

# ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ МЕТОДОМ ПЦР



**ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ**



# ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ, две трети населения в мире в возрасте до 50 лет инфицированы герпесвирусной инфекцией (ГВИ), которая характеризуется неуклонным ростом заболеваемости и быстрым распространением по всему миру. Семейство герпесвирусов широко распространено в природе и представлено более чем 100 видами. Патогенными для человека являются вирусы девяти типов семейства *Herpesviridae*, которые инфицируют человека преимущественно в раннем детстве, переходя в латентное или персистирующее состояние и активируясь при иммунодефицитных состояниях [5]. Представители семейства характеризуются пантропностью к органам и тканям, пожизненной персистенцией в организме, способностью вызывать многообразные манифестные формы.

Все герпесвирусы человека могут быть подразделены на три основных подсемейства, которые отличаются по структуре генома, тропизму к клеткам хозяина, спектру активности и способности к латенции [37]:

- а) альфа-герпесвирусы включают вирус простого герпеса 1-го типа, вирус простого герпеса 2-го типа и вирус ветряной оспы; обладают способностью к быстрому разрушению инфицированных клеток и установлению латентной инфекции, в первую очередь в сенсорных ганглиях;
- б) бета-герпесвирусы включают патогенные для человека вирус герпеса 6-го типа, вирус герпеса 7-го типа и цитомегаловирус; отличаются менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации и пожизненной персистенцией в клетках хозяина. Вызывают латентную инфекцию в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитах; могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных, детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях;
- в) гамма-герпесвирусы включают вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека 8-го типа; способны инфицировать моноциты и приводить к нарушению апоптоза клеток хозяина при латентной инфекции.

Рост числа иммунокомпрометированных лиц (в первую очередь больные с ВИЧ-инфекцией, реципиенты органов и тканей, онкологические больные), а также значительный вклад герпесвирусов в развитие акушерско-гинекологических патологий обуславливают высокие требования к дифференциальной диагностике инфекционно-воспалительных процессов, ассоциированных с данной группой патогенов.

В соответствии с действующими Стандартами оказания медицинской помощи среди методов лабораторной диагностики ГВИ ключевую роль играют серологический и молекулярно-биологический методы (табл. 1).

**Таблица 1. Лабораторные методы выявления возбудителей ГВИ в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи**  
 (<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standardy-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi>)

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной болезни тяжелой степени тяжести	V25.0+ Цитомегаловирусная пневмония (J17.1) V25.1+ Цитомегаловирусный гепатит (K77.0) V25.2+ Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1) V25.8 Другие цитомегаловирусные болезни V25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.07.007 – молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.28.009 – молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1416н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной болезни средней степени тяжести	V25.0+ Цитомегаловирусная пневмония (J17.1) V25.1+ Цитомегаловирусный гепатит (K77.0) V25.2+ Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1) V25.8 Другие цитомегаловирусные болезни V25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.07.007 – молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.28.009 – молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1373н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при ветряной оспе средней степени тяжести	V01.2+ Ветряная оспа с пневмонией (J17.1) V01.8 Ветряная оспа с другими осложнениями V01.9 Ветряная оспа без осложнений	Дети	Контроль за лечением в течение указанной продолжительности лечения: A26.01.006 – молекулярно-биологическое исследование везикулярной жидкости, соскобов с высыпаний на вирус ветрянки (Varicella-Zoster virus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 743н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при ветряной оспе тяжелой степени	V01.0 Ветряная оспа с менингитом (G02.0) V01.1 Ветряная оспа с энцефалитом (G05.1) V01.2 Ветряная оспа с пневмонией (J17.1) V01.8 Ветряная оспа с другими осложнениями V01.9 Ветряная оспа без осложнений	Дети	Контроль за лечением в течение указанной продолжительности лечения: A26.01.006 – молекулярно-биологическое исследование везикулярной жидкости, соскобов с высыпаний на вирус ветрянки (Varicella-Zoster virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 828н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях	V00.8 Другие формы герпетических инфекций V00.9 Герпетическая инфекция неуточненная V25.0+ Цитомегаловирусная пневмония (J17.1) V25.8 Другие цитомегаловирусные болезни V25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная V27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом V27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз V27.8 Другой инфекционный мононуклеоз	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.07.007 – молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.28.009 – молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.26.012 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 876н

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, средней степени тяжести	V00.0 Герпетическая экзема V00.1 Герпетический везикулярный дерматит V00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит V00.8 Другие формы герпетических инфекций	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 764Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе легкой степени тяжести	B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз B27.8 Другой инфекционный мононуклеоз B27.9 Инфекционный мононуклеоз неуточненный	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.28.009 – молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 796Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести	B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз B27.8 Другой инфекционный мононуклеоз B27.9 Инфекционный мононуклеоз неуточненный	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 801Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе тяжелой степени тяжести	B27.0 Мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз B27.8 Другой инфекционный мононуклеоз B27.9 Инфекционный мононуклеоз неуточненный	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 802Н
Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при лимфобластной неходжкинской лимфоме (группа высокого риска)	S83.5 Лимфобластная (диффузная)	Дети	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1754Н
Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при лимфобластной неходжкинской лимфоме (группа среднего риска)	S83.5 Лимфобластная (диффузная)	Дети	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1753Н
Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при лимфобластной неходжкинской лимфоме (группа стандартного риска)	S83.5 Лимфобластная (диффузная)	Дети	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1738Н



Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при воспалении вульвы и влагалища	№ 76.0 Острый вагинит № 76.1 Подострый и хронический вагинит № 76.2 Острый вульвит № 76.3 Подострый и хронический вульвит № 76.4 Абсцесс вульвы № 76.5 Изъязвление влагалища № 76.6 Изъязвление вульвы № 76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы № 77.0 Изъязвление вульвы при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках № 77.8 Изъязвления и воспаления вульвы и влагалища при других болезнях, классифицированных в других рубриках № 77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	Дети	Контроль за лечением в течение указанной продолжительности лечения: A26.20.010 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.011 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.20.013 – молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.014 – молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1557н
Стандарт первичной медицинской помощи при воспалительных заболеваниях половых органов	№ 70.0 Острый сальпингит и оофорит № 70.1 Хронический сальпингит и оофорит № 70.9 Сальпингит и оофорит неуточненные № 71.0 Острая воспалительная болезнь матки № 71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки № 71. Воспалительная болезнь матки неуточненная № 73.1 Хронический параметрит и тазовый целлюлит № 73.6 Тазовые перитонеальные спайки у женщин № 73.8 Другие уточненные воспалительные болезни женских тазовых органов № 73.9 Воспалительные болезни женских тазовых органов неуточненные № 74.3 Гонokokковые воспалительные болезни женских тазовых органов № 74.4 Воспалительные болезни женских тазовых органов, вызванные хламидиями	Взрослые, дети	A26.20.010 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.011 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1502н
Стандарт первичной медицинской помощи при других циститах	№ 30.8 Другие циститы	Взрослые	A26.20.013 – молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.014 – молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.21.009 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1664н

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи при фимозе, баланопостите, баланите, язве и лейкоплакии полового члена и других воспалительных заболеваниях полового члена	№ 48.1 Баланопостит № 48.6 Баланит № 48.5 Язва полового члена № 48.2 Другие воспалительные болезни полового члена	Взрослые	A26.21.009 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1684Н
Стандарт первичной медицинской помощи детям при сальпингите и оофорите	№ 70.0 Острый сальпингит и оофорит № 70.1 Хронический сальпингит и оофорит	Дети	A26.20.010 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.011 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.20.013 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого отделяемого на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.014 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого отделяемого на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1423Н
Стандарт медицинской помощи больным с женским бесплодием маточного происхождения и с женским бесплодием, связанным с отсутствием овуляции	№ 97.2 Женское бесплодие маточного происхождения	Взрослые	A26.20.010 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.014 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого отделяемого на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Минздрава России от 10 апреля 2006 г. № 265
Стандарт первичной медицинской помощи при многоплодной беременности	О30.2 Беременность четырьмя плодами О30.0 Беременность двойней О30.1 Беременность тройней О30.8 Другие формы многоплодной беременности О30.9 Многоплодная беременность неуточненная	Совершеннолетние, несовершеннолетние	Контроль за лечением в течение указанной продолжительности лечения: A26.20.010 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2) A26.20.011 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.20.013 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого отделяемого на вирус простого герпеса 1, 2 (Herpes simplex virus 1, 2)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1521Н
Стандарт медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного	Р36 Бактериальный сепсис новорожденного	Новорожденные	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 марта 2006 г. № 148

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболеваний, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт медицинской помощи больным с врожденной пневмонией	<p>R23 Вирусная врожденная пневмония</p> <p>R23.1 Врожденная пневмония, вызванная хламидиями</p> <p>R23.2 Врожденная пневмония, вызванная стафилококком</p> <p>R23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В</p> <p>R23.4 Врожденная пневмония, вызванная кишечной палочкой (<i>Escherichia coli</i>)</p> <p>R23.5 Врожденная пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i></p> <p>R23.6 Врожденная пневмония, вызванная другими бактериями агентами (<i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma</i>, стрептококком, за исключением группы В)</p> <p>R23.8 Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями</p> <p>R23.9 Врожденная пневмония неуточненная</p>	Новорожденные	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 марта 2006 г. № 146
Стандарт первичной медицинской помощи при вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	<p>B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней</p> <p>B21 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований</p> <p>B22 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней</p> <p>B23 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний</p> <p>B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная</p> <p>Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)</p>	Взрослые	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1511Н
Стандарт специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)	<p>B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней</p> <p>B21 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований</p>	Взрослые	<p>A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)</p> <p>A26.23.008 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1, 2 (<i>Herpes simplex virus 1, 2</i>)</p> <p>A26.23.009 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)</p>	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 758Н



Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
	<p>V22 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней</p> <p>V23 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний</p> <p>V24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная</p> <p>Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)</p>		<p>A26.23.010 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)</p> <p>A26.23.011 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус ветрянки (Varicella-Zoster)</p>	
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)	<p>B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней</p> <p>B21 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований</p> <p>B22 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней</p> <p>B23 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний</p> <p>B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная</p>	Дети	<p>A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)</p> <p>A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)</p>	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1512н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах (в дневном стационаре)	<p>B18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом</p> <p>B18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента</p> <p>B18.2 Хронический вирусный гепатит С</p> <p>B18.9 Другой хронический вирусный гепатит</p> <p>B18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный</p> <p>B19.9 Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы</p> <p>B25.1+ Цитомегаловирусный гепатит (K77.0)</p> <p>B94.2 Отдаленные последствия вирусного гепатита</p>	Дети	<p>A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)</p>	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1128н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите А тяжелой степени тяжести	<p>B15.9 Гепатит А без печеночной комы</p>	Взрослые	<p>A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)</p>	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 747н

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите А средней/тяжелой степени тяжести	В17.1 Острый гепатит С	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 680н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите А легкой степени тяжести	В15.9 Острый гепатит А	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 679н
Стандарт специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите В	В18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 786н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите В тяжелой степени тяжести	В16 Острый гепатит В	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 729н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите В средней/тяжелой степени тяжести	В16 Острый гепатит В	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 682н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите В легкой степени тяжести	В16 Острый гепатит В	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 681н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при остром вирусном гепатите С легкой степени тяжести	В17.1 Острый гепатит С	Дети	Контроль за лечением в течение указанной продолжительности лечения: A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 826н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите С средней/тяжелой степени тяжести	В17.1 Острый гепатит С	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 733н

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите С тяжелой степени тяжести	V17.1 Острый гепатит С	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 678н
Стандарт специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С	V18.2 Хронический вирусный гепатит С	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 665н
Стандарт специализированной медицинской помощи при острой респираторной вирусной инфекции тяжелой степени тяжести	J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная	Взрослые	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 657н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях тяжелой степени тяжести	J01 Острый синусит J03 Острый тонзиллит (ангина) J04 Острый ларингит и трахеит J12.1 Пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом J12.2 Пневмония, вызванная вирусом парагриппа J12.8 Другая вирусная пневмония J12.9 Вирусная пневмония неуточненная J15.9 Бактериальная пневмония неуточненная J18.0 Бронхопневмония неуточненная J18.9 Пневмония неуточненная J20 Острый бронхит J21 Острый бронхолит	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1450н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при дифтерии средней степени тяжести (распространенная и комбинированная формы)	A36.0 Дифтерия глотки A36.1 Дифтерия носоглотки A36.2 Дифтерия гортани A36.3 Дифтерия кожи A36.8 Другая дифтерия A36.9 Дифтерия неуточненная	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1585н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при дифтерии легкой степени тяжести (локализованной)	A36.0 Дифтерия глотки	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1436н

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при коклюше тяжелой степени тяжести	A37.0 Коклюш, вызванный <i>Bordetella pertussis</i> A37.9 Коклюш неуточненный	Дети	A26.07.007 – молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1130Н
Стандарт специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите	J03.0 Стрептококковый тонзиллит J03.8 Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями J03.9 Острый тонзиллит неуточненный	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр ( <i>Epstein-Barr virus</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1505Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при вирусной инфекции неуточненной локализации легкой степени тяжести	B34.0 Аденовирусная инфекция неуточненная B34.1 Энтеровирусная инфекция неуточненная B34.2 Коронавирусная инфекция неуточненная B34.3 Парвовирусная инфекция неуточненная B34.4 Паловирусная инфекция неуточненная B34.8 Другие вирусные инфекции неуточненной локализации B34.9 Вирусная инфекция неуточненная	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр ( <i>Epstein-Barr virus</i> ) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 878Н
Стандарт специализированной медицинской помощи при вирусном энцефалите, миелите	A85 Другие вирусные энцефалиты, не классифицированные в других рубриках A85.0 Энтеровирусный энцефалит (G05.1) A85.1 Аденовирусный энцефалит (G05.1) A85.8 Другие уточненные вирусные энцефалиты A86 Вирусный энцефалит неуточненный G05.1 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках	Взрослые	A26.23.008 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1, 2 ( <i>Herpes simplex virus 1, 2</i> ) A26.23.009 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> ) A26.23.010 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус Эпштейна-Барр ( <i>Epstein-Barr virus</i> ) A26.23.011 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус ветрянки ( <i>Varicella-Zoster</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1536Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при менингеальной форме клещевого вирусного энцефалита тяжелой степени	A64 Клещевой вирусный энцефалит	Дети	A26.23.008 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1, 2 ( <i>Herpes simplex virus 1, 2</i> ) A26.23.009 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 803Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при серозном менингите средней степени тяжести	A87.0 Энтеровирусный менингит (G02.0) A87.2 Лимфоцитарный хориоменингит A87.8 Другой вирусный менингит A87.9 Вирусный менингит неуточненный B05.1 Корь, осложненная менингитом (G02.0) G00.8 Менингит, вызванный другими бактериями	Дети	Контроль за лечением в течение указанной продолжительности лечения: A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус ( <i>Cytomegalovirus</i> ) A26.23.008 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1, 2 ( <i>Herpes simplex virus 1, 2</i> )	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 779Н

Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
G02.1 Менингит при микозах G02.8 Менингит при других уточненных инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках G03.0 Непилогенный менингит G03.9 Менингит неуточненный			A26.23.009 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.23.010 – молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.28.009 – молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при стрептококковой септицемии	A40.0 Септицемия, вызванная стрептококком группы А Нозологические единицы A40.1 Септицемия, вызванная стрептококком группы В A40.2 Септицемия, вызванная стрептококком группы D A40.3 Септицемия, вызванная Streptococcus pneumoniae A40.8 Другие стрептококковые септицемии A40.9 Стрептококковая септицемия неуточненная	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1361Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при вирусном конъюнктивите средней степени тяжести	V30.0 Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом (H19.2) V30.1 Конъюнктивит, вызванный аденовирусом (H13.1) V30.2 Вирусный фарингоконъюнктивит V30.3 Острый эпидемический геморрагический конъюнктивит (энтеровирусный) (H13.1) V30.8 Другой вирусный конъюнктивит (H13.1) V30.9 Вирусный конъюнктивит неуточненный	Дети	A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.26.012 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus) A26.26.015 – молекулярно-биологическое исследование соскоба с роговицы на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus) A26.26.016 – молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на вирус ветрянки (Varicella-Zoster)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 875Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при краснухе тяжелой степени тяжести	V06.0 Краснуха с неврологическими осложнениями V06.8 Краснуха с другими осложнениями	Дети	A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 769Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите легкой степени тяжести	V26.9 Эпидемический паротит неосложненный	Дети	Для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением: A26.07.007 – молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 830Н
Стандарт специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите тяжелой степени тяжести	V26.0+ Паротитный орхит (N51.1) V26.3+ Паротитный панкреатит (K87.1) V26.8 Эпидемический паротит с другими осложнениями	Дети	Для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением: A26.07.007 – молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 832Н



Наименование стандарта	Код МКБ	Возрастная категория	Лабораторные методы диагностики заболевания, состояния (относительно возбудителей ГВИ)	Нормативный правовой акт
Стандарт специализированной медицинской помощи после трансплантации аллогенного костного мозга (обследование и коррекция лечения)	S81 Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) S82 Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома S83 Диффузная неходжкинская лимфома S84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы S85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы S90.0 Множественная миелома S91.0 Острый лимфобластный лейкоз S91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз S92.0 Острый миелоидный лейкоз S92.1 Хронический миелоидный лейкоз S92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз S92.5 Острый миелоцитарный лейкоз S94.0 Острая эритремия и эритролейкоз S94.2 Острый мегакариобластный лейкоз S94.5 Острый миелофиброз D46.0 Рефрактерная анемия без сидеробластов, так обозначенная D46.1 Рефрактерная анемия с сидеробластами D46.2 Рефрактерная анемия с избытком бластов D46.3 Рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией D46.4 Рефрактерная анемия неуточненная D46.7 Другие миелодиспластические синдромы D46.9 Миелодиспластический синдром неуточненный D59.4 Другие неутоиммунные гемолитические анемии D61.3 Идиопатическая апластическая анемия	Взрослые	Для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением: A26.05.011 – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) A26.05.017 – молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1279н

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» молекулярно-биологические методы (главным образом метод ПЦР) рекомендованы для качественного и количественного выявления ДНК герпесвирусов в разных видах биологического материала (таблица 2).

**Таблица 2. Номенклатура медицинских услуг: молекулярно-биологические исследования при ГВИ**

Возбудитель	Код услуги	Номенклатура медицинской услуги
Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus 1, 2</i> )	A26.01.024	Молекулярно-биологическое исследование везикулярной жидкости, соскобов с высыпаний на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> )
	A26.01.024.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в везикулярной жидкости, соскобах с высыпаний методом ПЦР
	A26.05.035	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус простого герпеса ( <i>Herpes simplex virus</i> )
	A26.05.035.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) методом ПЦР в крови, качественное исследование
	A26.05.035.002	Определение ДНК простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) методом ПЦР в крови, количественное исследование
	A26.20.010	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> )
	A26.20.010.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в отделяемом из цервикального канала
	A26.20.013	Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> )
	A26.20.013.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в отделяемом из влагалища методом ПЦР
	A26.21.009.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в отделяемом из уретры методом ПЦР
	A26.23.008	Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> )
	A26.23.008.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в спинномозговой жидкости методом ПЦР
	A26.26.012	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> )
	A26.26.012.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в отделяемом конъюнктивы методом ПЦР
	A26.26.015	Молекулярно-биологическое исследование соскоба с роговицы на вирус простого герпеса ( <i>Herpes simplex virus</i> )
	A26.26.015.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в соскобе с роговицы методом ПЦР
	A26.28.023	Молекулярно-биологическое исследование мочи на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> )
A26.28.023.001	Определение ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) в моче методом ПЦР	
Вирус герпеса человека 3-го типа ( <i>Varicella-Zoster virus</i> )	A26.01.006	Молекулярно-биологическое исследование везикулярной жидкости, соскобов с высыпаний на вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> )
	A26.01.006.001	Определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> ) в везикулярной жидкости, соскобах с высыпаний методом ПЦР
	A26.05.042	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> )
	A26.05.042.001	Определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> ) в крови методом ПЦР, качественное исследование
	A26.05.042.002	Определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> ) в крови методом ПЦР, количественное исследование
	A26.23.011	Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> )
A26.23.011.001	Определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая ( <i>Varicella-Zoster virus</i> ) в спинномозговой жидкости методом ПЦР	

Возбудитель	Код услуги	Номенклатура медицинской услуги
	A26.26.016	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus)
	A26.26.016.001	Определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в отделяемом конъюнктивы методом ПЦР
Вирус герпеса человека 4-го типа (Epstein – Barr virus)	A26.03.008	Молекулярно-биологическое исследование костного мозга на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)
	A26.04.005	Молекулярно-биологическое исследование синовиальной жидкости на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)
	A26.04.005.001	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в синовиальной жидкости методом ПЦР, качественное исследование
	A26.04.005.002	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в синовиальной жидкости методом ПЦР, количественное исследование
	A26.05.011	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)
	A26.05.011.001	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
	A26.05.011.002	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование
	A26.08.059	Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)
	A26.08.059.001	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование
	A26.08.059.002	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование
	A26.23.010	Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)
	A26.23.010.001	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование
	A26.23.010.002	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, количественное исследование
	A26.30.017	Молекулярно-биологическое исследование биоптатов и пунктатов из очагов поражения органов и тканей на вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus)
	A26.30.017.001	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, качественное исследование
	A26.30.017.002	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, количественное исследование
	Вирус герпеса человека 5-го типа (Cytomegalovirus)	A26.03.007
A26.05.017		Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
A26.05.017.001		Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
A26.05.017.002		Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование
A26.07.007		Молекулярно-биологическое исследование слюны на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
A26.07.007.001		Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, качественное исследование
A26.07.007.002		Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в слюне, количественное исследование
A26.08.058		Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
A26.08.058.001		Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование
A26.08.058.002		Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование
A26.09.071	Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	

Возбудитель	Код услуги	Номенклатура медицинской услуги
	A26.09.071.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР
	A26.20.011	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.20.011.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, качественное исследование
	A26.20.011.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование
	A26.20.014	Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.20.014.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из влагалища методом ПЦР, качественное исследование
	A26.20.014.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из влагалища методом ПЦР, количественное исследование
	A26.21.010	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.21.010.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из уретры методом ПЦР, качественное исследование
	A26.21.010.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в отделяемом из уретры методом ПЦР, количественное исследование
	A26.23.009	Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.23.009.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование
	A26.23.009.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, количественное исследование
	A26.28.009	Молекулярно-биологическое исследование мочи на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.28.009.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, качественное исследование
	A26.28.009.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в моче методом ПЦР, количественное исследование
	A26.30.015	Молекулярно-биологическое исследование биоптатов и пунктатов из очагов поражения органов и тканей на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.30.015.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, качественное исследование
	A26.30.015.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, количественное исследование
	A26.30.016	Молекулярно-биологическое исследование амниотической жидкости на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
	A26.30.016.001	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в амниотической жидкости методом ПЦР, качественное исследование
	A26.30.016.002	Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в амниотической жидкости методом ПЦР, количественное исследование
Вирус герпеса человека 6-го типа (Human herpesvirus 6)	A26.03.009	Молекулярно-биологическое исследование костного мозга на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)
	A26.05.027	Молекулярно-биологическое исследование пунктата органов кроветворения (лимфатический узел) на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)
	A26.05.033	Молекулярно-биологическое исследование периферической и пуповинной крови на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)
	A26.05.033.001	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
	A26.05.033.002	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование
	A26.07.008	Молекулярно-биологическое исследование слюны на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)

Возбудитель	Код услуги	Номенклатура медицинской услуги
	A26.07.008.001	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в слюне, количественное исследование
	A26.08.060	Молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)
	A26.08.060.001	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, качественное исследование
	A26.08.060.002	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, количественное исследование
	A26.23.016	Молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)
	A26.23.016.001	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование
	A26.23.016.002	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, количественное исследование
	A26.30.018	Молекулярно-биологическое исследование биоптатов и пунктатов из очагов поражения органов и тканей на вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6)
	A26.30.018.001	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, качественное исследование
	A26.30.018.002	Определение ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) в биоптатах и пунктатах из очагов поражения органов и тканей методом ПЦР, количественное исследование
Вирус герпеса человека 7-го типа ( <i>Human herpesvirus 7</i> )	A26.05.024	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус герпеса человека 7-го типа ( <i>Human herpesvirus 7</i> )
	A26.05.024.001	Определение ДНК вируса герпеса человека 7-го типа в крови методом ПЦР ( <i>Human herpesvirus 7</i> )

Использование молекулярно-генетических методов в лабораторной диагностике ГВИ отражено в российских и международных рекомендациях:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“»:
  1. Этапность оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде.

■ 026.4 Герпес беременных:

A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция

A60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта

A60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки

A60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная

В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении на амбулаторном этапе в том числе рекомендовано:

- мазок ПЦР из цервикального канала на вирус простого герпеса;
- мазок ПЦР с эрозивно-язвенных поверхностей на вирус простого герпеса.

■ B25 Цитомегаловирусная болезнь

B25.0 Цитомегаловирусная пневмония

B25.1 Цитомегаловирусный гепатит

B25.2 Цитомегаловирусный панкреатит

B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни

B25.9 Неуточненная цитомегаловирусная болезнь

O35.3 Поражение плода (предполагаемое) в результате вирусного заболевания матери, требующее предоставления медицинской помощи матери



В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении на амбулаторном этапе в том числе рекомендовано: ПЦР крови и мочи на ДНК цитомегаловируса.

