

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СТОМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

В. П. Михайловская, Т. В. Попруженко, Т. Г. Белая

ГЕРПЕСВИРУСЫ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

2-е издание



Минск БГМУ 2009

УДК 616.716.8–022.6–053.2 (075.8)
ББК 56.6 я 73
М 69

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 29.10.2008 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы: доц. Л. Г. Борисенко; доц. Г. И. Бойко

Михайловская, В. П.

М 69 Герпесвирусы в патологии челюстно-лицевой области у детей : учеб.-метод.
пособие / В. П. Михайловская, Т. В. Попруженко, Т. Г. Белая. – 2-е изд. –
Минск : БГМУ, 2009. – 75 с.

ISBN 978–985–462–982–7.

Рассматриваются вопросы базовых знаний химико-биологических свойств герпесвирусов и оценка состояния организма при герпетической инфекции. Рассмотрены диагностические методы обследования пациента и патогенетический аспект заболеваний герпесвирусной этиологии. Особое внимание уделено методам лечения и профилактики заболеваний. Первое издание вышло в 2005 году.

Предназначено для студентов стоматологического факультета медицинских университетов, стажеров, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-стоматологов.

УДК 616.716.8–022.6–053.2 (075.8)
ББК 56.6 я73

ISBN 978–985–462–982–7

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие во всем мире значение герпесвирусных болезней, как проблемы общественного здравоохранения постоянно растет.

Представители семейства герпесвирусов человека поражают до 95 % населения мира.

Важен тот факт, что у каждого седьмого ребенка, перенесшего острый герпетический стоматит, в последствии развивается хроническая форма заболевания.

Трудности, с которыми встречаются врачи-стоматологи при диагностике поражений слизистой оболочки полости рта, обусловлены клиническим полиморфизмом герпетической инфекции, ограниченными возможностями при проведении специальных лабораторных исследований в поликлинических условиях, отсутствием системы в лечении данной патологии.

Таким образом, решение проблемы диагностики и лечения острых и рецидивирующих форм герпетической инфекции с проявлениями на слизистой оболочке полости рта является одной из важнейших задач, стоящих перед практической медициной. С этой целью было написано данное издание, в котором на современном уровне рассматриваются вопросы диагностики, лечения и профилактики герпесвирусной инфекции слизистой оболочки полости рта в соответствии с требованиями учебной программы БГМУ на стоматологическом факультете. Также даны вопросы, касающиеся базовых знаний по химико-биологическим свойствам герпесвирусов и их применения к занятиям. Надеемся, что представленный материал поможет преодолеть трудности, с которыми нередко встречается врач-клиницист в своей практической деятельности.

**ТЕМАТИКА ЗАНЯТИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

Тема занятий: острый герпетический стоматит. Этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика. Рецидивирующий герпетический стоматит. Патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика.

9 семестр — занятие № 7, № 8.

Мотивационная характеристика занятий. Герпесвирусная инфекция человека — одна из самых часто встречающихся инфекций. В среднем, около 95 % населения мира инфицировано вирусом простого герпеса. Третья часть населения поражена рецидивирующим герпесом и свыше половины таких больных за год переносит несколько атак инфекции. Среди заболеваний слизистой оболочки полости рта ведущая роль принадлежит патологии герпетической природы.

Наиболее часто диагностируется ОГС, который составляет 85 % от всех заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей. У 70 % детей, перенесших ОГС, в последствии развивается хроническая форма заболевания с последующими обострениями. Поэтому герпесвирусная патология представляет медико-социальную проблему. Знания клинических проявлений, методов диагностики, лечения и профилактики герпесвирусной инфекции в полости рта необходимо для врачей-стоматологов.

Цель занятия: научить студентов основным диагностическим приемам обследования, оценке клинических проявлений; научить осуществлять общие, местные и профилактические мероприятия при герпесвирусных заболеваниях слизистой оболочки полости рта, а также прогнозировать возникновение рецидивирующего герпетического стоматита у детей.

Задачи занятия. После изучения темы студент должен:

Знать:

- этиологические аспекты герпесвирусных заболеваний;
- патогенетические и иммунологические механизмы развития герпесвирусных заболеваний;
- морфологические изменения слизистой оболочки полости рта, типичные для изучаемой патологии;
- эпидемиологические особенности герпесвирусной инфекции;
- клинические проявления острой и хронической формы герпетической инфекции;
- методику прогнозирования перехода острого герпетического стоматита в хронический рецидивирующий герпетический стоматит.

Уметь:

- выявить жалобы и собрать анамнез заболевания у родителей и ребенка;
- провести клиническое обследование ребенка, дифференциальную диагностику;
- сформулировать диагноз с учетом жалоб, анамнеза и клинического течения заболевания;
- составить план комплексного лечения ребенка;
- провести местное и общее лечение;
- заполнить прогностическую таблицу возникновения рецидивирующего герпетического стоматита;
- оформить листок временной нетрудоспособности родителям;
- оформить амбулаторную историю болезни;
- осуществлять диспансерное наблюдение.

Требования к исходному уровню знаний. Студенты должны иметь достаточный уровень базовых знаний из смежных дисциплин, чтобы освоить тематику знаний:

- анатомия — анатомия полости рта;
- гистология — морфологическое строение слизистой оболочки полости рта;
- патологическая физиология — патофизиологические процессы воспаления СОПР;
- кожные и венерические болезни — морфологию элементов сыпания;
- вирусология — характеристику возбудителей вирусных заболеваний, методы диагностики;
- фармакология — лекарственные препараты, применяемые для лечения вирусных заболеваний.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин

1. Назовите первичные элементы поражения слизистой оболочки полости рта:
а) пятно; б) трещина; в) узел; г) налет;
д) афта; е) гнойничок; ж) бугорок; з) волдырь.
2. Транскрипция вирусной ДНК происходит:
а) в ядре клетки; б) в цитоплазме клетки.
3. Назовите количество компонентов, составляющих структуру ВПГ-1, ВПГ-2:
а) 2; б) 3; в) 4.
4. Внутренняя оболочка ВПГ представляет собой мембрану:
а) трехслойную; б) двухслойную; в) четырехслойную.

5. Какая часть вириона представлена нуклеоидом?
а) центральная; б) периферическая; в) промежуточная.
6. Распространение ВПГ по организму происходит:
а) со слюной, пищей при глотании;
б) при переносе инфицированной слюны на кожу пальцев, лица, головы (аутозаражение);
в) при делении инфицированной клетки;
г) по межклеточным мостикам;
д) через межклеточные пространства;
е) с током лимфы и крови;
ж) в нервных клетках.

Контрольные вопросы по теме

1. Этиология острого и хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей.
2. Концептуальные аспекты патогенеза острого и хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей.
3. Клиническая характеристика острого герпетического стоматита.
4. Особенности клинического проявления острого герпетического стоматита у детей группы риска.
5. Особенности клинического проявления острого герпетического стоматита у новорожденных.
6. Клиническая характеристика хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей.
7. Проявления хронической герпетической инфекции в полости рта детей при иммунодефицитных состояниях.
8. Клиническая и лабораторная диагностика герпетической патологии с проявлениями в полости рта.
9. Принципы терапии и профилактики герпесвирусной инфекции в полости рта.
10. Тактика прогнозирования хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Вирусы (от лат. *virus* — яд) — мельчайшие доклеточные живые образования, основным условием осуществления жизненного цикла которых является паразитирование в клетке, предоставляющей свои структуры, ферменты, материалы и энергию для репродукции вируса.

Вирусные заболевания могут иметь различное клиническое течение, в связи с чем инфекцию классифицируют как *очаговую* и *генерализован-*

ную, каждая из которых может быть *острой* или *персистентной* (рис. 1)¹. Острая инфекция может протекать без клинических симптомов (*инаппарантная* инфекция) или иметь характерные клинические симптомы (*манифестная* инфекция). К персистентной инфекции относят истинно *латентную* (вирус остается в организме хозяина в скрытой форме), *латентную с периодическими abortивными рецидивами*, *хроническую* (с постоянным воспроизводством и выделением вируса) и *медленную* (с многодневным циклом удвоения вируса и инкубационным периодом, продолжающимся годами).

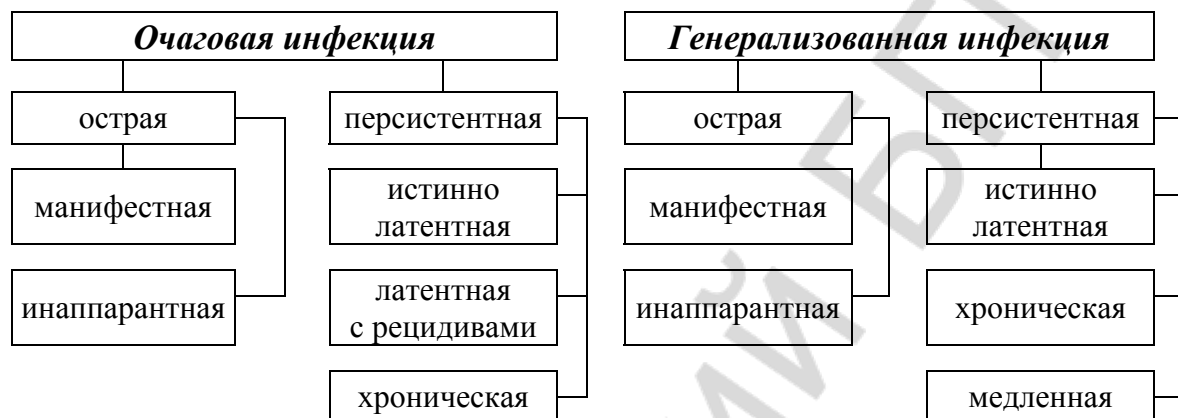


Рис. 1. Классификация вирусной инфекции

Семейство *Herpesviridae* (от греч. *hérpes* — лишай) объединяет 80 вирусов, 8 из которых связаны с патологией человека. Герпесвирусы этого семейства вызывают различные заболевания, в том числе с проявлениями в полости рта (табл. 1).

Все описанные герпесвирусы имеют сходные структурные характеристики. С точки зрения патологии человека, герпесвирусы объединены способностью персистентной инфекции, характер которой и определяет широкий спектр проблем эпидемиологического контроля, клинической и лабораторной диагностики, этиотропной и патогенетической терапии.

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

¹ При *персистентной* инфекции вирус хранится в организме хозяина постоянно или, по крайней мере, в течение весьма длительного времени.

Герпесвирусы и патология человека

Герпесвирусы		Тип	Заболевания, ассоциируемые с первичной инфекцией	Заболевания, возникающие при активации латентной инфекции
Подсемейство и его свойства				
α	– тропность к эктодермальным тканям; – короткий репродуктивный цикл; – быстрое распространение; – литический цикл размножения; – латенция преимущественно в нервных ганглиях	вирус простого герпеса 1 типа (син.: ВПГ-1, herpes simplex virus 1, HSV-1)	– врожденный и неонатальный герпес; – острый герпетический стоматит; – герпес кожи лица и верхних конечностей; – офтальмогерпес; – менингоэнцефалит	– герпетический стоматит; – многоформная экссудативная эритема; – офтальмогерпес; – менингоэнцефалит
		вирус простого герпеса 2-типа (син.: ВПГ-2, herpes simplex virus 2, HSV-2)	– врожденный и неонатальный герпес; – генитальный герпес; – герпес кожи нижних конечностей; – менингоэнцефалит	– герпес гениталий; – герпес кожи бедер, ягодиц, нижних конечностей; – миелит, энцефалит
		вирус ветряной оспы (син.: вирус герпеса человека 3-го типа, HHV-3, herpes zoster, varicella zoster virus, VZV)	– ветряная оспа; – пре- и перинатальная инфекция	– опоясывающий лишай
β	– тропность к лимфоидным и железистым тканям; – длительный репродуктивный цикл; – увеличение зараженных клеток; – длительная персистенция; – латенция	цитомегаловирус (син.: вирус герпеса человека 5-го типа, HHV-5, cytomegalovirus, CMV)	– тератогенные эффекты; – врожденная инфекция; – иммунодефицит; – патология органов дыхания; – язвенно-некротический гингивостоматит; – диссеминированная инфекция	– ретинит; – колит; – стоматит; – энцефалит
γ	– лимфотропность (специфичность к Т- или В-лимфоцитам); – пролиферация тканей и онкогенез; – латенция	вирус герпеса человека 6-го типа (син.: HHV-6)	– кофактор ВИЧ; – синдромом хронической усталости; – оральная карцинома; – цервикальная карцинома	– системная патология при пересадке органов и тканей; – гистиоцитоз из клеток Лангерганса
		вирус герпеса человека 7-го типа (син.: HHV-7)	– синдром хронической усталости; – экзантема новорожденных	– системная патология при пересадке органов и тканей

Герпесвирусы		Заболевания, ассоциируемые с первичной инфекцией	Заболевания, возникающие при активации латентной инфекции
Подсемейство и его свойства	Тип		
	вирус Эпштейн–Барра (син.: вирус герпеса человека 4-го типа, HHV-4, <i>Epstein–Barr virus</i> , EBV)	– инфекционный мононуклеоз; – В-лимфопролиферативные заболевания; – карцинома; – лимфоэпителиома слюнной железы	– назофарингеальная карцинома; – лимфома Беркитта; – идиопатическая лимфоцитарная пневмония; – лейкоплакия
	вирус герпеса человека 8-го типа (син. HHV-8)	неизвестно	– Сакома Капоши, – первично распространяющаяся лимфома

2. ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Патологические эффекты при вирусных заболеваниях являются совокупным результатом прямого воздействия вирусов на организм хозяина и повреждения тканей при иммунном ответе.

Ниже схематически представлены основные «клеточные» и «хозяйские» стадии взаимодействия герпесвирусов и человека. Этот перечень подробно раскрывает содержание классических стадий развития инфекционного заболевания: заражения, инкубационного периода, продромального периода, стадий разгара и разрешения клинических симптомов.

<i>«Хозяйские» стадии вирусного патогенеза</i>	<i>«Клеточные» стадии вирусного патогенеза</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1) проникновение вируса в организм; 2) первичное воспроизведение вируса в клетках в области входных ворот; повреждение клеток; 3) распространение вируса внутри хозяина; 4) распределение вируса в тканях в соответствии с клеточным и тканевым тропизмом; 5) воспроизведение в восприимчивых клетках; повреждение клеток; 6) иммунный ответ и другие защитные реакции хозяина; 7) персистенция, латенция инфекции 	<ol style="list-style-type: none"> 1) адсорбция на поверхности клетки; 2) слияние оболочек вируса и клетки; 3) проникновение «голового» вириона в клетку; 4) проникновение нуклеоида вируса в клеточное ядро; 5) использование вирусного генома и ферментов клеточного ядра для синтеза вирусных белков, необходимых для воспроизводства вируса; 6) репликация вирусного генома; 7) синтез капсомеров; 8) упаковка генома в капсид; 9) выведение нуклеокапсида из ядра; 10) дозревание вириона (создание внутренней и внешней оболочек);

2.1. КЛЕТОЧНЫЕ СТАДИИ ПАТОГЕНЕЗА

2.1.1. РЕПЛИКАТИВНЫЙ ЦИКЛ ВИРУСОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Вирусы семейства *Herpesviridae*, в том числе ВПГ-1 и ВПГ-2, представляют собой сферические образования диаметром 100–300 нм со сложной структурой, в которой различают как минимум 4 компонента:

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

б) капсид (от лат. *capsa* — вместилище, футляр) — белковая капсула, в которую заключен нуклеоид; капсид имеет вид правильного двадцатигранника, собранного из сотен одинаковых белковых призматических полых капсомеров²;

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

г) внешняя оболочка (в англ. языке *envelope* — чехол, обложка, конверт) — липо- и гликопротеидная структура неправильной формы с обращенными вовне выступами, покрывающая один или несколько нуклеокапсидов герпеса с их индивидуальными внутренними оболочками³.

Заражение начинается с того, что вирус простого герпеса (ВПГ) прикрепляется гликопротеидами внешней оболочки (gB, gC и gD) к специфическим рецепторам мембраны клетки, чувствительной к ВПГ⁴.

Как только устанавливается стабильное прикрепление, другие гликопротеиды внешней оболочки вируса (gH и gL) организуют *слияние* внешней оболочки вируса и клеточной мембраны.

Проникновение вирусного капсида, окруженного внутренней оболочкой, в клетку происходит путем почкования, без повреждения целостности клеточной мембраны. Продвижению вирусной частицы внутрь клетки способствует вирус-индуцированная микрофиламентная активность цитоскелета. Затем клеточные ферменты растворяют внутреннюю оболочку вируса, и «голый» капсид направляется к ядру клетки. Здесь ДНК вируса под контролем вирусных факторов выходит из капсида и через ядерную пору проникает в ядро клетки.

В ядре клетки происходит *транскрипция вирусной ДНК*.

