wide association studies)*, *PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism)*, *FISH (fluorescence in situ hybridization)*, *ELVIS (enzyme-linked virus-inducible system)*, мало используется и/или не используется в повседневной клинической практике подавляющего большинства медицинских учреждений, в том числе и педиатрического профиля. Основные причины этого — дороговизна оборудования, его технического обеспечения, расходных материалов, а также дефицит квалифицированных кадров: врачей клинической лабораторной диагностики, биологов, биоинформатиков и биоаналитиков, которые реализовали бы не только высокое качество исследований, но и его грамотную интерпретацию, а также затруднения практических врачей с постановкой задач при назначении подобного рода исследований.

## 7.2. Клинические методы диагностики герпес-вирусных инфекций

В связи с выраженным полиморфизмом симптомов герпес-вирусных инфекций этиологическая верификация на основании лишь клинической картины заболевания крайне затруднена. На практике достоверно диагностировать наличие у ребенка латентной формы инфекции, вызванной тем или иным видом герпеса человека, исходя

лишь из анализа данных семейного анамнеза практически невозможно. Но если у кого-то из близких родственников, в особенности у матери, верифицированы эпизоды активной репликации какого-либо из вирусов герпеса человека, то вероятность обнаружения соответствующего вида у ребенка повышается.

Наиболее информативны при сборе семейного анамнеза:

- периодически появляющиеся признаки клинической манифестации вирусных инфекций;
- сведения о достоверном выявлении активной репликации вируса у членов семьи, особенно матери (прицельное внимание следует уделять периоду беременности);
- наличие иммунной недостаточности у родителей.

Верифицировать наличие **ВЭБ-инфекции** на основании данных клинической картины заболевания достаточно сложно, однако проявления такой клинической формы, как инфекционный мононуклеоз, бывают настолько характерными, что предположить заболевание можно с высокой долей вероятности.

Также практически невозможно диагностировать **ЦМВИ** у ребенка только посредством оценки жалоб и клинического осмотра, даже при дополнении их данными общеклинического анализа крови и мочи. Характерные цитологические находки пораженных клеток при исследовании эпителиальных соскобов или осадков крайне редки. В то же время сведения о мононуклеозоподобном заболевании женщины во время беременности в сочетании с выявленной активной репликацией ЦМВ и/или подтвержденной сероконверсией вирусоспецифических антител класса IgM и/или IgG позволяют заподозрить наличие врожденной ЦМВИ у ребенка.

Клиническая диагностика **ВГЧ-6А/В-инфекции** возможна только в ряде случаев; например, с большей долей вероятности ВГЧ-6В ассоциирован с развитием у детей раннего возраста внезапной экзантемы (*exanthema subitum*)