■ 098.5 Другие вирусные болезни, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период (вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19)

В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении на амбулаторном этапе в том числе рекомендовано: ИФА-метод на IgG, IgM к вирусу Эпштейна-Барр, парвовирусу В19. При положительном результате – анализ крови на ПЦР к ДНК вирусов.

**2.** Этапность оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями (базовый объем обследования в стационарных условиях).

■ Бесплодие (N97)

В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении в том числе рекомендовано:

– молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1, 2;

– молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на цитомегаловирус.

■ Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы. Изъязвление и воспаление вульвы и влагалища при болезнях, классифицированных в других рубриках

В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении в том числе рекомендовано:

– ПЦР с эрозивно-язвенных поверхностей на вирус простого герпеса;

– кровь венозная на антиген или ДНК вируса.

**3.** Этапность оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями в возрасте до 17 лет включительно (базовый объем обследования в стационарных условиях).

■ Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы. Изъязвление и воспаление вульвы и влагалища при болезнях, классифицированных в других рубриках

В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении в том числе рекомендовано: исследование влагалищного отделяемого с помощью ПЦР-диагностикумов для вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса.

■ Дисменорея (N94.4-6)

В рамках диагностических мероприятий при обследовании и лечении в том числе рекомендовано: ПЦР-диагностика соскоба цервикального канала на цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов;

● Приказ МЗ РФ от 30 августа 2012 г. № 107н (ред. от 11.06.2015) «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»:

■ п. 11 (отбор пациентов для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи для определения относительных и абсолютных противопоказаний к применению ВРТ мужчине и женщине)) и п. 67 (использование донорской спермы (порядок обследования доноров): обследование включает в том числе молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1, 2, на цитомегаловирус);

● Приказ МЗ РФ от 21 февраля 2000 г. № 64 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований»;

● Федеральные клинические рекомендации «Дерматовенерология 2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем». Российское общество дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), 2016;

● Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей. Союз педиатров России и Ассоциация медицинских обществ по качеству, 2014;

● Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. РАСПМ, 2018.;

● Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. РАСПМ, 2018;

● Постановление Главного государственного санитарного врача РФ «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП „Профилактика ветряной оспы“ (подготовлен Роспотребнадзором 22.12.2016);

● Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. Национальная вирусологическая ассоциация. Профильная комиссия Минздрава России по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, 2014 г.;

- Клинические рекомендации «Инфекционный мононуклеоз у взрослых». ННОИ, 2014;
- Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». (НИИДИ), 2013;
- Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным ветряной оспой. НИИДИ, 2015;
- Клинические рекомендации «Ветряная оспа у взрослых». 2014;
- Клинические рекомендации «Простой герпес у взрослых». ННОИ, 2014;
- Клинические рекомендации «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых после трансплантации солидных органов». ННОИ, 2014;
- International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, 2013;
- The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, 2018;
- CDC Division of STD Prevention, 2015;
- 2017 European guidelines for the management of genital herpes;
- WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization, 2016.

## **ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА (ВПГ)**

### ***Herpes simplex virus (HSV)***

Герпесвирусная инфекция (ГВИ) – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание. Возбудители ГВИ – вирусы простого герпеса 1-го (HSV1) и 2-го (HSV2) типов.

HSV относится к дерматонейротропным ДНК-содержащим внутриклеточным патогенам семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Alphaherpesvirinae*. Имеет общие группоспецифические антигенные детерминанты и характеризуется коротким циклом репродукции (8–10 часов) с цитопатическим эффектом в инфицированных клетках. Капсид вируса имеет сложную структуру, содержит 162 капсомера, окружен белковой двухслойной липидной оболочкой. Вирусная ДНК несет генетическую информацию для репликации вируса, а капсид действует как защитный покров, стабилизируя вирус вне клетки, и способствует его адсорбции на клеточной поверхности [23, 32].

HSV чувствителен к высушиванию и тепловому воздействию, легко разрушается под действием эфира, спирта и других органических растворителей. При комнатной температуре и нормальной влажности HSV сохраняется в течение суток, при температуре 50–52 °С инактивируется через 30 минут, при низких температурах (–70 °С) вирус способен сохранять жизнеспособность в течение 5 суток. На металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) вирус выживает в течение 2 часов, во влажной среде сохраняется до высыхания [23].

По данным ВОЗ, ГВИ распространена по всему миру: вирусом HSV1 инфицированы около 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет (67 % населения), из них 140 млн человек – с генитальными проявлениями HSV1; HSV2 инфицированы около 417 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет (11 %); данный тип вируса относится к числу инфекций, передаваемых половым путем [5].

Человек является единственным источником инфекции и при заражении HSV остается пожизненным носителем вируса, передавая его преимущественно в период обострения. Восприимчивость к HSV всеобщая, однако в последние годы увеличивается число случаев бессимптомного носительства вируса или малосимптомных форм болезни.

HSV1 передается главным образом при оральном контакте, вызывая инфицирование назолабиальной области, но может передаваться и орально-генитально, вызывая поражения аногенитальной локализации. HSV2 передается преимущественно половым путем, главным образом вызывая клинические проявления генитального герпеса (ГГ). Нередки случаи аутоинокуляции инфекции [5, 32].

Первичное поражение сопровождается репликацией вируса в месте инвазии. Затем вирус проникает в сенсорные нервные окончания и центроостремительно переносится в нервные клетки дорзальных ганглиев спинного мозга, где пожизненно сохраняется в латентном состоянии с возможностью реактивации [32].

Вирус в латентной стадии практически нельзя обнаружить (его возможно выявить только при сокультивировании образцов нервных ганглиев с чувствительной культурой). При иммунодефицитных состояниях HSV снова начинает размножаться: переходит из латентной стадии в активную. На протяжении «здоровой жизни» хозяина появляются новые вирусные генерации, незначительные для развития клинической картины, но достаточные для продукции инфекционного потомства, которое способно инфицировать других лиц или плод беременной женщины [1].

Реализация вирусом защиты от иммунной системы человека включает спектр механизмов, в первую очередь, направленных на подавление функций клеточного звена иммунитета. Для ГВИ характерно угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также нарушение регуляторных взаимоотношений в иммунной системе макроорганизма. Это приводит к невозможности элиминации патогена из организма и, соответственно, способствует его длительной персистенции.

Так, при инфицировании иммунокомпетентных клеток наблюдается нарушение продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), что приводит к последующим дефектам пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы. При хронической рецидивирующей ГВИ наблюдается значительное снижение активности естественных киллеров (НК-клетки) при повышении их общего количества [2].

У больных с тяжелым течением заболевания наблюдается угнетение местного клеточного иммунитета, преобладание зрелых форм возбудителя (вирионов) и незавершенность фагоцитоза. Кроме того, HSV кодируют вирусные детерминанты, которые блокируют или задерживают начало апоптоза в инфицированных клетках, а вирусные белки ICP10PK и UL14 предотвращают апоптотические процессы в нейронах и эпителиальных клетках после вирусной инфекции. В совокупности это обеспечивает длительную персистенцию вируса в инфицированных клетках [185].

У больных с частыми рецидивами ГГ выявляются снижение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  и значительные изменения уровня сывороточного ИФН, характерные для хронических вирусных инфекций [2, 171].

Гуморальный ответ на герпетическую инфекцию имеет важное диагностическое и прогностическое значение. При первичной вирусной инфекции образуются антитела IgM, IgG с низкой аффинностью и IgA. При вторичной инфекции вырабатываются антитела IgG с повышенным аффинитетом. Максимальная продукция IgM наблюдается через 4–6 недель после первичной инфекции и сохраняется в циркуляторном русле на протяжении 6–8 недель, что важно для определения времени возникновения инфекции [2].

Одна из наиболее известных классификаций ГВИ учитывает механизм заражения, особенности течения процесса и локализацию поражений (табл. 3) (Клиническая классификация простого герпеса / Под ред. В. А. Исакова, 1991) [6].

Первичная герпетическая инфекция развивается при первом контакте человека с вирусом в любом возрасте и в 80–90 % случаев протекает в субклинической форме. Клинически выраженный первичный простой герпес наиболее часто регистрируется у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Инкубационный период продолжается от 2 дней до 4 недель [6].

Наиболее частой формой первичного герпеса у детей являются афтозный стоматит и острое респираторное заболевание. Могут наблюдаться различные поражения кожи, конъюнктивы и роговицы глаза. С началом сексуальной жизни частым проявлением первичной инфекции является генитальный герпес. Для всех манифестных форм первичного герпеса характерен выраженный синдром интоксикации: лихорадка, общая слабость, головная боль, мышечные и суставные боли [6].

Рецидивирующая (вторичная) герпетическая инфекция связана с реактивацией вируса, находившегося в организме человека в латентном состоянии. Рецидивы заболевания могут возникать с различной частотой: от одного раза в год до нескольких раз в месяц. Локализация поражений при рецидивирующем и первичном простом герпесе обычно совпадают. Наиболее частыми формами рецидивирующего герпеса являются кожная и генитальная. При рецидиве заболевания общий синдром интоксикации и воспалительные изменения очага поражения обычно выражены в меньшей степени [6, 23].

**Таблица 3. Классификация ГВИ**

В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме	С учетом распространенности процесса
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ непродолжительная циркуляция HSV в организме:</li> <li>а) острая форма;</li> <li>б) инаппарантная (бессимптомная) форма.</li> <li>■ длительная персистенция HSV в организме:</li> <li>а) латентная форма;</li> <li>б) хроническая форма (с рецидивами);</li> <li>в) медленная форма инфекции.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ локализованные;</li> <li>■ распространенные;</li> <li>■ генерализованные.</li> </ul>
С учетом механизма заражения	В зависимости от клиники и локализации патологического процесса
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ врожденная;</li> <li>■ приобретенная:</li> <li>а) первичная;</li> <li>б) вторичная (рецидивирующая).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ типичные формы:</li> <li>а) герпетические поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (стоматит, гингивит, фарингит и др.);</li> <li>б) герпетические поражения глаз – офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит и др.);</li> <li>в) герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и т. д.);</li> <li>г) генитальный герпес (поражение слизистых оболочек полового члена, вульвы, влагалища, цервикального канала, промежности и т. д.);</li> <li>д) герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит и т. д.);</li> <li>е) генерализованный простой герпес (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис);</li> <li>■ атипичные формы:</li> <li>а) отечная;</li> <li>б) зостериформный простой герпес;</li> <li>в) герпетиформная экзема Капоши (варицеллиформный пустулез Капоши);</li> <li>г) язвенно-некротическая;</li> <li>д) геморрагическая;</li> <li>е) геморрагически-некротическая.</li> </ul>

Рецидивирующая (вторичная) герпетическая инфекция связана с реактивацией вируса, находившегося в организме человека в латентном состоянии. Рецидивы заболевания могут возникать с различной частотой: от одного раза в год до нескольких раз в месяц. Локализация поражений при рецидивирующем и первичном простом герпесе обычно совпадают. Наиболее частыми формами рецидивирующего герпеса являются кожная и генитальная. При рецидиве заболевания общий синдром интоксикации и воспалительные изменения очага поражения обычно выражены в меньшей степени [6, 23].

Локализованный простой герпес, как первичный, так и рецидивирующий, имеет четко ограниченную локализацию процесса, тогда как распространенная форма характеризуется углублением очага поражения, его распространением в близлежащие ткани, появлением новых очагов на отдаленных участках кожи и слизистых. Эта форма герпеса развивается у больных, как правило, при иммунном дефиците [6, 23].

При генерализованной герпетической инфекции выделяют висцеральную и диссеминированную формы. Висцеральная форма характеризуется поражением какого-либо органа или системы. Наиболее часто регистрируется менингит и менингоэнцефалит, реже – гепатит, пневмония и др. Диссеминированная форма характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, лихорадкой, выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом. Развивается эта форма герпеса у детей в возрасте до 1 месяца и при тяжелом иммунном дефиците, ВИЧ-инфекции [79, 164].

Клиническая картина ГВИ у беременных соответствует клиническим проявлениям у небеременных женщин. Первичная ГВИ нередко вызывает более тяжелое течение заболевания, чем обострение хронического генитального герпеса, увеличивая риск самопроизвольных аборт и преждевременных родов, вторичного бесплодия, неразвивающейся беременности, внутриутробного инфицирования плода. Наиболее опасно воздействие инфекции на развитие беременности и плод в первом триместре, при этом угрозу для здоровья беременной, плода и новорожденного несут не только клинически выраженные, но и инаппарантные формы инфекции [35, 61, 167, 168].

В соответствии с «Проектом клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса» (РАСПМ, 2017) различают четыре клинические формы неонатального герпеса: врожденный герпес, диссеминированная форма (генерализованная врожденная ГВИ), церебральная (герпетический энцефалит) и локализованная врожденная ГВИ с поражением кожи, слизистых полости рта, глаз.

Врожденный герпес является результатом антенатального трансплацентарного инфицирования и обуславливает мертворожденность, недонашивание, задержку внутриутробного развития (ЗВУР), поражение ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожные рубцы, микрофтальмию, гепатоспленомегалию. Может быть гипоплазия конечностей (кортикальная карликовость), тромбоцитопения, ранний неонатальный бактериальный сепсис [61, 102].

Диссеминированный неонатальный герпес (интранатальное инфицирование) протекает с вовлечением в инфекционный процесс многих органов. Тяжелое течение заболевания: клиника может очень напоминать бактериальный сепсис с обязательным развитием ДВС-синдрома. Начало симптомов, как правило, на 4–5 день жизни, максимальное проявление на 9–11 день: повышенная возбудимость, высокочастотный крик, судороги, сменяющиеся на признаки угнетения ЦНС (проявление энцефалита), желтуха (следствие тяжелого гепатита), диффузная интерстициальная пневмония, миокардит с нарушением ритма и сердечная недостаточность. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже, афтозный стоматит, кератоконъюнктивит, но у 20–30 % больных они могут и отсутствовать. Эта форма составляет 25–50 % всех случаев неонатального герпеса. Были отмечены случаи генерализованной герпетической инфекции у недоношенных новорожденных, осложненной массивным эпидермолизом [44, 66, 95, 110].

Согласно Проекту клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, церебральная форма интранатально приобретенного неонатального герпеса (локальная форма с поражением ЦНС – герпетический энцефалит – ГЭ) составляет 30–35 % всех случаев неонатального герпеса и может клинически четко проявиться лишь на 2–4-й неделях жизни ребенка типичными признаками энцефалита: лихорадка, симптомы угнетения ЦНС (летаргия, ступор, кома) или гипервозбудимости (судороги, высокочастотный крик и др.). Гипертермия характерна для доношенных новорожденных, у недоношенных ГЭ чаще развивается на фоне нормальной температуры либо сопровождается гипотермией. Судороги развиваются у 60–80 % новорожденных, чаще генерализованные. Формируется эпилепсия с полиморфизмом приступов в виде генерализованных или локальных миоклоний мускулатуры лица и конечностей, адверсивных приступов, атонических абсансов с резистентностью к противосудорожной терапии. В тяжелых случаях уже с 10 дня болезни регистрируются признаки декортикации или децеребрации [102, 162, 163].

Локализованная врожденная ГВИ с поражением кожи и слизистых встречается у 20–40 % больных неонатальным герпесом при интранатальном инфицировании и характеризуется, наряду с типичными везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10 %), глаз (у 40 % детей – конъюнктивит, кератит, хориоретинит). Локализованная форма характеризуется частым рецидивирующим течением на 1-м году жизни. Осложнениями герпетической инфекции глаз является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота. При отсутствии этиотропной терапии у 50–70 % новорожденных локализованная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС, поэтому неонатальные герпетические везикулярные поражения кожи являются абсолютным показанием для специфического антигерпетического лечения [7, 32].

### **Лабораторная диагностика ГВИ**

Диагностика ГВИ при классической клинической симптоматике не вызывает трудностей, однако в некоторых случаях (у беременных, лиц с иммунодефицитными состояниями и др.) клиническая картина может протекать малосимптомно, асимптомно или атипично.

В международных руководствах по ведению пациентов с ГВИ отмечено, что обнаружение ДНК HSV 1, 2 является «золотым стандартом» диагностики. По сравнению с культуральным методом данный подход более специфичен и чувствителен, не требует соблюдения строгих условий хранения и транспортировки образца, а также характеризуется низким риском контаминации биоматериала. ПЦР в режиме реального времени является критерием выбора для диагностики ГВИ нервной системы и при генерализации инфекционного процесса. Культуральный метод целесообразен при необходимости определения чувствительности к противовирусным препаратам [92, 144].



Следует отметить, что при обследовании бессимптомных пациентов, пациентов с рецидивирующей ГВИ или с атипичными формами инфекции культуральный метод и ПЦР могут давать отрицательный результат. В этом случае эффективным может быть серологическое исследование, направленное на выявление специфических IgG и IgM. Данный метод также рекомендован при обследовании полового партнера на наличие генитального герпеса [92, 161].

Методы прямой флуоресценции и цитологическое исследование для обнаружения вирусных антигенов применять не рекомендуется из-за низкой специфичности и чувствительности [92, 161].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Дерматовенерология 2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем» (2016) лабораторные методы исследования рекомендованы для уточнения этиологии заболевания, при атипичных формах заболевания, а также с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Диагноз ГВИ должен устанавливаться по совокупности анамнестических, эпидемиологических, клинических данных и доступных лабораторных методов исследования: цитоморфологического исследования мазков для обнаружения многоядерных гигантских клеток и внутриклеточных включений, выделения вируса в культуре клеток, иммуноферментного анализа (ИФА) для определения титра вирусных антител, определения вирусной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [51].

Относительно метода ПЦР при диагностике ГВИ возможны два варианта: качественный ПЦР-анализ, который позволяет выявить либо исключить вирус герпеса в исследуемом материале, и количественный ПЦР-анализ с детекцией результатов в режиме «реального времени», направленный на определение вирусной нагрузки [51].

В соответствии с клиническими рекомендациями «Простой герпес (ПГ) у взрослых» Международной ассоциации специалистов в области инфекций (МАСОИ) (2016) использование количественного анализа целесообразно при стертых или асимптомных клинических формах, а также при выраженных клинических проявлениях, поскольку высокая вирусная нагрузка коррелирует со степенью тяжести инфекционного процесса. Выявление исходных значений вируса герпеса дает возможность определить длительность курса лечения, а динамические наблюдения позволяют проводить мониторинг лекарственной терапии и оценивать ее эффективность. При проведении адекватной и достаточной терапии происходит снижение количества вируса герпеса, вплоть до его полного исчезновения в исследуемых образцах; при отсутствии положительной динамики, либо при увеличении показателей необходимо провести коррекцию лекарственной терапии и/или ее объема.

В качестве материала для исследования используют содержимое везикул или трещин (при атипичном течении), смывы с тканей и органов, мазки-отпечатки, соскобы (отделяемое) уретры, влагалища, шейки матки, биологические жидкости и секреты организма (слизь, слезная жидкость, слюна, моча, секрет предстательной железы, пробы крови), биоптат плаценты, амниотическую жидкость, пуповинную кровь. Важно, чтобы материал для ПЦР-исследования был получен из места локализации инфекционного процесса (обязательное условие для прямых методов лабораторной диагностики).

Обнаружение ДНК вируса в исследуемом материале свидетельствует об острой фазе ГВИ. В латентном периоде вирусы находятся в нервных ганглиях, гепатоцитах, эндотелиоцитах и, соответственно, не идентифицируются с помощью метода ПЦР. В таких случаях подтвердить или опровергнуть диагноз ГВИ можно с помощью применения серологических методов диагностики.

При обследовании беременных необходимо руководствоваться Приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н (О26.4, А60, А60.0, А60.1, А60.9), в соответствии с которым на амбулаторном этапе рекомендовано получение мазков из цервикального канала и с эрозивно-язвенных поверхностей на вирус простого герпеса для проведения ПЦР, а также серологической диагностики для выявления IgG, IgM и определения индекса avidности IgG. На стационарном этапе регламентировано получение мазка из цервикального канала для выявления вируса простого герпеса методом ПЦР.

Наиболее высокую группу риска во время беременности составляют серонегативные неинфицированные женщины, то есть имеющие отрицательные IgM и IgG. В таких случаях наиболее опасно первичное инфицирование, часто протекающее в тяжелой форме. При иммунодефицитных состояниях (во время беременности, в период новорожденности при незрелом иммунитете) серологические методы могут давать ложноотрицательные результаты вследствие низкой способности иммунной системы к выработке достаточного количества иммуноглобулинов.

В соответствии с Проектом клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, лабораторным маркером первичной ГВИ у беременной является обнаружение в сыворотке крови специфических антител класса IgM в количестве, в 2 и более раз

превышающем иммунный порог чувствительности метода в двух исследованиях, выполненных с интервалом в 14 дней в одной и той же лаборатории одним и тем же методом (иммуноферментный анализ (ИФА), хемилюминесцентный иммунный анализ (ХЛИА)) при условии выявления во втором исследовании специфических IgG, превышающих порог чувствительности метода с авидностью ниже 40 %.

Лабораторным маркером реактивации латентной ГВИ у беременной является хотя бы однократное обнаружение в сыворотке крови специфических антител класса IgM в количестве, в 2 и более раз превышающем порог чувствительности метода (ИФА, ХЛИА), либо нарастание величины специфических IgG с высокой авидностью (более 50 %) в 4 и более раз в течение 4 недель.

Аntenатальная диагностика врожденной ГВИ базируется на выявлении первичной или реактивации латентной ГВИ у беременной. Клиническим маркером ГВИ являются типичные высыпания на слизистых оболочках и коже беременной, этиология которых подтверждается обнаружением генома вируса методом ПЦР, либо антигенов вируса иммуноцитохимическим методом, либо в реакции иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках.

Диагноз «врожденная ВПГ-инфекция» устанавливается новорожденному при наличии клинических проявлений заболевания и этиологической верификации одним из следующих способов:

- наличие положительной ПЦР в мазках-отпечатках с элементов сыпи, в крови (лейкоконцентрате), ликворе или выявление антигенов герпесвирусов методом иммуноцитохимии (ИЦХ) в мазках-отпечатках, в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор) в первые две недели жизни;
- обнаружение специфических IgM в количестве, в 2 и более раз превышающем порог чувствительности реакции (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5–7 суток методами ИФА или ХЛИА);
- идентификация ГВИ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах в первые две недели жизни;
- отсутствие снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка при их определении в возрасте 6 недель (в сравнении с исходным уровнем величина снижается менее чем на 40 %);
- сероконверсия (появление и нарастание специфических IgM или IgG) при условии выполнения исследования одним и тем же методом, с использованием наборов реагентов одного и того же производителя (В).

Клиническая форма врожденной ГВИ (врожденный герпес, локализованная форма с поражением кожи, слизистых, диссеминированный неонатальный герпес, церебральный герпес-изолированный ГЭ) устанавливается на основании клинических проявлений заболевания.

### **Лечение ГВИ**

Схемы терапии ГВИ рекомендованы российскими и зарубежными клиническими рекомендациями с учетом стадии инфекционного процесса (табл. 4).

Назначение иммуномодуляторов оправданно тем больным, которые находятся в пролиферативной фазе противогерпетического иммунного ответа, то есть не раньше 14-го дня при остром и 7-го дня при рецидивирующем ответе, и возможно в рамках комплексной терапии ГВИ.

Основными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются наличие у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства, клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, предпочтительное естественное происхождение, безопасность, безвредность, отсутствие привыкания, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсibilизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также не должны потенцировать ее у других медикаментов (табл. 5) [2].