ДНК ВПГ — крупная двухцепочечная молекула, в которой различают два ковалентно связанных компонента — длинный и короткий. Встре-

² Нуклеоид, упакованный в капсид, называется «*нуклеокапсид*».

³ Целая вирусная частица носит название «*вирион*»; вирион без внешней оболочки называют «*голым*».

⁴ В настоящее время 2 из 11 известных оболочечных гликопротеидов HSV (gB и/или gD) используются для производства субъединичных противогерпетических вакцин.

чаются четыре варианта взаиморасположения компонентов, а также различные сочетания повторов и разрывов в нуклеотидных последовательностях, что обеспечивает многочисленность штаммов ВПГ (их известно более 120).

ДНК ВПГ содержит 84 различных гена, кодирующих белки для выполнения трех основных функций:

- *ферменты для репликации вирусного генома*: данные белки практически полностью обеспечивают процесс репликации, так что вирус на этом этапе нуждается лишь в нескольких клеточных белках. Следствием такой самодостаточности является высокая инфекционность герпесвирусов;
- *белки для упаковки воспроизведенного вирусного генома в капсид* (клеточные белки к этому процессу не привлекаются вовсе) и гликопротеиды для синтеза оболочек вируса;
- *белки для изменения структуры и/или функции зараженных клеток* в интересах вируса (для этой цели служат не менее 47 генов из 84)⁵.

Транскрипция ДНК ВПГ происходит в клеточном ядре с участием клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы (поэтому репликация ВПГ возможна лишь в клетках, способных к размножению, и маловероятна в нервных клетках).

*Трансляция, синтез и процессинг*⁶ белков вируса простого герпеса происходит в основном в цитоплазме клетки с участием как клеточных, вирусиндуцированных и вирусных ферментов, синтезированных на ранних этапах репродукции.

Синтез белков осуществляется в той же последовательности, что и их транскрипция.

Для сборки вириона синтезированная в цитоплазме ДНК ВПГ возвращается в ядро и претерпевает некоторые изменения конфигурации, необходимые для предстоящей упаковки в капсид. Здесь же накапливаются капсомеры (белки для их создания синтезируются в цитоплазме, а затем избирательно транспортируются в ядро), из капсомеров собираются пустые капсиды, внутри которых размещается ДНК ВПГ.

Сформированный нуклеокапсид прикрепляется к ламеллам внутренней мембраны ядра и «почкуется» в цитоплазму.

2.1.2. СУДЬБА ЗАРАЖЕННОЙ КЛЕТКИ

Репродукция ВПГ наносит прямой вред пораженной вирусом клетке:

- вирус качественно изменяет мембраны зараженных клеток, чем провоцирует их слияние и образование гигантских многоядерных клеток-симпластов еще до того, как начинает размножаться;

⁵ Из вирусов с недостающими генами создают репликат-дефектные противогерпетические вакцины.

⁶ Процессинг — модификация структуры белка, в том числе при его переносе через мембраны.

- вирусиндуцированные изменения клеточной мембраны приводят к нарушению транспорта электролитов и утечке макромолекул клетки через плазматическую мембрану;

- вирус избирательно воздействует на синтетический аппарат клетки:
 - выключает синтез белков клетки («вирусная блокада белков») и метаболизм других ее макромолекул (вирус производит белок ICP47, который инактивирует и разрушает клеточную и-РНК и, таким образом, прекращает транскрипцию клеточной ДНК);
 - искажает митотический режим клетки (замедляется темп деления клеток, растет доля патологических митозов)⁷.

Клетки, в которых ВПГ активно реплицируется (в одной клетке может быть синтезировано до 200 вирионов!), не выживают, поэтому ВПГ считают литической инфекцией.

Помимо прямого негативного воздействия на клетку, ВПГ провоцирует иммунное разрушение клетки: встраивая гликопротеиды своей внешней оболочки в клеточную мембрану, ВПГ передает ей свои антигенные свойства и превращает клетку в мишень для иммунных сил.

2.2. ХОЗЯЙСКИЕ СТАДИИ ПАТОГЕНЕЗА

2.2.1. МЕХАНИЗМЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИРУСА В ОРГАНИЗМЕ

Внедрение ВПГ в организм чаще всего происходит через поврежденную кожу или неповрежденный эпителий. Клетки кожи эпителия роговидной, эпителия слизистых оболочек гениталий и полости рта имеют рецепторы к ВПГ, поэтому являются высокочувствительными к герпетической инфекции, что позволяет им играть роль входных ворот⁸.

Контакт ВПГ в области входных ворот происходит не только с эпителиоцитами, но и с расположенными здесь нервными окончаниями (они тоже имеют рецепторы для ВПГ), а также клетками миелоидного и лимфоидного ряда.

Распространение ВПГ по организму происходит несколькими способами — как по поверхности, так и вглубь тканей организма:

- со слюной, пищей при глотании;
- при переносе инфицированной слюны на кожу пальца, лица, головы (аутозаражение);
- при делении инфицированной клетки;
- по межклеточным мостикам;

⁷ Предполагают, что необратимые губительные для клетки-хозяина изменения наступают не с началом репликации вируса, а позже — на стадиях экспрессии β- и γ-групп генов вируса.

⁸ Благодаря тем же рецепторам эпителиоциты позже, при распространении ВПГ, играют роль клеток-мишеней. Благодаря высокому темпу клеточных митозов клетки слизистых оболочек и кожи являются *пермиссивными* для полного цикла ВПГ, поэтому в этих тканях обычно формируются локальные клинические проявления герпетической инфекции.

- через межклеточное пространство;
- с током лимфы и крови;
- в связи с клетками крови (эритроцитами, лимфоцитами, макрофагами, тромбоцитами);
- в нервных тканях — по периневральному пространству или по цепочке делящихся шванновских клеток, или с током аксоплазмы.

Первичное распространение ВПГ от входных ворот по организму проявляется в т. н. *первичной вирусемии* — ВПГ в течение нескольких дней накапливается в кровеносном русле (при этом плотность вирионов достигает 10^3 в 1 мл крови) и приносится в ткани-мишени, в частности, в слизистую оболочку полости рта.

Активная репликация ВПГ в эпителиоцитах и иммунный ответ на инфекцию приводит к разрушению клеток, нарушению целостности тканей и таким образом формирует *местные проявления герпетического стоматита*.

Высвободившиеся из клеток вирусы-потомки (и продукты распада тканей) попадают в ток крови — наступает *период вторичной вирусемии*, когда плотность ВПГ достигает 10^6 частиц в 1 мл крови. С периодом вторичной вирусемии связаны явления интоксикации, поражение тканей экто-, мезо- и энтодермального происхождения во внутренних органах: в печени, селезенке, легких, желудочно-кишечном тракте и т. д. С вирусным поражением стволовых клеток, участвующих в процессах синтеза коллагена, связывают нарушения в синтезе соединительной ткани стенок мелких капилляров и, соответственно, геморрагические явления в области герпетического поражения.

Для *прекращения* острых проявлений заболевания необходимо установить контроль над репродукцией ВПГ при помощи иммунных сил и/или лекарственных препаратов.

2.2.2. ИММУННАЯ ЗАЩИТА ОТ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Защита организма от острой вирусной инфекции обеспечивается последовательным включением нескольких взаимодействующих систем:

- врожденной (неиммунной) резистентности;
- неспецифического гуморального и клеточного иммунитета;
- адаптивного (специфического) гуморального и клеточного противогерпетического иммунитета.

Организация иммунной защиты соответствует особенностям паразитирования вирусов в организме: иммунитет направлен как против свободных вирионов, находящихся вне клеток, так и против собственных клеток, продуктивно зараженных ВПГ (рис. 2.).

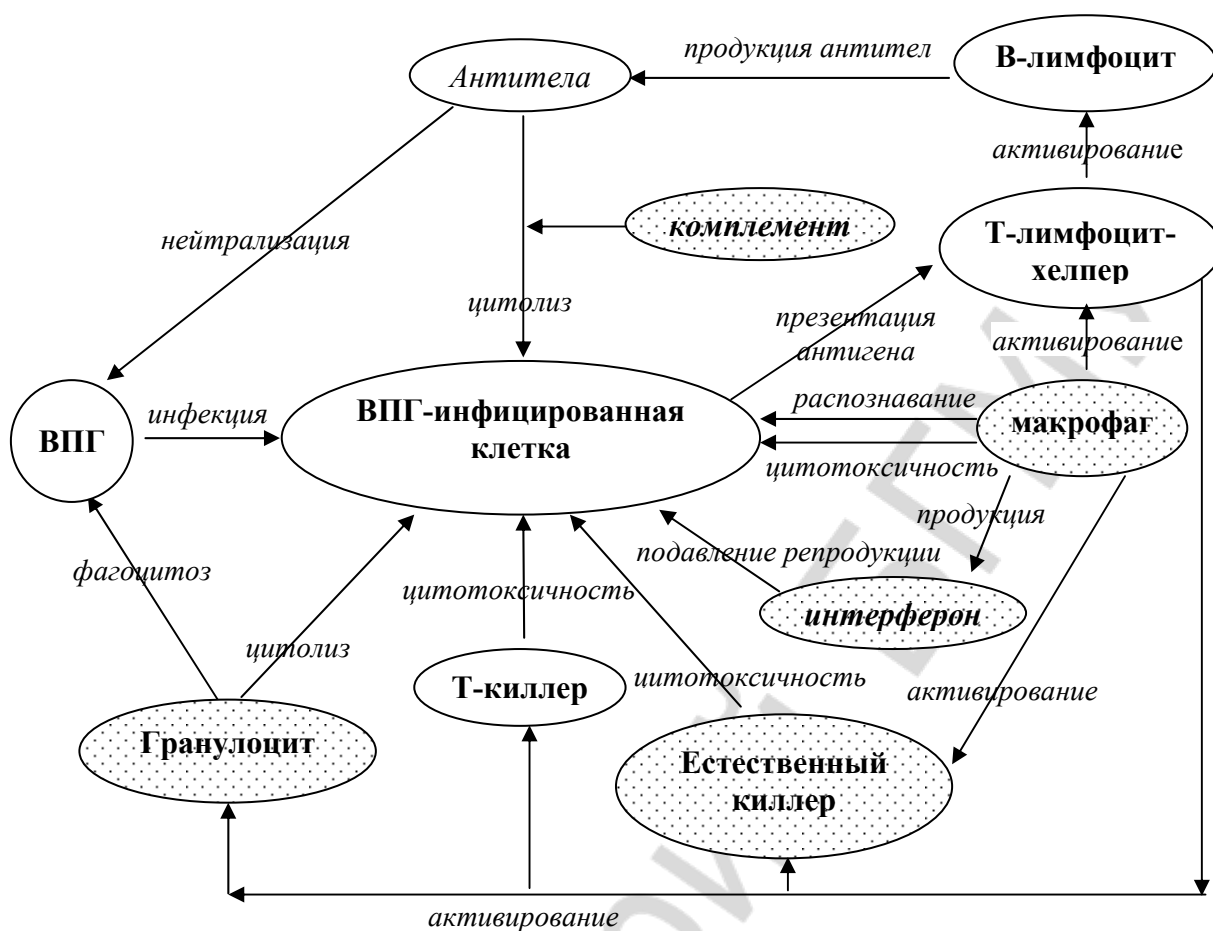


Рис. 2. Основные этапы и факторы иммунного ответа на первичную инфекцию ВПГ

2.2.2.1. Врожденная (неиммунная) резистентность

Многие ткани организма невосприимчивы к ВПГ потому, что клеточные мембраны составляющих их клеток не имеют рецепторов для адгезии вириона.

Для кожи важным фактором безопасности является сохранность целостности, так как неповрежденный роговой слой является механическим барьером, устойчивым к инвазии ВПГ. Поверхность кожи и СОПР покрыта секретом желез, обладающими защитными свойствами.

На стадиях развернутой инфекции для борьбы с вирусом мобилизуются силы врожденной резистентности, проявляющейся на уровне всего организма: создаются условия, неблагоприятные для репродукции вируса (гипертермия, гипоксия, ацидоз) и способствующие скорейшему выведению вируса из организма (слюноотечение, кашель, полиурия).

2.2.2.2. Неспецифическая противовирусная иммунная защита

При внедрении вируса в ткани в действие вступают факторы неспецифического иммунитета — гуморального (интерфероны и другие цитокины, лизоцим, естественные антитела, белки системы комплемента)

и клеточного (естественные киллеры, макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты).

- *Неспецифический гуморальный иммунитет.*

Интерфероны — гликопротеиды, синтезируемые иммунными клетками под влиянием чужеродных индукторов. Различают около 20 разновидностей интерферонов, распределенных в три основных класса:

- интерферон- α — вырабатывается лейкоцитами, активен против вирусной инфекции;
- интерферон- β — вырабатывается фибробластами, активен против вирусной инфекции;
- интерферон- γ — вырабатывается Т-лимфоцитами (хелперами), естественными киллерами и макрофагами. Предназначен для обезвреживания любых антигенов и митогенов; обладает выраженными антипролиферативными, а также иммуномодулирующими эффектами (стимулируют активность макрофагов, естественных киллеров, Т-киллеров и В-лимфоцитов).

Интерфероны образуются в местах и во время репродукции вируса, поэтому вступают в борьбу с инфекцией на самых ранних стадиях заболевания. Интерфероны не взаимодействуют с вирусом и не мешают его адсорбции на клетке, но активно подавляют репродукцию вируса, проникшего в клетку. Для этого интерфероны инициируют ферментативные реакции, одна из которых приводит к блокаде синтеза вирусных белков на стадиях их транскрипции и трансляции, а другая — к активации внутриклеточного разрушения вирусных нуклеиновых кислот, в том числе и РНК⁹. Таким образом, интерфероны подавляют сборку белков, входящих в состав генома, капсида и оболочки вирусов.

Естественным интерферонам сопутствуют другие многочисленные *цитокины* (интерлейкины, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухолей и т. д.), расширяющие спектр их действия за пределы, доступные рекомбинантным, синтетическим интерферонам — продуктам генной инженерии. Интерфероны являются важнейшим фактором неспецифической резистентности, противовирусная эффективность которого сравнима с совокупной эффективностью всех других факторов иммунитета.

Лизоцим — фермент, который вырабатывается нейтрофилами и запасается в их специфических гранулах. Защитные эффекты лизоцима особенно значительны на слизистых оболочках, так как он обладает прямым бактерицидным и (в меньшей степени) вируцидным действием. Кроме того, лизоцим стимулирует лизис клеток макрофагами и нейтрофилами,

⁹ Иногда, в зависимости от дозы и продолжительности воздействия чужеродных агентов, интерфероны тормозят образование антител, что приводит к развитию аллергических реакций замедленного типа.

активизирует синтез антител. Лизоцим высвобождается из нейтрофилов почти мгновенно — уже через 60 с после активации иммунной системы.

Естественные антитела — иммуноглобулины М, обладающие поливалентной специфичностью; слущиваются с поверхности зрелых покоящихся В-лимфоцитов.

Белки системы комплемента способны нейтрализовать некоторые вирусы, но их главной функцией является посредничество: а) в неспецифическом фагоцитозе; б) в специфических цитотоксических процедурах, обусловленных функцией противовирусных антител; в) в развитии экссудативной фазы воспаления.

- *Неспецифический клеточный иммунитет.*

Естественные киллеры (ЕК) — тип лимфоцитов, не имеющих специфических рецепторов к конкретным вирусам, но способных опознавать «неправильные» клетки (инфицированные, ксеногенные, опухолевые) без предварительной сенсибилизации и убивать их.

Активные ЕК-клетки появляются через 2-е суток после заражения вирусом, т. е. прежде, чем появляются специфические Т-киллеры. Помимо того, что ЕК-клетки проявляют прямую (неспецифичную) цитотоксичность, они участвуют в реакциях цитотоллиза, опосредованного антителами. Активность ЕК регулируется интерферонами- γ и интерлейкинами.

Цитотоксичность ЕК реализуется следующим образом:

- 1) медиаторы, произведенные ЕК, повышают проницаемость мембраны клетки-мишени через изменение активности клеточных ферментов и путем прожигания пор в мембране метаболитами кислорода;

- 2) цитотоксичные вещества, синтезированные ЕК, вводятся в цитоплазму клетки-мишени и дезорганизуют ее.

Макрофаги выполняют две основные функции: эффекторную (фагоцитоз свободных вирусов и зараженных ими клеток) и регуляторную (презентация вирусных антигенов Т-лимфоцитам, активация Т- и В-лимфоцитов).

Процесс презентации антигенов клеткам, обеспечивающим специфический иммунитет, проходит в несколько стадий:

- макрофаги осуществляют эндоцитоз (фаго- или пиноцитоз) вирусов;
- производят ферментативную переработку вирусных антигенов до уровня пептидов;
- выводят вирусные пептиды на свою поверхность;
- представляют их распознавания Т-лимфоцитам¹⁰ (весь процесс занимает около получаса).

¹⁰ Процесс переработки и представления антигенов может происходить не только в макрофагах, но и в других клетках — в дендритных клетках, в гистиоцитах (клетках Лангерганса), в В- и даже Т-лимфоцитах; регулятором резентации является интерферон.