**Таблица 4. Варианты терапии ГВИ в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями**

Федеральные клинические рекомендации «Дерматовенерология 2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем» 2016 / Методические рекомендации № 9 Департамента здравоохранения Москвы «Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция» 2016	European guidelines for the management of genital herpes (2017)	Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (CDC, 2015)
<i>Первичный эпизод</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально 7–10 дней</li> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 7–10 дней</li> <li>• валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально 7–10 дней</li> <li>• фамцикловир 250 мг 3 раза в сутки перорально 7–10 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 5–10 дней</li> <li>• ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально 5–10 дней</li> <li>• валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки 7–10 дней</li> <li>• фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки 7–10 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 7–10 дней</li> <li>• ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально 7–10 дней</li> <li>• валацикловир 1 г перорально 2 раза в сутки 7–10 дней</li> <li>• фамцикловир 250 мг перорально 2 раза в сутки 7–10 дней</li> </ul>
<i>Рецидивирующий герпес</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально 5 дней</li> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 5 дней</li> <li>• ацикловир 800 мг 3 раза в сутки перорально 2 дня</li> <li>• валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально 5 дней</li> <li>• валацикловир 1,0 г 2 раза в сутки перорально 1 день</li> <li>• фамцикловир 125 мг 2 раза в сутки перорально 5 дней</li> <li>• фамцикловир 1,0 г 2 раза в сутки перорально 1 день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 800 мг 3 раза в сутки перорально 2 дня</li> <li>• валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально 3 дня</li> <li>• фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки 7–10 дней</li> </ul> <p><i>Альтернативная схема</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 3–5 дней</li> <li>• ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально 5 дней</li> <li>• валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки 5 дней</li> <li>• фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки 5 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 5 дней</li> <li>• ацикловир 800 мг 2 раза в сутки перорально 5 дней</li> <li>• ацикловир 800 мг 3 раза в сутки перорально 2 дня</li> <li>• валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально 3 дня</li> <li>• валацикловир 1 г 1 раз в сутки перорально 5 дней</li> <li>• фамцикловир 125 мг 2 раза в сутки перорально 5 дней</li> <li>• фамцикловир 1 г 2 раза в сутки перорально 1 день</li> </ul>
<i>Лечение беременных (с 36-й недели)</i>		
<p><i>Первичный эпизод</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально 5–10 дней или</li> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально 5–10 дней</li> </ul> <p><i>Рецидив</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки, или по 400 мг 3 раза в сутки, или по 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней</li> <li>• валацикловир по 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально</li> <li>• валацикловир 500 мг 2 раза в сутки перорально</li> </ul>
<i>Лечение герпеса в периоде новорожденности</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 20 мг на 1 кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки 10–21 день</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир 20 мг на 1 кг массы тела внутривенно каждые 8 часов 14–21 день</li> </ul>
<i>Лечение детей (рецидив инфекции)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки, или по 400 мг 3 раза в сутки, или по 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней</li> <li>• рекомбинантный альфа-2b-интерферон в сочетании с антиоксидантами (витамины С и Е) по одному ректальному суппозиторию, содержащему 150 000 МЕ, 2 раза в сутки в течение 10 дней</li> </ul>		

**Таблица 5. Варианты иммуномодулирующей терапии ГВИ**

Препарат	Способ применения	Дозировка	Длительность применения	Оказываемый эффект
<i>Противовирусные антитела</i>				
Иммуноглобулин нормальный	Внутримышечно 1 раз в 3–4 дня	3 мл	5–7 инъекций	Пассивная неспецифическая терапия
КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат)	Перорально 1 флакон 2 раза в день или в свечах интравлагинально		5–7 дней	Пассивная неспецифическая терапия
<i>Биопрепараты</i>				
Тактивин	Подкожно 2 раза в неделю	100 мкг	10 инъекций	Все коммерческие биопрепараты должны применяться по назначению клинического иммунолога, строго по инструкции и под контролем показателей клеточного иммунитета
Тималин	Внутримышечно 1 раз в 3 день	10 мг	10 инъекций	
Миелопид	Внутримышечно 1 раз в 2–3 дня	0,03 г	5 инъекций	
<i>Индукторы интерфероногенеза</i>				
Дибазол	Внутри 2 раза в день	0,02 г	10 дней	Профилактический эффект Курс можно повторить после 10-дневного перерыва
Полудан	Ежедневно	200 мкг	10 дней	Профилактический эффект
Интерлок	Ежедневно внутримышечно	500 000 ME	2 недели	Подавляет размножение ВПГ

Местное лечение [51]:

- мазь с ацикловиром (фенистил пенцивир, герпферон или другие препараты);
- туширование очага поражения анилиновыми красителями, антисептиками (1%-й спиртовой раствор бриллиантовой зелени, 5–10%-й раствор перманганата калия).

## **ВИРУС ВАРИЦЕЛЛА-ЗОСТЕР (ВВЗ)**

### *Varicella-zoster virus (VZV)*

*Varicella-zoster virus* (вирус герпеса типа 3) является причиной двух клинически несходных заболеваний: *varicella* – ветряная оспа (ВО), возникающая преимущественно в детском возрасте, и *zoster* – опоясывающий герпес (ОГ) (опоясывающий лишай), клинические проявления которого наблюдаются, как правило, у людей зрелого возраста.

VZV относится к ДНК-содержащим вирусам, к роду *Varicellavirus*, входящему в подсемейство *Alphaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*. Вирион состоит из нуклеоида, располагающегося в центральной части; капсида, покрывающего нуклеоид; суперкапсидной оболочки [24].

Вирус летуч, способен длительно персистировать с последующей реактивацией, дермато- и нейротропен. Неустойчив во внешней среде, инактивируется при температуре 50–52 °С в течение 30 минут, чувствителен к ультрафиолетовому облучению, хорошо переносит низкие температуры, повторные замораживания и оттаивания [24].

Источник инфекции – только человек, больной ОГ или ВО. Передача осуществляется воздушно-пылевым и контактным путем [34].

После инфицирования вирус сначала проникает в кожу и слизистые оболочки, где происходит его репликация; иногда вирус проникает в лимфатические узлы, вызывая первичную виремию. При ОГ возможно размножение вируса вне кожи, например, в паренхиматозных органах (легких, печени, селезенке, поджелудочной железе). Дальнейшее распространение вируса в макроорганизме может происходить гематогенно, лимфогенно и нейrogenно (по аксонам чувствительных нервов) [24].

При нейрогенном пути распространения VZV попадает в чувствительные спинномозговые узлы и задние корешки спинного мозга. В тяжелых случаях в процесс вовлекаются передние и задние рога, белое вещество спинного мозга, головной мозг. При внедрении вируса в двигательные клетки и корешки возникает картина амиотрофического радикулоплексита; в серое вещество спинного мозга – миелитического синдрома; в ликворную систему – менингордикулоневрита или серозного менингита [24].

Вирус сохраняется в латентном состоянии преимущественно в ганглиях тройничного нерва и спинномозговых ганглиях чувствительных корешков грудного отдела спинного мозга. На фоне снижения иммунитета у пожилых лиц, лиц с нарушениями иммунитета или пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, а также при наличии некоторых других факторов возможна реактивация вируса в нейронах с возникновением опоясывающего герпеса (лишай) [115].

При реактивации вирус центробежно продвигается по ходу нерва к коже, где отмечается его репликация и появление характерных высыпаний – односторонней везикулезной кожной сыпи. Последнее отражает феномен «ускользания» вируса от факторов врожденного и адаптивного иммунитета [24].

VZV среди прочих герпесвирусов обладает рядом уникальных способов противодействия защитным иммунным реакциям хозяина. Так, при попадании в кожу вирус подавляет синтез IFN- $\alpha$  эпидермальными клетками, что усиливает локальную репликацию VZV. Кроме того, VZV ингибирует индукцию провоспалительными цитокинами (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) синтеза молекулы межклеточной адгезии – 1 (ICAM-1). Нарушение синтеза молекул адгезии позволяет вирусу избежать раннего рекрутирования клеток воспаления в очаг инфекции. Отсутствие экспрессии ICAM-1 также может нарушить способность кератиноцитов представлять вирус Т-клеткам хозяина. В присутствии VZV наблюдается интерференция экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости I и II классов (HLA I и II), непосредственно участвующих в представлении антигенов вируса CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитам [14, 166].

Распознавание вируса клетками врожденного иммунитета осуществляется через паттерн-распознающие рецепторы на их поверхности, в частности toll-подобные рецепторы (TLR). В частности, установлено участие TLR2 – цитомегаловирус в запуске реакций воспаления и иммунного ответа при герпесвирусных инфекциях путем индукции синтеза IL-6 через TLR2-зависимую активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B. VZV обладает способностью подавлять этот механизм активации, вызывая секвестрацию белков семейства NF- $\kappa$ B в цитоплазме инфицированных клеток (фибробластов или эпидермальных клеток) [14].

В последние годы фиксируется повышенная частота тяжелых форм ВО, сопровождающихся поражением центральной нервной системы (ЦНС), часто в виде ветряночных энцефалитов. Клинические наблюдения показали, что характер течения ВО зависит именно от раннего Т-клеточного иммунного ответа, но не от продукции антител: тяжелое течение первичной VZV-инфекции ассоциировано с редуцированным Т-клеточным ответом и подавлением продукции основных провоспалительных и противовирусных цитокинов [181, 182].

Так, нарастание в крови уровней IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-10 в 3–9 раз по сравнению с неинфицированными людьми характеризует адекватный иммунный ответ на VZV-инфекцию, который обеспечивает ее своевременное разрешение без развития неврологических осложнений. В то же время подавление продукции всех перечисленных цитокинов в первые дни болезни может предсказать тяжелое течение ВО с риском вовлечения в процесс ЦНС. Особую клиническую значимость имеет определение в крови уровня IL-6, рост которого может служить диагностическим признаком развития неврологических осложнений ветряной оспы [14, 45, 182].

Современный эпидемический процесс характеризуется ростом заболеваемости ветряной оспой как детей, так и взрослых. По данным литературы, показатель заболеваемости взрослых людей ветряной оспой составляет до 800 человек на 100 тыс. населения, абсолютная заболеваемость – от 500 000 до 1 150 000 случаев в год, а смертность – 1 на 60 000 случаев. Показатель заболеваемости среди детей составляет 7000 на 100 тыс. детского населения, чаще болеют дети в возрасте от 3 до 7 лет. Ветряной оспой болеют до 1 % беременных [45].

В течении ветряной оспы выделяют 4 периода: инкубационный, продромальный, периоды высыпания и образования корочек. Инкубационный период составляет при ветряной оспе 10–21 день. Продромальные явления могут отмечаться в течение 1–2 суток до начала высыпания. При этом больной испытывает недомогание, снижается аппетит, возникают головная боль, тошнота, иногда рвота. Если продромальный период отсутствует, то заболевание начинается с появления сыпи. Период высыпания у большинства больных протекает без особых нарушений общего состояния. Лихорадка совпадает с периодом массового появления сыпи, при этом у взрослых она достигает значительных цифр. Высыпания появляются толчкообразно, поэтому лихорадка может носить волнообразный характер [45, 54, 55].



Сыпь при ветряной оспе полиморфна, состоит из элементов, находящихся на разных стадиях развития в связи с волнообразным ее появлением с интервалом в несколько дней. В первые дни заболевания сыпь может сопровождаться сильным зудом [55].

По типу течения заболевания и по его тяжести обычно выделяют следующие клинические формы:

I. Типичные формы:

- легкие формы;
- среднетяжелые формы;
- тяжелые формы.

II. Атипичные формы:

- рудиментарная (стертая) форма;
- буллезная форма;
- геморрагическая форма;
- гангренозная форма;
- генерализованная форма (с поражением внутренних органов – висцеральная).

Считается, что у детей ветряная оспа протекает чаще легко, с редкими осложнениями. У взрослых течение заболевания более тяжелое и осложнения встречаются чаще.

Осложнения у взрослых больных развиваются в основном на фоне отягощенной коморбидной патологии и иммунодефицитных состояний любой этиологии с вовлечением клеточного звена иммунитета (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма, острый лейкоз и др.). За острым началом заболевания следуют: повышение температуры тела до 38,5 °С и появление пятнисто-папулезной сыпи, новые элементы которой появляются волнообразно с интервалом 24–48 ч [45].

Вторичное инфицирование лопнувших пузырьков стрептококками может приводить к рожистому воспалению, сепсису, острому геморрагическому нефриту, гангрене кожи. В случае присоединения стафилококковой инфекции может развиваться пиодермия или буллезное импетиго. Ветряную оспу у взрослых со сниженным иммунитетом могут осложнять пневмония, энцефалит, миокардит, транзиторный артрит, гепатит, синдром Гийена-Барре. Одно из наиболее частых неврологических осложнений – острая постинфекционная мозжечковая атаксия [8, 78, 158].

У беременных женщин ветряная оспа встречается не чаще и протекает не тяжелее, чем у небеременных, однако первичное инфицирование VZV может приводить к развитию патологий у плода и новорожденного – врожденной ветряной оспе. Случаи заболевания ветряной оспой новорожденных до 11 дня жизни следует рассматривать как врожденную инфекцию VZV [31, 43].

К врожденным формам ветряной оспы относятся:

- синдром врожденной ветряной оспы (СВВО);
- неонатальная ветряная оспа.

Внутриутробное трансплацентарное инфицирование VZV плода в первые 20 недель гестации может приводить к самопроизвольному аборту, внутриутробной смерти плода или рождению ребенка с синдромом врожденной ветряной оспы в 2–5 % случаев. Беременность заканчивается внутриутробной гибелью плода в более чем 60 % случаев. Новорожденный ребенок с СВВО не является источником инфекции [32, 43].

Синдром врожденной ВО характеризуется поражением кожи с распространением по принципу дерматомов, неврологическими нарушениями (кортикальная атрофия головного мозга, атрофия позвоночника, парезы конечностей, судороги, микроцефалия, синдром Горнера, энцефалит, дисфагия), заболеваниями глаз (микрофтальмия, хориоретинит, катаракта, нистагм, анисокория, атрофия зрительного нерва), мышечной гипоплазией и аномалиями скелета. Сопровождается развитием анемии, тромбоцитопении, изменениями количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, нарушениями обмена веществ [84, 127].

Кроме того, наблюдается денервация автономной нервной системы, что приводит к бульбарному ларингеальному параличу, синдрому Рамсея-Ханта, диафрагмальному параличу, кишечной атрезии, дилатации пищевода и рефлюксу. Гастроэзофагеальный рефлюкс или диафрагмальный паралич могут привести к респираторной недостаточности, которая может быть фатальной. Другими аномалиями являются задержка внутриутробного развития, тромбоцитопения, эритробластоз и множественная микрокальцификация органов с очаговым некрозом [31, 43, 127].

Неонатальная (врожденная) ветряная оспа развивается в случае заболевания беременной женщины менее чем за 10 суток до родов.

Тяжесть неонатальной ветряной оспы определяется сроками инфицирования. Ветряная оспа, возникшая у беременной женщины менее чем за 5 дней до или через 2–3 дня после родов, из-за отсутствия трансплацентарной передачи материнских антител в 20 % случаев приводит к заболеванию диссеминированной фульминантной ветряной оспой новорожденного, нередко случаи генерализованного течения с поражением внутренних органов: легких, миокарда, почек, кишечника. Летальность может достигать 61 % [31, 43, 49].

При заболевании беременной за 5–10 дней до родов первые клинические признаки у новорожденного появляются сразу после рождения. Течение болезни в этих случаях более легкое, и летальный исход почти не встречается. Новорожденный с ветряной оспой, развившейся в результате заболевания беременной за 16 и менее дней до родов, является источником возбудителя инфекции [31, 43].

В целом, при заражении во второй половине беременности младенец может приобрести латентную инфекцию, вследствие чего у него в первые годы жизни развивается опоясывающий герпес. К поздним осложнениям врожденной ветряной оспы относят задержку развития, энцефалопатию, слепоту, сахарный диабет, более высокую частоту развития злокачественных опухолей, лейкозов, в связи с тем, что вирус способен вызывать хромосомные aberrации. При наличии у матери опоясывающего герпеса синдром врожденной ветряной оспы возникает у плода относительно редко, так как плод защищен антителами, полученными от матери [31, 43].

Опоясывающий лишай (опоясывающий герпес) – инфекционное заболевание, которое возникает в результате реактивации латентного VZV: заболевают лица, ранее перенесшие ветряную оспу [24].

Заболевание встречается среди лиц всех возрастных групп. У детей до 15 лет частота заболевания ОГ не превышает 5 %, в то время как у лиц в возрасте 60–80 лет – повышается до 50–70 % на фоне возрастного снижения иммунной защиты. ОГ также часто возникает у лиц с иммунодефицитными состояниями (больные с трансплантацией органов и тканей, больные с лейкозами, лимфогранулематозом, новообразованиями, больные, получающие химиотерапию, кортикостероиды и иммунодепрессанты, больные с синдромом приобретенного иммунодефицита). У ВИЧ-инфицированных пациентов частота ОГ составляет 25 %, что в 8 раз превышает средний показатель заболеваемости у лиц в возрасте от 20 до 50 лет. Среди пациентов отделений трансплантации органов и онкологических стационаров опоясывающим герпесом заболевают до 25–50 % больных с летальностью до 3–5 % [24, 136].

Клиническая картина опоясывающего герпеса складывается из кожных проявлений и неврологических расстройств. В типичных случаях ОГ начинается как инфекционный процесс – с симптомов общей интоксикации, недомогания, слабости, утомляемости, лихорадки, тошноты, рвоты, лимфаденопатии, изменений в ликворе (в виде лимфоцитоза и моноцитоза). Далее появляются резко выраженные боли невралгического характера в области пораженного дерматома, в которой затем отмечается появление высыпаний. У взрослых больных данный период (прегерпетическая невралгия) встречается в 2 раза чаще (в 85 % случаев), чем у детей, и длится до 7 и более дней, в редких случаях данный период может продолжаться в течение 1–3 дней [24].

Типичные клинические формы ОГ включают в себя: ганглиокожные поражения; опоясывающий лишай с поражением слизистых оболочек; ушные и глазные (офтальмогерпес) поражения; опоясывающий лишай с поражением вегетативных ганглиев; менингоэнцефалитическую форму [91, 112].

В соответствии с Проектом клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным опоясывающим лишаем (2016) в зависимости от степени выраженности клинических проявлений ОГ выделяют:

- легкую форму: повышение температуры до 37,5–38,5 °С в течение 2–3 суток, симптомы интоксикации отсутствуют или выражены незначительно. Высыпания немногочисленные, исчезают бесследно;
- среднетяжелую форму: температура тела повышается до 38,6–39,5 °С в течение 3–5 суток, симптомы интоксикации выражены умеренно. Высыпания обильные, в том числе и на слизистых оболочках, после их исчезновения может оставаться кратковременная пигментация;
- тяжелую форму: температура тела выше 39,6 °С в течение 7–10 суток, возможно развитие менингоэнцефалитических реакций. Высыпания обильные, крупные, «застывшие» в одной стадии развития, отмечаются как на коже, так и на слизистых оболочках (в том числе верхних дыхательных путей и мочевого тракта). После исчезновения сыпи, наряду с пигментацией, могут оставаться рубчики.

У ряда больных может наблюдаться атипичное течение ОГ, проявляющееся либо отсутствием пузырьков (абортивная форма), либо появлением пузырьков в виде пузырей (буллезная форма) с геморрагическим содержанием (геморрагическая форма) или с образованием после вскрытия пузырей темного струпа (гангренозная, некротическая форма) и т. д.

К осложнениям опоясывающего герпеса относятся: острый и хронический энцефалит, миелит, ретинит, быстро прогрессирующий герпетический некроз сетчатки, приводящий к слепоте в 75–80 % случаев, Herpes zoster ophthalmicus с контралатеральным гемипарезом в отдаленные сроки, а также поражения желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы и др.

Наиболее частым осложнением ОГ является постгерпетическая невралгия (ПН), которую определяют как болевой синдром, сохраняющийся более 120 дней после появления сыпи (отличается от острой герпетической невралгии – боль длится до 30 дней с момента появления сыпи и подострой герпетической невралгии – боль длится 30–120 дней после возникновения сыпи) [39, 111].

ПНГ объединяет три подтипа чувствительных расстройств в зависимости от характера повреждения нейронов, что оказывает влияние на выбор терапевтической схемы [34, 39, 85]:

- группа ноцицептивного раздражения, включающая такие проявления, как механическая аллодиния, нормальная или повышенная температурная чувствительность;
- группа центральной реорганизации с механической аллодинией и нарушением температурной чувствительности;
- группа деафферентации с постоянной болью, без аллодинии и без потери глубокой чувствительности.

Установлено, что почти 50 % больных имеют 2-й подтип боли, а 1-й и 3-й подтипы распределяются в равных пропорциях.

### **Диагностика VZV-инфекции**

В соответствии с клиническими рекомендациями «Ветряная оспа у взрослых» (ННОИ, 2014) диагностика ветряной оспы производится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, дополнительных методов обследования и направлена на определение тяжести состояния и показаний к лечению, а также на выявление в анамнезе факторов, которые препятствуют немедленному началу лечения или требуют коррекции лечения.

Рекомендованные подходы к лабораторной диагностике ВО включают:

- исследование содержимого и/или отделяемого везикул, эрозивно-язвенных элементов на коже и слизистых, мазков-отпечатков, биологических жидкостей и секретов организма (кровь) молекулярно-биологическими методами с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в РФ;
- исследование содержимого и/или отделяемого везикул, эрозивно-язвенных элементов на коже и слизистых, биологических жидкостей и секретов организма (кровь, спинномозговая жидкость – СМЖ) вирусологическим методом с использованием чувствительных культур клеток;
- биологические жидкости и секреты организма (кровь, СМЖ) могут быть предметом исследования методом иммуноферментного анализа с целью выявления циркулирующих специфических антител (IgM, IgG).

В соответствии с Проектом постановления Главного государственного санитарного врача РФ «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП „Профилактика ветряной оспы“ (подготовлен Роспотребнадзором 22.12.2016) лабораторными критериями, подтверждающими клинический диагноз ветряной оспы, являются:

- выявление ДНК VZV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клиническом материале (содержимом везикул, смывах со слизистой носоглотки, спинномозговой жидкости);
- выявление IgM или низкоавидных IgG к VZV;
- нарастание титра специфических антител в 4 и более раз в течение 10–14 дней (метод парных сывороток) в ИФА, РСК;
- выявление телец Арагао (скопления вируса) в окрашенных серебром по Морозову мазках содержимого везикул при обычной или электронной микроскопии;
- положительная проба Цанка – выявление многоядерных гигантских клеток в соскобе с основания везикулы, помещенном на предметное стекло, фиксированном 95%-м спиртом и окрашенном по методу Романовского-Гимзы;
- обнаружение антигенов вируса в мазках-отпечатках содержимого везикул с помощью ИФ-метода;
- выделение вируса из биологического материала (содержимого везикул, соскобов со слизистых оболочек).

Согласно международным рекомендациям лабораторное подтверждение ВО или ОГ происходит путем обнаружения ДНК VZV методом ПЦР или при выделении VZV в культуре клеток из везикулярной жидкости, соскобов с кожи, слюны, спинномозговой жидкости. Прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) может быть использована для быстрого обнаружения вируса, но с меньшей чувствительностью по сравнению с ПЦР. Обнаружение VZV-специфического сывороточного IgM значительно менее чувствительно, чем ПЦР, и не является методом выбора для подтверждения ветряной оспы. Серологический скрининг сыворотки на предмет обнаружения IgG может быть использован для оценки иммунитета или восприимчивости к ветряной оспе у невакцинированных лиц [177].

Диагностика ОГ основана на характерных жалобах (проявления неврологической симптоматики), течении заболевания (продромальный период и манифестация на коже) и особенностях клинических проявлений на коже [24].

Для верификации диагноза рекомендованы методы амплификации нуклеиновых кислот *Varicella zoster*, содержащегося в материале из очагов поражения на коже и/или слизистых оболочках [24].

### **Лечение VZV-инфекции**

В соответствии с клиническими рекомендациями «Ветряная оспа у взрослых» (ННОИ, 2014) выбор метода лечения ветряной оспы проводится дифференцированно в зависимости от клинической картины (от формы, периода, тяжести течения болезни), степени проявлений симптомов, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, возраста больных.

Методы медикаментозного лечения [177]:

- средства этиотропной терапии;
- средства патогенетической терапии;
- средства симптоматической терапии;
- средства иммунотерапии и иммунокоррекции.

Общими рекомендациями к лечению больных ветряной оспой в период беременности и лактации являются: постельный режим, обильное питье, тщательный уход за кожными покровами и слизистыми оболочками в период высыпаний. Лечение обычно носит патогенетический и симптоматический характер (обработка кожи и слизистых антисептиками, жаропонижающие препараты – по показаниям и т. п.).

Медикаментозное лечение может включать:

- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (ректально) – по 1 свече (500 тыс. МЕ) 2 раза в день в течение 5 суток возможно с 28-й недели гестации (соотношение риск/польза);
- пиридоксальфосфат по 0,02 г 3 раза в день;
- кокарбоксилаза 100 мг в/в на растворе глюкозы 40 %;
- рибофлавин по 1 таблетке 3 раза в день;
- рибоксин по 0,2 г 3 раза в день;
- липоевая кислота по 0,0025 г 3 раза в день;
- фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день;
- калия оротат по 1 таблетке 3 раза в день;
- кальция пантотенат по 0,2 г 3 раза в день;
- витамин Е внутрь по 100 мг в день;
- троксевазин по 1 капсуле 2 раза в день.

В соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных опоясывающим герпесом» (2013) и «Проектом клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным опоясывающим лишаем» (2016) выбор метода лечения больных опоясывающим герпесом проводится дифференцированно в зависимости от клинической картины (от формы, периода, тяжести течения болезни), степени проявлений симптомов, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, возраста больных. Выбор метода лечения у ВИЧ-позитивных пациентов зависит также от степени иммуносупрессии (тяжелая – < 200 кл/мкл, средняя – 200–350 кл/мкл, легкая – 350–500 кл/мкл, без иммуносупрессии – > 500 кл/мкл), применения АРТ, чувствительности к ацикловиру.

- Противовирусная терапия: сниженная по сравнению с ВПГ чувствительность VZV к ацикловиру, а также высокий уровень противовирусной активности определяют предпочтительное назначение для лечения ОГ фамцикловира или валацикловира. Назначение противовирусных препаратов наиболее эффективно в первые 72 часа развития клинических проявлений заболевания.

Согласно действующим «Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных опоясывающим герпесом» (2013) базовая терапия включает следующие препараты выбора:

- ацикловир – 800 мг 5 раз в сутки перорально в течение 7 дней;
- фамцикловир – 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7 дней;
- валацикловир – 1000 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7 дней.

Режимы лечения ОГ у взрослых в соответствии с «Проектом клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным опоясывающим лишаем» (2016) учитывают форму и степень выраженности клинических проявлений ОГ (табл. 6).