Таким образом, с началом репродукции вируса происходит быстрая инфильтрация зоны зараженного эпителия факторами естественного иммунитета для ограничения инфекции путем подавления репликации вируса в клетках и/или разрушения инфицированных клеток.

2.2.2.3. Адаптивный (специфический) противовирусный иммунитет

Репродукция вируса в эпителии вызывает развитие антиген-специфического иммунного ответа, связанного с деятельностью лимфоцитов. Различают клеточный и гуморальный приобретенный противовирусный иммунитет.

- *Т-клеточный иммунитет.*

Лимфоциты CD4⁺ (син. регуляторы, хелперы) выполняют организационные функции: распознают антигены вирусов, представленные макрофагами, и передают информацию клеткам-эффекторам. Кроме того, Т-хелперы первого типа синтезируют интерлейкин-2, необходимый для пролиферации Т-клеток, и интерферон- γ , стимулирующий цитотоксичные Т-лимфоциты. Т-хелперы второго типа (син. супрессоры) регулируют интенсивность инфильтрации пораженных тканей клетками Т-системы.

Цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺ (син. эффекторы или Т-киллеры) созревают в течение 1–3 суток от начала первичного заражения, их максимальное количество регистрируется спустя неделю. Т-киллеры мигрируют в орган-мишень вирусной инфекции, выявляют специфические антигены на поверхности клеток, в которых реплицируются вирусы, и уничтожают эти клетки.

Механизм Т-киллинга клеток, инфицированных вирусом, включает в себя следующие стадии:

- 1) специфический контакт с мембраной клетки-жертвы;
- 2) активация ферментативных систем на участке контакта;
- 3) повышение проницаемости клеточной мембраны;
- 4) осмотическое набухание клетки;
- 5) разрыв мембраны и выход содержимого во внеклеточную среду.

Т-киллеры являются более успешными эффекторами, чем макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты. Полагают, что Т-киллеры вместе с интерферонами оставляют основные силы иммунитета, которые обеспечивают нейтрализацию вируса и, соответственно, клиническое выздоровление больного при острой первичной вирусной инфекции. Численность Т-киллеров постепенно снижается в течение нескольких недель после клинического выздоровления, но Т-клон памяти сохраняется пожизненно.

- *Гуморальный специфический иммунный ответ.*

Гуморальная специфическая защита организуется системой В-лимфоцитов при участии регуляторных механизмов Т-клеточного иммунитета: Т-хелперы, активированные макрофагами, синтезируют и секретируют

факторы для активации, пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов, которые, в свою очередь, продуцируют антитела.

Антителами называют иммуноглобулины (гликопротеины) с известной антигенной специфичностью. В зависимости от строения различают пять классов иммуноглобулинов: G, A, M, D, E.

Антитела — главное иммунное средство воздействия на вирионы, находящиеся вне клетки. На оболочку вируса они воздействуют следующим образом:

- соединяются с антигенами оболочки вируса, блокируя их активные участки;
- провоцируют агглютинацию и агломерацию вирионов;
- в сотрудничестве с комплементом повреждают оболочку вириона.

Все перечисленные эффекты снижают вероятность заражения клеток хозяина ВПГ.

Комплекс «антитело + комплемент» участвует в процессе цитолиза, являясь связующим звеном между зараженной клеткой и Fc-рецепторами клеток-эффекторов. Вирусы, высвобожденные из клетки в результате цитолиза, нейтрализуются антителами.

Антитела играют иммуномодулирующую роль, стимулируя выработку интерферона лимфоцитами.

На выработку антител требуется значительное время, поэтому часто клиническое разрешение острой инфекции наступает до того, как в крови обнаруживается высокий титр антител. IgM появляются в крови в течение первых 1–3 недель после заражения, затем появляются IgG (составляют до 80 % количества антител!), IgA выявляются через 2–3 недели. Значение антител четко проявляется при повторной инфекции или рецидиве: они не могут полностью контролировать инфекцию, но, как предполагают, ограничивают ее частоту и интенсивность.

Титр антител после клинического выздоровления постепенно снижается, но, при сохранении достаточного уровня В-клеток памяти, приобретенный гуморальный иммунитет может быть пожизненным. Антитела IgA и IgG поровну распределены между плазмой и межсосудистыми тканями и всегда обнаруживаются здесь, в том числе и вне рецидива. IgA накапливается в секретах многих желез, в том числе слюнных и слизистых. Полагают, что Т-хелперы, IgA и интерферон- γ обеспечивают т. н. *мукозальный* иммунитет, препятствующий реинфицированию СОПР.

2.2.2.4. Особенности иммунной защиты детей от вирусных инфекций

Неиммунные факторы защиты ребенка не оказывают должного противодействия вирусной инфекции: незрелые ткани эпидермиса легко травмируются, и, так же как и тонкая, рыхлая, слабо дифференцированная

слизистая оболочка полости рта, легко воспринимают ВПГ и допускают его дальнейшее распространение.

Иммунная система формируется постепенно, достигая «взрослого» состояния примерно к 6–7 годам.

Неспецифическая защита. У новорожденных отмечается выраженный дефицит интерферона- γ и его слабая антивирусная активность; продукция интерферонов и большинства других интерлейкинов достигает взрослого уровня только к 10-летнему возрасту. Естественных киллеров относительно мало, их цитотоксическая активность невелика. Фагоцитоз у детей первых лет жизни протекает вяло, что обусловлено невысоким содержанием в крови хемотаксических факторов.

Специфическая защита. Абсолютное число лимфоцитов резко повышается на пятый день после рождения и остается таким до 5-летнего возраста, однако функциональная активность Т-хелперов достигает взрослой нормы только к 3-летнему возрасту. Количество В-лимфоцитов у детей в 4–5 раз больше, чем у взрослых, но эти лимфоциты не имеют достаточной чувствительности к лимфокинам и не проявляют должной активности. В течение первого года жизни доминирует супрессорная направленность Т-клеточного иммунитета ребенка, и только на втором году начинает преобладать хелперная функция по отношению к В-лимфоцитам, вырабатывающим иммуноглобулины. В грудном молоке есть зрелые материнские нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты.

IgM вырабатываются у ребенка достаточно интенсивно, достигая взрослых нормативов к концу первого года жизни. Этот иммуноглобулин и обеспечивает специфический иммунный ответ ребенка в течение первого года жизни на большинство антигенов, не оставляя после заболевания иммунологической памяти.

IgG к тем инфекциям, которые перенесла мать, передаются ребенку трансплацентарно и сохраняют свою активность в течение первых 3–6 месяцев жизни. К полугоду количество материнских антител резко снижается, а выработка собственных тел нарастает крайне медленно, достигая взрослого уровня только к 4–6 годам.

IgA начинает вырабатываться с 2-месячного возраста, уровень взрослых достигается к 4–6 годам.

При грудном вскармливании в организм ребенка в течение суток с молозивом поступает 8–10 г Ig G и IgA, с молоком — 1–2 г.

sIgA в секретах новорожденных отсутствует, начинает вырабатываться с 3 месяцев, достигая уровня взрослых только к 10–11 годам. Секреторный IgA поступает с материнским молоком, не всасывается, но, покрывая СОПР, защищает ее.

Таким образом, неиммунные барьеры и собственный мукозальный иммунитет детей младше 2-летнего возраста не являются эффективной

защитой от внедрения первичной герпетической инфекции. Специфический иммунитет ребенка, ранее инфицированного герпесвирусом, также отличается по эффективности от иммунитета взрослых, что обуславливает особенности клинического течения как острой, так и хронической герпетической инфекции у детей.

2.2.3. ВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА

Вирусная инфекция клеток СОПР и иммунная реакция, для запуска которой достаточно нескольких репродуктивных циклов вируса, обуславливают развитие воспаления — сосудисто-тканевой реакции, определяющего метаморфозы симптомов и элементов поражения СОПР на различных стадиях развития герпетического стоматита.

Альтеративное воспаление проявляется в гибели инфицированных клеток, масштабы которой постепенно увеличиваются и выводят на первый план признаки нарастающей экссудации.

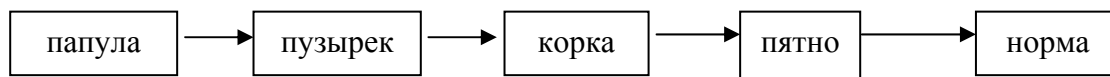
Эксудативное воспаление проявляется в диффузной гиперемии и отечности СОПР и десны, накоплении серозного, а затем и фибринозного экссудата в толще тканей и образованием *папул*. В полости рта экссудат пропотевает через неороговевающую СОПР и образует на ее поверхности очажки белесого *налета*, а в более плотной ткани красной каймы губ экссудат формирует *везикулы*.

Продолжающаяся альтерация приводит к макроскопическому нарушению целостности слизистой оболочки полости рта и формированию вторичных элементов поражения к различной площади и глубины (*от эрозий до язв*¹¹); на красной кайме губ очаги некроза прикрыты *корочками* серозного или геморрагического происхождения.

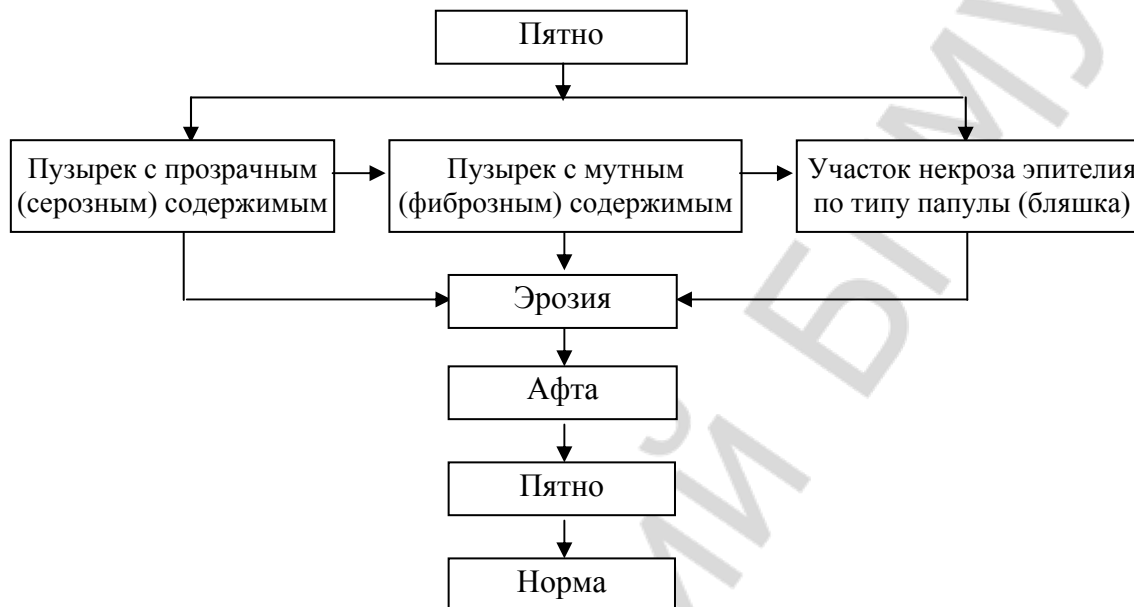
Стадия *пролиферации* начинается при условии прекращения репродукции ВПГ как в зоне поражения СОПР, так и в организме в целом. В этой стадии экссудация ограничивается зоной некроза (вокруг эрозии формируется «венчик гиперемии»), поверхность эрозии покрывается фибрином — зона поражения приобретает вид *афты*. Эпителий по окружности и на дне афты регенерирует, постепенно сокращается площадь и глубина афты — целостность тканей восстанавливается, непродолжительное время сохраняя более яркую окраску (пятно). Заживление очагов глубокого некроза, распространившегося за пределы базальной мембраны СОПР, сопровождается образованием рубца.

¹¹ Распространение некроза за пределы базальной мембраны СОПР наблюдается только в случаях тяжелого иммунодефицита.

Эволюция элементов герпетического поражения красной каймы губ



Эволюция элементов герпетического поражения СОПР



2.2.4. ИСХОДЫ ОСТРОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Степень клинической тяжести острой инфекции зависит, с одной стороны, от агрессивности инфекции, а с другой стороны, — от активности противовирусной защиты, иммунной и/или фармакологической. В иммунокомпетентном организме герпетическая инфекция ведет себя как «самоограниченная»: клиническое выздоровление наступает без лечения на 10–14-й день и процесс переходит в персистентную форму. В случае врожденных или приобретенных дефектов иммунной системы, а также в связи с особенностями типа (штамма) вируса и локализации процесса, репродукция ВПГ продолжается, распространяясь на другие органы и системы (печень, легкие, почки, ЦНС), вплоть до развития генерализованной формы герпетической инфекции.

3. ПАТОГЕНЕЗ ПЕРСИСТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

В большинстве случаев у лиц, перенесших острую стадию первичной ВПГ-инфекции, наступает клиническое выздоровление, однако, организм никогда не освобождается от ВПГ: к 10–14-му дню после первичного заражения вирус герпеса в латентной форме обнаруживается в эпителиоцитах в области входных ворот, в клетках крови и лимфы, а также в ней-

ронах и клетках-сателлитах региональных ганглиев¹², где сохраняется пожизненно.

Таким образом, после острого периода герпетической инфекции наступает период персистентной пожизненной инфекции, которая чаще всего протекает как латентная либо как истинно латентная (неинфекционная), либо с периодическими, более или менее частыми рецидивами.

3.1. ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ УСТАНОВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Механизмы латенции не вполне ясны. Известно, что латенцию вируса простого герпеса обеспечивают следующие принципиальные обстоятельства:

- вирус способен ускользать от иммунитета и поэтому пожизненно сохраняется в организме (противогерпетический иммунитет не является стерильным);
- клетка-хозяин и иммунитет в известных пределах сдерживают активность вируса, т. е. ограничивают частоту и тяжесть клинических рецидивов инфекции;
- ВПГ оснащен специальными механизмами для латенции и реактивации, отличными от механизмов обычной репликации, не контролируемые ни иммунитетом, ни современной химиотерапией.

3.1.1. МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ВИРУСА ОТ ИММУННОГО РАЗРУШЕНИЯ

1. *Противодействие вируса простого герпеса защитным силам клетки-хозяина:*

- вирус блокирует клеточные механизмы элиминации белков (нормальная клетка обеспечивает «санитарную» деградацию собственных белков; продукты деградации, а также вирусные белки переносятся на эндоплазматический ретикулум при помощи транспортных белков для дальнейшего выведения за пределы клетки; ВПГ же производит специальный белок ICP 47, который связывается с транспортными клеточными белками и блокирует их активность);
- вирус предотвращает «аварийную» полную блокаду клеточного аппарата синтеза белков (клеточный фактор инициации трансляции белков eIF-2 α при инфицировании клеточного ядра должен блокировать синтез всех белков для того, чтобы остановить репродукцию вируса; ВПГ производит два специальных фактора — вирусную комплементарную РНК и белок $\gamma_{134\cdot5}$, способные опосредованно, через торможение или

¹² При первичном поражении полости рта и губ ВПГ заселяет тройничные и шейные ганглии.

активирование клеточных ферментов, препятствовать включению (фосфорилированию) «аварийного» фактора);

- вирус блокирует программируемую смерть зараженной клетки (апоптоз¹³) (по крайней мере три вирусных белка — U_S3, gJ и gD — препятствуют клеточной смерти, запрограммированной на случай повреждения клеточных механизмов вирусами и/или иммунными силами).

2. *Ускользание от распознавания ВПГ-антигенов иммунными факторами:*

- ВПГ персистирует в виде нуклеиновых кислот, не имеющих антигенных свойств. Уровень ДНК вируса контролируется только ДНК-азой крови;

- геном ВПГ встраивается в геном клетки-хозяина;

- при лизисе «материнской» клетки ВПГ переходит в соседнюю клетку по межклеточным мостикам, ускользая от нейтрализации антителами во внеклеточном пространстве;

- антигены ВПГ сходны с антигеном цитокератина, с рецепторами ацетилхолина и т. д., что обеспечивает заметную естественную толерантность иммунных сил к ВПГ;

- в условиях дефицита комплемента вирус, атакованный антителами и образовавший с ними комплекс, сохраняет свою активность при том, что заблокированные антителами антигенные рецепторы ВПГ больше не распознаются иммунными факторами.

3. *Использование иммунных сил организма в интересах ВПГ:*

- ВПГ внедряется в иммунные клетки молодых организмов — макрофаги, Т- и В-лимфоциты, которые становятся не только резервуарами инфекции, но и ее разносчиками;

- антитела, связываясь с антигенами вируса, в некоторых обстоятельствах не только защищают вирусы от распознавания иммунными силами (см. выше), но даже могут провоцировать феномен усиления репродукции вируса;

- вокруг эпителиоцитов, инфицированных комплексом «ВПГ + АТ + комплемент», под действием анафилактоксина нарастает инфильтрация тканей лейкоцитами — создается «муфта» из лейкоцитов, ограничивающая инфицированную зону от иммунных атак.

4. *Искажение иммунного ответа (аутоиммунные и аллергические процессы):*

¹³ Апоптоз — естественный «санитарный» процесс самоликвидации клетки: благодаря активации клеточной эндонуклеазы в клетке сокращается количество ДНК и постепенно угасают все клеточные функции; клетка фрагментируется на отдельные вакуоли и уничтожается путем фагоцитоза; поскольку клеточное содержимое при апоптозе ограничено мембранами, то воспаление не развивается.

- сходство антигенов ВПГ с антигенами ряда белков организма рецепторами провоцирует перекрестные иммунные реакции;
- появление иммунных комплексов из АГ+АТ провоцирует иммунокомплексные поражения, сопровождающиеся массовым распадом собственных клеток, т. е. аутоиммунные болезни.

5. *Подавление иммунного ответа:*

- ВПГ, инфицируя иммунные клетки, снижает их прямую функциональную активность;
- ВПГ снижает активность системы Т-хелперов;
- ВПГ подавляет продукцию и активность интерферонов;
- ВПГ ингибирует активацию системы комплемента, что снижает эффективность антител (см. выше).

6. Истощение иммунных сил вследствие постоянного нахождения ВПГ в организме (табл. 2).

Таблица 2

Тенденции изменений иммунного статуса при хронической герпетической инфекции

Показатель	Тенденции изменений при герпетической инфекции
Т-лимфоциты	↓
Т-хелперы (CD4+)	↓
Т-супрессоры цитотоксические (CD8+)	↑
Иммунорегуляторный индекс Тх/Тс	↓
В-лимфоциты	↓
Естественные киллеры	↓
IgG	продукция антител снижена
IgA	
IgM	
IgE	
Интерферон-γ	↓

3.1.2. ИММУННЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ЛАТЕНЦИЮ

Минимальную активность вируса во время латентной инфекции объясняют следующими фактами:

- количество вирионов, достигающих мест латенции, ограничено и не является достаточным для инфекционного процесса;
- по пути к клеткам нервного ганглия частично утрачивается внутренняя оболочка вируса, несущая белки Vmw65, необходимые для инициации синтеза α-генов ВПГ;
- в нейронах, не способных к размножению, отсутствуют клеточные ферменты (в частности, транскриптаза), необходимые для репликации ВПГ;
- клетки-хозяева латентной инфекции продуцируют факторы, ограничивающие репликацию ВПГ на самых ранних стадиях.

3.1.3. ВИРУСНЫЙ ГЕНОМ В ЛАТЕНЦИИ

ВПГ в латентном состоянии проявляет очень умеренную и совершенно особую активность: вне рецидива наблюдается экспрессия специальных участков его генома (*latency-associated transcript* или LAT), которые практически не используются в обычном режиме репликации. Эти гены не относятся ни к α -, ни к β -, ни к γ -классам, поэтому их предложено называть δ -генами. Известно, что для установления латенции необходимо наличие тимидинкиназы, наличие ранних генов — весь геном ВПГ, кроме LAT, который в период латенции не активен.

Поскольку цикл репликации ВПГ во время латенции не совершается, поэтому ни метаболизм, ни функции клеток-хозяев латентной инфекции не повреждаются. Латентная фаза ВПГ-инфекции как таковая не вызывает никакой распознаваемой патологии.

Установление и существование латенции ВПГ в настоящее время не может быть изменено, т. е. полное удаление вируса из организма невозможно.

3.2. ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ РЕЦИДИВЫ ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ

По разным данным, от 10 до 75 % лиц, перенесших первичную герпетическую инфекцию, имеют рецидивы заболевания. Рецидивы, как и острая инфекция, могут иметь характер либо инаппарантной, либо клинической инфекции.

Механизмы установления латенции и реактивации вируса изучены недостаточно хорошо. Существует две гипотезы патогенеза рецидива: статическая и динамическая.

Статическая гипотеза: пусковой фактор активирует вирус, находящийся в латентном состоянии в ганглии; на фоне нарушений биохимического и иммунологического равновесия вирус продвигается к периферическим чувствительным клеткам и активно репродуцируется в зоне обслуживания инфицированным ганглием.

Динамическая гипотеза: вирус в ганглиях находится в состоянии не абсолютной латенции, но воспроизводится каждые несколько дней, небольшими порциями выделяется из ганглия и проходит к эпителию, организуя там фокусы микроинфекции; микрофокусы вирусной инфекции более или менее успешно блокируются иммунными силами, поэтому носитель переживает либо инаппарантные, либо abortивные, либо клинические рецидивы.

Обе гипотезы обращают внимание на две группы факторов, обуславливающих развитие рецидивов: повышение активности ВПГ и снижение эффективности иммунитета.

Факторы, связанные с уровнем активности вируса. Течение персистентной инфекции зависит от характера первичной инфекции: так, при интраназальной первичной инфекции частота рецидивов относительно невысока.

Частота рецидивов зависит от магнитуды латентной инфекции: чем выше концентрация ДНК ВПГ в ганглии, тем чаще рецидивы. Магнитуда ВПГ в нейронах со временем снижается, что обуславливает постепенное уменьшение частоты рецидивов.

Известно, что ряд веществ и факторов могут повышать активность латентного вируса в клеточной культуре. Никотин, фенацетин (жаропонижающее лекарство), диметилсульфоксид — эти и, предположительно, многие другие вещества, вероятно, замещают собой недостающие инициальные вирусные белки и включают транскрипцию ранних белков ВПГ. Известно, что простагландины (медиаторы воспаления, организующие эритему и повышающие активность деления клеток) повышают активность вируса простого герпеса. Именно влиянием простагландинов объясняют рецидивирование ВПГ-инфекции на фоне механической травмы СОПР, солнечных ожогов кожи лица и красной каймы губ, невритов.

По другой версии, реактивация ВПГ может быть вызвана изменениями внутренней среды в инфицированных ганглиях: изменения могут быть связаны, например, с воспалением или анестезией участка слизистой оболочки полости рта, иннервируемого узлом, или патологией (травма, воспаление) самого узла.

Факторы, снижающие противовирусный иммунитет. Среди причин иммунодефицита, провоцирующего рецидив ВПГ, называют следующие:

- иммуносупрессивные эффекты персистентной ВПГ-инфекции¹⁴;
- стресс¹⁵ (эмоциональные расстройства, усталость);
- гормональный дисбаланс (пубертатный период, менструация);
- неблагоприятные экологические факторы;
- качество питания (дефицит белков, витаминов, микроэлементов);
- иммуносупрессивные эффекты заболеваний, связанных с патологией иммунитета (инфекционные, эндокринные и аутоиммунные заболевания, патология крови);

¹⁴ Существует мнение о том, что первым условием рецидивирования ВПГ является развитие герпетического иммунодефицита, из-за которого снижаются защитные возможности физиологических барьеров, нарастает лабильность в синтезе простагландинов и т. д. В результате снижается защищенность больных людей как от внешних факторов (радиации, механических повреждений), так и от внутренних изменений (стрессов, температуры). Эти факторы, в свою очередь, могут усиливать иммунодефицит и таким образом осложнять течение ВПГ-инфекции.

¹⁵ При стрессах происходит выброс АКТГ и кортикостероидов в кровь, происходит инволюция лимфоидных органов и тимуса — снижается иммунитет и его эндокринная регуляция: нарушается миграция и взаимодействие различных иммунных клеток, синтеза медиаторов; кроме того, при стрессе снижается уровень ДНК-азы в крови, что позволяет вирусной ДНК проникать в «свежие» клетки.

– иммуносупрессивная терапия при аутоиммунных, онкологических заболеваниях и при пересадке органов и тканей.

Все перечисленные факторы патогенеза рецидивов ВПГ являются объектами терапии персистирующей инфекции, имеющей целью снижение частоты рецидивов и их клинической тяжести.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, выделено несколько нозологических форм, связанных с вирусом простого герпеса.

В00. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.

В00.1. Герпетический везикулярный дерматит:

facialis;
labialis.

Везикулярный дерматит:

уша;
губы.

В00.2. Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.

В00.3. Герпетический менингит.

В00.4. Герпетический энцефалит.

В00.5. Герпетическая болезнь глаз.

В00.7. Диссеминированная герпетическая болезнь.

В00.8. Другие формы герпетической инфекции:

- герпетический гепатит;
- гнойное воспаление мякоти дистальной фаланги пальца.

Основными клиническими формами герпетической инфекции, диагностируемыми в отечественной стоматологической клинической практике, являются острый герпетический стоматит (ОГС), хронический рецидивирующий герпетический стоматит (ХРГС) и хронический рецидивирующий герпес губ.

4.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник заражения вирусом простого герпеса — лицо с острой или персистентной герпетической инфекцией.

В 15–50 % случаев источниками герпетической инфекции являются люди с инapparантной ВПГ-инфекцией, при которой ни сам зараженный,

ни окружающие его люди не подозревают о том, что ВПГ в небольших, но инфекционных дозах находится в слюне и других биосубстратах¹⁶.

В 60 % случаев abortивной герпетической инфекции, не развивающейся далее продромального периода, имеет место выделение вируса со слюной.

При манифестном течении ВПГ-инфекции с поражением полости рта инфекционные вирионы содержатся в везикулах на губах и коже, в слюне, а в период вирусемии и при генерализации процесса могут обнаруживаться в крови, спинномозговой жидкости — практически во всех средах организма.

Способы передачи ВПГ. Так как липопротеидная оболочка герпесвируса, необходимая для его инвазии в организм хозяина, очень легко разрушается при высыхании, а также под действием высоких температур, моющих средств и дезинфектантов, вирус не может сохранить свою инфекционность во внешней среде, поэтому заражение ВПГ происходит только при передаче вируса с биологическими средами. ВПГ может распространяться как «по вертикали» (от матери к ребенку), так и «по горизонтали» (остальные линии передачи), используя для этого практически все известные пути: трансплацентарный, контактный, воздушно-капельный, гемотрансфузионный, половой.

Передача ВПГ-1 обычно происходит при прямом контакте между ВПГ-серонегативным (т. е. восприимчивым к вирусу простого герпеса) человеком и лицом, выделяющим вирус, или его биопродуктами. ВПГ может быть передан с губ или лица при поцелуе: так, взрослые целуют ребенка, пробуют пищу из его ложки — и «дарят» ребенку гингивостоматит. Кроме того, ВПГ может быть перенесен из других мест путем *самозаражения*: например, с пораженной красной каймы губ на пальцы (герпетический паронихий) или в глаза (офтальмогерпес).

Следует подчеркнуть высокий риск передачи герпесвируса в процессе медицинских осмотров и лечения — как от персонала пациентам, так и от пациентов персоналу. Стоматологи имеют повышенный риск быть зараженными и заражать других (это высокая степень обоюдного риска подтверждается данными о том, что частота герпетического паронихия среди стоматологов больше, чем в общей популяции¹⁷). Особое значение приобретает вероятность заражения герпесвирусами пациентов с выраженным иммунодефицитом от медперсонала родильных и онкогематологических отделений, центров пересадки костного мозга и т. д. Риск зара-

¹⁶ Выделение вируса, продолжающееся в течение 5–10 % дней в году, отмечено у 2–9 % взрослых и детей — носителей бессимптомной герпетической инфекции.

¹⁷ Данные были получены в годы, когда использование резиновых перчаток медперсоналом было необязательно.

жения на приеме может быть минимизирован за счет соблюдения требований санитарного режима.

Распространенность и значимость герпесвирусной инфекции. До настоящего времени распространение вирусов простого герпеса не представляется возможным пресечь ни противоэпидемическими мерами, ни коммунальной вакцинацией, ни эффективной антивирусной терапией, поэтому носителями герпетической инфекции является подавляющее большинство населения планеты. Частота клинической ВПГ-инфекции связана с возрастом, социоэкономическим статусом, географическим регионом; в среднем, ВПГ инфицировано около 65–90 % населения планеты.

В бедных слоях населения США серопозитивны к ВПГ 30 % детей пятилетнего возраста и 80 % подростков; в среднем классе серопозитивны только 20 % детей пятилетнего возраста и 40–60 % 20-летних. Сходные различия находят между показателями распространенности ВПГ в развитых и развивающихся странах: серопозитивными по ВПГ являются 46 % доноров в Великобритании, 58 % пациентов в терапевтических клиниках США и 95 % сельских подростков Уганды. Зависимость распространенности ВПГ-инфекции от социальных условий подтверждает и тот факт, что с годами распространенность инфекции снижается в среднем классе индустриальных стран — в Японии, США, Исландии, Великобритании. Так, в Японии в 1960-х гг. 50%-ного уровня ВПГ-серопозитивности дети достигали уже к 9 годам, а в 1990-х гг. этот уровень отмечен только у 30-летних; в Великобритании в 1953 г. серопозитивными были 63 % подростков, в 1995 г. — только 23 % подростков.

Частота первичной ВПГ-инфекции нарастает после 6 месяцев жизни, когда противовирусные антитела, полученные от матери, исчезают. Пик частоты первичной ВПГ-инфекции приходится на возраст между 2 и 3 годами, но отдельные случаи отмечаются и у старших, прежде не инфицированных ВПГ детей, а также у подростков и взрослых.

Герпетическая инфекция, протекая в различных клинических формах, не только снижает качество жизни, но в ряде случаев носит характер, угрожающий жизни: по данным ВОЗ, заболевания, обусловленные вирусом герпеса, занимают второе место после гриппа среди причин смертности от вирусных инфекций.

В современном мире частота и тяжесть клинической герпетической инфекции нарастает, так как растет число людей с выраженным иммунодефицитом, в том числе ятрогенным (обусловленным иммуносупрессивной терапией при лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, при пересадке органов и тканей) и вызванным ВИЧ-инфекцией.

4.2. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ

Первичная герпетическая инфекция в челюстно-лицевой области часто протекает бессимптомно или создает клинику фарингита, трудно дифференцируемую от других вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Только у 13–30 % инфицированных детей герпетическая инфекция полости рта клинически протекает как острый герпетический стоматит, с поражениями в полости рта и вокруг него, часто в сочетании с фарингитом и мононуклеозоподобным синдромом.

В зависимости от степени тяжести и продолжительности изменений общего состояния и СОПР в продромальном периоде, в период разгара и в период угасания болезни различают *легкую, среднетяжелую и тяжелую форму* острого герпетического стоматита.

Острый герпетический стоматит (ОГС) имеет клиническое развитие, соответствующее стадиям «хозяйского» патогенеза вирусной инфекции и периодизации развития всех инфекционных заболеваний:

- инкубационный период (1-я и 2-я стадии «хозяйского» патогенеза);
- продромальный период (3-я и 4-я стадия);
- период развития/разгара болезни (5-я и 6-я стадии);
- период угасания (6-я стадия);
- период клинического выздоровления (7-я стадия).

4.2.1. ЛЕГКАЯ ФОРМА ОГС

Инкубационный период клинически не проявляется. Он длится в среднем 6–12 дней с диапазоном от 2 до 26 суток.

Продромальный период начинается с небольшого повышения температуры тела — до 37,0–37,5 °С. Общее состояние ребенка как правило не страдает. В редких случаях обнаруживаются незначительные явления катарального воспаления слизистой оболочки носа, верхних дыхательных путей. В полости рта наблюдаются явления гиперемии, небольшого отека, в основном локализующегося в области десневого края, т. е. катаральный гингивит. Длительность данного периода заболевания составляет 1–2 дня.

Иногда клиническая картина ОГС ограничивается гингивитом, после чего наступает период угасания заболевания (*катаральный тип* ОГС). В большинстве случаев продромальный период переходит в период разгара.

Период развития ОГС называют периодом высыпаний: на фоне усиливающейся гиперемии на СОПР появляются одиночные или сгруппированные элементы поражения. Они имеют вид бляшек, пузырьков (образуются крайне редко и вскрываются очень быстро, что объясняется особенностями строения СОПР у детей), эрозий; количество элементов не

превышает пяти. В легкой форме ОГС высыпания однократные. Длительность периода составляет 1–2 дня. Наблюдается чаще локальная форма катарального гингивита.

Необходимо отметить такой важный симптом ОГС как лимфаденит поднижнечелюстных узлов разной степени выраженности: патология диагностируется в период разгара, сопутствует всему течению болезни и сохраняется в течение 7–10 дней после полной эпителизации элементов.

Период угасания болезни более длительный. В связи с прекращением разрушения тканей и началом их восстановления изменяется характер элементов поражения СОПР: гиперемия становится локализованной («венчик гиперемии»), поверхность элемента покрывается бело-желтым фибрином — таким образом из эрозий формируются афты. Элементы поражения в этот период менее болезненны, чем прежде. Температура тела ребенка нормализуется. Эпителизация афт происходит в течение 1–2 дней, в результате чего афты превращаются в постепенно бледнеющие пятна. После эпителизации элементов поражения (в течение следующих 2–3 дней) сохраняются явления катарального гингивита, особенно заметного в области фронтальных зубов верхней и нижней челюстей.