**Таблица 6. Лечение ОГ у взрослых**

<b>При ограниченной типичной форме (в пределах дерматома) без иммуносупрессии или на фоне легкой и средней степени иммуносупрессии (препараты выбора)</b>	
Ацикловир	800 мг 5 раз в сутки перорально в течение 7–10 суток
Валацикловир	1 г 3 раза в сутки перорально в течение 7–10 суток
Фамцикловир	500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 7–10 суток
<b>При ограниченной типичной форме (в пределах дерматома) на фоне тяжелой иммуносупрессии (препараты выбора)</b>	
Ацикловир	800 мг 5 раз в сутки перорально в течение 10 суток
Валацикловир	1 г 3 раза в сутки перорально в течение 10 суток
Фамцикловир	500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 суток
<b>При диссеминированной форме с поражением кожи, глаз, внутренних органов (препараты выбора)</b>	
Ацикловир	10 мг/кг 3 раза (каждые 8 часов) в сутки внутривенно в течение 7–10 суток
Валацикловир	1 г 3 раза в сутки перорально в течение 7–10 суток
Фамцикловир	500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 суток
Фосфономуравьиная кислота (препарат 2-го ряда)	40 мг/кг, или 60 мг/кг, или 90 мг/кг внутривенно 3 раза в сутки в течение 7–10 суток

Для лечения детей рекомендован ацикловир: 20 мг на кг массы тела 4 раза в сутки перорально в течение 5 дней.

Противовирусные лекарственные средства других групп, допустимые для терапии ОГ:

- в соответствии с действующими «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных опоясывающим герпесом» (2013) может быть назначен интерферон системного действия – интерферон гамма 500 000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций;
- в соответствии с «Проектом клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным опоясывающим лишаем» (2016) рекомендованы:
  - инозин пранобекс – назначают при опоясывающем лишае, в том числе рецидивирующем у больных с иммунодефицитом, офтальмогерпесе, менингоэнцефалитах, внутрь, после еды, по 2 таблетки (500 мг) 3–4 раза в день в течение 10 дней;
  - препараты интерферона (человеческий интерферон) – вводится внутримышечно в дозе 10 000 000 ЕД ежедневно в течение 5 суток. Рекомендуется в том числе и при офтальмогерпесе.

- Противовоспалительная и обезболивающая терапия используется для купирования болевого синдрома [62, 67, 96]. В соответствии с действующими «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных опоясывающим герпесом» (2013) допускается назначение нестероидных противовоспалительных



средств, а в тяжелых случаях — добавление к противовирусным препаратам глюкокортикостероидов: преднизолон 60 мг в сутки в 2 приема перорально в течение 7 дней. При отсутствии эффекта при назначении глюкокортикостероидных препаратов могут использоваться препараты с центральным анальгетическим действием и невральные блокады (симпатические и эпидуральные), что определяется консультацией невролога.

Схема противовоспалительной и обезболивающей терапии согласно «Проекту клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым, больным опоясывающим лишаем» (2016) включает три основных этапа:

1-й этап: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат, ибупрофен, *per os* и в виде инъекций; ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки перорально 10 суток; и/или

2-й этап: опиоидные анальгетики, включая трамадол;

3-й этап: препараты с центральным анальгетическим действием (трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты).

- Наружное лечение: для оказания местного противовоспалительного действия и предупреждения бактериальной суперинфекции назначаются спиртовые 1–2%-е растворы анилиновых красителей (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый), фукокорцин.

При наличии буллезных высыпаний пузыри вскрывают (надрез стерильными ножницами) и тушируют анилиновыми красителями или антисептическими растворами (0,5%-й раствор хлоргексидина биглюконата и др.).

## ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР (ВЭБ)

### *Epstein-Barr virus (EBV)*

Вирусная инфекция Эпштейна – Барр (вирус герпеса типа 4) – острое или хроническое инфекционное заболевание человека, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр из семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Gammaherpesvirinae*, рода *Lymphocryptovirus*, вида *Human herpesvirus 4*. Геном EBV представляет собой двуспиральную молекулу ДНК. В инфицированных клетках вирусная ДНК, как правило, не встроена в клеточный геном, а находится в ядре экстрахромосомно в виде замкнутого кольца (эписомы) [9].

В настоящее время установлены две клеточные линии вируса – EBV-1 и EBV-2 (известные также как тип А и тип В). Эти штаммы вируса имеют различия в экспрессии генов в течении латентной инфекции и разную способность к трансформации В-лимфоцитов, но не имеют различий в клинической симптоматике и течении заболевания. Оба штамма распространены повсеместно и могут одновременно инфицировать пациента [17, 86].

Согласно данным ВОЗ и Международного агентства по изучению рака около 90 % населения земного шара инфицированы EBV. Вирус убиквитарен, обладает способностью, как и другие вирусы этой группы, пожизненно персистировать в организме человека.

EBV относительно устойчив во внешней среде, быстро погибает при высыхании, воздействии высоких температур, а также действию распространенных дезинфицированных средств [11].

Единственным природным хозяином EBV является человек. Путь передачи: воздушно-капельный, половой, контактный. Приоритетным путем является воздушно-капельный: вирус передается чаще со слюной (вирус «поцелуя») и через загрязненные слюной предметы; может быть обнаружен и в цервикальных выделениях [9].

Подобно другим представителям семейства *Herpesviridae*, EBV характеризуется наличием непродуктивного (латентного) и продуктивного (литического) типов инфекции. При этом обязательным условием опухолевой трансформации клетки являются экспрессия части или всех генов, кодирующих латентные мембранные (LMP1, LMP2A, LMP2B) и латентные ядерные (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3C, EBNA-LP) белки вируса, а также экспрессия двух вирусных РНК (EBER-1 и EBER-2), не кодирующих белок. У инфицированных лиц EBV персистирует главным образом в долгоживущих В-клетках памяти [117].

Как и прочие герпесвирусы, EBV обладает спектром механизмов «ускользания» от иммунного ответа инфицированного макроорганизма. Механизмы EBV-индуцированной иммуносупрессии обусловлены выработкой ряда цитокинов, ингибирующих продукцию интерферона- $\gamma$ , уменьшающих концентрацию колониестимулирующего фактора (КСФ) и угнетающих мобилизацию из депо стволовых клеток.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (ННОИ, 2014) важную роль в подавлении клеточного звена иммунитета играют экспрессируемые вирусом иммуносупрессорные белки, в том числе: белок, имеющий 70 % гомологии с противовоспалительным интерлейкином-10 (ИЛ-10); белок, по строению и функциям близкий рецепторному антагонисту ИЛ-1; белок (В13), подавляющий продукцию ИЛ-12.

Зараженные эпителиоциты миндалин усиленно синтезируют ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . В острую фазу болезни в крови у больных возрастают уровни цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН- $\gamma$ , а также снижается уровень интерферона- $\alpha$ . Интенсивная выработка провоспалительных цитокинов в остром периоде болезни приводит к реализации клеточного иммунного ответа и циклическому течению заболевания с выздоровлением [65, 141].

При манифестной форме EBV-инфекции повышается уровень циклических иммунных комплексов (ЦИК) и снижается фагоцитарная активность лейкоцитов. Циркулирующие в крови иммунные комплексы могут вызывать неблагоприятные иммунопатологические реакции. Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой инфекцией, вызванной EBV, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции. Процесс хронизации инфекции и развитие рецидивов обусловлены нарушением баланса между популяциями клонов CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов-хелперов 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов на фоне изменения выработки различных цитокинов [69, 89, 141].

В процессе репликации вируса можно обнаружить его антигены. Они подразделяются на ранний антигенный комплекс (ЕА), антигены вирусного капсида (VCA), ядерный антиген (EBNA) и антигены мембраны (LMP). Особенности гуморального иммунитета при EBV-инфекции обусловлены формированием нейтрализующих антител класса IgM к VCA, позднее – IgG к ранним антигенам (ЕА) при первичной инфекции. Антитела класса

IgG к нуклеарным (ядерным) антигенам (EBNA) сохраняются пожизненно, не обладают вируснейтрализующим действием, а являются серологическими маркерами латентной EBV-инфекции [107, 113, 173].

При этом у инфицированных EBV пациентов отмечают переключение синтеза антител с класса IgM на IgA, IgG или IgE. В ряде случаев возможна избыточная продукция IgG и IgA, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, или избыточный синтез IgE, что предрасполагает к атопии [141].

Согласно клиническим рекомендациям «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (ННОИ, 2014) среди беременных женщин титры антител к EBV снижаются к концу беременности (по сравнению с началом беременности), что может быть связано с изменениями в функции клеточного, гуморального иммунитета во время беременности и/или передачи антител плоду в конце беременности. Афроамериканские женщины показали более высокие титры антител IgG VCA по сравнению с белыми женщинами, наблюдается большое расовое различие.

Первичное инфицирование происходит в раннем детском возрасте и обычно протекает без выраженных клинических проявлений. EBV внедряется в эпителиальные клетки ротоглотки и только после первоначальной репликации в них инфицирует В-лимфоциты лимфатического глоточного кольца, которые затем попадают в кровеносное русло. На месте входных ворот формируется «первичный очаг» – катаральная ангина, возникает затруднение носового дыхания. Далее происходит занос вируса в различные ткани и органы с преимущественным поражением печени, селезенки, лимфатических узлов и т. д. Именно в этот период в крови появляются «атипичные тканевые мононуклеары» на фоне умеренного увеличения лимфоцитов [41, 50, 56].

Продуктивный репликативный (литический) вариант развития патологического процесса характерен для острого инфекционного мононуклеоза (ИМ). Происходит репликация вирусной ДНК, продукция вирусных гликопротеидов, при этом частицы вируса созревают, высвобождаются из клетки, в результате чего клетка погибает. Клинически это проявляется рецидивом инфекционного мононуклеоза [21].

Возрастные особенности иммунологической реактивности обуславливают неполноценность защиты от EBV-инфекции детей первых лет жизни из-за незрелости механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, а также подростков из-за влияния гормональных сдвигов на иммунную систему. Это способствует более частому развитию у них хронических форм инфекционного мононуклеоза.

Инфекционный мононуклеоз при беременности проявляется перемежающейся лихорадкой, недомоганием, головной болью, ангиной, увеличением и болезненностью шейных и подмышечных лимфатических узлов. В 75 % случаев наблюдается спленомегалия, в 17 % – гепатомегалия. Желтуха развивается у 11 % больных. Первичная EBV-инфекция во время беременности встречается редко, но острый мононуклеоз у беременных может протекать с симптоматикой, сходной с презклампсией. EBV, как и другие герпесвирусы, может проникать трансплацентарно, в некоторых случаях описаны мертворождения, спонтанные аборт, патологии плода (хориоретинит, микрофтальм, поражение сердца, нервной системы) [124, 132, 147, 165].

Клиническая классификация инфекционного мононуклеоза учитывает особенности течения и клинических проявлений заболевания (табл. 7).

**Таблица 7. Классификация инфекционного мононуклеоза (Клинические рекомендации «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (ННОИ, 2014))**

По типу	По характеру течения
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ типичный;</li> <li>■ атипичный:</li> <li>а) бессимптомный;</li> <li>б) стертый;</li> <li>в) висцеральный.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ гладкое;</li> <li>■ негладкое:</li> <li>а) с осложнениями;</li> <li>б) с наложением вторичной инфекции;</li> <li>в) с обострением хронических заболеваний;</li> <li>г) с рецидивами.</li> </ul>
По тяжести	По длительности течения
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ легкая форма;</li> <li>■ среднетяжелая форма;</li> <li>■ тяжелая форма.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ острое (до 3 мес.);</li> <li>■ затяжное (3–6 мес.);</li> <li>■ хроническое (более 6 мес.).</li> </ul>

В соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (ННОИ, 2014) в типичном случае острый инфекционный мононуклеоз характеризуется доброкачественным циклическим течением и наличием симптомокомплекса, характерного для этого заболевания, а также гематологическими изменениями в периферической крови (лимфоцитоз на фоне лейкоцитоза и атипичные мононуклеары в количестве 10 % и более).

К атипичным формам инфекционного мононуклеоза относятся:

- стертая форма: протекает со слабовыраженными и быстро проходящими симптомами или под маской острых респираторных заболеваний. Диагностируется преимущественно в эпидемических очагах;
- бессимптомная форма: протекает с отсутствием клинических симптомов болезни, диагностируется на основании обследования гематологическими, серологическими методами и методом эпидемиологического анализа;
- висцеральная форма: отличается тяжелым течением с полиорганным поражением, с вовлечением сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервных систем, почек, надпочечников и других жизненно важных органов.

Атипичное течение мононуклеоза у детей сопровождается развитием острого дакриоцистита, вирусного миокардита и атеросклероза, гематологических осложнений (апластическая анемия, тромбоцитопения, вторичный гемофагоцитарный синдром и агранулоцитоз), гематурии или протеинурии, холестатического гепатита или некалькулезного холецистита, неврологических нарушений (синдром Алисы в Стране чудес (Alice in Wonderland syndrome (AIWS)); синдром Гийена-Барре; энцефалит), аутоиммунных расстройств [73].

Непродуктивный вариант развития патологического процесса характеризуется внедрением вируса в ДНК клетки хозяина, что делает его недосыгаемым для иммунного контроля и создает оптимальные условия для хронического течения EBV-инфекции. Сохраняя инфицированные В-лимфоциты от апоптоза, EBV одновременно усиливает апоптоз Т-лимфоцитов и нейтрофилов, чем создает условия для прогрессирующей лимфопролиферации В-клеток и в тяжелых случаях – озлокачествления лимфоидной ткани, из-за угнетения Т-клеточного иммунологического контроля. Иммутированный таким образом В-лимфоцит с интегрированным в геном ЭБВ бесконтрольно реплицируется и является мощным очагом латенции вируса [21].

Согласно данным ВОЗ и Международного агентства по изучению рака существуют три формы латентной инфекции EBV, которые определяются экспрессией вирусных белков: при 1-м типе экспрессируется только EBNA1 (характерна для лимфомы Беркитта); при латентности 2-го типа экспрессируются EBNA1 и три латентных мембранных протеина (LMP1, LMP2a и LMP2D), она характерна для назофарингеальной карциномы и болезни Ходжкина; латентность 3-го типа сопровождается экспрессией всех шести латентных антигенов и трех мембранных белков (характерна для EBV) ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний). В фазе продуктивной инфекции экспрессируются практически все гены EBV, которые блокируют опухолевые супрессоры p53 и pRb [10].

В настоящее время известно, что EBV может стать причиной широкого спектра В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, EBV-ассоциированные лимфомы у иммунокомпрометированных пациентов. В соответствии с существующей в настоящее время классификацией посттрансплантационные лимфопролиферативные синдромы (ПТЛС) делятся на ранние (EBV-ассоциированные поликлональные пролиферации лимфоидной ткани) и истинные (моноклональные) заболевания, в том числе полиморфные и мономорфные ПТЛС, которые впоследствии могут дифференцироваться в лимфому Беркитта, Беркитт-подобную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и лимфому Ходжкина. При этом ПТЛС, выявляемые на ранних этапах после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, как правило, EBV-ассоциированы, поздние ПТЛС нередко не связаны с EBV-инфекцией [10, 118, 138, 170, 176].

### **Лабораторная диагностика EBV-инфекции**

В соответствии с «Клиническими рекомендациями (протоколом лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом» (2013) и клиническими рекомендациями «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (2014) рекомендованными методами лабораторной диагностики являются следующие (табл. 8).

**Таблица 8. Рекомендованные методы лабораторной диагностики EBV-инфекции**

Метод	Показания
Гематологический	Пациенты с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза для подтверждения нозологии и определения степени тяжести
Биохимический	Пациенты с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза для определения степени тяжести
Реакция Пауля-Буннеля, реакция Гоффа-Бауэра	Пациенты с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза для подтверждения нозологии
Молекулярно-генетический (ПЦР)	Пациенты с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза для определения нозологии
Иммуноцитогистохимический	Пациенты с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза для определения нозологии
Серологический (ИФА)	Пациенты с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза

Результаты серологического исследования трактуются в контексте стадии развития инфекционного процесса (табл. 9).

*В острый период:*

- IgM VCA с момента развития клинических признаков болезни и следующие 4–6 недель присутствуют и снижаются;
- IgG EA с первой недели болезни нарастают до нескольких лет после нее, персистируют на невысоком уровне;
- IgG VCA обнаруживаются через несколько недель после появления IgM VCA, нарастают, персистируют пожизненно на невысоком уровне;
- IgG-EBNA-1, -2 отсутствуют или имеются в небольшом количестве.

*В период реконвалесценции:*

- IgM VCA отсутствуют или имеются в малом количестве;
- IgG EA персистируют пожизненно на невысоком уровне, IgG VCA персистируют пожизненно;
- IgG EBNA обнаруживаются через несколько недель после появления клинических признаков и персистируют пожизненно на невысоком уровне.

**Таблица 9. Интерпретации результатов серологического исследования**

IgM VCA	IgG VCA	IgM EBNA-1	IgG EBNA-1	Интерпретация
+/-	+	+	-	Острая инфекция
-	+	-	+	Инфицированность ВЭБ, признаки перенесенной острой инфекции
+/-	+	-	-	Необходимы дополнительные исследования (тест на авидность IgG VCA, иммуноблоттинг или ПЦР)
-	+	+	+	
-	-	+	-	
-	-	-	+	

Дополнительным маркером, который позволяет разграничить первичную инфекцию от реинфицирования или реактивации и установить примерные сроки перенесенной EBV-инфекции, является индекс авидности (ИА) IgG к VCA [33, 48].

Если совокупность серологических показателей не позволяет оценить стадию инфекционного процесса, возникает необходимость в дополнительных исследованиях, и в этом случае использование метода ПЦР – выявление ДНК возбудителя в крови или другом биологическом материале (слюна, мазки из ротоглотки, биоптаты печени, лимфоузлов, слизистой кишечника и т. д.).

Качественная диагностика методом ПЦР позволяет подтвердить диагноз EBV-инфекции, собрать эпидемиологические данные о ее распространенности среди населения. Для оценки динамики течения EBV-ассоциированных заболеваний целесообразно использовать количественный вариант ПЦР [33].



В соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (2014) нагрузка более чем  $10^{2.5}$  копий генома ВЭБ/мкг ДНК при использовании метода ПЦР в режиме реального времени клинически значима. В крови клинически здоровых лиц приблизительно постоянное число инфицированных В-лимфоцитов с латентно протекающей ВЭБ-инфекцией – 1–50 зараженных клеток на 1 000 000 В-лимфоцитов, вирусная нагрузка – менее 100 копий ДНК на  $10^5$  клеток.

Количественное определение в пробе 10–100 копий ДНК EBV (1000 ГЭ/мл в 1 мл образца) методом ПЦР характеризует «здоровое носительство», а выявление 100 и более копий (10 000 ГЭ/мл в 1 мл образца) позволяет установить активную фазу инфекции вируса Эпштейн-Барра. Метод ПЦР особенно эффективен для обнаружения EBV у новорожденных, когда определение серологических маркеров малоинформативно вследствие несформировавшейся иммунной системы, а также в сложных и сомнительных случаях диагностики EBV инфекции у взрослых [12, 13].

В соответствии с рекомендациями шестой Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (ECIL-6) Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (2016) в рамках диагностики EBV-ПТЛС целесообразным является определение ДНК EBV в цельной крови, плазме, сыворотке и биоптатах, а определение вирусной нагрузки необходимо при оценке рисков посттрансплантационных осложнений. При этом указывается, что на сегодняшний день нет однозначного мнения относительно клинически значимого порогового значения вирусной нагрузки: некоторые авторы используют порог 1000 копий/мл, 10 000 копий/мл или 40 000 копий/мл при определении ДНК EBV в цельной крови, плазме, в сыворотке крови; другие авторы считают критичным показателем 1000 копий на  $10^5$  мононуклеаров периферической крови. В связи с этим рекомендуется использовать собственный опыт совмещения лабораторных показателей с клинической картиной при определении клинически значимого уровня вирусной нагрузки для назначения терапии.

Количественное определение ДНК EBV используют для идентификации остаточной (клинически скрытой) опухоли после проведенной лучевой терапии, а также для прогнозирования эффективности лечения [106, 179].

Ряд исследователей отмечает, что с увеличением количества копий вирусной ДНК при динамических наблюдениях со времени установления диагноза риск развития рецидива возрастает. Определение уровня ДНК EBV в плазме больных с лимфоидными опухолями также представляется информативным: высокий уровень ДНК EBV, обнаруженный в плазме больных до лечения, указывает на необходимость назначения более интенсивной терапии (на основании проспективных исследований EBV-ассоциированных экстранодальных НК/Т-клеточных лимфом). При изучении небольшой серии EBV-ассоциированных лимфом показатели ДНК EBV в плазме больных коррелировали с клиническим течением: у больных в состоянии ремиссии ДНК EBV в плазме не выявлялась, а у пациентов с резистентным течением опухоли оставалась на определяемом уровне [63, 116, 125, 179, 180].

### **Лечение EBV-инфекции**

Согласно «Клиническим рекомендациям (протоколу лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом» (2013) и клиническим рекомендациям «Инфекционный мононуклеоз у взрослых» (2014) принципы лечения больных с инфекционным мононуклеозом определяются следующими факторами:

- период болезни;
- тяжесть заболевания;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

Лечение инфекционного мононуклеоза включает:

- режим;
- диету;
- методы медикаментозного лечения (табл. 10):
  - средства этиотропной терапии;
  - средства симптоматической терапии;
  - средства иммунотерапии и иммунокоррекции;
- методы немедикаментозного лечения.

**Таблица 10. Базовые требования к лекарственной помощи при мононуклеозе в амбулаторных условиях**

Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления		Средняя суточная доза (ССД)*	Средняя курсовая доза (СКД)
	взрослые	дети		
Ибупрофен	0,3	0,3	600 мг	1800 мг
Интерферон альфа	0,5	0,5	1 000 000 МЕ	5 000 000 МЕ
Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2	0,5	–	9000 МЕ	9000 МЕ
Меглюмина акридонacetат	0,5	1	300 мг	3000 мг
Тилорон	0,5	1	125 мг	1250 мг
Антитела к гамма-интерферону человека аффинно очищенные	0,5	1	5 таблеток	50 таблеток
Парацетамол	0,5	0,5	1000 мг	3000 мг
Ксилометазолин (капли)	0,9	0,9	12	72

\* Расчет средних доз лекарственных средств произведен на кг/вес в случае, когда вес ребенка 40 кг и более. В случаях, когда препарат преимущественно назначается детям в возрасте, когда их вес меньше 40 кг, расчет производить на 20 кг.

Общие рекомендации по лечению больных инфекционным мононуклеозом в период беременности и лактации включают:

- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (свечи «Виферон») – по 1 свече 2 раза в день ректально в течение 5 дней с 28 по 34 неделю гестации;
- пиридоксальфосфат по 0,02 г 3 раза в день;
- кокарбоксилаза 100 мг в/в на р-ре глюкозы 40 % 20,0;
- рибофлавин по 1 табл. 3 раза в день;
- рибоксин по 0,2 г 3 раза в день;
- липоевая кислота по 0,0025 г 3 раза в день;
- фолиевая кислота по 1 табл. 3 раза в день;
- калия оротат по 1 табл. 3 раза в день;
- кальция пантотенат по 0,2 г 3 раза в день;
- витамин Е внутрь по 100 мг в день;
- троксевазин по 1 капсуле 2 раза в день.

При легком течении EBV-мононуклеоза лечение больных ограничивается поддерживающей терапией, включающей адекватную гидратацию, полоскание ротоглотки раствором антисептиков (с добавлением 2%-го раствора лидокаина (ксилокаина) при выраженном дискомфорте в глотке), нестероидные противовоспалительные препараты, такие как парацетамол («Ацетаминофен», «Тайленол»). Антибактериальные препараты назначают по строгим показаниям [48, 104].

До настоящего времени сохраняется эмпирический подход к назначению глюкокортикостероидов больным с EBV-инфекцией. Глюкокортикостероиды (преднизолон, преднизон («Делтазон», «Метикортен», «Оразон», «Ликвид Пред»), «Солу-Кортеф» (гидрокортизон), дексаметазон) рекомендуются больным с тяжелым течением EBV-мононуклеоза, с обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими осложнениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) [104, 152].

Наиболее дискуссионным остается вопрос назначения ациклических нуклеозидных аналогов (АНА) – ацикловир, валацикловир («Валтрекс») и другие – больным с EBV-мононуклеозом. Следует помнить, что эффективное действие этих препаратов возможно только в остром периоде заболевания или при реактивации инфекции, когда происходит активная репликация вирусных частиц. Именно в этих случаях происходит синтез вирусных ферментов, активирующих лекарственные, которые, в свою очередь, подавляют синтез вирусной ДНК. При латентном течении инфекции этого не происходит и применение указанных препаратов неэффективно [58, 59, 143].

## ЦИТОМЕГАЛОВИРУС (ЦМВ)

### *Cytomegalovirus (CMV)*

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – заболевание, вызванное *Cytomegalovirus*. Характеризуется полиорганным поражением и, соответственно, полиморфной клинической симптоматикой, а также специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток (ЦМК) на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов [29].

Возбудитель ЦМВИ – *Cytomegalovirus hominis* семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesvirinae*, рода *Cytomegalovirus*. Вирус имеет крупный ДНК-геном (диаметр нуклеокапсида – 100–120 нм), медленную репликацию, сравнительно низкую вирулентность на фоне существенного подавления клеточного иммунитета. Реплицируется без повреждения клетки, проявляет малую цитопатогенность в культуре ткани [25].