Естественный иммунитет при легкой форме стоматита страдает незначительно, а в период клинического выздоровления защитные силы организма ребенка не отличаются от таковых у здоровых детей. Клиническое выздоровление при легкой форме острого герпетического стоматита сопровождается полным восстановлением нарушенных защитных сил организма.

4.2.2. СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ОГС

Продромальный период начинается с изменений общего состояния ребенка: ребенок начинает капризничать, появляются слабость, ухудшение аппетита, может возникнуть катаральная ангина или симптомы острого респираторного заболевания. Подчелюстные лимфоузлы увеличиваются и становятся болезненными. Температура тела повышается до 37,0–37,5 °С.

Период развития заболевания характеризуется признаками выраженной интоксикации организма: температура достигает 38,0–39,0 °С, что сопровождается ознобом; появляются головная боль, бледность кожных покровов, тошнота, сонливость, потеря аппетита.

На пике подъема температуры, усиленной гиперемии и выраженной отечности слизистой оболочки появляются элементы поражения в полости рта, нередко и на коже околоушной области. В полости рта обнаруживается от 10 до 25 эрозий. Отмечается ярко выраженный катаральный генерализованный гингивит, кровоточивость может быть спонтанной. В этот период усиливается саливация, слюна становится вязкой, тягучей.

Дети отказываются от пищи из-за болезненности во рту. Лихорадка, трудности в кормлении и потеря жидкости при сиалоррее могут привести к обезвоживанию организма ребенка.

После появления эрозий температура тела обычно снижается до 37,0–37,5 °С. Однако при среднетяжелой форме высыпания нередко рецидивируют, что совпадает со следующим подъемом температуры тела; нарастают симптомы вторичного токсикоза; дети плохо спят, отказываются от приема пищи. Многократность высыпаний объясняется ложным полиморфизмом элементов поражения: при осмотре полости рта можно видеть элементы поражения, находящиеся на разных стадиях развития — бляшки, эрозии, афты, пятна. При неблагоприятных условиях происходит слияние эрозий с образованием довольно обширных зон некроза, отмечается ярко выраженный гингивит и кровоточивость десен. Продолжительность периода зависит от уровня иммунитета ребенка и/или сроков начала эффективного лечения.

Период угасания болезни зависит от объема поражения тканей, уровня гигиены полости рта, наличия кариозных зубов. Эпителизация элементов поражения затягивается до 4–5 дней. Дольше всего сохраняются гингивит с резкой кровоточивостью десен, лимфаденит.

В период разгара заболевания наблюдаются статистически достоверные нарушения естественного иммунитета. Отмечается резкое снижение факторов гуморальной защиты. В период клинического выздоровления не происходит полного восстановления гуморальных и клеточных факторов иммунитета.

4.2.3. ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ОГС

Эта форма ОГС в общей популяции встречается реже других, так как обусловлена выраженным иммунодефицитом.

Продромальный период характеризуется апатией, головной болью, адинамией, артралгией, кожно-мышечной гиперестезией и др. У некоторых детей наблюдаются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: бради- или тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония. Нередко возникают носовые кровотечения, тошнота, рвота, резко выраженный лимфаденит не только подчелюстных, но и шейных лимфоузлов.

Период развития болезни начинается с подъема температуры тела до 39,0–40,0 °С. У ребенка появляется скорбное выражение лица, глаза страдальчески западают. Возможен насморк, покашливание, конъюнктивит. Губы сухие, яркие, запекшиеся.

Слизистая оболочка полости рта отечна, ярко гиперемирована, выражен катаральный гингивит. Спустя 1–2 дня в полости рта появляется до

25 эрозий, образуются герпетические пузырьки на коже приротовой области, век, мочек ушей; на пальцах рук развиваются паронихии.

Высыпания в полости рта рецидивируют многократно, поэтому в разгар болезни можно насчитать до 100 элементов поражения, находящихся на разных стадиях развития. Элементы могут сливаться в обширные участки некроза СОПР. Поражаются не только губы, щеки, язык, мягкое и твердое нёбо, но и десневой край (катаральный гингивит переходит в язвенно-некротический). Отмечается резкий гнилостный запах изо рта, обильная саливация с примесью крови.

При длительном течении эпизода усугубляются воспалительные явления на слизистой оболочке полости носа, дыхательных путей, глаз. Иногда отмечаются носовые кровотечения. Одним из осложнений ОГС может быть вторичная бактериемия: через герпетические поражения СОПР в ток крови попадают представители тонзиллярной микрофлоры *Kingella kingae*, *Streptococcus pyogenes*.

Период угасания болезни длится относительно долго, в зависимости от длительности предыдущего периода, состояния соматического здоровья ребенка, уровня гигиены полости рта.

Гуморальные факторы естественной защиты организма в период разгара болезни резко угнетены, их активность не восстанавливается спустя несколько недель после клинического выздоровления.

4.3. ДИАГНОСТИКА РИСКА РЕЦИДИВОВ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

По данным Э. М. Мельниченко, у 70 % детей, перенесших ОГС, герпетическая инфекция в дальнейшем протекает с обострениями, т. е. протекает в форме хронического рецидивирующего герпетического стоматита. Поскольку эти дети нуждаются в профилактике рецидивов ХРГС, большое значение придается определению уровню риска ХРГС еще в остром периоде заболевания.

Основанием для выявления риска служат прямые и косвенные данные о качестве иммунитета ребенка. Э. М. Мельниченко и Ю. В. Плотников разработали табличный вариант прогностической системы, учитывающей 5 наиболее достоверных *anamnestических* признаков иммунодефицита и местных провоцирующих факторов, каждый из которых оценивается в баллах (табл. 3). На высокую вероятность ХРГС указывает сумма баллов, равная 6 и более.

У детей группы риска установлены особенности *патогенеза* и *клинического течения* острой герпетической инфекции. Так, в этой группе ОГС протекает только в 2 формах — среднетяжелой и тяжелой. Из общих симптомов острого герпетического стоматита в данной группе наиболее

характерным является выраженная гипертермия: температура тела поднимается до 39,0–39,5 °С и держится в течение 5–6 суток. При обследовании обнаруживаются множественные слившиеся элементы поражения слизистой оболочки полости рта в сочетании с обильными проявлениями на коже подбородка, щек, век, углов рта, кистей рук. В слюне детей группы риска наблюдается более выраженное снижение содержания всех классов иммуноглобулинов.

Таблица 3

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ

Ф.И.О. _____ год и месяц рождения _____
 № истории болезни _____ пол _____ адрес _____
 тел. _____ Перенес острый герпетический стоматит с _____ до _____
 № дошкольного учреждения _____ или школы _____ адрес _____

№ п/п	Признаки	Выраженность	Оценка
1.	Отягощенная наследственность в отношении герпес-вирусной инфекции	1. Никто из ближайших родственников (отец, мать, сестра, брат) не страдает хроническим рецидивирующим герпесом	0
		2. Болел или болеет 1 из ближайших родственников	2
		3. Болел или болеют 2 и более ближайших родственника	3
2.	Часто болеет (болел) простудными заболеваниями (ОРВИ, ангина, бронхиты)	1. Не менее 1 раза в год	0
		2. 2–4 раза в год	1
		3. Чаше 4 раз в год	3
3.	Страдает хроническими заболеваниями респираторного тракта (бронхит, воспаление легких, тонзилит, гайморит)	1. Нет	0
		2. Есть, с обострениями 1–2 раза в год	1
		3. Есть, с частыми обострениями	3
4.	Имеет место заболевание глаз по типу конъюнктивита, кератоконъюнктивита, блефорита	1. Нет	0
		2. Есть	2
5.	Наличие травмирующего фактора в полости рта (острые части коронок или корней зубов, аномалии прикуса, вредные привычки, способствующие травмированию слизистой)	1. Нет	0
		2. Есть	3
Сумма:			

4.4. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ЛАТЕНТНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

У 5–8 % инфицированных детей рецидивы герпетической инфекции протекают *асимптоматически*, т. е. без клинических симптомов, но с выделением ВПГ со слюной и другими биологическими жидкостями; такие рецидивы занимают в среднем 18–36 дней в году.

Рецидивы инфекции могут протекать абортивно: ребенок переживает только продромальный период, который заканчивается клиническим выздоровлением (в 60 % абортивной инфекции имеет место выделение ВПГ с биологическими жидкостями, что, как и в случае асимптоматического рецидива, имеет большое эпидемиологическое значение).

Около 20–70 % ВПГ-серопозитивных детей и подростков имеют периодические *клинические* рецидивы инфекции в полости рта и приротовой области.

У большинства детей первый рецидив герпетической инфекции наступает в течение первого года после инфицирования. В последующем рецидивы повторяются (как правило, весной и летом) с частотой, обусловленной активностью острой герпетической инфекции, уровнем иммунитета и наличием факторов, активизирующих ВПГ из латентного состояния.

В зависимости от частоты рецидивов выделяют три формы хронической герпетической инфекции с проявлениями в полости рта:

- *легкая форма* характеризуется довольно редкими рецидивами заболевания — 1–2 раза в 3 года;
- при *среднетяжелой форме* стоматита рецидивы наблюдаются 1–2 раза в год;
- *тяжелая форма* рецидивирующего герпетического стоматита характеризуется более частыми рецидивами заболевания (4 и более раз в год) или рецидивирует непрерывно (перманентное течение ХРГС).

4.4.1. ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ

Период клинического рецидива ХРГС проходит все 5 стадий, описанных в разделе, посвященном ОГС. Тяжесть рецидива в основном определяется качеством иммунного ответа, поэтому принципиально возможно легкое, среднее и тяжелое течение болезни. В общей популяции детей рецидивы ХРГС протекают, как правило, относительно легко. Одним из наиболее характерных признаков рецидивирующего герпеса является постоянство анатомических мест высыпаний, что связано с персистенцией вирусной инфекции в одних и тех же нейронах.

В *продромальном периоде* рецидива ХРГС дети дошкольного и дошкольного возраста отмечают ухудшение общего состояния: повы-

шение температуры до 37,5–38,0 °С, снижение или отсутствие аппетита, слабость, утомляемость, раздражительность, плаксивость. Старшие дети замечают локальные продромальные симптомы, продолжающиеся обычно около 6 ч: покалывание, пощипывание, боль, жжение или зуд в месте последующего образования элементов — это соответствует ранним стадиям репликации вируса в чувствительных нервных окончаниях и в эпидермисе или СОПР.

В *стадии разгара* рецидива на фоне слегка отечной, а чаще нормальной СОПР появляются один или несколько элементов поражения: обычно это небольшие эрозии (чаще округлые, при локализации на переходной складке и на уздечках губ щелевидные), расположенные на гиперемизованном основании.¹⁸ Катаральный гингивит выражен мало или отсутствует, регионарные лимфоузлы, как правило, не увеличены. У детей младшего возраста наряду с местными проявлениями отмечаются симптомы общего характера: повышение температуры тела до 38–39 °С, головная боль, чувство разбитости.

При переходе в *стадию угасания* рецидива эрозии довольно быстро превращаются в афты и эпителизируются в течение 2–5 дней.

4.4.2. HERPES LABIALIS

Классический элемент поражения при *herpes labialis* у детей общей популяции без лечения развивается в течение 10 дней.

В продромальной стадии дети ощущают симптомы-предвестники: зуд, жжение. Часто развивается легкое недомогание, температура тела может повыситься до субфебрильной.

В стадии разгара на красной кайме губ появляется эритема, на ее фоне быстро формируются папулы, сменяющиеся пузырьками. При повреждении целостности эпителия на красной кайме образуются эрозии, покрытые мягкой коркой подсыхающего серозного (серозно-геморрагического, фибринозного) экссудата. В этот период ребенка беспокоит боль и кровоточивость, возникающие при разговоре и приеме пищи, а ребенка школьного возраста еще эстетические и социальные проблемы.

При переходе в стадию угасания отек и зуд уменьшаются, корка, покрывающая зону некроза, уплотняется. Спустя несколько дней на месте поражения заметна только остаточная гиперемия.

4.4.3. ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ГЕОМЕТРИЧЕСКИЙ ГЛОССИТ

¹⁸ Рецидив герпетической инфекции реализуется в зоне обслуживания инфицированным нервным ганглием кожи или слизистой оболочки, чаще всего в районе «входных ворот», поэтому одним из наиболее характерных признаков ХРГС является постоянство локализации элементов поражения в серии рецидивов; иногда элементы развиваются в местах механической ауто- или ятрогенной травмы СОПР, в зоне аппликации или инъекции анестетика.

Это особая клиническая форма рецидива герпетической инфекции, встречающаяся при снижении иммунной защиты. После продромального периода на спинке языка в течение нескольких суток формируются обширные, глубокие и *очень болезненные* даже в покое поля некроза, ориентированные продольно — на боковых поверхностях, вдоль линейных складок и разветвленных фиссур языка. Язык отечен, его движения ограничены, зоны некроза покрыты бело-желтым фибринозным экссудатом. Без лечения клиническая картина медленно усугубляется в течение нескольких недель (месяцев). В результате противогерпетического лечения, начатого на стадии развившейся клинической картины, заживление (часто неполное, с выраженной атрофией тканей) происходит в течение 5–10 дней.

В последнее десятилетие сложилось мнение о том, что именно рецидивы герпетической инфекции лежат в основе патогенеза некоторых других нозологических форм патологии СОПР:

- *многоформной экссудативной эритемы*, которую все более уверенно рассматривают как аллергический ответ на рецидив ХРГС;
- *язвенно-некротического гингивостоматита Венсана*, который, вероятно, представляет собой вариант течения рецидив ХРГС на фоне значительного снижения иммунитета (см. ниже).

ХРГС может сочетаться с другими локальными проявлениями персистентной инфекции ВПГ-1. Так, у детей с атопической экземой, кожной инфекцией головы и шеи рецидивы ВПГ-инфекции обычно проявляются как *герпетическая (герпетиформная) экзема*. *Герпес гладиаторов* — еще одно проявление ВПГ-1, распространенное у детей, которые занимаются борьбой или другими контактными видами спорта: в этих случаях ВПГ впервые внедряется в организм через поврежденную кожу (характерные герпетические пузырьки появляются через 1–2 недели); в дальнейшем возможны рецидивы в месте внедрения вируса.

4.5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОЛОСТИ РТА ДЕТЕЙ ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТЕ

4.5.1. ОСТРАЯ ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Частота герпетической инфекции составляет 5:10000 беременностей и 1:7500 новорожденных. Герпетическая инфекция новорожденных может быть следствием заражения в утробе матери (5 % новорожденных с герпетической инфекцией), в родовых путях (80 % случаев) и после рождения, от персонала родильных отделений (15 % случаев). У недоношенных детей герпетическая инфекция встречается чаще, чем у новорожденных, родившихся в срок, и составляет соответственно 11:100 новорожденных.

Герпетическая инфекция новорожденных может развиваться в локализованной и диссеминированной формах, и в каждой из них может быть отмечено поражение СОПР:

- локализованная форма инфекции:
 - поражение глаз, кожи и полости рта;
 - поражения ЦНС (часто в сочетании с клиническим поражением глаз, кожи, полости рта);
- диссеминированная инфекция (герпетическое поражение глаз, кожи, полости рта, инфекция ЦНС и патология внутренних органов).

Форма герпетической инфекции новорожденного зависит от магнитуды и нейровирулентности инфекции, генетической восприимчивости к ВПГ, иммунокомпетентности матери и ребенка, истории противовирусного лечения матери, локализации входных ворот. Инфекция начинается в месте входных ворот: на слизистой оболочке глаз, носа, полости рта или в коже, мацерированной при родовспоможении, при наложении электродов на голову ребенка и т. д. (75 % больных детей имеют клинические поражения кожи, глаз и полости рта, в том числе 30 % — в локализованной форме). Распространение ВПГ по тем или иным путям может привести к поражению внутренних органов и ЦНС. Как правило, герпетическая инфекция у новорожденных протекает с генерализацией процесса.

Без лечения летальность составляет 65 %, выжившие дети пожизненно сохраняют неврологические проблемы. Своевременная диагностика и эффективное лечение ограничивают смертность в 20 % случаев инфекции, еще 27 % заболевших детей остаются инвалидами.

Клинико-патологические проявления врожденной герпетической инфекции регистрируются в первые часы жизни новорожденного и характеризуются полиморфизмом (важным признаком внутриутробной инфекции являются герпетиформные поражения кожи при рождении).

Инкубационный период перинатальной герпетической инфекции новорожденного составляет в среднем 2–6 дня, колеблясь от 2 до 30 дней. Локализованные поражения кожи, слизистой глаз и полости рта обычно проявляются на 4–10-е сутки после рождения. Как правило, температура тела у детей нормальная (редко наблюдается субфебрилитет), лимфоузлы не увеличены, в целом герпетический стоматит на общий статус ребенка выраженного влияния не оказывает.