Вирус термолабилен, инактивируется при температуре 56 °С, длительно сохраняется при комнатной температуре, его оптимальный pH – 7,2–8,0. ЦМВ быстро теряет свою вирулентность при замораживании до –20 °С. Обладает относительной нечувствительностью к действию интерферона, резистентен к действию антибиотиков, значительно менее чувствителен по сравнению с ВПГ к противогерпетическим препаратам – ацикловиру и его аналогам [25].

Цитомегаловирус реплицируется в макрофагах и дендритных клетках. Недавно впервые было доказано, что у латентно инфицированных здоровых людей без виремии в альвеолярных макрофагах экспрессируются гены литического цикла вируса и образуются инфекционные вирионы. Это подтверждает репликацию вируса даже при латентном и бессимптомном течении ЦМВИ.

Образовавшиеся новые вирусные частицы инфицируют окружающие тканевые резидентные макрофаги, эпителиальные клетки и миелоидные клетки-предшественники костного мозга, в которых вирус переходит в латентную фазу. Реактивация вируса в миелоидных клетках-предшественниках и моноцитах происходит при их дифференцировке в макрофаги и дендритные клетки.

CMV обладает не только отличным от прочих герпесвирусов жизненным циклом, но и уникальной способностью модулировать ответ иммунной системы на инфицирование, влияя на распределение субпопуляций клеток-киллеров и Т-клеток, а также модулируя функции макрофагов.

В инфицированных ЦМВ моноцитах за счет взаимодействия вируса с поверхностными рецепторами (рецептором эпидермального фактора роста и интегринами) усиливаются процессы миграции в органы и ткани, с последующей дифференцировкой в макрофаги. Это способствует постоянной репликации вируса после первичного заражения (у детей процесс наблюдается до 23 недель с момента инфицирования).

Обычно при дифференцировке в макрофаги моноциты теряют CD14-антиген и toll-подобные рецепторы 4-го и 5-го типов. Однако при дифференцировке инфицированных ЦМВ моноцитов экспрессия CD14, TLR4 и TLR5 продолжается, что повышает провоспалительные свойства таких макрофагов. Помимо этого, в инфицированных вирусом макрофагах усиливается активация транскрипционных факторов IκBα и NF-κB, в результате увеличивается продукция воспалительных цитокинов и хемокинов. Предполагается, что именно усиление провоспалительных свойств макрофагов под действием ЦМВ способствует патологическому развитию воспаления в тканях, особенно при их инфицировании бактериями, и увеличению с возрастом хронических воспалительных процессов [101, 130].

Интересно, что воспалительная реакция сама по себе является важным фактором для реактивации латентного ЦМВ. Например, при активации Т-клеточного звена иммунной системы во время аллогенного ответа или воспалительной реакции продуцируются провоспалительные цитокины, в первую очередь ИФНγ и ФНОα. Оба цитокина играют ключевую роль в индукции дифференцировки моноцитов в макрофаги, что необходимо для прогрессирования инфекции. При этом ЦМВ резистентен к противовирусным эффектам данных цитокинов. Более того, в геноме CMV найден гомолог клеточного IL-10 (по своему действию IL-10 относится к иммуносупрессивным лимфокинам), который подавляет ответ клеток на IFNα и IFNγ, играющий ключевую роль в контроле экспрессии генов IFN и антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA); подавляет пролиферацию лимфоцитов и моноцитов и продукцию ими провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1, IL-6) [46].

ЦМВ оказывает значительное влияние на функционирование естественных киллеров (ЕК), которые формируют первую линию защиты от вирусной экспансии, пока не сформировался специфический иммунный ответ. Вирус подавляет распознавание инфицированных клеток естественными киллерами, блокируя поверхностную экспрессию антигенпрезентирующих молекул МНС I класса, что приводит к нарушению процессинга вирусных

антигенов и их презентации CD8+-клеткам. Кроме того, ЦМВ оказывает влияние и на CD4+-лимфоциты, подавляя их активность через деградацию белков МНС II класса [3].

Латентная ЦМВИ значительно влияет на Т-клеточный иммунитет: наблюдается накопление специфичных по отношению к цитомегаловирусу дифференцированных Т-клеток памяти и истощение пула недифференцированных Т-клеток. Причем с возрастом пациента эти признаки усиливаются. Данный феномен называется инфляцией иммунной памяти [121].

Предполагается, что инфляция иммунологической памяти возникает за счет постоянной реактивации цитомегаловируса при дифференцировке гемопоэтических клеток в макрофаги. Реактивация протекает без клинических симптомов, но постоянная антигенная стимуляция приводит к экспансии Т-клеток памяти. Сами клетки характеризуются высокой продукцией провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и TNF $\alpha$  [119, 174].

Наличие большого генома позволяет вирусу изменять строение собственных антигенных детерминант, что делает его «незаметным» и для гуморального звена иммунного ответа. Более того, в инфицированных клетках существенно возрастает экспрессия FcR-молекул (рецептор к Fc-фрагменту Ig), что приводит к элиминации вирусспецифических антител [6].

В совокупности складывается специфическая система взаимодействия ЦМВ с иммунной системой макроорганизма, что способствует практически постоянной продукции вирусных частиц и поддержанию хронической воспалительной реакции.

ЦМВ-инфекция распространена повсеместно, сезонность возникновения инфекции отсутствует. Попав в организм человека, вирус персистирует пожизненно. Наличие в крови специфических антител – серопозитивность – в абсолютном большинстве случаев означает присутствие в организме ЦМВ. Серопозитивность широко варьирует среди популяций: в развитых странах серопозитивность ЦМВ у женщин детородного возраста колеблется от 50 до 85 %, в то время как в развивающихся странах серопозитивность достигает 100 % [70, 80, 129].

Источниками инфицирования могут быть: вирусоноситель; больной острой формой (в случае первичного инфицирования) или в период обострения инфекции. Вирус распространяется многими путями передачи: воздушно-капельным, половым, контактным, пероральным, парентеральным, энтеральным и вертикальным.

Передача вируса может осуществляться через все биологические жидкости и выделения организма (слюна, кровь, моча и др.). CMV не отличается высокой контагиозностью, для его передачи требуется близкий или интимный контакт между людьми с инфицированными секретами. По данным американских и отечественных исследований, CMV выделяется у 3,5–20,0 % практически здоровых женщин из цервикального канала и примерно у 30 % здоровых мужчин из спермы [47, 183, 184].

К заражению ЦМВ могут приводить гемотрансфузии и парентеральные манипуляции. Переливание цельной крови и ее компонентов, содержащих лейкоциты, ведет к передаче вируса с частотой 0,14–10 на 100 доз. Риск инфицирования ЦМВ с каждой гемотрансфузией возрастает на 5–12 % [25, 159].

Входными воротами для инфицирования организма являются слизистые оболочки респираторных и половых путей, дыхательной системы, пищеварительного тракта, где вирус реплицируется и проникает в системный кровоток (фаза вирусемии). Моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам, где он поражает преимущественно эпителиальные клетки. Особый тропизм CMV проявляет к слюнным железам, где медленно размножается без поражения клеток, поэтому передается при поцелуях («болезнь поцелуев»). ЦМВ может также инфицировать нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга.

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, вызванный беременностью, антропогенным воздействием на окружающую среду, ятрогенными вмешательствами, а также ВИЧ-инфекция обуславливают реактивацию ЦМВИ и ее клинические проявления, то есть происходит реактивация инфекции [1, 25].

Латентная ЦМВИ сохраняется пожизненно при отсутствии клинических проявлений заболевания. Однако под влиянием факторов, ослабляющих резистентность организма (онкология, лучевая болезнь, тяжелые ожоговые травмы, трансплантация органов, прием цитостатических, иммунодепрессивных, кортикостероидных препаратов, ВИЧ-инфекция и другие иммунодепрессии), инфекция активизируется и переходит в манифестные (клинически выраженные) формы [68, 77, 93, 126, 157].

Приобретенная инфекция у взрослых и детей не сопровождается поражением ЦНС (как это свойственно врожденной форме) и часто протекает по типу инфекционного мононуклеоза, сопровождается лихорадкой, катаральными

ми явлениями, увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов, а также отеком и болезненностью околоушных слюнных желез. Возможно течение заболевания с изолированным поражением внутренних органов [25].

ЦМВИ классифицируют в зависимости от сроков и механизмов заражения (врожденная и приобретенная инфекция, пренатальная, интранатальная и постнатальная ЦМВИ), степени активности вируса (латентная, персистирующая и реактивированная инфекция), первичного или повторного заражения (острая инфекция, реактивация вируса и реинфекция) [25]:

I. Врожденная ЦМВИ:

- а) бессимптомная форма;
- б) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

II. Приобретенная ЦМВИ:

1. Острая ЦМВИ:

- а) бессимптомная форма;
- б) мононуклеозоподобный синдром;
- в) ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

2. Латентная ЦМВИ.

3. Активная ЦМВИ (реинфекция или реактивация вируса):

- а) бессимптомная форма;
- б) ЦМВ-ассоциированный синдром.

4. ЦМВ-болезнь (манифестная ЦМВИ).

Первичное инфицирование ЦМВ иммунокомпетентных лиц обычно протекает бессимптомно или с не резко выраженным мононуклеозоподобным синдромом. Характерны высокая лихорадка длительностью более двух недель, общее недомогание, выраженная утомляемость, лимфаденопатия. Отмечаются головная боль, миалгии, артралгии, гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Ангина и увеличение заднешейных и затылочных лимфатических узлов наблюдаются редко. Возможно развитие гепатита и пневмонии. Специфические изменения в слюнных железах (сиалоаденит) для взрослых пациентов не свойственны. Выявляется относительный лимфоцитоз, причем более 10 % лимфоцитов – атипичные. Большинство больных выздоравливает полностью, хотя астенический синдром сохраняется длительное время. Продолжительность инкубационного периода приобретенной ЦМВИ колеблется в пределах от 15 до 90 дней, активная стадия первичной инфекции – от 2 до 8 месяцев [25, 74].

Характерный патоморфологический признак ЦМВИ – гигантские клетки, выявляемые в тканях, слюне, мокроте, осадке мочи и цереброспинальной жидкости. Клетки имеют внутриядерные и цитоплазматические включения и содержат размножающийся вирус. Изменения ядра клетки придают ей сходство с свиным глазом. Гигантские клетки локализуются преимущественно в эпителии выводных протоков слюнных желез, в эпителии дистальных отделов нефрона в почках, в эпителии желчных протоков в печени, в эпителии эпендимы желудочков головного мозга [25, 74].

В ответ на воздействие ЦМВ в окружающей интерстициальной ткани возникают лимфогистиоцитарные инфильтраты, имеющие иногда характер узелков. При генерализованной форме чаще наблюдается поражение легких, почек и кишечника, реже – печени и других органов. Наряду с гигантскими клетками и лимфогистиоцитарными инфильтратами в легких обнаруживают картину интерстициальной пневмонии, в почках – интерстициального нефрита, в кишечнике – язвенного энтероколита, в печени – холестатического гепатита [25, 74].

ЦМВ-инфекция считается одной из основных причин болезней и смертей у пациентов с иммунодефицитами, включая реципиентов органов.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых после трансплантации солидных органов» (2014) выделяют три основных эпидемиологических варианта ЦМВИ у больных с трансплантированными органами:

- первичная инфекция, развивающаяся у ЦМВ-серонегативных больных, получивших трансплантат от серопозитивных доноров – D+R– (частота ЦМВ-болезни составляет до 60 %);
- реактивация латентного эндогенного вируса, когда донор серонегативен по ЦМВ, а реципиент серопозитивен – D–R+ (частота ЦМВ-болезни – 10–15 %);
- суперинфекция, когда и донор, и реципиент серопозитивны, а активный ЦМВ имеет донорское происхождение – D+R+ (у 25–30 % больных развивается ЦМВ-болезнь).



Наиболее высок риск развития ЦМВИ и ЦМВ-болезни в первые 6 месяцев после трансплантации, однако возможны эпизоды поздней ЦМВИ – через 6–12 месяцев и даже через несколько лет после операции, особенно после окончания плановой анти-ЦМВ-профилактики, на фоне других тяжелых инфекционных осложнений, при лечении отторжения трансплантата.

ЦМВ не только вызывает тяжелые органические поражения (прямое действие вируса) у иммунокомпрометированных больных, но и обладает рядом «непрямых» эффектов – общих (повышение риска присоединения бактериальных, грибковых и вирусных инфекций; посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания; сердечно-сосудистые осложнения; посттрансплантационный сахарный диабет и т. д.) и трансплантат-специфических (острое отторжение трансплантата; хроническая нефропатия аллотрансплантата и/или потеря ренального трансплантата; ускоренный возврат вирусного гепатита С после трансплантации печени; тромбоз печеночной артерии после трансплантации печени; васкулопатия трансплантата после трансплантации печени; облитерирующий бронхиолит после трансплантации легких) [128].

Следует учитывать, что непрямые эффекты ЦМВ могут реализовываться при длительно сохраняющемся невысоком уровне вирусной нагрузки, который обычно не сопровождается возникновением прямых эффектов.

Клиническая картина у беременных не отличается от клинической картины небеременных женщин. В большинстве случаев (> 90 %) клинические проявления заболевания отсутствуют. Однако у некоторых пациентов возможно появление симптомов, характерных для инфекционного мононуклеоза. Вероятность передачи ЦМВИ плоду при первичном инфицировании составляет 30–35 %, тогда как при латентной инфекции частота случаев передачи значительно снижается, составляя 1,1–1,7 % [27, 38, 149].

В соответствии с «Клиническими рекомендациями (проектом) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ)» наибольший риск для плода представляет первичное заражение матери на ранних сроках беременности. В среднем у 2 % (0,7–4 %) женщин во время беременности происходит первичное инфицирование, при этом приблизительно в 40 % (24–75 %) случаев инфекция передается плоду. При развитии острой ЦМВИ риск передачи от матери к ребенку зависит от срока гестации и составляет около 30 % в первом триместре, 40 % во втором триместре и 70 % в третьем триместре [72, 108, 109, 178].

Реинфекция или реактивация ЦМВ у матери обуславливает заражение плода значительно реже (0,2–2,2 % случаев). В то же время вторичная инфекция (прежде всего реинфекция) также играет существенную роль в заражении ребенка, и значительная часть младенцев с врожденной ЦМВИ рождается матерями, имеющими к моменту беременности антитела класса IgG к ЦМВ (табл. 11) [27].

**Таблица 11. Риск инфицирования плода при различных вариантах течения ЦМВИ в период беременности («Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции», РАСПМ)**

Вариант течения ЦМВИ	Наличие вирусемии	Антигены ЦМВ	Анти-ЦМВ-антитела	Риск инфицирования плода
Латентная	Нет	Не обнаруживаются	IgG	Крайне низкий
Персистирующая	Нет	Обнаруживаются	IgG	Менее 2 %
Реактивированная	Есть	Обнаруживаются	Нарастают IgG, возможно появление IgM	Менее 8 %
Первичная	Есть	Обнаруживаются	IgM, постепенное нарастание низкоавидных IgG в «парных сыворотках»	30–50 %

Врожденная цитомегаловирусная инфекция – инфекционное заболевание, развивающееся в результате антенатального трансплацентарного заражения плода вирусом: первоначально происходит инфицирование плацентарной ткани и затем заражение плода; в последующем плод также инфицируется, заглатывая инфицированные околоплодные воды [22].

Врожденная цитомегаловирусная инфекция, в отличие от приобретенной, нередко ведет к серьезным отдаленным последствиям, таким как нейросенсорная тугоухость в сочетании с расстройствами равновесия (наиболее часто), интеллектуальная недостаточность, поведенческие расстройства, детский церебральный пара-

лич, эпилепсия, нарушение зрения, микроцефалия. Наиболее частыми клиническими признаками являются: гепатоспленомегалия (60 %); микроцефалия (53 %); желтуха (67 %); петехии (76 %); по крайней мере одна неврологическая аномалия (68 %) [15, 22, 103].

Почти у 50 % новорожденных при наличии клинической симптоматики и у 10 % бессимптомных новорожденных развивается потеря слуха, что определяет ведущую роль врожденной ЦМВ-инфекции в негенетическом снижении слуха у детей. Поэтому важно, чтобы все младенцы с врожденной ЦМВ-инфекцией, независимо от клинических проявлений при рождении, проходили регулярное обследование в течение первых лет жизни на предмет раннего выявления признаков ЦМВИ [97, 135].

Врожденную цитомегаловирусную инфекцию необходимо отличать от приобретенной формы у новорожденных и младенцев, которая возникает в результате интранатального или постнатального заражения ребенка и манифестирует после 3-й недели жизни. Вариант интранатальной ЦМВИ развивается в результате заражения ребенка инфицированным шейечно-влагалищным секретом при естественных родах. После рождения заражение цитомегаловирусом наиболее часто происходит через грудное молоко, но также оно возможно в результате трансфузии препаратов донорской крови и контакта с инфицированными биологическими жидкостями [74].

Инфицирование детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев приводит к формированию бессимптомного вирусоносительства или субклинической, инаппарантной форме хронической ЦМВИ. Генерализованные формы приобретенной цитомегалии встречаются редко, обычно возникают на фоне заболеваний, которым сопутствует иммунодепрессия и характеризуются тяжелым течением [25, 29].

### Лабораторная диагностика ЦМВИ

В соответствии с клиническими рекомендациями «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией)» (2014):

- лабораторное обследование беременной при подозрении на острую ЦМВИ или активную ЦМВИ вследствие реактивации (реинфекции) вируса проводится с целью установления факта заражения вирусом, определения степени риска инфицирования плода или установления факта его заражения;
- лабораторное обследование взрослого больного при подозрении на активную ЦМВИ или ЦМВ-болезнь заключается не в установлении факта присутствия вируса в организме, а в доказательстве наличия активной репликации ЦМВ и его этиологической роли в имеющейся органной патологии;
- лабораторное обследование пациентов с подозрением на манифестную ЦМВ-инфекцию включает исследования, направленные на подтверждение этиологической причины болезни, установление клинической формы ЦМВИ и определение степени активности вируса.

Лабораторные методы исследования включают обязательные для диагностики ЦМВИ и рекомендованные при необходимости (табл. 12).

**Таблица 12. Лабораторные маркеры ЦМВИ**

Лабораторные исследования при ЦМВИ и дифференциальной диагностике	Необходимость исследования
Серологические маркеры ЦМВИ – выявление антител классов IgG и IgM в сыворотке крови, а также определение индекса avidности антител IgG (ИФА, ИБ, ИГ)	обязательно
Выявление антигенов ЦМВ в биологическом материале (РИФ, иммуноцитохимический метод, NASBA)	при необходимости
Молекулярно-биологические маркеры ЦМВИ – выявление ДНК ЦМВ в крови, БАЛЖ, СМЖ, плевральной жидкости, моче, слюне, амниотической жидкости, пуповинной крови; определение концентрации ДНК ЦМВ в крови, СМЖ, амниотической жидкости	обязательно
Выявление цитомегалоклеток (ЦМК) в биопсийных и аутопсийных препаратах (гистологический метод)	при необходимости
<b>Лабораторные маркеры других инфекций</b> (маркеры вирусных гепатитов, обследование на герпетические и оппортунистические инфекции (пневмоцистоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.), тестирование на ВИЧ-инфекцию)	при необходимости
<b>Общие лабораторные исследования</b>	
Общий клинический анализ крови	
Общий клинический анализ мочи	

Согласно «Проекту клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции» (РАСПМ) диагностика врожденной ЦМВИ включает мероприятия по выявлению маркеров инфекции в антенатальном периоде и диагностику у детей первого года жизни.

Антенатальная диагностика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении первичной ЦМВИ у беременной, реактивации латентной или факта суперинфекции новым штаммом ЦМВ.

Стандартом обследования беременной является определение специфических антител классов IgM и IgG, авидности IgG в сыворотке крови методами ИФА или ХЛИА, выполняемых первично при постановке диагноза «беременность».

Первичная ЦМВИ у беременной диагностируется на основании обнаружения сероконверсии (появление и нарастание специфических IgG) методами ИФА или ХЛИА при исследовании в динамике или обнаружении специфических IgM в 2 пробах (у беременной IgM сохраняются до 5 недель) и/или в сочетании с низкоавидными (менее 30 %) IgG [74].

Реактивация латентной ЦМВИ или суперинфекция новым штаммом ЦМВ диагностируется в случае выявления 4-кратного нарастания величины специфических IgG с авидностью более 60 %, независимо от наличия/отсутствия специфических IgM методами ИФА/ХЛИА при исследованиях в динамике с интервалом в 4–6 недель, выполненных в одной и той же лаборатории.

При наличии лабораторных и клинико-инструментальных признаков первичной (обострения латентной, суперинфекции) ЦМВИ рекомендуется исследование амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе (выполняется не ранее 7 недель от предполагаемого времени начала заболевания/обострения/суперинфекции и не ранее 21-й недели гестации) методом ПЦР или вирусологическим методом (культивирование ЦМВ).

Приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н при диагностике ЦМВИ на амбулаторном этапе рекомендовано исследование крови и мочи методом ПЦР, проведение серологических реакций для диагностики антител к цитомегаловирусу (IgG, IgM), определение индекса авидности IgG.

Клиническими показаниями для проведения лабораторной диагностики ЦМВИ в антенатальном периоде являются («Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции», РАСПМ):

- возраст беременной младше 20 лет;
- беременные, перенесшие (особенно в первой половине беременности) ОРЗ-подобное заболевание с незначительными катаральными проявлениями, в сочетании с лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом;
- беременные, у которых в периферической крови выявлены атипичные мононуклеары;
- беременные, работающие в организованных детских коллективах (детский сад, школа), а также беременные, чьи дети посещают эти коллективы.

Показания к обследованию, определяющиеся результатами инструментальных исследований (ультразвуковые признаки ЦМВИ плода), включают:

- задержка внутриутробного развития плода;
- церебральная венрикуломегалия;
- микроцефалия;
- внутричерепные кальцификаты;
- асцит, гидроторакс;
- «неиммунная водянка» плода;
- мало- или многоводие;
- гиперэхогенность кишечника плода;
- кальцификаты в печени;
- утолщение и кальцификаты в плаценте.

Показаниями к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения или верификации врожденной ЦМВИ у детей первого года жизни являются («Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции», РАСПМ):

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;

- документированная первичная ЦМВИ, реактивация латентной, суперинфекция новым штаммом ЦМВ у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ЦМВ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ЦМВ в последе ИГХ- или ИЦХ-методом, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки внутриутробной инфекции, выявленные антенатально.

Риск заражения ЦМВ и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ у ребенка связан с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ  $< 10^3$  копий/мл в 83 % случаях ребенок останется неинфицированным, при количестве ДНК ЦМВ  $10^3$  копий/мл и более в 100 % случаях ребенок заражен. Уровень ДНК ЦМВ  $< 10^5$  копий/мл с вероятностью 92 % свидетельствует об отсутствии манифестации инфекции у плода и новорожденного. Концентрация ДНК ЦМВ в амниотической жидкости  $10^5$  копий/мл и более означает развитие у ребенка клинически выраженной ЦМВ-болезни. Кордоцентез и исследование пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ и специфических IgM-антител проводят с 20-й недели беременности. Чувствительность выявления IgM-антител значительно уступает чувствительности выявлению ДНК ЦМВ [25, 75, 76].

Необходимый минимум первичных исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ЦМВИ у новорожденных включает:

- исследование сыворотки крови (слюны, мочи, ликвора) новорожденного (и матери, субстрат – сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG к ЦМВ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG – в МЕ/мл, для IgM – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки);
- ПЦР (кровь, моча, слюна, ликвор) – качественный и количественный анализ с определением числа копий вируса;
- быстрый культуральный метод – БКМ [28].

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Специальные требования предъявляются к диагностике ЦМВИ в трансплантологии (клинические рекомендации «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых после трансплантации солидных органов», 2014):

- до трансплантации для оценки риска заболевания реципиента в посттрансплантационном периоде должно выполняться определение антител к ЦМВ IgG у донора и реципиента. Если претрансплантационное обследование реципиента дало отрицательный результат, необходимо его повторить во время трансплантации. У взрослых пациентов с сомнительными результатами серологического обследования результат донора должен считаться положительным, а результат потенциального реципиента должен тщательно интерпретироваться для выделения группы больных с наиболее высоким риском ЦМВИ;
- количественная ПЦР является предпочтительным методом диагностики ЦМВИ после трансплантации органов, принятия решения о проведении превентивной терапии и мониторинга ответа на лечение в связи с возможностью стандартизировать этот метод исследования;
- для проведения ПЦР может быть использована плазма и цельная кровь пациента, но при этом необходимо учитывать различия вирусной нагрузки и вирусной кинетики. При проведении мониторинга у одного пациента не должен меняться тип биологической пробы (исследуется только кровь или только плазма);
- коммерческие и разработанные лабораториями тесты ПЦР должны соответствовать требованиям стандартов ВОЗ, результаты должны выражаться в МЕ/мл;
- в настоящее время невозможно установить универсальный для всех лабораторий уровень ЦМВ-нагрузки (триггерная точка), при котором необходимо начинать терапию. В то же время знание триггерной точки крайне необходимо для осуществления протокола превентивной терапии. Лаборатории сами должны устанавливать совместно с клиницистами собственные точки отсечения (cut-off) и отслеживать клинические результаты с целью выбора триггерной точки начала терапии;
- вирусологическое культуральное исследование крови или мочи играет очень ограниченную роль в диагностике ЦМВ-болезни. Гистологическое или иммуногистохимическое исследование – предпочтительный метод диагностики тканево-инвазивной ЦМВ-болезни. Исследование образцов тканей в целом

культуральными методами и ПЦР не имеет большого значения в диагностике тканеинвазивной болезни, но может быть полезным при поражении желудочно-кишечного тракта с отрицательным результатом ПЦР исследования крови. Положительная культура бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) не всегда коррелирует с заболеванием.