У большей части детей наблюдается усиление сосудистого рисунка, наличие геморрагий на мягком нёбе и в зеве. Слизистая оболочка полости рта обычной окраски. Элементы поражения в виде округлых участков поверхностного некроза эпителия, в диаметре от 1 до 11 мм, локализуются преимущественно на мягком нёбе и на границе твердого и мягкого нёба симметрично с обеих сторон, реже — на нёбных дужках, по центру или

с одной стороны¹⁹. Как правило, наблюдается 2 элемента поражения, значительно реже — по 3–5 элементов. Наряду с описанной выше локализацией элементов поражения встречаются и другие варианты. Элементы поражения могут локализоваться на слизистой десен, красной кайме губ, на нёбных дужках, крайне редко — на языке в виде единичных везикулярных высыпаний. Везикулы при этом быстро вскрываются и образуют мелкие эрозии на несколько инфильтрированном основании. Эрозии эпителизируются на 4–8-й день после появления.

При локализованной герпетической инфекции новорожденных обычно имеются характерные везикулярные, единичные или сгруппированные высыпания и пятнистая эритема на коже лица и конечностей. Везикулы быстро вскрываются и образуются поверхностные эрозии на несколько инфильтрированном основании. Иногда наблюдается повторное появление свежих высыпаний.

Локализованные формы герпетической инфекции у новорожденных обычно протекают благоприятно, однако в 20 % случаев наблюдаются неврологические нарушения.

4.5.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Особого внимания стоматолога требует герпетическая инфекция у детей-носителей ВПГ, находящихся в ситуациях снижения эффективности *клеточного* иммунитета. Такие ситуации могут быть связаны:

- с иммунодефицитным заболеванием ребенка (врожденный иммунодефицит, циклическая нейтропения, острый лейкоз, СПИД и т. д.);
- с иммунносупрессивной химио- и радиотерапией (лечение онкологических, аллергических, аутоиммунных заболеваний, трансплантация органов и тканей).

При снижении эффективности иммунитета у детей наблюдаются рецидивы герпетической инфекции, степень тяжести которой широко варьирует в зависимости от тяжести патологии иммунитета и лечебной активности. ХРГС у таких детей может иметь не только легкое, как в общей популяции, но и среднетяжелое, и тяжелое течение, в общем соответствующее описанным ранее клиническим вариантам ОГС. Угроза диссеминации герпетической инфекции при иммунодефицитных состояниях вынуждает рассматривать рецидив персистентной герпетической инфекции как реальную угрозу жизни ребенка, и рецидив ХРГС является первым и часто единственным узнаваемым сигналом о появлении такого риска.

¹⁹ В последнее время отмечают сходство клинической картины герпетического стоматита новорожденных и классической афты Беднара, которая к тому же быстро исчезает при лечении противогерпетическими средствами.

4.5.2.1. ХРГС при остром лейкобластном лейкозе

Особенности течения ХРГС при наиболее распространенном онкологическом заболевании детского возраста — остром лимфобластном лейкозе связаны с тем, что рецидивы вирусной инфекции в этих случаях развиваются на фоне иммунодефицита, глубокого, часто сочетающегося с угнетением всех ростков костного мозга, незрелыми формами лейкоцитов и/или цитостатической терапией. Клиническая картина тяжелых рецидивов ХРГС без адекватного лечения при лейкозе обусловила прежние названия этой патологии — язвенно-некротический стоматит, гангрена СОПР, нома.

Лейкопения патогномонична для лейкоза вне ремиссии (в стадиях разгара, рецидива и терминальной), периодически повторяется в стадии ремиссии при проведении блоковой химиотерапии, а также при цитостатическом обеспечении пересадки костного мозга (см. ниже). Поэтому рецидивы ХРГС развиваются у 60–90 % детей, больных лейкозом (частота эпизодов герпетического стоматита в онкогематологическом стационаре составляет 10 случаев на 1000 койко-дней). Рецидивы обычно появляются (и поэтому точно прогнозируются) при наступлении выраженной лейкопении: при $L \geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ рецидив ХРГС протекает относительно легко, при числе лейкоцитов от 1,0 до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ — со средней тяжестью; при $L < 1,0 \times 10^9/\text{л}$ — тяжело.

Стадия разгара рецидива ХРГС при лейкозе начинается с появления типичных герпетических элементов поражения (см. выше), но характер фона, постепенно нарастающие изменения локального статуса и динамика общего состояния формируют более или менее выраженные особенности клинической картины:

- вследствие анемии СОПР может оставаться бледной даже при тяжелом поражении;
- из-за инфильтрации незрелыми иммунными клетками-лимфоцитами вне ремиссии лейкоза ткани вокруг элементов поражения СОПР увеличиваются в объеме (элементы приобретают «пьедестал» и «бордюр»), по этой же причине складывается картина «гиперпластического лейкозного» гингивита, развивается выраженная и стойкая лимфаденопатия;
- вследствие тромбоцитопении элементы поражения покрыты темным геморрагическим экссудатом или (на коже и красной кайме губ) мощными черными корками; при травме налета или корок начинается длительное кровотечение;
- не ограниченные иммунной защитой, элементы поражения растут вширь (поражение захватывает зоны с ороговевающим эпителием, поражает до 80 % площади СОПР) и вглубь (формируются язвы); при тяжелой форме рецидива ХРГС у 90 % детей диагностируется вирусемия; каждый пятый случай сочетается с однотипным поражением других органов

и тканей (гениталий, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания); при сохраняющейся лейкопении без эффективного противогерпетического лечения инфекция прогрессирует и может закончиться диссеминацией процесса и летальным исходом.

В *стадии угасания рецидива и выздоровления* преждевременно возобновленная цитостатическая химиотерапия может блокировать восстановление тканей, и в этих случаях (при условии контроля активности ВПГ) элементы «консервируются» на этапе эпителизации.

4.5.2.2. ХРГС у детей-реципиентов трансплантированных органов и тканей

При пересадке костного мозга пациенты находятся в состоянии ятрогенной нейтропении ($L < 1,0 \times 10^9 / л$) в течение недели, предшествующей пересадке костного мозга, и на протяжении 2–3-х недель (в отдельных случаях — 2–3 месяцев) после операции. Герпетическая патология является самой частой из вирусных заболеваний, рецидивирующих в этот период. Рецидивы ХРГС возникают у 76 % детей. Пик реактивации ХРГС приходится на 2–3-ю неделю после пересадки.

При *пересадке почки* рецидивы ХРГС в течение первых 50 дней после операции отмечены у 67 % детей.

Тяжесть течения рецидивов ХРГС определяется степенью угнетения иммунитета и адекватностью противогерпетической терапии: около 65 % рецидивов ХРГС после пересадки органов и тканей протекают в легкой и среднетяжелой форме (по классификации, принятой в оральной медицине, это соответствует мукозиту 1–2-й степени), в остальных случаях развивается тяжелая форма — 3-я и 4-я, «жизнеопасная» степени мукозита.

4.5.2.3. Особенности ХРГС у ВИЧ-инфицированных детей

Рецидивы хронической герпетической инфекции отмечены у 25 % детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и считаются самой частой вирусной патологией больных СПИДом, основным звеном патогенеза которого является снижение числа Т-лимфоцитов-хелперов.

Для рецидивов ХРГС характерно развитие крупных язв, в том числе с локализацией на ороговевающей СОПР (небе, десне), геометрического глоссита, некроза на месте удаленного зуба и других травм (например, связанных с введением назогастрального зонда). *Herpes labialis* распространяется на кожу, при этом язва может расти на протяжении нескольких недель и даже месяцев, достигая диаметра 10–20 см, и превращаясь в полициклические очаги с приподнятыми, валикообразными краями, с мокнущим дном или корками. Рецидивы ХРГС у больных СПИДом часто сочетаются с герпетическим фарингитом и эзофагитом, трахеитом и бронхитом, с герпетическим поражением промежности, пальцев, паховых складок, а при генерализации процесса — с герпетическими дерматитом,

пневмонией, гепатитом, энцефалитом и ДВС-синдромом, обуславливающими высокую вероятность летального исхода.

5. ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

5.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев диагноз «герпетический стоматит» ставят на основании совокупности следующих данных:

- сведений из анамнеза;
- клинической картины в день обращения;
- клинических данных, полученных *ex juvantibus* (в том числе в ходе специфического противогерпетического лечения).

Для дифференциальной диагностики герпетического стоматита и патологии СОПР, обусловленной травмой и инфекционными агентами, следует учитывать клинические особенности.

В неясных клинических случаях, а также с целью диагностики асимптоматических и abortивных рецидивов необходимо проведение лабораторных исследований.

При постановке диагноза указывают вид инфекции (герпетическая), ее характер (острый или хронический), форму/степень тяжести клинического течения (легкая, среднетяжелая, тяжелая), стадию развития эпизода, например:

- острый герпетический стоматит, тяжелая форма, стадия разгара;
- хронический рецидивирующий герпетический стоматит, легкая форма²⁰, стадия угасания.

5.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВПГ-ИНФЕКЦИИ

В последние десятилетия для лабораторной диагностики герпетической инфекции используются несколько десятков различных методов. При выборе и интерпретации результатов лабораторного исследования следует иметь в виду значительные ограничения чувствительности и специфичности отдельных лабораторных методов, связанные как с существом метода (и точностью его выполнения), так и с особенностями клеточного/хозяйского этапа развития вируса в момент забора материала для исследования.

²⁰ В отечественной стоматологии форма ХРГС определяется только частотой рецидивов, т. к. клиническая тяжесть эпизода рецидива по умолчанию предполагается легкой. Это справедливо для общей популяции, но в случаях иммунодефицита требует уточнения (см. о тяжести мукозита в тексте 4.5.2.2).

Герпетическая инфекция может быть диагностирована на основании обнаружения двух групп признаков:

1) подтверждающих наличие в организме вирионов, их компонентов или продуктов;

2) специфические клинические и иммунологические изменения, свидетельствующие об ответной реакции организма на герпетическую инфекцию.

В настоящее время возможно проведение идентификации полного вириона, ДНК вируса и его антигенов:

– *полный вирион* в образце ткани, взятой из очага поражения, может быть распознан по морфологическим признакам при помощи электронной микроскопии²¹;

– *фрагменты ДНК ВПГ* могут быть обнаружены в мазках, слюне, смывах полости рта, крови и т. д. при помощи меченых зондов — нуклеотидных последовательностей, комплементарных цепочке нуклеотидов ДНК вируса²²;

– *антигенные структуры ВПГ* могут быть обнаружены в мазках, слюне, крови и т. д. при помощи иммунохимических реакций с диагностическими противогерпетическими антителами²³.

Для увеличения шансов на выявление вируса герпеса или его компонентов, в ряде случаев проводят предварительное «доращивание» вируса, предположительно находящегося в исследуемом образце, используя для этого клеточные культуры или лабораторных животных²⁴. Современным способом «подращивания» ВПГ в исследуемом материале является амплификация ДНК вируса при помощи фермента полимеразы: фермент вместе с запасом нуклеотидов добавляют к исследуемому образцу, и в течение 2–3 ч фермент по матрице ДНК ВПГ собирает миллионы ее копий²⁵.

Факты образования комплексов между зондом-полинуклеотидом и ДНК ВПГ, между антигеном и антителом *регистрируются* различными способами. Основой большинства классических иммунохимических методов диагностики являлось то, что при образовании комплекса антиген-антитело изменяется оптическая плотность среды и она мутнеет: диффузно, если материал не зафиксирован; локально, если процесс идет в геле путем диффузии или электрофореза²⁶. В последнее время к диагностическим антителам и к генетическим зондам присоединяют различные

²¹ Для идентификации ВПГ используют методы иммуноэлектронной микроскопии (ИЭМ).

²² Методы генного зондирования (молекулярной гибридизации).

²³ Методы иммунодиагностики.

²⁴ Вирусологические методы.

²⁵ Полимеразная цепная реакция (ПЦР).

²⁶ Реакции иммунопреципитации в растворе или в геле, метод встречного иммуноэлектрофореза и иммуноблоттинга в геле.

метки: радиоактивные соединения²⁷ или вещества (ферменты и флюорохромы), которые при образовании комплекса явно изменяют свои биофизические или биохимические свойства: приобретают новую конфигурацию и/или цвет, начинают флюоресцировать и т. д.²⁸ Положительные результаты регистрируют соответствующими приборами: реакции преципитации или агглютинации оцениваются визуально или при помощи нефелометрии; образование радиоактивных комплексов — при помощи счетчиков радиоактивности или с использованием ауторадиографии комплекса с последующим анализом оптической плотности полученных изображений; образование иммунофлюоресцентных комплексов — при помощи визуальной оценки или фотоанализа интенсивности свечения, наблюдаемого в люминесцентном микроскопе; результаты изменения состояния ферментов — при помощи радио-, фото- и флюорометрии.

К признакам *ответа* на герпетическую инфекцию, помимо клинических симптомов, относятся микроскопические и иммунологические изменения:

- изменения состава крови (лейкопения, определяемая при общем анализе крови);
- появление гигантских клеток в зоне поражения²⁹ (обнаруживаются в мазке или в мазке-отпечатке при исследовании в световом микроскопе);
- появление или рост числа антител к вирусу³⁰ (обнаруживаются при помощи реакций антиген-антитело способами, описанными выше, с той разницей, что диагностикумы должны содержать не антитела, а антигены ВПГ).

Метод лабораторной диагностики является сочетанием нескольких этапов (подготовка пробы – проведение диагностических реакций – оценка результатов реакций), каждый из которых может быть осуществлен различными способами. Название метода обозначает, как правило, или объект исследования, или принципиальные особенности метода. Так, например, *метод полимеразной цепной реакции* (ПЦР) предполагает обязательное ферментативное «доращивание» ДНК ВПГ, идентификация которой в дальнейшем может быть проведена различными методами (электрофорез, генное зондирование, флюоресценция), а *иммунофлюоресцентные* методы детекции могут быть применены как в методе флюоресцирующих антител/антигенов, так и в иммуноферментных методах и т. д.

²⁷ Радиоиммунный анализ.

²⁸ Иммуноферментный и иммунофлюоресцентный методы.

²⁹ Цитологический метод.

³⁰ Реакции иммунопреципитации в растворе или в геле, метод встречного иммуноэлектрофореза и иммуноблоттинга в геле, радиоактивный, иммуноферментный и флюоресцентный методы.

Доступность перечисленных методических подходов и их диагностическая ценность различны, что и определяет практическое значение различных способов лабораторной диагностики.

В настоящее время для диагностики герпетической инфекции применяют:

- цитологические исследования;
- вирусологические исследования;
- полимеразную цепную реакцию (ПЦР, PCR);
- метод генного зондирования (молекулярная гибридизация, МД);
- реакции иммунофлюоресценции (РИФ, ИФ);
- иммуноферментный анализ (ИФА, ТФИФА или ELISA);
- радиоиммунный анализ (РИА);
- иммуноблоттинг (ИБ).

Цитологические исследования. Материал соскоба или отпечатка фиксируют на обезжиренном предметном стекле этиловым спиртом на 30–40 мин, высушивают и передают в лабораторию для окрашивания и исследования в световом микроскопе с целью выявления гигантских клеток. При интерпретации ответа лаборатории нужно иметь в виду возможность ложных диагнозов. Ложноотрицательный ответ может быть обусловлен неудачным забором материала — недостаточной глубиной погружения шпателя (ВПГ находится в клетках основания элемента поражения), ранними или поздними сроками заболевания³¹ (цитопатические эффекты проявляются спустя 24–48 ч после заражения и исчезают в стадии эпителизации). Ложноположительный диагноз может быть связан с наличием в клетках вируса ветряной оспы (дифференциация ВПГ-1, 2 и ВПГ-3 возможна только при иммунном анализе) или с наличием ВПГ-1, 2, которые в данном случае не являются причиной данного заболевания, но репродуцируются в ходе субклинического рецидива хронической герпетической инфекции³².

Вирусологическое исследование продолжает оставаться «золотым стандартом» лабораторной диагностики ВПГ, хотя чувствительность метода не всегда достаточно высока. Для проведения этого метода забирают содержимое везикул, соскобы с пораженной СОПР или жидкость после полоскания полости рта, затем помещают материал в пробирку со стерильным физиологическим раствором и передают ее в лабораторию. Следует учитывать длительные сроки исследования (даже современные «быстрые» исследования занимают как минимум 48 ч).

³¹ Эта причина ложноотрицательного диагноза распространяется на все методы детекции вируса или его компонентов.

³² Инаппарантная герпетическая инфекция может быть причиной ложноположительного диагноза при использовании любых методов детекции вируса и его компонентов.

Полимеразная цепная реакция. Материал для проведения ПЦР забирают так же, как и для вирусологического исследования. Метод является высоко чувствительным, поэтому, с одной стороны, позволяет обнаружить минимальное количество вируса (единичную молекулу ДНК!) и строго идентифицировать его, а с другой стороны, — может дать ложноположительные результаты при загрязнении (контаминации) исследуемого материала в лаборатории. Фактическая чувствительность ПЦР варьирует в зависимости от качества реактивов и исполнения (от 30 до 90 %).