**ВАЖНО!** Данные рекомендации по диагностике ЦМВИ приведены в строгом соответствии с международными рекомендациями International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, 2013 (актуализированы в 2018 г.: The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation). В документе, в том числе, указывается, что определение вирусной нагрузки в динамике более значимо с точки зрения прогнозирования развития заболевания, нежели определение абсолютных значений. Это принципиально, когда речь идет о низкой вирусной нагрузке, которая, тем не менее, может быть клинически значимой для определенных групп пациентов. Поэтому установление единых требований к пределу количественного определения ДНК CMV может быть некорректным [122, 123].

Например, на сегодняшний день наиболее часто упоминаются два нижних предела обнаружения: 1000 МЕ/мл (материал для исследования: цельная кровь или плазма крови) и 10 МЕ/мл. В первом случае показатель мало применим для пациентов с низкой, но клинически значимой вирусной нагрузкой, тогда как во втором случае есть высокая вероятность обнаружения латентного вируса, что ставит под сомнение клиническую значимость полученных результатов (высокий риск гипердиагностики).

Особо отмечается, что наборы реагентов для количественного определения ДНК CMV должны быть откалиброваны согласно Международному стандарту ВОЗ WHO International Standard 1st WHO International Standard for Human Cytomegalovirus for Nucleic Acid Amplification Techniques NIBSC code: 09/162 Instructions for use (Version 6.0, Dated 09/10/2014) (аналогичные требования предъявляются и к наборам реагентов для количественного определения ДНК EBV: WHO International Standard 1st WHO International Standard for Epstein-Barr Virus for Nucleic Acid Amplification Techniques NIBSC code: 09/260 Instructions for use (Version 4.0, Dated 09/10/2014).

Что касается качественного ПЦР-анализа, то в зарубежных и российских клинических рекомендациях отмечается его значимость для подтверждения CMV-природы патологического состояния. Важно, что при первичном инфицировании в стадии «серологического окна» до начала синтеза антител выявление ДНК ЦМВ в крови является единственным маркером активной репликации вируса. Частота выявления ДНК ЦМВ составляет 80–100 % в первый месяц развития острой ЦМВИ, но существенно снижается через 30 дней с момента ее выявления [25].

### **Лечение ЦМВИ**

Лечение больных ЦМВИ включает назначение этиотропных препаратов, применение симптоматических средств и посиндромную терапию при развитии осложнений. Выбор метода лечения цитомегаловирусной болезни проводится дифференцированно в зависимости от клинической картины, степени проявлений симптомов, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, беременности, возраста больного и лабораторных маркеров активности ЦМВИ.

Лекарственными средствами с доказанной антицитомегаловирусной активностью и разрешенными к применению в РФ являются ганцикловир, валганцикловир. Препараты подавляют репликативную активность ЦМВ и являются токсичными [22, 120].

Применение специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения в качестве монотерапии у больных, страдающих манифестной, угрожающей жизни или наступлением тяжелых последствий ЦМВИ, не показано.

Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) мало эффективны при ЦМВИ, их применение для лечения ЦМВ-болезни нецелесообразно.



Применение препаратов интерферонового ряда и иммунокорректоров как при активной ЦМВИ, так и при манифестной форме заболевания нецелесообразно.

- *Стандарт лечения взрослых больных манифестной ЦМВИ* [25]

- Лечебный курс – 21 день и более до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови: ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в сутки или валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки (ЦМВ-ретинит).
- Поддерживающая терапия – не менее 1 месяца с целью профилактики рецидива болезни при наличии иммуносупрессии: валганцикловир 900 мг в сутки.

При рецидиве заболевания проводится повторный лечебный курс.

- *Превентивная терапия при острой или активной ЦМВИ во время беременности (с целью профилактики вертикального заражения плода)* [25]

Выбор метода лечения острой или реактивированной ЦМВИ во время беременности с целью профилактики врожденной ЦМВИ зависит от степени риска инфицирования плода и сроков возможного инфицирования. При выборе лекарственного препарата необходимо учитывать категорию риска для плода.

- При наличии активной ЦМВИ у беременных: специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин 1 мл/кг в сутки внутривенно: 3 введения с интервалом в 2 недели.
- В случае высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови беременной, высокой концентрации ДНК ЦМВ в амниотической жидкости, при отсутствии элиминации вируса из крови после проведенного курса специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина для внутривенного введения: валганцикловир в дозе 900 мг в сутки в течение 14 дней *в третьем триместре беременности*.

**ВАЖНО!** Терапия назначается после заключения врачебной комиссии и получения письменного информированного согласия со стороны беременной женщины.

- *Терапия врожденной ЦМВИ* [«Клинические рекомендации (проект) по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции», РАСПМ]

- Комплексная терапия при манифестной форме: валганцикловир внутрь 16 мг/кг 2 раза в сутки; продолжительность терапии до 6 месяцев или (при невозможности назначения препарата внутрь) ганцикловир: 5–7,5 мг / кг массы тела в сутки путем двукратных внутривенных инфузий в течение 14–21 дня (до исчезновения клинических симптомов). «НеоЦитотект»: (1 мл/кг капельно каждые 48 часов: всего 10 введений).

Дополнительно могут быть использованы:

«Пентаглобин» (с целью профилактики тяжелых бактериальных инфекций на фоне ЦМВИ);

«Виферон» (противовирусный и иммуномодулирующий эффект):

> 34 недель по 150 000 МЕ 2 раза в сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2–5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток;

< 34 недель по 150 000 МЕ 3 раза в сутки курсом 5 суток. Рекомендованы 2–5 курсов терапии с интервалом между курсами в 5 суток.

- Монотерапия при субклинической форме: «НеоЦитотект» (1 мл/кг капельно каждые 48 часов), всего 6 введений. Критерий эффективности – отрицательные результаты ПЦР через месяц после окончания лечения.

- *Профилактика и предупредительная терапия ЦМВИ после трансплантации органов* [Клинические рекомендации «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых после трансплантации солидных органов», 2014]

- Первичная профилактика ЦМВИ после трансплантации органов: валганцикловир внутрь в дозе 900 мг 1 раз в сутки или ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг 1 раз в сутки. Основное нежелательное явление – лейкопения.

**ВАЖНО!** Дозы ганцикловира и валганцикловира требуют обязательной коррекции в соответствии с СКФ (скорость клубочковой фильтрации) конкретного пациента.

Оптимальная продолжительность профилактического приема валганцикловира у больных с пересаженной почкой составляет не менее 6 месяцев. При пересадке торакальных органов (легкие, комплекс «сердце-легкие») профилактика проводится обычно более длительно, чем при трансплантации почки, поджелудочной железы, печени, т. к. у 50 % пациентов после D+/R–трансплантации легких после 6-месячного приема валганцикловира развивается поздняя ЦМВИ.

■ Вторичная профилактика ЦМВИ необходима при лечении острого отторжения, особенно в случае использования антилимфоцитарных препаратов: валганциклоvir в дозе 900 мг в сутки при СКФ  $\geq$  60 мл/мин или ганциклоvir внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки. Продолжительность профилактики: 4–12 недель.

- *Лечение ЦМВИ у реципиентов солидных органов* определено клиническими рекомендациями «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых после трансплантации солидных органов», 2014 (табл. 13).

**Таблица 13. Лечение ЦМВИ у реципиентов солидных органов**

Показания	Препараты*	Рекомендации
Бессимптомная ЦМВИ/виремия**	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Валганциклоvir – внутрь 900 мг 2 раза в сутки.</li> <li>■ Альтернативно: ганциклоvir – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Следует снизить уровень иммуносупрессии.</li> <li>■ Мониторинг вирусной нагрузки или антигенемии 1 раз в неделю.</li> <li>■ Продолжительность лечения индивидуальна. Предпочтительно – в течение 2 недель после окончания периода виремии.</li> </ul>
Цитомегаловирусный синдром	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Валганциклоvir – внутрь 900 мг 2 раза в день или ганциклоvir – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> <li>■ Если лечение начать с внутривенного введения ганцикловира, то при клиническом и вирусологическом улучшении можно перейти на прием валганцикловира.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Следует снизить уровень иммуносупрессии.</li> <li>■ Продолжительность лечения индивидуальна. Предпочтительно – в течение 2 недель после окончания периода виремии и клинической регрессии.</li> </ul>
ЦМВ-болезнь	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ганциклоvir – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> <li>■ Валганциклоvir – внутрь 900 мг 2 раза в сутки (препараты не следует применять внутрь, если есть нарушения всасывания или выраженные нарушения соматического статуса).</li> <li>■ Можно начать лечение с внутривенного введения ганцикловира и, при клиническом и вирусологическом улучшении, перейти на прием валганцикловира.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Следует снизить уровень иммуносупрессии.</li> <li>■ Продолжительность лечения индивидуальна. Лечение следует проводить в течение 2 недель после клинического и вирусологического излечения.</li> <li>■ В некоторых случаях ЦМВ-болезнь может поражать разные ткани и органы (например, тонкую кишку), и тестирование крови на ЦМВ может не соответствовать степени тяжести заболевания.</li> </ul>
Цитомегаловирусная пневмония	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ганциклоvir – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Уменьшить уровень иммуносупрессии.</li> <li>■ Валганциклоvir не является предпочтительным в качестве препарата первой линии в связи с потенциально серьезными осложнениями и летальным исходом от ЦМВ-пневмонии.</li> <li>■ Возможен переход от внутривенного введения ганцикловира к пероральному приему валганцикловира (900 мг 2 раза в сутки) при клинической стабилизации.</li> <li>■ В некоторых случаях добавляют антитела к ЦМВ, особенно при тяжелом состоянии пациента.</li> </ul>
Желудочно-кишечные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ганциклоvir – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> <li>■ Альтернативно: валганциклоvir – внутрь 900 мг 2 раза в сутки на протяжении 2 недель.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Уменьшить уровень иммуносупрессии.</li> <li>■ Валганциклоvir не является предпочтительным в качестве препарата первой линии при тяжелых заболеваниях ЖКТ из-за нарушений всасывания.</li> <li>■ Возможен переход от внутривенного введения ганцикловира к пероральному приему валганцикловира (900 мг 2 раза в день) при клинической стабилизации.</li> </ul>

Показания	Препараты*	Рекомендации
		<ul style="list-style-type: none"> <li>В некоторых случаях заболевания ЖКТ могут относиться к разным категориям, и тестирование на ЦМВ в крови может не соответствовать степени тяжести заболевания.</li> </ul>
Цитомегаловирусный ретинит	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловир – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов или валганцикловир – внутрь 900 мг 2 раза в сутки.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить уровень иммуносупрессии.</li> <li>Продолжительность лечения определяется после повторного осмотра офтальмологом.</li> </ul>
Поражения ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловир – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить уровень иммуносупрессии.</li> <li>Внутривенное введение ганцикловира приоритетно по сравнению с приемом валганцикловира в качестве препарата первой линии.</li> </ul>
Тяжелые заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ганцикловир – внутривенно 5 мг/кг каждые 12 часов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить уровень иммуносупрессии.</li> <li>В некоторых случаях терапию можно дополнить назначением антител к ЦМВ.</li> <li>Валганцикловир не был изучен для лечения тяжелых заболеваний, обусловленных ЦМВ.</li> <li>Возможен переход от внутривенного введения ганцикловира к пероральному приему валганцикловира (900 мг 2 раза в сутки) при клинической стабилизации.</li> </ul>
Ганцикловир-резистентные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить уровень иммуносупрессии и вводить ганцикловир внутривенно 7,5–10 мг/кг каждые 12 часов (для низкого уровня сопротивления UL97).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для определения тактики терапии проводится тест на генетическую мутацию UL97 и UL54.</li> <li>Терапию можно дополнить назначением антител к ЦМВ.</li> </ul>

\* Заявленные дозы предназначены для пациентов с нормальной функцией почек. При снижении СКФ необходимо уменьшать дозы препаратов.

\*\* ЦМВИ, обнаруженная в крови методом ПЦР или выявлением антигенов, но без видимых клинических проявлений.

## ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-ГО ТИПА

### *Human herpesvirus 6 (HHV-6)*

Вирус герпеса человека 6-го типа может быть причиной рассеянного склероза, энцефалита, инфекционного мононуклеоза, «внезапной экзантемы», синдрома хронической усталости, а при длительной персистенции вирус манифестирует в виде лимфопролиферативных заболеваний.

HHV-6 – ДНК-содержащий вирус подсемейства *Betaherpesvirinae* рода *Roseolovirus*. Диаметр вириона равен 160–200 нм, тип симметрии икосаэдрический, содержит 162 капсомера, имеет суперкапсидную липидо-содержащую оболочку [18].

HHV-6 неустойчив к воздействию физических и химических факторов, разрушается органическими растворителями, а также при температуре 50–52 °С через 30 минут, при 100 °С – мгновенно. Вирусы инактивируются под действием ультразвука, УФО, повторного замораживания и оттаивания, низкой pH; устойчивы к действию низких температур: при хранении в условиях –24 °С сохраняются 1–2 года; в лиофилизированном состоянии не теряют активности в течение 10 лет и более [7].

HHV-6 подразделяется на два подтипа: HHV-6A и HHV-6B. Оба варианта на 88 % идентичны на уровне нуклеотидной последовательности, однако различаются между собой по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, реакциям с моноклональными антителами, сероэпидемиологии и причастности к различным заболеваниям [142].

В 2012 г. Международный комитет по вирусной таксономии классифицировал HHV-6A и HHV-6B как различные вирусы (*Human herpes virus 6A* и *Human herpes virus 6B*). Практически во всех исследованиях отмечается, что HHV-6B является преобладающим штаммом, выделяемым как от обычных людей, так и от лиц с ослабленным иммунитетом. Предположительно, штаммы HHV-6A являются нейровирулентными, тогда как

HHV-6B является основным этиологическим фактором внезапной экзантемы и чаще выделяется у пациентов с лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями [60].

Оба вируса тропны к нервной ткани, в то же время HHV-6B утяжеляет течение нейроинфекций, вызванных HHV-6A. ДНК HHV-6A встречается чаще, чем HHV-6B, у пациентов с нейровоспалительными заболеваниями, такими как рассеянный склероз и тромбозэнцефалит. HHV-6A был выявлен в 72 % детских глиальных опухолей [107, 131].

Американская ассоциация по исследованию рака в 2010 г. опубликовала сведения о том, что ВГЧ 6-го типа запускает этот процесс с помощью DR7 онкопротеина. С высокой частотой ДНК HHV 6-го типа обнаруживалась в биоптатах из глиом, а также выявлялись высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли  $\alpha$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) в экссудате кистозных образований глиом. Японские ученые утверждают, что данные этих исследований убедительно свидетельствуют об участии инфекции HHV 6-го типа в патогенезе глиомы [53].

При этом у HHV-6B и HHV-6A имеются различия в тропизме к человеческим глиальным клеткам, что позволяет полагать о возможности последних вызывать различные формы заболевания. HHV-6A, который чаще вызывает рассеянный склероз, обуславливает инфицирование астроцитов с цитопатическим эффектом и формированием высокой нагрузки вирусной ДНК, в то время как HHV-6B не вызывает морфологических изменений при поражении астроцитов. Meeuwse и соавторы определили, что воздействие HHV-6B на астроциты приводит к изменению реакции инфицированных клеток на провоспалительные цитокины и другие иммуномодулирующие факторы в период воспаления, что может приводить к эпилептогенезу. Эти результаты дают возможность предположить, что HHV-6B способен сохраняться на низком уровне активности в течение многих лет, что обуславливает дисрегуляцию деятельности астроцитов и усиление глутаматергической эксайтотоксичности, в то время как HHV-6A больше связан с прямой деструкцией ключевых компонентов нервной системы [53].

ПЦР-анализ при первичной инфекции с фебрильными судорогами в острый период болезни позволяет обнаруживать вирусную ДНК в спинномозговой жидкости, мозговой ткани, ткани легких, что свидетельствует об огромной органотропности вируса [4].

Первичная и основная репликация HHV-6B происходит в слюнных железах, что обуславливает основной путь передачи вируса – воздушно-капельный.

Проникновение вируса в клетку макроорганизма происходит после связывания с рецепторами клеточной поверхности. Слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной приводит к последующей деградациии капсида в цитоплазме и высвобождению вирусной ДНК. ДНК HHV-6 проникает в ядро, где происходит экспрессия ранних и поздних генов структурных белков, необходимых для сборки новых вирионов. После образования дочерней клетки вирус покидает клетку хозяина путем экзоцитоза. Таким образом, полный жизненный цикл вируса занимает 4–5 дней [100, 105].

При острой форме инфекции геном вируса существует в трех формах: кольцевой (в составе вириона), в виде эписомы (в ядре) и конкатемеров (линейных форм ДНК), образующихся в процессе репликации возбудителя. В отличие от других герпесвирусов человека, HHV-6A и -6B способны к интеграции вирусного генома в хромосомы человека.

В 1993 г. Curre и соавторы продемонстрировали присутствие полноразмерного интегрального генома HHV-6 или его части в ДНК изолированных мононуклеаров периферической крови. Данное состояние было обозначено как хромосомная интеграция HHV-6 (ХИ-HHV-6). Ковалентная связь между вирусной и клеточной ДНК возникает в субтеломерных областях хромосом, вероятно, по механизму гомологичной рекомбинации [36, 37].

В настоящее время установлено, что около 1 % населения имеет хромосомно-интегрированный вариант HHV-6-инфекции. При встраивании ДНК вируса в хромосому человека патоген теряет часть генома и, соответственно, способность к дальнейшей репликации, переходя в латентное состояние. Только связывание хромосомы с конкатемером приводит к полноценной репликации вируса. Таким образом, не каждое проникновение HHV-6 в клетку приводит к продуктивной инфекции и формированию инфекционных вирионов. Дифференцировать HHV-6 в активной фазе от ХИ-HHV-6 необходимо для оценки объема терапевтического вмешательства во избежание полипрагмазии [40, 64, 83, 133].

Интеграция – эффективный способ избежать иммунного надзора. Известно, что интегрированный вирус может вытесняться из генома хозяина и возвращаться к литической фазе жизненного цикла, однако данный механизм изучен не до конца [87].

В латентной фазе вирус сохраняется в клетках лимфоретикулярной системы, моноцитах/макрофагах, а также в клетках центральной нервной системы. Передача HHV-6 также возможна половым путем, интра- и постнатально. Возможно заражение при гемотрансфузиях, трансплантации органов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом. HHV-6A и HHV-6B обнаруживаются в стекловидном теле и могут участвовать в развитии воспалительных заболеваний глаз. Установлено, что грудное молоко не может быть фактором передачи [60, 142, 172].

Главной особенностью HHV-6 является его способность к присутствию в каждой зародышевой клетке организма. HHV-6 – единственный вирус герпеса человека, геном которого встраивается в клетки зародышевой линии. За счет внедрения в гаметы ХИ-HHV-6 может передаваться по наследству с 50%-й вероятностью в соответствии с законами Менделя. В настоящее время установлено, что в 86 % случаев вертикального заражения вирус передается в форме ХИ-HHV-6 и значительно реже – трансплацентарно (вне интеграции в геном макроорганизма) [82, 98].

Системное распространение вируса может происходить гематогенным путем, а также через лимфатические сосуды. Это приводит к активной, abortивной или латентной инфекции в восприимчивых клетках и органах. В большинстве случаев первичная инфекция самоограничивается, развивается специфический иммунный ответ и вирусная нагрузка снижается [60, 94].

Тем не менее HHV-6, как и прочие герпесвирусы, обладает спектром механизмов, позволяющих уклоняться от иммунного ответа. Так, HHV-6 способен стимулировать эффекторы врожденного иммунитета – секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$ ) в мононуклеарах периферической крови – при этом HHV-6A дополнительно стимулирует продукцию ИЛ-15, который активизирует пролиферацию естественных киллеров. Интересно, что усиление выработки провоспалительных цитокинов связано с подавлением вирусом синтеза ИЛ-2, что в последующем приводит к снижению активности Т-лимфоцитов, а усиление продукции противовоспалительного ИЛ-10 (антагониста ИЛ-12) приводит к сдвигу профиля Т-хелперов от Th1- до Th2-лимфоцитам [60].

Установлено, что HHV-6 снижает экспрессию молекул класса HLA I на дендритных клетках. Параллельно инфекция HHV-6 оказывает сильное супрессорное воздействие на рост и дифференциацию предшественников костного мозга, что может повлиять на последующую дифференциацию макрофагов и формирование популяции предшественников тимоцитов.

Более того, HHV-6A-инфекция индуцирует экспрессию толерантной неклассической молекулы класса I HLA-G в первичных мезотелиальных клетках человека, что приводит к нарушению распознавания и уничтожения инфицированных клеток естественными киллерами, а HHV-6B подавляет активирующий лиганд NKG2D в инфицированных клетках [81, 156].

Многие из этих эффектов специфически опосредуются белками HHV-6, которые действуют как аналогии клеточных хемокинов и, предполагается, способствуют росту и распространению вируса в обход иммунной системы макроорганизма. Например, ген U83 кодирует хемотаксический белок, который является агонистом для нескольких рецепторов хемокина человека (CCR); продукт гена U24 индуцирует интернализацию комплекса Т-клеточного рецептора / CD3. В совокупности этот «захват» рецепторов изменяет закономерности активации Т-клеток и снижает силу иммунной реакции на вирусную инфекцию [60, 71].

Специфические антитела класса IgM обычно появляются в течение первых пяти дней. В последующие 1–2 месяца их титр снижается и в дальнейшем не определяется совсем. Специфические IgM могут присутствовать в небольшом количестве при реактивации инфекции. Специфические IgG начинают вырабатываться на второй-третьей недели после инфицирования, причем сначала определяются низкоавидные антитела, а затем высокоавидные IgG. IgG к HHV-6 определяются длительно, при этом уровни антител могут колебаться после перенесенной первичной инфекции, возможно, в результате реактивации латентного вируса. Существенное возрастание уровня антител, по результатам некоторых исследований, наблюдается в случае заражения другими вирусами с похожими ДНК, например, HHV-7 и CMV [36].

Спектр заболеваний, связанных с ВГЧ-6, достаточно широк, что связано со штаммом вируса. С ВГЧ-6 связывают развитие внезапной экзантемы у новорожденных и старших детей, инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, этиологически не связанный с ВЭБ-инфекцией, гистиоцитарный некротический лимфаденит, злокачественную лимфому, периферическую Т-клеточную лейкемию, В-клеточную лимфому. Около половины всех случаев первой в жизни лихорадки у новорожденных связаны с первичным инфицированием ВГЧ-6, чаще ВГЧ-6В. Реинфекция ВГЧ-6 наблюдается у пациентов с нарушенной иммуносупрессией иммунным статусом (после трансплантации, СПИД) [7, 57].



Большинство детей при рождении серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к пяти месяцам жизни. К концу первого года жизни процент серопозитивных младенцев оказывается таким же, как среди детей более старшего возраста и взрослых. Высокая частота выявления антител и ранний возраст инфицирования указывают на присутствие вируса в ближайшем окружении [7].

Инфекционный процесс может протекать в виде острой первичной инфекции у детей раннего возраста, первично-латентной инфекции у детей и взрослых, реактивации латентной инфекции или повторном заражении лиц с ослабленным иммунитетом. Классической клинической картиной инфекции у детей является внезапная экзантема (*exanthema subitum*, шестая болезнь, детская розеола) [18, 175].

Заболевание начинается остро, температура повышается до 38–40 °С, развиваются умеренно выраженные признаки интоксикации, иногда отмечается неяркая гиперемия зева. Обращают на себя внимание вполне удовлетворительное самочувствие ребенка, сохраненный аппетит, хороший ответ на прием жаропонижающих препаратов.

Патогномоничным для этого заболевания является то, что на 3–5-й день болезни температура нормализуется, и в это время (иногда спустя 1–2 дня) появляется розеолезная (реже розеолезно-папулезная или мелкопятнистая) экзантема по всему телу, обычно сильнее выраженная на лице, шее и туловище. Зуда нет. Спустя 1–3 дня сыпь бесследно исчезает без лечения. В развернутом клиническом анализе крови отмечаются изменения, типичные для большинства вирусных инфекций: в первые 1–2 дня отмечается нейтрофильный лейкоцитоз с небольшим сдвигом влево или без него, потом – лейкопения с лимфоцитозом [52].

HHV-6 способен вызывать экзантему и без температуры и интоксикации. Однако отсутствие патогномоничных признаков в этом случае требует лабораторного подтверждения данной инфекции серологически (обнаружение IgM или нарастание в динамике IgG) или выявление ДНК вируса в крови с помощью ПЦР.

HHV-6 является причиной почти трети всех судорожных приступов, регистрируемых у детей в возрасте до 2 лет, что подтверждается тропизмом к линиям нейробластомы, глиобластомы и эмбриональной глии. Это объясняет способность вируса вызывать менингиты, энцефалиты, порой, сочетающиеся с экзантемой [7].

Кроме того, реактивация вируса часто наблюдается у больных СПИДом. Было показано, что HHV-6 увеличивает репликацию ВИЧ путем регуляции некоторых цитокинов и трансактивации длинных терминальных повторов генома ВИЧ, что приводит к увеличению вирусной нагрузки и более агрессивному началу СПИДа [99, 134, 146].