Метод генного зондирования для диагностики герпесвирусов часто применяется в сочетании с **радиоиммунным анализом**, иногда после предварительного «подращивания» ВПГ. Метод позволяет обнаружить ВПГ в образцах сыворотки крови, в соскобах СОПР, слюны, эпителиоцитах. Материал передают в лабораторию в пробирках со стерильной средой 199. Результаты получают в течение 1–2 дней. Чувствительность метода достигает 90 %.

Реакции иммунофлюоресценции для выявления антигенов ВПГ. Материалом для исследования может служить мазок, мазок-отпечаток СОПР, крови. Препарат готовят на сухом обезжиренном стекле, высушивают и передают в лабораторию. Исследование длится 1–3 ч. Метод имеет чувствительность около 60–80 %.

Серологические исследования — иммунофлюоресцентный и иммуноферментный методы обнаружения антител к ВПГ имеют вспомогательное значение для ведения больных с герпетической инфекцией.

При первичной герпетической инфекции в иммунокомпетентном организме рост иммуноглобулинов выявляется поздно — только через 10–12 дней от начала заболевания. Выявление противогерпетического IgM без IgG, или четырехкратный рост количества IgG рассматривают как свидетельство первичной герпетической инфекции. Отсутствие антител к ВПГ или вялая динамика их роста не всегда означает отсутствие ВПГ-инфекции — причина может скрываться в недостаточной активности иммунитета ребенка.

С другой стороны, обнаружение антител к ВПГ нельзя рассматривать как доказательство причинной роли ВПГ в диагностируемой патологии ребенка из-за тотальной распространенности хронической герпетической инфекции в популяции: антитела у ребенка до полугода могут быть переданы матерью, у старших детей они могут быть выработаны в течение предыдущих эпизодов ВПГ-инфекции. Ориентиром может быть динамика титра антител: выявление IgM при стабильном содержании IgG свидетельствует о хронической герпетической инфекции, четырехкратный рост IgG в период от начала до конца эпизода заболевания можно рассматривать как ответ на рецидив этой инфекции.

Комплексные серологические реакции, повторяемые в ходе заболевания, помогают оценить качество иммунного ответа ребенка на ВПГ-инфекцию как на антигенную нагрузку. Однако, следует также помнить о том, что высокий титр противогерпетических антител не всегда гарантирует надежную защиту ребенка от суперинфекции новым штаммом ВПГ: основную массу антител при персистентной инфекции составляют группо- и типоспецифические антитела, тогда как эффективными в борьбе с конкретным штаммом ВПГ оказываются лишь гаплотипоспецифические антитела; выделить их из общего пула при помощи коммерческих тест-систем не представляется возможным.

Серология помогает выявить пациентов, которые способны дать тяжелые рецидивы при глубокой иммуносупрессии. Серологические тесты, в частности, используются перед пересадкой органов или костного мозга, для того, чтобы пациенты с положительной ВПГ-серологией получили профилактическую противовирусную поддержку.

Таким образом, для успешной лабораторной экспресс-диагностики герпетической инфекции следует планировать одновременное исследование материала, взятого из нескольких зон поражения, различными способами.

6. ТЕРАПИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА

6.1. СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОГС И ХРГС

Лечение герпетического стоматита, как и любого другого инфекционного заболевания, должно иметь *этиотропное, патогенетическое и симптоматическое* направления (табл. 4, 5).

Поскольку речь идет о системной инфекции с проявлениями в полости рта, при лечении герпетического стоматита используют как общие, так и местные (для полости рта) средства и методы лечения.

Общее лечение должно обеспечить:

- прекращение размножения ВПГ в тканях и средах организма (полное освобождение организма от вируса в настоящее время не представляется возможным);
- ослабление интоксикации и ее симптомов;
- нормализацию обменных процессов.

При среднетяжелом и, особенно, тяжелом течении болезни общее лечение необходимо проводить вместе с врачом-педиатром.

Местное лечение преследует следующие цели:

- устранить или ослабить болезненные симптомы в полости рта;
- предупредить повторные высыпания элементов поражения;

- оказать воздействие на патогенную ассоциативную микрофлору;
- ускорить эпителизацию элементов поражения.

Таблица 4

Стратегия лечения острого герпетического стоматита

Стадия стоматита	Направленность лечения	Объект воздействия	Группа препаратов и/или методов	Применение препаратов и методов	
				местное	системное
Разгара	Этиотропное	ВПГ-1, ВПГ-2	Противовирусные	+	+
	Патогенетическое	Иммунодефицит	Иммунотропные	+	+
		Обезвоживание	Обильное питье, в/в регидратация		+
		Интоксикация	Обильное питье, в/в дезинтоксикация		+
		Лихорадка	Жаропонижающие		+
		Воспаление СОПР (альтерация, эксудация)	Противовоспалительные	+	
	Симптоматическое	Болезненность при приеме пищи	Рациональная диета, анестетики	+	+
		Кровоточивость десны	Дубящие антисептики, гемостатики	+	
	Патогенетическое	Воспаление СОПР (пролиферация)	Эпителизирующие средства	+	
Угасания	Симптоматическое	Болезненность при приеме пищи	Рациональная диета, анестетики	+	+
		Кровоточивость десны	Дубящие антисептики, гемостатики	+	

Таблица 5

Стратегии лечения хронического рецидивирующего стоматита

Стадия стоматита	Направленность лечения	Объект воздействия	Группа препаратов и/или методов	Применение препаратов и методов	
				в стратегии профилактического лечения	в стратегии эпизодического лечения
	Этиотропное	ВПГ-1, ВПГ-2	Противовирусные	+	
Межрецидивный период	Патогенетическое	Иммунодефицит	Иммунотропные		+
		Местная травма	Санация полости рта, устранение вредных оральных привычек, фотозащитная губная помада		+
Продромальный период рецидива	Продромальный период рецидива	ВПГ-1, ВПГ-2	Противовирусные	+	+

Стадия стоматита	Направленность лечения	Объект воздействия	Группа препаратов и/или методов	Применение препаратов и методов	
				в стратегии профилактического лечения	в стратегии эпизодического лечения
Стадия разгара рецидива	См. в соответствующих строках таблицы «Лечение ОГС»				
Стадия разгара рецидива	См. в соответствующих строках таблицы «Лечение ОГС»				

Выбор конкретных препаратов и их дозировка определяется степенью тяжести стоматита, стадией его развития, вероятностью генерализации инфекции.

6.2. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОГС И ХРГС

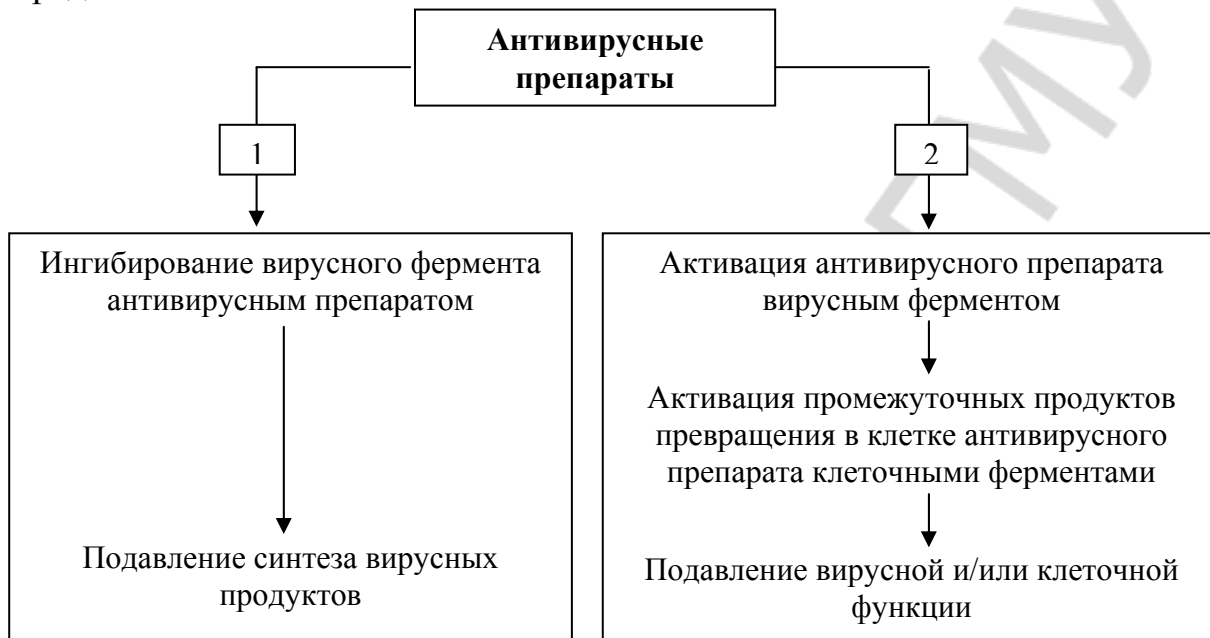
6.2.1. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Как и всякое противоинфекционное лечение, антивирусная терапия имеет целью приостановить или ликвидировать активность вируса с минимальными негативными последствиями для функций организма хозяина. Современные антивирусные препараты, предназначенные для системного применения, могут вмешиваться в репродуктивный цикл вируса на разных его стадиях (на стадии адгезии к клеточной мембране, на стадии проникновения в клетку, в ходе транскрипции и трансляции вирусных белков, в процессе накопления вирусных частиц), но не влияют на состояние покоящегося, латентного вируса.

Разрабатываются препараты, способные помешать прикреплению вирусов к эпителиоцитам: такие свойства проявляют бактерицидные средства, а также гепарин и препараты, содержащие полисульфитные группы. Перенос вируса по нервным тканям к месту латенции и обратно, к месту рецидивирующих повреждений СОПР, может быть блокирован препаратами на основе капсаицина (вещества, присутствующего в перечной мяте), обратимо блокирующего внутриневральный транспорт.

Принцип действия клинически эффективных антивирусных препаратов заключается в прекращении синтеза ДНК-вируса. Молекулярными мишенями противовирусных препаратов являются специфические, связанные с вирусом (вирусные или вирусиндуцированные) ферменты, участвующие в синтезе вирусной ДНК. Так, в клетках, инфицированных ВПГ, появляются вирусиндуцированные ферменты тимидинкиназа, ДНК-

полимераза, дезоксирибонуклеаза, урацил-ДНК-гликозилаза, дезоксиуридинтрифосфатаза, рибонуклеотидредуктаза. Эти ферменты по биохимическим и иммунологическим свойствам, а также по особенностям отношения к субстратам отличаются от соответствующих клеточных ферментов. Современные противовирусные препараты работают по схемам, представленным ниже.



Для реализации первой схемы нужны соединения, которые избирательно ингибируют только вирусиндуцированный фермент, участвующий в репродукции ВПГ, но не соответствующий ферменту клетки-хозяина (см. *Цидофовир, Фоскарнет*).

Препараты второй группы изначально не являются активными, но, проникая в ВПГ-инфицированную клетку, обрабатываются (активируются и/или метаболизируются) вирусными ферментами и приобретают способность вмешиваться в синтез вирусной ДНК. Поскольку противовирусные препараты, в идеале, являются субстратом только для вирусных и вирусиндуцированных, но не для аналогичных клеточных ферментов, то препараты являются селективными, т. е. проявляют избирательное вирусстатическое действие и не оказывают никакого влияния на функции клетки. На практике селективность препарата во многом определяется различием уровней сродства лекарственного соединения к вирусным и к клеточным ферментам. Для современных противогерпетических препаратов, относящихся ко второй группе (см. *Ацикловир, Валацикловир, Пенцикловир, Фамцикловир*), ферментными мишенями являются *тимидинкиназа* ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3 и *ДНК-полимераза* всех герпесвирусов. Поэтому мишенями этих препаратов оказываются только те штаммы вирусов, которые используют в своем репродуктивном цикле названные

ферменты (например, штаммы ВПГ, дефектные по тимидинкиназе, оказываются устойчивыми к препаратам второй группы). Как следует из механизма действия, препараты не оказывают вируцидного действия. Понятно, что описанные препараты не могут повлиять на вирусы, находящиеся в латентном состоянии, и не могут предотвратить начало их активации, т. е. предотвратить рецидив инфекции.

Ацикловир — синтетический *ациклический* аналог 2-дезоксигуанозида (пролекарство). Для превращения в активную форму он должен быть захвачен клеткой, инфицированной вирусом простого герпеса или вирусом ветряной оспы. В клетке ацикловир воспринимается вирусоспецифической тимидинкиназой³³ как нечто, очень похожее на нормальный клеточный нуклеозид — сырье, необходимое для синтеза вирусной ДНК, поэтому тимидинкиназа фосфорилирует его и превращает в ацикловирмонофосфат. Затем, уже с помощью клеточных ферментов, препарат превращается в ацикловир-трифосфат. Ацикловир-трифосфат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу³⁴ и, конкурируя с нормальным компонентом вирусной ДНК 2-дезоксигуанозин-трифосфатом, встраивается вместо него в растущую цепь ДНК. Так как при этом блокируется 3'-гидроксильная группа, необходимая для присоединения следующего нуклеотида, то ацикловир-трифосфат становится терминатором цепи ДНК ВПГ.

Ацикловир выпускается в 3 основных лекарственных формах: крем для местного применения, таблетки и суспензия для парентерального введения. Применение кремов и мазей эффективно примерно в 50 % случаев. Наиболее эффективно применение ацикловира внутрь (около 95 % успеха в общей популяции и 80 % — для иммунодепрессивных больных), поэтому препарат чаще всего назначается в таблетках. Базовым режимом считается назначение 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч; при иммуносупрессии и/или генерализации инфекционного процесса доза увеличивается в 2–4 раза. Курс обычно продолжают в течение 5–7 дней.

Наиболее успешным является назначение ацикловира в самые ранние сроки развития первичной инфекции или рецидива: таким образом можно добиться abortивного течения эпизода (рис. 3).

Побочные явления (обратимое нарушение функции почек, нарушения деятельности ЦНС) могут возникнуть у 1–5 % пациентов, получающих высокие дозы препарата внутривенно.

Эффективность лечения герпетической инфекции ацикловиром в некоторых случаях может быть снижена по нескольким причинам: а) из-за патологии ЖКТ и нарушения всасывания ацикловира (в таких случаях ре-

³³ Ацикловир может быть фосфорилирован и клеточной тимидинкиназой, однако, этот процесс протекает в миллион раз слабее, чем фосфорилирование вирусным ферментом, поэтому ацикловир хорошо переносится пациентами.

³⁴ Сродство 3-фосфат-ацикловира к клеточной ДНК-полимеразе в 300 раз ниже, чем к вирусной.

комендуют внутривенное введение препарата); б) из-за дефектности данного штамма вируса герпеса по тимидинкиназе (рекомендуют препараты, ориентированные на другие вирусные ферменты — например, фоскарнет).

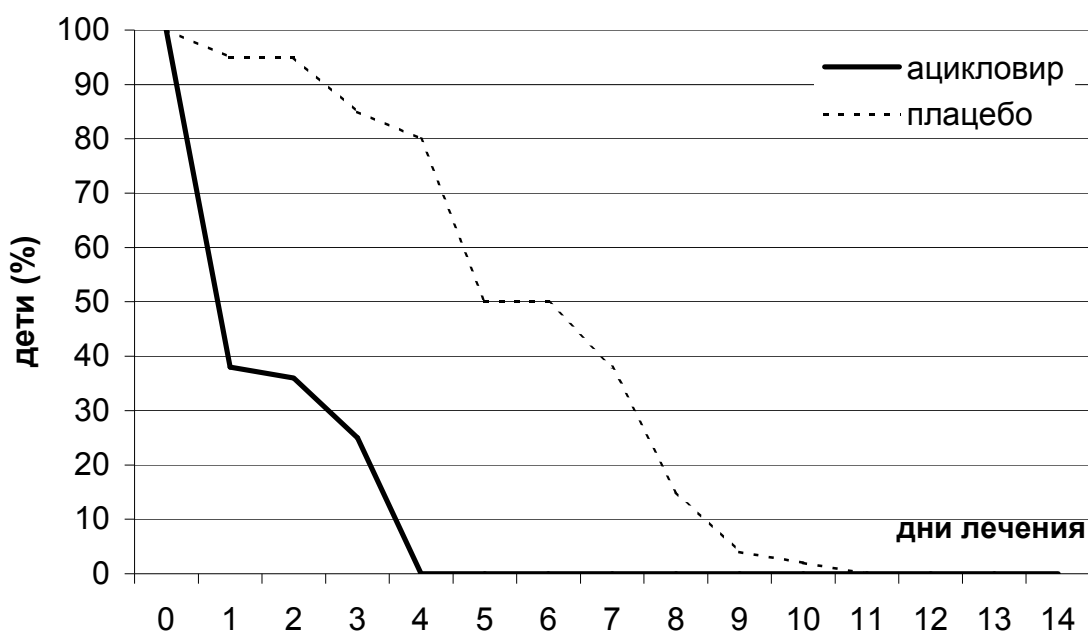


Рис. 3. Выделение ВПГ у детей с ОГС при лечении ацикловиrom или плацебо

Валацикловир — это L-валиновый эфир ацикловира. Он быстро превращается в ацикловир после приема внутрь и далее работает по вышеописанной схеме. Биодоступность и стабильность валацикловира значительно выше, чем ацикловира, что позволяет принимать валацикловир реже. Это очень важно, особенно при проведении супрессивной терапии хронической инфекции, в ходе которой значительно сокращается частота периодов выделения герпеса и клинически манифестных рецидивов. Имеются сведения о том, что при профилактическом применении препарата, начатом до заражения вирусом, возможно предотвращение колонизации нервных ганглиев герпесвирусом и, следовательно, предотвращение установления латентной инфекции.