Установлена взаимосвязь развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекции, вызванной HHV-6. Как и другие герпесвирусы после первичного инфицирования, HHV-6 переходит в латентную форму и может реактивироваться при иммунодефицитных состояниях. Так, реактивация HHV-6 наблюдается в первые месяцы после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). При исследовании клеток периферической крови и биоптатов кожи пациентов с РТПХ с помощью методов иммуногистохимии и ПЦР HHV-6 был выявлен более чем у 70 % больных: у 92 % пациентов с тяжелой формой и у 56 % – с легким течением патологического процесса [40, 137].

Доказано, что реактивация HHV-6 также ведет к посттрансплантационным осложнениям при пересадке печени, провоцируя развитие гепатита, энцефалита и собственно отторжение трансплантата. Кроме того, вирус является фактором, способствующим развитию оппортунистических инфекций, включая: CMV- и EBV-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания; инвазивные грибковые инфекции; микобактериальную инфекцию [88, 140, 145].

### **Лабораторная диагностика HHV-6**

Для выявления ДНК HHV-6 используют преимущественно качественный ПЦР-анализ. Определение вирусной нагрузки может быть сопряжено с проблемой ложной диагностики активной инфекции HHV-6A/B, которая связана с XI-HHV-6A/B. Это обусловлено тем, что лица с XI-HHV-6 имеют геном вируса в каждой зародышевой клетке своего тела. Последнее определяет высокий уровень вирусной ДНК в крови и тканях у данных пациентов даже в отсутствие инфекции. Во время активной инфекции количество копий HHV-6A/B на миллилитр крови обычно ниже, чем у субъектов с XI-HHV-6. Так, вирусная нагрузка, связанная с активными инфекциями HHV-6A/B, обычно варьируются от 10<sup>3</sup> до 10<sup>4</sup> HHV-6A/B копий / мл крови, тогда как диагноз XI-ВГЧ-6 вероятен, когда уровень вируса составляет больше 500 000 (> 5,5 Ig) копий/мл цельной крови, или больше 3,5 Ig копий / мл сыворотки, или больше 4 Ig копий / мл ликвора [40, 148].

В целом когда обнаруживается высокая вирусная нагрузка, необходимо провести второй анализ (например, количественную ПЦР копий HHV-6A/B на волосных фолликулах) для подтверждения или исключения ХИ-ННВ-6A/B. Если ХИ-ННВ-6A/B инфекция исключена, пациент должен лечиться противовирусными препаратами. Необоснованное применение противовирусных препаратов может усилить действие побочных эффектов, особенно у пациентов, которые подверглись трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. По этой причине очень важно различать активную инфекцию HHV-6A/B и ХИ-ННВ-6A/B [160].

Еще один способ отличить острую инфекцию HHV-6 от ХИ-ННВ-6 – проведение ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR), которая будет положительна только при активной репликации вируса при острой инфекции, поскольку основной мишенью будет не ДНК, а РНК вируса [82, 169].

Существует анализ для выявления пациентов с хромосомно-интегрированной и наследуемой формами HHV-6 – цифровая капельная ПЦР (Droplet Digital PCR). В анализе используется цифровая технология ПЦР для идентификации интеграции из клеточных образцов путем точного анализа соотношения между HHV-6 и клеточной геномной ДНК [160].

### **Лечение HHV-6 инфекции**

В последнее десятилетие исследования по изучению антивирусного действия некоторых препаратов показали, что HHV-6 малочувствителен к аналогам нуклеозидов. Однако препаратов, которые были бы достаточно эффективны при лечении инфекции, вызванной HHV-6, пока не найдено.

При неосложненном течении первичной HHV-6-инфекции специфическая противовирусная терапия не показана. Ее назначают только в случаях поражения центральной нервной системы, при реактивации инфекции у больных с иммуносупрессией, при этом для разработки методов выбора препаратов, доз и сроков лечения необходимы дальнейшие исследования. С определенным успехом в лечении используют ганцикловир и фоскарнет. Цидофовир предлагается в качестве альтернативного препарата в связи с его выраженной токсичностью [4, 139].

## **ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 8-ГО ТИПА (ВГЧ-8)**

### ***Human herpesvirus 8 (HHV-8)***

HHV-8 (герпесвирус саркомы Капоши (KSHV)) относится к  $\gamma$ -герпесвирусам, роду *Rhadinovirus*. HHV-8 – ДНК-содержащий вирус, обладает тропностью к лимфоидным, эпителиальным и дендритным клеткам, а также к зернистому эпителию простаты [90].

Отмечена высокая степень ассоциации саркомы Капоши и вируса герпеса 8-го типа, то есть наличие вируса в организме является фактором риска развития опухолевого заболевания.

Основные пути распространения HHV-8 – половой (с семенной жидкостью, вагинальным секретом), горизонтальный (со слюной, особенно у детей), гематогенный (при гемотрансфузиях и внутривенных инъекциях инфицированной крови), трансплацентарный (у новорожденных, зараженных инфицированными матерями). Возможно возникновение неопластических процессов у пациентов после трансплантации органов от HHV-8-позитивных доноров [150, 151].

Как и у других герпесвирусов, экспрессия генов зависит от стадии инфекции – латентной или литической. Во время латентной инфекции геном HHV-8 представлен в виде эписомы и экспрессируются продукты 3 вирусных генов: вирусный циклин D, угнетающий апоптоз инфицированных клеток; LANA-1, который способствует распространению и транскрипции вируса в клетках и угнетает транскрипционную активность p53, и vFLIP, который защищает клетки, латентно инфицированные HHV-8, от апоптоза путем блокады Fas-рецептора и уничтожения цитотоксическими Т-лимфоцитами [26].

Продукт гена RTA инициирует литическую фазу жизненного цикла HHV-8. После инициации литической репликации генные продукты производятся в упорядоченной последовательности, типичной для других герпесвирусов человека. Установлено, что до 10 % вирусов HHV-8, выявляемых в очагах СК, находятся в литической фазе, однако HHV-8 в лимфоцитах периферической крови выявляется, как правило, только у больных с выраженной иммуносупрессией (СПИД-ассоциированным и иммуносупрессивным типом заболевания). Ротоглотка является местом наиболее выраженной репликации вируса: в слюне находится большое число копий вируса HHV-8 [26].

Установлено, что HHV-8 продуцирует широкий спектр белковых соединений, обладающих антицитокиновой активностью, способных индуцировать пролиферацию клеток и ингибировать апоптоз. Вирус продуцирует большое количество ИФН-регулирующих факторов (viral IFN-regulatory factors, vIRFs), посредством которых происходит нарушение функций как врожденной иммунной системы, так и приобретенной [42].

Ядерный антиген, продуцируемый вирусом в латентную фазу (the latency-associated nuclear antigen), обеспечивает интеграцию генома HHV-8 в геном клетки-хозяина, а также изменяет функцию опухолевого супрессора белка p53. Активация вирусного G-рецептора (viral G protein-coupled receptor), имеющего высокое сродство с рецептором интерлейкина-8, приводит к гиперпродукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), стимуляции клеточной пролиферации и непосредственно к опухолевой трансформации [42, 154].

Следующий потенциальный онкогенный белок – viral FLICE inhibitory protein. Его основной мишенью служит NF-κB-фактор, белок, ответственный за транскрипцию генов иммунного ответа и клеточного цикла.

Известно, что значительное увеличение экспрессии ИЛ-6 отмечается при различных лимфопролиферативных заболеваниях. Показано, что уровень ИЛ-6 повышается при пролиферации опухолевых клеток и является аутокринным фактором роста при СК. В геноме HHV-8 найден ген, на 25 % гомологичный ИЛ-6. Вероятнее всего, его функция заключается в усилении пролиферативного эффекта. Кроме того, HHV-8 экспрессирует ряд белков (vFLIP, vBcl-2, vIAP), ингибирующих апоптоз, что обеспечивает персистенцию вируса [42, 154].

В настоящее время доказано, что HHV-8 может быть этиологическим фактором возникновения новообразований человека: саркома Капоши, множественная миелома, неходжкинские В-клеточные лимфомы, первично экссудативная лимфома из В-клеток (или лимфома полостей тела), болезнь Кастельмана. Эти неопластические нарушения чаще всего ассоциируются с состояниями иммунодефицита, включая: ВИЧ-инфекцию, ятрогенный иммунодефицит и старение, посттрансплантационные состояния [9, 114].

Начало заболевания СК регистрируется в возрасте 35–39 лет у мужчин и в возрасте 25–39 лет у женщин. Большая частота встречаемости СК наблюдается в странах, расположенных на побережье Средиземного моря, и в странах центральной Африки (эндемическая саркома Капоши). В развитых странах у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека – 1 (ВИЧ-1) (наблюдается у 20 % больных СПИД), частота встречаемости HHV-8 наиболее высока среди мужчин гомо- и бисексуальной ориентации. Кроме того, так называемая ятрогенная форма СК отмечается на фоне приема иммунодепрессантов при трансплантации органов; у пациентов, находящихся на длительной терапии кортикостероидами и при химиотерапии [19, 154].

В литературе выделяют четыре клинических типа заболевания: классический (средиземноморский), эндемический (африканский), эпидемический (СПИД-ассоциированный), иммуносупрессивный или ятрогенный (связанный с трансплантацией органов, возникающий на фоне активного лечения больных цитостатиками и иммунодепрессантами). У ряда больных, помимо типичных проявлений в виде красновато-синюшных пятен, узелков и узлов, развиваются вегетации, грануляции и веррукозные разрастания, редко – буллезные и везикулезные высыпания, располагающиеся на отежных голених и стопах и клинически напоминающие лимфангиому [42].

Гистологическая картина зависит от стадии и давности заболевания. Гистологически для СК характерны два основных признака: незавершенный ангиогенез и пролиферация веретенообразных клеток. Происхождение веретенообразных клеток остается не до конца изученным. Изучение их ультраструктуры продемонстрировало характеристики эндотелиальных клеток и фибробластов. Гистологически выделяют также самостоятельные ангиоматозную и фибробластическую формы СК [26, 42].

Лабораторная диагностика СК в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Саркома Капоши кожи» (2016) включает верификацию диагноза на основании гистологического исследования биоптатов кожи и идентификацию HHV-8 с помощью молекулярно-биологических методов исследования.

Несмотря на большой арсенал антигерпетических препаратов, терапия заболеваний, вызванных HHV-8, представляет значительные трудности. С определенным успехом в лечении были использованы ганцикловир и фоскарнет.

К новым терапевтическим подходам относят валганцикловир как возможный способ подавления репликации ВГЧ-8. Препарат переносится лучше, чем уже известный фоскарнет, однако данные по его клинической эффективности при ВИЧ-ассоциированной СК отсутствуют. Получен хороший ответ на терапию во II фазе клинических испытаний при применении ИЛ-12. Однако препаратов, которые были бы достаточно эффективны в лечении инфекции, вызванной HHV-8, пока не найдено [16].

**Компания «ДНК-Технология» предлагает наборы реагентов для выявления возбудителей герпес-вирусных инфекций методом ПЦР в трех форматах детекции (табл. 14).**

**Таблица 14. Наборы реагентов производства компании «ДНК-Технология» для выявления возбудителей герпесвирусных инфекций**

Наименование возбудителя	Количество пробирок в наборе реагентов соответствующего формата детекции			РУ	Назначение*
	Форез	Flash	Rt		
Набор реагентов для выявления ДНК вируса простого герпеса человека 1-го, 2-го типов (HSV 1, 2) методом полимеразной цепной реакции (ВПГ-ГЕН)	100	100	96	2008/03946	IVD
Набор реагентов для выявления ДНК вируса ветряной оспы ( <i>Varicella-zoster virus</i> ) методом полимеразной цепной реакции	50	50	48	2013/1258	IVD
Набор реагентов для выявления ДНК вируса Эпштейна – Барр (EBV) методом полимеразной цепной реакции	100	100	96	2010/06934	IVD
Набор реагентов для выявления ДНК цитомегаловируса человека (CMV) методом полимеразной цепной реакции (ЦМВ-ГЕН)	100	100	96	2008/03945	IVD
Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6) методом полимеразной цепной реакции	100	100	96	2010/06932	IVD
Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 8-го типа (HHV-8) методом полимеразной цепной реакции	100	100	96	2010/06933	IVD
Комплект реагентов для ПЦР-амплификации ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (HSV1/HSV2/CMV) в режиме реального времени (HSV1/HSV2/CMV «ГерпесКомплекс»)	–	–	96	2011/10429	IVD

**Примечание.**

\* Наборы реагентов IVD имеют регистрационное удостоверение, облагаются НДС 10 %. Предназначены для диагностики *in vitro*.

**Формат наборов:**

Наборы раскупаны в пробирки:

- форез – единичные на 0,5 мл;
- FLASH – единичные (0,5 мл или 0,2 мл; кроме «ВПГ-ГЕН» и «ЦМВ-ГЕН» – только 0,5 мл);
- Rt – единичные на 0,2 мл или стрипованные (по 8 шт. на 0,2 мл).

**Температура хранения:** +2...+8 °С.

**Срок годности:**

- форез – 9 месяцев (кроме наборов реагентов «ВПГ-ГЕН» и «ЦМВ-ГЕН» – 12 месяцев);
- FLASH – 12 месяцев;
- Rt – 12 месяцев (кроме набора реагентов «ГерпесКомплекс» – 6 месяцев).

**Наборы реагентов для выделения ДНК:**

- «ПРОБА-РАПИД»;
- «ПРОБА-НК»;
- «ПРОБА-ГС».

## Материал для исследования:

Набор реагентов для выявления ДНК вируса простого герпеса человека 1-го, 2-го типов (HSV 1, 2) методом полимеразной цепной реакции «ВПГ-ГЕН»	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ лимфоциты периферической крови</li> <li>■ слюна</li> <li>■ моча</li> <li>■ соскобы из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища</li> </ul>
Набор реагентов для выявления ДНК вируса ветряной оспы ( <i>Varicella-zoster virus</i> ) методом полимеразной цепной реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ соскобы из поражений кожи и слизистых</li> </ul>
Набор реагентов для выявления ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV) методом полимеразной цепной реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ слюна</li> <li>■ моча</li> <li>■ соскобы из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища</li> <li>■ мононуклеарная фракция клеток периферической крови</li> </ul>
Набор реагентов для выявления ДНК цитомегаловируса человека (CMV) методом полимеразной цепной реакции «ЦМВ-ГЕН»	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ слюна</li> <li>■ моча</li> <li>■ соскобы из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища</li> <li>■ мононуклеарная фракция клеток периферической крови</li> </ul>
Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (HHV6) методом полимеразной цепной реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ лимфоциты периферической крови</li> <li>■ ликвор</li> <li>■ слюна</li> <li>■ моча</li> </ul>
Набор реагентов для выявления ДНК вируса герпеса человека 8-го типа (HHV8) методом полимеразной цепной реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ лимфоциты периферической крови</li> <li>■ сперма</li> <li>■ секрет предстательной железы</li> <li>■ биоптаты</li> </ul>
Комплект реагентов для ПЦР-амплификации ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (HSV1/HSV2/CMV) в режиме реального времени (HSV1/HSV2/CMV «ГерпесКомплекс»)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ моча</li> <li>■ соскобы эпителиальных клеток (из заднебокового свода влагалища, уретры, цервикального канала)</li> </ul>

**Аналитическая чувствительность** наборов реагентов для выявления возбудителей герпесвирусных инфекций:

а) для всех наборов реагентов, кроме «ГерпесКомплекс»:

Образец биоматериала	Комплекты для выделения нуклеиновых кислот			
	ПРОБА-НК	ПРОБА-ГС	ПРОБА-МЧ-РАПИД (при элюции в 300 мкл)	ПРОБА-РАПИД
<ul style="list-style-type: none"> <li>• соскоб эпителиальных клеток в 500 мкл транспортной среды</li> </ul>	50 копий / образец	100 копий / образец	300 копий / образец	500 копий / образец

б) «ГерпесКомплекс» – аналитическая чувствительность на 1,0 мл образца:

- 2000 геном-эквивалентов ДНК *Herpes Simplex Virus 1*;
- 2000 геном-эквивалентов ДНК *Herpes Simplex Virus 2*;
- 2000 геном-эквивалентов ДНК *Cytomegalovirus*.

**Рекомендуемые дополнительные реагенты:** реагенты для контроля качества ДНК (КВМ) предназначены для определения и приблизительной оценки количества геномной ДНК человека методом ПЦР в режиме реального времени в биологическом материале человека.



### Оборудование, необходимое для проведения анализа:

- для наборов реагентов в формате FLASH: термоциклер «Терцик», детекторы флуоресценции серии «Джин» («Джин» или «Джин-4») производства ООО «НПО ДНК-Технология»:



«Терцик»



«Джин»



«Джин-4»

- для наборов реагентов в формате Rt:
  - приборы серии «ДТ» («ДТлайт», «ДТпрайм», «ДТ-96») производства ООО «НПО ДНК-Технология»:



«ДТлайт»



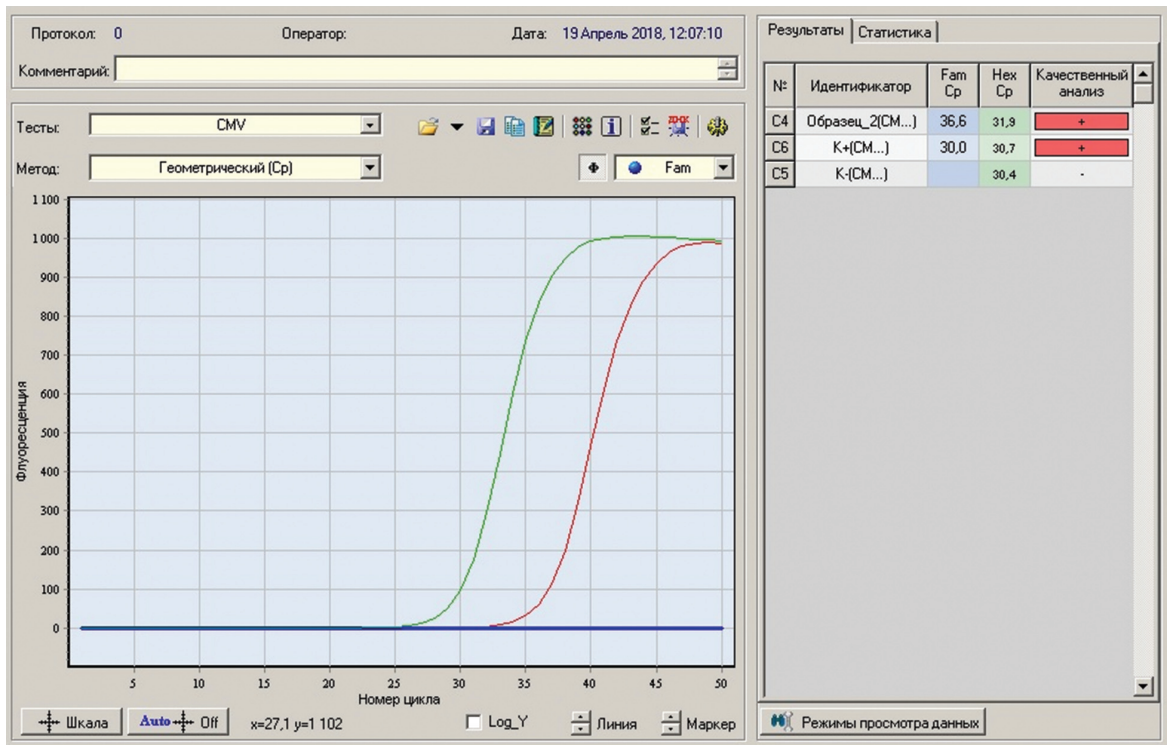
«ДТпрайм»

- прибор IQ5 Cycler производства Bio-Rad Laboratories и приборы Rotor-Gene производства QIAGEN (кроме набора реагентов «ГерпесКомплекс»).

**Для проведения анализа с использованием стрипованных пробирок необходимо дополнительное оборудование:** штатив и насадка на микроцентрифугу (вортекс) для стрипованного пластика.

**Программное обеспечение:** учет и интерпретация результатов исследования осуществляются автоматически для приборов серии «ДТ» ООО «НПО ДНК-Технология» (рис. 1).

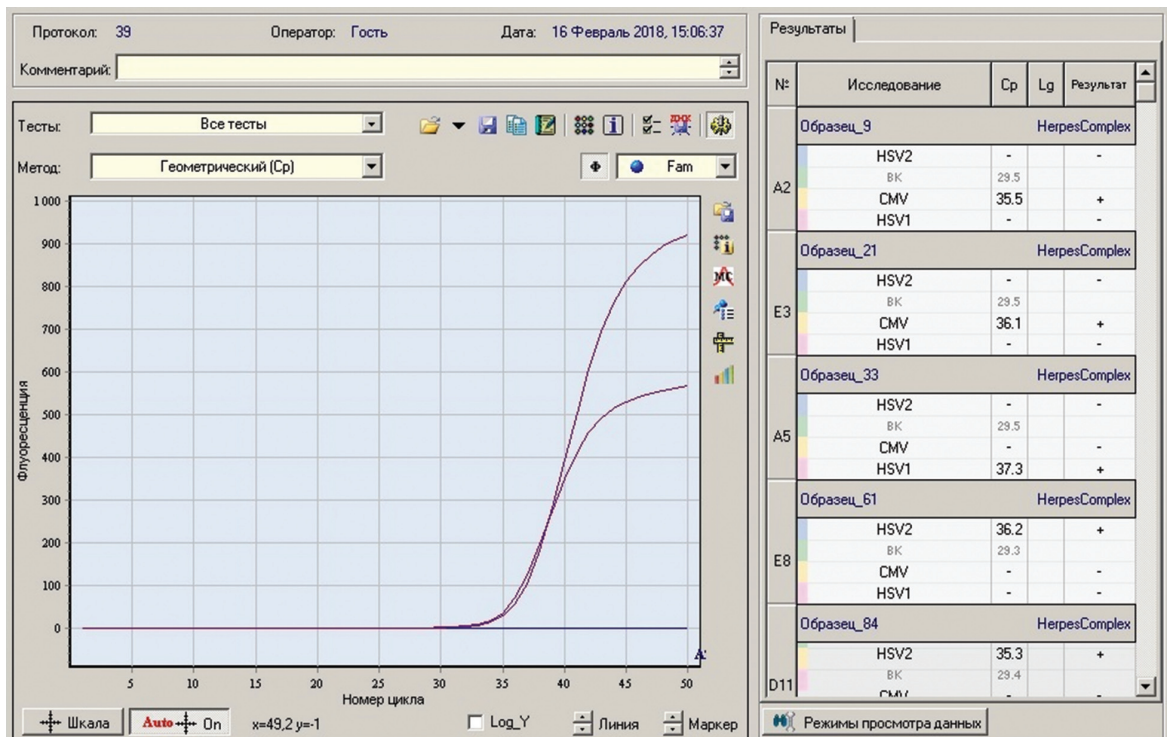
**A**



**Б**  
**Качественный анализ**

Номер лунки	Идентификатор пробирки	Ср, Fam	Ср, Hex	Результат
C4	Образец_2 (CMV)	36,6	31,9	+
C6	K+ (CMV)	30,0	30,7	+
C5	K- (CMV)		30,4	-

**В**



**Г**

**Идентификатор образца: Образец\_9**

№	Название исследования	Результаты
1	HSV2	не выявлено
2	CMV	ОБНАРУЖЕНО
3	HSV1	не выявлено

**Идентификатор образца: Образец\_33**

№	Название исследования	Результаты
1	HSV2	не выявлено
2	CMV	не выявлено
3	HSV1	ОБНАРУЖЕНО

**Идентификатор образца: Образец\_61**

№	Название исследования	Результаты
1	HSV2	ОБНАРУЖЕНО
2	CMV	не выявлено
3	HSV1	не выявлено

**Рис. 1. Результаты ПЦР-анализа в формате Rt**  
**(приборы серии «ДТ» ООО «НПО ДНК-Технология») с использованием:**  
**набора реагентов для выявления ДНК цитомегаловируса человека (CMV)**  
**методом полимеразной цепной реакции «ЦМВ-ГЕН»:**  
А – анализ оптических измерений (канал Fam);  
Б – отчет по результатам анализа;  
**комплекта реагентов для ПЦР-амплификации ДНК вируса**  
**простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (HSV1/HSV2/CMV)**  
**в режиме реального времени «ГерпесКомплекс»:**  
В – анализ оптических измерений (канал Fam);  
Г – отчет по результатам анализа



Группа компаний «ДНК-Технология» с 1993 г. осуществляет разработку, производство и внедрение высокотехнологичного оборудования и реагентов для проведения исследований методом ПЦР.

Коллектив компании объединяет ведущих специалистов в области молекулярной биологии, иммуногенетики, медицины, термодинамики, оптики, электроники, программирования, что обуславливает высокий научно-технический потенциал компании, обеспечивает высокие стандарты качества и контроля производства на всех его стадиях.

Производственная база компании «ДНК-Технология» отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к компаниям, которые осуществляют деятельность по производству медицинской техники. Об этом свидетельствуют: лицензия, выданная Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; сертификат, удостоверяющий, что система менеджмента качества применительно к производству изделий медицинской техники и реагентов для лабораторной диагностики соответствует требованиям ГОСТ ISO 9001–2001 (9001:2000), и сертификаты менеджмента качества (ISO 13485:2016 и 9001:2015).



# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм лабораторной диагностики и терапии герпесвирусных инфекций у беременных женщин и новорожденных детей: методические рекомендации для врачей / Хабаровский филиал «ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД», КГБОУ ДПО «Ин-т повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края; сост. О. В. Островская, Н. Ю. Владимировна, Е. Б. Наговицына, М. А. Власова, Н. М. Ивахнишина. – Хабаровск, 2017. – 31 с.
2. Арестова И. М., Киселева Н. И. Современные возможности сочетанной химиотерапии и иммунокоррекции урогенитального герпеса в гинекологии и акушерстве // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 1. – С. 124–141.
3. Баламасова И. П., Сепиашвили Р. И. Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 12–17.
4. Вашура Л. В., Савенкова М. С. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 18.
5. Вирус простого герпеса. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2017.
6. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей // Под ред. В. А. Исакова. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. – 670 с.: ил.
7. Герпесвирусные инфекции у детей: руководство для врачей // Под ред. А. И. Кусельмана. – Ульяновск: УлГУ, 2017. – 280 с.
8. Головкин М. Г. и др. Ветряная оспа у взрослых больных на амбулаторном этапе // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 40–44.
9. Гурцевич В. Э. и др. Клинико-вирусологические особенности заболеваний, ассоциированных с вирусом саркомы Капоши // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 151–160.
10. Гурцевич В. Э. Вирус Эпштейна-Барр и классическая лимфома Ходжкина // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 101–114.
11. Давидович Г. М. Эпштейна-Барр вирусная инфекция: учеб.-метод. пособие // Под ред. Г. М. Давидович. – Минск : БГМУ, 2008. – 16 с.
12. Долгих Т. И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник заведующего КДЛ. – 2011. – № 4. – С. 21–32.
13. Долгих Т. И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник заведующего КДЛ. – 2011. – № 5. – С. 24–34.
14. Железникова Г. Ф. и др. Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса и иммунный ответ // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16). – № 1. – С. 35–48.
15. Инфекционные болезни: национальное руководство. // Под ред. Н. Д. Ющука. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 2-е изд., перераб. и доп. – 1104 с.
16. Казанцева К. В. и др. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 7–15.
17. Калинина Н. М. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1. – № 2. – С. 121–130.
18. Калугина М. Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа: диссертация ... кандидата биологических наук: 14.00.30 / Калугина Мария Юрьевна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН]. – М., 2009. – 169 с.: ил.
19. Калугина М. Ю. и др. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // Детские инфекции. – 2012. – № 1. – С. 60–63.
20. Калугина М. Ю. и др. Проблемы диагностики и лечения заболеваний, вызванных  $\beta$ -герпесвирусами // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 11–17.
21. Кан Н. Ю. Клинико-патогенетическое значение влияния Эпштейна-Барр и цитомегаловируса на систему мононуклеарных фагоцитов у детей – реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.09 / Кан Нелли Юрьевна; [Место защиты: ФГУН Централь-



- ный научно-исследовательский институт эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2017. – 115 с.
22. Карпова А. Л. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 1. – С. 10–18.
  23. Клинические рекомендации «Простой герпес у взрослых». – М. : ННОИ, 2014. – 129 с.
  24. Клинические рекомендации «Опоясывающий лишай (herpes zoster) у взрослых». – М. : ННОИ, 2014.
  25. Клинические рекомендации «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией)». – М. : ННОИ, 2014. – 74 с.
  26. Клинические рекомендации «Саркома Капоши кожи». – М. : ННОИ, 2016. – 17 с.
  27. Короткова Н. А. и др. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия) // Эффектив. фармакотерапия. – 2016. – № 22. – С. 28–40.
  28. Куц А. А. Быстрый культуральный метод диагностики герпесвирусных инфекций. Методические рекомендации № 02.030-08. – М., 2008. – 20 с.
  29. Левина А. С. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией // ФГБУ «НИИДИ ФМБА», Россия. – 2015. – 33 с.
  30. Линников В. И., Бондаренко Н. И. Герпесвирусы как этиопатогенетический фактор развития антифосфолипидного синдрома и тромбофилии // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14. – № 3. – Ч. 1 (55). – С. 144–146.
  31. Лобзин Ю. В. и др. Врожденная ветряная оспа: актуальность проблемы и клинический случай // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 2. – С. 64–70.
  32. Лобзин Ю. В. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. – Санкт-Петербург, 2015. – 31 с.
  33. Львов Н. Д., Дудукина Е. А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции // Инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 24–32.
  34. Максимова М. Ю., Синева Н. А., Водопьянов Н. П. Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 11. – С. 93–99.
  35. Марданлы С. Г., Кирпичникова Г. И., Неверов В. А. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение. – Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. – 48 с.
  36. Мелёхина Е. В., Чугунова О. Л., Каражас Н. В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей старше одного года // Педиатрия и детская хирургия: Сб. тезисов. – Том 3, 2012.
  37. Мелёхина Е. В. и др. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 1 (27). – С. 13–19.
  38. Мельникова С. Е., Троиц Е. Б. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3. – № 3. – С. 63–67.
  39. Менделевич Е. Г., Менделевич С. В. Постгерпетическая невралгия: лечебно-профилактические аспекты и терапия прегабалином // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 57–61.
  40. Никольский М. А., Голубцова В. С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6-го типа // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5. – № 1. – С. 7–14.
  41. Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача: рук. для врачей всех спец // Под ред. В. Н. Тимченко, В. В. Леванович. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2011. – 543 с.: ил. – Библиогр.: с. 532–543.
  42. Потехаев Н. С. и др. Саркома Капоши: патогенез и основы терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 9–13.
  43. Проект постановления Главного государственного санитарного врача РФ «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП „Профилактика ветряной оспы“» (подготовлен Роспотребнадзором 22.12.2016).
  44. Сенькевич О. А. и др. Случай генерализованной герпетической инфекции у недоношенного новорожденного с развитием распространенного эпидермолиза // Инфекционные болезни. – 2017. – № 2. – С. 75–80.
  45. Скрипченко Е. Ю. и др. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 14–21.
  46. Сотников И. А. Клинико-лабораторное значение активной формы цитомегаловирусной инфекции у де-

- тей с соматической патологией: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.09 / Сотников Илья Александрович; [Место защиты: ФГУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2017. – 137 с.
47. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. рекомендации / Правительство Москвы, Департамент здравоохранения; [сост.: Каражас Н. В. и др.]. – М. : Спецкнига, 2012. – 128 с.
  48. Современные подходы к диагностике и лечению: метод. рекомендации для врачей / Хабар. фил. ФГБУ «Дальневост. науч. центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ охраны материнства и детства, М-во здравоохранения Хабар. края, КГБОУ ДПО «Ин-т повышения квалификации специалистов здравоохранения»; сост. Е. Б. Наговицына, О. В. Островская, М. М. Васильева. – Хабаровск : Ред.-изд. центр «ИПКСЗ», 2016. – 20 с.
  49. Тимченко В. Н. и др. Врожденная ветряная оспа: клинический случай у ребенка в возрасте шести дней // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 100–105.
  50. Тюняева Н. О., Софронова Л. В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21. – № 3. – С. 184–190.
  51. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
  52. Федеральные клинические рекомендации по диагностике лихорадочных синдромов, сопровождающихся изменениями со стороны кожи / Под ред. Баранова А. А. Утверждены Союзом педиатров России, 2015 г.
  53. Харламова Ф. С. и др. Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа // Лечащий врач. – 2016. – № 11. – С. 56.
  54. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Течение ветряной оспы у взрослых и детей // Детские инфекции. – 2017. – № 1. – С. 56–60.
  55. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Ветряная оспа: клиника, лечение, профилактика // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 2. – С. 72–75.
  56. Чупрынова М. Ю. и др. Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии органов желудочно-кишечного тракта // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 27–30.
  57. Шамшева О. В., и др. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16. – № 2. – С. 5–12.
  58. Шестакова И. В., Ющук Н. Д. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 40–44.
  59. Шестакова И. В. Лечить или не лечить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию: подробный обзор различных тактик // Инфекц. болезни. – 2013. – № 3. – С. 12–24.
  60. Agut H. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – Vol. 28. – No. 2. – P. 313–335.
  61. Allen U. D. et al. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections // Paediatr Child Health. – 2014. – Vol. 19. – No. 4. – P. 201–206.
  62. Amorim D. Pharmacological treatment of neuropathic pain: review of oral and topical therapy recommendations // Int J Clin Neurosci Mental Health. – 2015. – Vol. 2. – Issue 4. – P. 25.
  63. An N. et al. Prognostic significance of circulating plasma Epstein-Barr virus DNA in monitoring aggressive non-Hodgkin's lymphoma // Int J Clin Exp Med. – 2017. – Vol. 10. – No. 4. – P. 6837–6844.
  64. Arbuckle J. H., Medveczky P. G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration // Microbes Infect. – 2011. – Vol. 13. – No. 9. – P. 731–741.
  65. Aslan N. et al. Severity of acute infectious mononucleosis correlates with cross-reactive influenza CD8 T-cell receptor repertoires // Mbio. – 2017. – Vol. 8. – Issue 6. – e01841-17.
  66. Aswad M. A., Suryadevara M. Neonatal herpes simplex virus presenting with isolated liver failure // IDCases. – 2014. – Vol. 1. – No. 2. – P. 14–16.
  67. Attal N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur J Neurol. – 2010. – Vol. 17. – No. 9. – P. 1113–11234.
  68. Babady N. E. Laboratory diagnosis of infections in cancer patients: challenges and opportunities // J Clin

- Microbiol. – 2016. – Vol. 54. – No. 11. – P. 2635–2646.
69. Balfour H. H. et al. Infectious mononucleosis // *Clinical & Translational Immunology*. – 2015. – Vol. 4. – № 2. – e33.
  70. Bate S. L., Dollard S. C., Cannon M. J. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004 // *Clin Infect Dis*. – 2010. – Vol. 50. – № 11. – P. 1439–1447.
  71. Becerra A. et al. Immune response to HHV-6 and implications for immunotherapy // *Curr Opin Virol*. – 2014. – P. 154–161.
  72. Benoist G. et al. Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection // *Fetal Diagn Ther*. – 2013. – № 33. – P. 203–214.
  73. Bolis V., et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2016. – Vol. 92. – № 2. – P. 113–121.
  74. Bonalumi S. et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of literature // *J. Prenat Med*. – 2011. – Vol. 5. – № 1. – P. 1–8.
  75. Boppana S. B. et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – № 14. – P. 1375–1382.
  76. Boppana S. B. et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364. – P. 2111–2118.
  77. Bordes J. Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: A prospective study // *Burns*. – 2011. – Vol. 37. – № 3. – P. 434–439.
  78. Bozzola M., Bozzola E. Neurological complications in Varicella // *SM J Neurol Disord Stroke*. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – e. 1003.
  79. Bradshaw M. J., Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management // *Neurotherapeutics*. – 2016. – Vol. 13. – № 3. – P. 493–508.
  80. Cannon M. J. et al. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection // *Rev Med Virol*. – 2010. – Vol. 20. – Issue 4. – P. 202–213.
  81. Caselli E. et al. Acute human herpesvirus-6A infection of human mesothelial cells modulates HLA molecules // *Arch. Virol*. – 2015. – Vol. 160. – Issue 9. – P. 2141–2149.
  82. Caserta M.T. et al. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) // *J. Clin. Virol*. – 2010. – Vol. 48. – № 1. – P. 55–57.
  83. Caserta M. T. et al. Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134. – Issue 6. – P. 1111–1119.
  84. Chaudhary A. et al. Congenital varicella syndrome // *Indian J Paediatr Dermatol*. – 2016. – Vol. 17. – Issue 2. – P. 151–152.
  85. Chen N. et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – Issue 3. – Art. №: CD007795.
  86. Coleman C. B. et al. Epstein-Barr Virus Type 2 Latently Infects T Cells, Inducing an Atypical Activation Characterized by Expression of Lymphotactic Cytokines // *J. Virol*. – 2015. – Vol. 89. – № 4. – P. 2301–2312.
  87. Collin V. et al. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B // *Viruses*. – 2017. – Vol. 9. – Issue 7. – P. 160–174.
  88. Dulery R. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2012. – Vol. 18 (7). – P. 1080–1089.
  89. Dunmire S. K. et al. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events // *PLoS Pathog*. – 2015. – Vol. 11. – № 12. – e1005286.
  90. Dupuy S. et al. Human Herpesvirus 8 (HHV8) Sequentially Shapes the NK Cell Repertoire during the Course of Asymptomatic Infection and Kaposi Sarcoma // *PLoS Pathog*. – 2012. – Vol. 8. – № 1. – e1002486.
  91. Dworkin R. H. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – № 11. – P. 2249–2261.
  92. European guidelines for the management of genital herpes. – IUSTI/WHO, 2017.
  93. Fane E. L. et al. Cytomegalovirus Disease in Patient with HIV Infection // *J Antimicro*. – 2016. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 108.
  94. Faten N. Quantitative analysis of human herpesvirus-6 genome in blood and bone marrow samples from Tunisian patients with acute leukemia: a follow-up study // *Infect Agent Cancer*. – 2012. – Vol. 7. – № 1. – P. 31.

95. Field S. S. Fatal Neonatal Herpes Simplex Infection Likely from Unrecognized Breast Lesions // *Journal of Human Lactation*. – 2015. – Vol. 32. – Issue 1. – P. 86–88.
96. Finnerup N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14. – № 2. – P. 162–173.
97. Fowler K. B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Audiologic Outcome // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 57. – Issue 4. – P. 182–184.
98. Godet A. N. et al. Presence of HHV-6 genome in spermatozoa in a context of couples with low fertility: what type of infection? // *Andrologia*. – Vol. 47. – Issue 5. – P. 531–535.
99. Greninger A. L. Comparative Genomic, Transcriptomic, and Proteomic Reannotation of Human Herpesvirus 6 // *BMC Genomics*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 204.
100. Gruffat H. et al. Herpesvirus Late Gene Expression: A Viral-Specific Pre-initiation Complex Is Key // *Front Microbiol*. – 2016. – Vol. 7. – Art. number 869.
101. Hancock M. H. et al. Modulation of the NFκB Signalling Pathway by Human Cytomegalovirus // *Virology*. – 2017. – Vol. 1. – № 1. – P. 104.
102. Harris J. B., Holmes A. P. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 22. – № 2. – P. 88–93.
103. Hasbaoui B. Severe neonatal cytomegalovirus infection: about a case // *Pan Afr Med J*. – 2017. – Vol. 27. – P. 161.
104. Hellwig T. Management options for infectious mononucleosis // *U. S. pharmacist*. – 2013. – Vol. 38. – № 5. – P. 38–41.
105. Henaff D. et al. Traffic Herpesviruses exploit several host compartments for envelopment // *Traffic*. – 2012. – Vol. 13. – № 11. – P. 1443–1449.
106. Hou X. et al. Different Clinical Significance of Pre- and Post-treatment Plasma Epstein-Barr Virus DNA Load in Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Radiotherapy // *Clin Oncol. (R Coll Radiol)*. – 2011. – Vol. 23. – № 2. – P. 128–133.
107. Hudnall S. D. *Viruses and Human cancer*. – Springer Science+Business Media New York. – 2014.
108. Hughes B. L., Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 214. – № 6. – P. 5–11.
109. Hui L., Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid // *Prenat Diagn*. – 2015. – Vol. 35. – № 1. – P. 1–7.
110. Jamehdar S. A. et al. Herpes Simplex Virus Infection in Neonates and Young Infants with Sepsis // *Iran Red Crescent Med J*. – 2014. – Vol. 16. – № 2. – e14310.
111. Jeon Y. H. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment // *Korean J Pain*. – 2015. – Vol. 28. – № 3. – P. 177–184.
112. Johnson R. W. et al. Postherpetic Neuralgia // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371. – Issue 16. – P. 1526–1533.
113. Kakalacheva K. et al. Infectious Mononucleosis Triggers Generation of IgG Auto-Antibodies against Native Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein // *Viruses*. – 2016. – Vol. 8. – № 2. – P. 51–58.
114. Kaplan L. D. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma // *Hematology*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 103–108.
115. Kaslow R. A., Stanberry L. R., LeDuc J. W. *Viral infection of humans: epidemiology and controls*. – 5th ed., New York: Springer Science Business Media, 2014. – P. 971–996.
116. Kawamoto K. et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103. – № 6. – P. 1018–1028.
117. Kempkes B., Robertson E. S. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives // *Curr Opin Virol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 138–144.
118. Kim H. J. Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification // *J Pathol Transl Med*. – 2017. – Vol. 51. – № 4. – P. 352–358.
119. Kim J. T. et al. Cytomegalovirus Infection and Memory T Cell Inflation // *Immune Netw*. – 2015. – Vol. 15. – № 4. – P. 186–190.
120. Kimberlin D. W. et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 70. – Issue 8. – P. 933–943.



121. Klenerman P., Oxenius A. T-cell responses to Cytomegalovirus // *Nature Reviews Immunology*. – 2016. – Vol. 16. – P. 367–377.
122. Kotton C. N. et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation // *Transplantation*. – 2013. – Vol. 96. – № 4. – P. 333–360.
123. Kotton C. N. et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation // *Transplantation*. – 2018. – Vol. 102. – № 6. – P. 900–931.
124. Lennon P. et al. Infectious mononucleosis // *BMJ*. – 2015. – № 350. – P. 29–32.
125. Li X. Clinical Significance of Quantitative Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients of Xinjiang Uygur Nationality with Hodgkin's Lymphoma // *Asian Pacific J Cancer Prev*. – 2012. – Vol. 13. – № 12. – P. 6379–6384.
126. López M. et al. Medical management of the acute radiation syndrome // *Rep Pract Oncol Radiother*. – 2011. – Vol. 16. – № 4. – P. 138–146.
127. Mandelbrot L. Fetal varicella – diagnosis, management, and outcome // *Prenatal Diagnosis*. – 2012. – Vol. 32. – Issue 6. – P. 511–518.
128. Corona-Nakamura A. L., Arias-Merino M. J. Management of CMV-Associated Diseases in Immunocompromised Patients. – DOI: 10.5772/56141.
129. Manicklal S. et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus // *Clin Microbiol Rev*. – 2013. – Vol. 26. – Issue 1. – P. 86–102.
130. Mestecky J. *Mucosal immunology*: 4th ed. – Elsevier Science and Technology, 2015.
131. Michou V. et al. Herpes virus infected spermatozoa following density gradient centrifugation for IVF purposes // *Andrologia*. – 2012. – Vol. 44. – Issue 3. – P. 174–180.
132. Moniri A. et al. Acute Epstein-Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. – 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. 147–149.
133. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration // *J Virol*. – 2010; 84: 23: 12100. 20.
134. Munawwar A., Singh S. Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression // *J Lab Physicians*. – 2016. – Vol. 8. – № 1. – P. 5–18.
135. Muse C., et al. Supplement to the JCIH 2007 position statement: principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. Joint Committee on Infant Hearing of the American Academy of Pediatrics // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – № 4. – P. 1324–1349.
136. Ogunjimi B. Multidisciplinary study of the secondary immune response in grandparents re-exposed to chickenpox // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – Art. number 1077.
137. Ogata M. et al. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 50. – Issue 8. – P. 1030–1036.
138. Ok C. Y. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management // *Exp Mol Med*. – 2015. – Vol. 47. – № 1. – e132.
139. Ongrádi J. et al. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals // *J. Neurovirol.* – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 1–19.
140. De Pagter P. J. Human herpes virus 6 reactivation: important predictor for poor outcome after myeloablative, but not non-myeloablative allo-SCT // *Bone Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol. 48. – № 11. – P. 1460–1464.
141. Panikkar A. et al. Impaired Epstein-Barr virus-specific neutralizing antibody response during acute infectious mononucleosis is coincident with global B-cell dysfunction // *J Virol*. – 2015. – Vol. 89. – № 17. – P. 9137–9141.
142. Pantry S. N., Medveczky P. G. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6 // *Viruses*. – 2017. – Vol. 9. – № 7. – P. 194–206.
143. De Paor M. et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Issue 12. – Art. number CD011487.
144. Patel R. et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes // *Int J STD AIDS*. – 2017. – Vol. 28. – Issue 14. – P. 1366–1379.
145. Phan T. L. et al. HHV-6 in liver transplantation: A literature review // *Liver Int*. – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. 210–223.
146. Pichereau C. et al. The complex relationship between human herpesvirus 6 and acute graft-versus-host disease // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2012. – Vol. 18. – № 1. – P. 141–144.
147. Pinniti S. et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections // *Pediatrics in Review*. – 2016. – Vol. 37. –



- Issue 6. – P. 223–234.
148. Potenza L. et al. Review, part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy // *Future Microbiol.* – 2010. – Vol. 5. – № 7. – P. 993–995.
  149. Rawlinson W. D. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17. – № 6. – P. 177–188.
  150. Revelas A. HHV-8 transmission from mother to child // *Southern African Journal of Epidemiology and Infection.* – 2012. – Vol. 27. – № 2. – P. 58–60.
  151. Riva G. et al. How I treat HHV8/KSHV-related diseases in posttransplant patients // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – Issue 20. – P. 4150–4159.
  152. Rezk E. et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Issue 11. – Art. number CD004402.
  153. Rizzo R. et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. number 2143.
  154. Ruocco E. et al. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies // *Clinics in Dermatology.* – 2013. – Vol. 31. – Issue 4. – P. 413–422.
  155. Sadeghirad B. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *BMJ.* – 2017. – № 358. – e3887.
  156. Schmiedel D. et al. Human herpesvirus 6B downregulates expression of activating ligands during lytic infection to escape elimination by natural killer cells // *J. Virol.* – 2016. – Vol. 90. – № 21. – P. 9608–9617.
  157. Schlick K. Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors // *Infect Agent Cancer.* – 2015. – Vol. 10. – P. 45.
  158. Science M. et al. Central nervous system complications of varicella-zoster virus // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 165. – № 4. – P. 779–785.
  159. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. – WHO, 2010. – P. 86.
  160. Sedlak R. H. et al. Identification of chromosomally integrated human herpesvirus 6 by droplet digital PCR // *Clin. Chem.* – 2014. Vol. 60. – № 5. – P. 765–772.
  161. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015.
  162. Sharma D. et al. Neonatal Herpes Encephalitis: A Rare Cause of Neonatal Refractory Seizures and Challenge for Neonatologist // *J Pediatr Neonatal Care.* – 2015. – Vol. 2. – № 3. – e00071.
  163. Slifer C. M., Jennings S. R. Battling the spread: Herpes simplex virus and encephalitis // *Immunology and Cell Biology.* – 2015. – Vol. 93. – P. 839–840.
  164. Sili U. et al. Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients // 2014. – Vol. 60. – Issue 2. – P. 112–118.
  165. Staley S. A. et al. Epstein–Barr Virus-Induced Mononucleosis as an Imitator of Severe Preeclampsia // *AJP Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 5–7.
  166. Steain M. Analysis of T Cell Responses during Active Varicella-Zoster Virus Reactivation in Human Ganglia // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88. – № 5. – P. 2704–2716.
  167. Stephenson-Famy A., Gardella C. Herpes simplex virus infection during pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2014. – Vol. 41. – № 4. – P. 601–614.
  168. Straface G. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 385697.
  169. Strenger V. et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 1027–1032.
  170. Styczynski J. et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101. – № 7. – P. 803–811.
  171. Su C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update // *Virol J.* – 2016. – Vol. 13. – Issue 38.
  172. Sugita S. et al. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53. – № 8. – P. 4692–4698.
  173. Tangye S. G. Human immunity against EBV-lessons from the clinic // *J. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 214. – № 2. – P. 269–283.

174. Thom J. T., Oxenius A. Tissue-resident memory T-cells in cytomegalovirus infection // *Curr Opin Virol.* – 2016. – № 16. – P. 63–69.
175. Tremblay C., Brady M. Roseola infantum. // *Uptodate.* – 2018.
176. Tse E. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target // *Exp Mol Med.* – 2015. – Vol. 47. – № 1. – e136.
177. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, 2014 // *Weekly Epidemiological Record.* – 2014. – Vol. 89 (25). – P. 265–288.
178. Wang C. et al. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection // *Clinical Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. 52. – № 2. – P. 1–13.
179. Wang W. Y. et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. – № 3. – P. 1016–1024.
180. Wang Z. Y. et al. Clinical implications of plasma Epstein-Barr virus DNA in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma patients receiving primary radiotherapy // *Blood.* – 2012. – Vol. 120. – № 10. – P. 2003–2010.
181. Weinberg A., Levin M. J. VZV T-cell-mediated immunity // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2010. – Vol. 342. – P. 341–357.
182. Weinberg A. Varicella-Zoster Virus–Specific Cellular Immune Responses to the Live Attenuated Zoster Vaccine in Young and Older Adults // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199. – № 2. – P. 604–612.
183. Yinon Y. et al. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy // *J. Obstet. Gynecol. Can.* – 2010. – Vol. 32. – № 4. – P. 348–355.
184. Yinon Y. et al. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy // *Obstet Gynecol Surv.* – 2010. – Vol. 65. – № 11. – P. 736–743.
185. Zhang J. et al. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2017. – Vol. 18. – № 4. – P. 277–288.





**Контакты офиса:**

ООО «ДНК-Технология». Адрес: Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6.  
Тел./факс: +7 (495) 640-17-71. [www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru), [mail@dna-technology.ru](mailto:mail@dna-technology.ru).

**Служба клиентской поддержки:**

8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный), [hotline@dna-technology.ru](mailto:hotline@dna-technology.ru).