Валацикловир выпускается только в капсулах для приема внутрь. Побочными эффектами могут быть головная боль и тошнота.

Пенцикловир — ациклический аналог гуанина, химически близкий ацикловиру, однако, сродство препарата к вирусной ДНК-полимеразе на два порядка выше, чем у ацикловира, что делает препарат в ряде случаев более эффективным (например, в некоторых случаях резистентности ВПГ к ацикловиру). Даже при относительно позднем начале лечения пенцикловир, в отличие от ацикловира, успешно справляется с генерализованной

ВПГ-инфекцией. Спектр противовирусной активности пенцикловира тот же, что и у ацикловира, токсичность выражена меньше.

Пенцикловир выпускается в виде крема для местного лечения при хронической герпетической инфекции и в виде препарата для внутривенного введения при лечении герпетической инфекции иммунодефицитных больных.

Фамцикловир — пролекарственная форма пенцикловира. Препарат легко всасывается и превращается в пенцикловир в кишечнике и в печени. Фамцикловир выпускается в таблетках, предназначен только для орального применения. Спектр активности и механизм действия аналогичен таковым пенцикловира и, соответственно, ацикловира. Благодаря высокой биодоступности фамцикловир эффективен при невысоких дозах и двукратном применении в течение суток, что позволяет применять его для супрессивной терапии хронической инфекции и значительно снижать частоту клинических рецидивов. Сообщают о возможности предотвращения установления латентной герпетической инфекции при профилактическом назначении фамцикловира.

Цидофовир является ациклическим фосфатным производным нуклеозидов. Препарат не нуждается в вирусных ферментах, так как фосфорилируется клеточными ферментами. Активный метаболит цидофовира селективно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, прекращая синтез ДНК вируса. Цидофовир активен в отношении большинства герпесвирусов (ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, а также вирусов Эпштейн–Барра, цитомегаловируса), аденовирусов и папилломавирусов.

Длительный период полувыведения активного метаболита цидофовира позволяет применять препарат 1 раз в неделю и только внутривенно (так как цидофовир имеет низкую биодоступность). Его большой недостаток — это высокая нефротоксичность. К другим побочным эффектам, возникающим при применении цидофовира, можно отнести цитопению, падение внутриглазного давления и метаболический ацидоз. Поэтому для лечения герпетической инфекции цидофовир применяется только в случаях устойчивости герпеса к ацикловиру и его аналогам, и чаще используется для борьбы с цитомегаловирусом.

Фоскарнет — неорганический пирофосфат, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу всех герпесвирусов (а также вирусов гриппа А и В, вируса гепатита В и ВИЧ) без предварительной активации. Препарат высоко токсичен, что ограничивает его применение в лечении герпетической инфекции только случаями резистентности герпеса к ацикловиру и его аналогам.

Другие препараты, указанные в табл. 6, имеют меньшую клиническую эффективность, поэтому их применение возможно при недоступности современных антивирусных средств.

Антивирусные препараты

Название препарата	Молекулярные механизмы действия	Назначения	Недостатки
Ацикловир (зовиракс, виролекс, медовир, герпевир)	Фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, а затем клеточными ферментами до трифосфата. Вместо циклического гуанозинтрифосфата становится субстратом вирусной ДНК-полимеразы, встраивается в синтезируемую вирусную ДНК и блокирует продолжение ее синтеза	Местно, 3–5 аппликаций в день. В таблетках или в/в по 5–15 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 5 дней	Тошнота, рвота, галлюцинации, почечная недостаточность. Относительно невысокая биодоступность
Валацикловир (валтрекс)	Легко абсорбируется в ЖКТ, затем превращается в ацикловир и работает соответственно (см. выше)	В таблетках (10 мг/кг 2–3 раза в день в течение 5 дней)	Тошнота, рвота, почечная недостаточность. Устойчивость некоторых штаммов ВПГ
Пенцикловир	См. ацикловир	Местно (аппликации крема 1%-ного каждые 2 ч в/в 5 мг/кг два раза в сутки)	Тошнота, рвота
Фамцикловир (фамвир)	Быстро и полно всасывается, в кишечнике и в печени превращается в пенцикловир (далее см. ацикловир)	Внутрь (в таблетках по 2 мг/кг 2 раза в сутки)	Тошнота, рвота
Цидофовир	Метаболизируется клеточными ферментами, блокирует вирусную ДНК-полимеразу	Внутривенно (5 мг/кг 1 раз в неделю)	Высокая нефротоксичность, цитопения, падение внутриглазного давления, метаболический ацидоз
Фоскарнет	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу без предварительной активации	Внутривенно (5 мг/кг 2–3 раза в день)	Высокая нефротоксичность; лихорадка, цитопения, метаболический ацидоз
Идоксуридин (ИДУ, герпедин, герплекс, стоксил Офтан-ИДУ)	Фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, а затем клеточными ферментами до ИДУ-трифосфата. Вместо тимидин-дифосфата становится субстратом вирусной ДНК-полимеразы, встраивается в синтезируемую вирусную ДНК, что приводит к формированию неполноценного вириона	Местно (инстилляции 0,1%-ного раствора, аппликации 0,5%-ной мази)	Высокая токсичность при длительном применении, низкая стабильность растворов, быстрое развитие устойчивости ВПГ

Название препарата	Молекулярные механизмы действия	Назначения	Недостатки
Ara C (цитозин-арабинозид, цитарабин)	Фосфорилируется вирусиндуцированной дезоксицитидинкиназой, а затем клеточными ферментами до трифосфат-AraC. Ингибирует вирусную РНК-зависимую ДНК-полимеразу — нарушает сборку вирусной ДНК и полноценных вирионов	Внутривенно (1–4 мг/кг в течение 5–6 дней)	Токсичен (угнетает лейко- и тромбопоэз)
Видарабин (Ara A, аденина-рабинозид)	Претерпевает последовательную обработку клеточными, вирусиндуцированными (дезокситимидинкиназой) и снова клеточными ферментами; блокирует вирусную ДНК-полимеразу	Местно (3%-ная мазь — 5 аппликаций в течение суток)	В высоких концентрациях блокирует клеточную ДНК-полимеразу, токсичен, вызывает цитопению, судороги, галлюцинации; не эффективен при глубоких поражениях
Алпизарин	Механизм не изучен	Местно (2%-ная и 5%-ная мазь, таблетки 0,1 3–4 раза в день в течение 10–20 дней)	Невысокая клиническая эффективность
Бонафтон	Подавляет синтез белков капсида ВПГ	Местно (0,5%-ная и 1%-ная мазь, таблетки 0,1 3–4 раза в день в течение 10–20 дней)	Вызывает жжение, имеет невысокую клиническую эффективность, не проникает через гематоэнцефалический барьер
Оксолин	Вируцидная активность при местном применении	0,25–3%-ная мазь	Вызывает жжение
Риодоксол	Механизм действия не известен	0,25–0,5%-ная мазь	–
Теброфен	Вируцидная активность при местном применении	0,25–1–2–5%-ная мазь	–
Хелепин	Вируцидная активность при местном применении	1–5%-ная мазь	–

6.2.2. ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

В связи с тем, что течение острой и хронической герпетической инфекции тесно связано с иммунным статусом, одним из важных направлений патогенетической терапии является иммунокоррекция: а) стимуляция иммунитета; б) коррекция дисбаланса разных звеньев иммунологической реактивности³⁵; в) компенсация нарушений иммунного статуса. Для успешного проведения иммунокоррекции необходимо знать исходную глубину и спектр повреждения иммунной системы, а затем контролировать изменение иммунного статуса в процессе лечения.

При лечении герпетической инфекции у детей применяют ограниченное число иммуноотропных средств:

1) из группы средств, замещающих дефицитные факторы иммунитета, — *интерфероны, иммуноглобулины, лизоцим*;

2) из группы средств, стимулирующих выработку и активность интерферонов, — *интерфероногены*;

3) из группы иммуномодуляторов, стимулирующих выработку других иммунных клеток и факторов, — *иммуностимуляторы, адаптогены*;

4) из группы иммуномодуляторов, изменяющих соотношение активности различных звеньев иммунитета, — *иммунокорректоры*.

Одним из популярных средств *заместительной терапии* являются *интерфероны*. Их высокая эффективность связана как с прямым противовирусным действием, так и с ярко выраженной способностью стимулировать иммунный ответ (см. ранее). В детской практике рекомендовано применение интерферона-β (табл. 7); применение натуральных и синтетических препаратов интерферонов-α ограничено значительной частотой и тяжестью побочных эффектов. Препараты интерферонов не должны применяться более 2 недель во избежание угнетения синтеза собственных интерферонов. Отменяют препараты постепенно, со снижением частоты приема.

Имуноглобулины — препараты, содержащие широкий спектр антигенов, нейтрализующих вирусы и посредничающих в фагоцитозе зараженных вирусами клеток. Препараты оказывают заместительный эффект на фоне дефицита гуморальной защиты, а также антитоксическое и иммуномодулирующее действие. Эти препараты применяются при тяжелых формах инфекции у новорожденных и при других иммунодефицитах у детей.

Интерфероногены индуцируют повышение выработки интерферонов и, наряду с этим, повышают активность других факторов противовирусного иммунитета. Интерфероногены, содержащие липополисахариды бактериальной стенки (*тирогенал* и *продигиозан*), практически не применяются в детской практике из-за серьезных побочных эффектов.

³⁵ Иммуностимуляция и иммунокоррекция объединены термином *иммуномодуляция*.

Средства, оказывающие влияние на иммунный ответ при герпетической инфекции

Группа	Средство	Способ применения	Курс лечения	Побочные эффекты
Заместительная терапия	Интерферон-β (ребиф, ребиф 22)	Внутримышечно	2 млн МЕ/сутки в течение 10 дней	Дисфункция щитовидной железы, цитопения
	Интерферон-α (природные: иммуноглобулин человеческий нормальный, лейкоинтерферон; синтетические: виферон, реферон, интрон-А, реферон, берофор, эгиферон, ферон, капферон)	Для закапывания в нос, для инъекций (п/к, в/м/, в/в/); в ректальных свечах	В детской практике применение ограничено	Дисфункция печени, цитопения, лихорадка, гипо- и гипертония
	Иммуноглобулин человеческий нормальный (биавен, веноглобулин, вигам, γ-глобулин, хуман, октагам, интраглобин, пентаглобин, сандоглобулин, ФСМЕ, иммунинжект, хумаглобин, эндобулин, сандоглобулин)	Внутривенно капельно	0,4–1,1 г/кг ежедневно в течение 1–4 дней	При быстром введении — тошнота, головная боль, озноб, миалгия
Иммуномодуляция	Мегасин	Местно	Ежедневно 2–3 аппликации в течение 4–5 суток	Индивидуальная непереносимость
	Циклоферон	Местно и внутрь	Аппликации 5%-ного линимента в течение 10–15 дней; прием в таблетках или инъекции, 6–10 мг/кг в день по схеме: в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 дни	—
	Ликопид	Внутрь	Детям младше 1 года — по ½ таблетки (0,5 мг) 2 раза в сутки; старшим — по 1 таблетке 3 раза в день в течение в течение 10 дней	Индивидуальная непереносимость

Группа	Средство	Способ применения	Курс лечения	Побочные эффекты
Иммуномодуляция	Имудон	Местно	По 8 таблеток ежедневно в течение 10 дней, 2–3 курса в год	–
	Имудон	Местно	По 8 таблеток ежедневно в течение 10 дней, 2–3 курса в год	–
	Иммунал	Местно	Для детей от 1 года до 6 лет — по 5–10 капель 3 раза в день; для старших — 10–15 3 раза в день; в течение 1–8 недель	
Иммуномодуляция	Натрия дезоксирибонуклеат (деринат, дезоксинат)	Местно, капли в нос	Полоскания полости рта 4–6 раз в сутки или закапывание по 3–5 капель в нос каждый час	–
	Лейкоген	Внутрь	От 6 мес. до 1 года — 0,01; от 6 мес. до 1 года — 0,02; до 7 лет — 0,04; после 7 лет — 0,06 г в сутки	
	Метилурацил	Местно, внутрь	Аппликации мази; порошок смешивают с едой детям до 1 года — 0,05; 1–3 лет — 0,08; 3–8 лет — 0,1–0,2 г в сутки (курс лечения 3–4 недели)	Жжение
	Пентоксил	Внутрь	Детям до 1 года — по 0,015; 1–3 лет — 0,025; 3–8 лет — 0,05 г трижды в день после еды (курс лечения 2–3 недели)	Диспепсия
	Натрия нуклеинат	Внутрь	Детям до 1 года — по 0,005; 2–5 лет — 0,015–0,05; 6–12 лет — 0,05–0,1 трижды в сутки (курс лечения 10 дней)	
	Тимоген	В/м, п/к, капли в нос	Детям от 1 до 3-х лет — по 30 мг; 4–7 лет — 40 мг; 7–14 — 80 мг сутки в течение 5 дней, затем 1 инъекция через 5 дней — на курс 10 инъекций (курс повторить через месяц)	Иммуносупрессия

Одним из современных интерфероногенов, эффективных и относительно безопасных, является *полудан* (синтетический сополимер полиден-лполиуридиновой кислоты). Его действие распространяется на иммунную систему в целом, но доступные лекарственные формы адаптированы к офтальмологической практике, что ограничивает его применение в стоматологии.

Другой интерфероноген — *мегасин* (продукт хлопчатника, производное госсипола) — выпускается в виде 3%-ной мази, рекомендован для местного лечения острой и хронической герпетической инфекции слизистых оболочек и кожи.

Циклоферон применяют в различных лекарственных формах (в таблетках, в инъекциях и в линименте, апробированном при лечении генитального герпеса) при герпетической и цитомегаловирусной инфекции, достигая нормализации выработки интерферонов- α , - β , - γ без побочных явлений.

Иммуностимуляторы — природные и синтетические препараты, способные не только повышать уровень синтеза интерферонов, но и значительно повышать активность фагоцитоза, а также стимулировать функцию Т- и В-систем лимфоцитов. Одним из таких препаратов является *ликопид*, содержащий основной структурный компонент бактериальной стенки глюкозаминилмкрамилдипептид, рекомендованный для лечения герпетической инфекции любой локализации, в том числе и в детском возрасте.

Для местного применения при лечении герпетического стоматита у детей рекомендованы таблетки для рассасывания *имудон* — смесь лизатов *Lactobacillus, Streptococcus, Staphilococcus, Candida, Fusiformis*.

Оральные капли *иммунал*, содержащие сок эхинацеи пурпурной, рекомендованы для лечения инфекционных заболеваний у детей старше одного года.

Натрия дезоксирибонуклеат при местном применении (при полоскании полости рта или закапывании в нос) обеспечивает нормализацию гемопоэза, нормализацию количества и функции лейкоцитов и лимфоцитов. Применение препарата обеспечивает иммуномодулирующий, противовирусный, противовоспалительный и репаративный эффекты без заметных нежелательных последствий, поэтому он рекомендован для лечения вирусных инфекций и нарушениях целостности СОПР.

Стимуляторы лейкопоэза — *метилурацил, пентоксил, лейкоген, натрия нуклеинат* — применяются для интенсификации выброса из костного мозга клеток-предшественников Т-лимфоцитов. Применение этих препаратов рекомендовано за несколько недель до применения иммунокорректоров.

Иммунокорректоры хорошо зарекомендовали себя при лечении хронической герпетической инфекции, но многие из этих препаратов, к сожалению, имеют ограниченное применение в детской практике (тилорон, левамизол). Вне острого периода инфекционного заболевания после предварительного курса иммуностимуляторов под контролем иммунного статуса детям назначают *timoген* — препарат вилочковой железы, имитирующий эффекты тимопоэтинов, обеспечивающих в норме пролиферацию и дифференциацию предшественников в зрелые Т-клетки, а также усиливающих неспецифическую резистентность организма. Следует иметь в виду, что назначение препаратов тимуса могут вызвать иммуносупрессию.

Один из известных способов иммунотерапии хронической герпетической инфекции — вакцинация (в детском возрасте не применяется).

6.2.3. ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРА В ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

Лазеротерапия является одним из методов физиотерапии, а именно — светолечения, поэтому в историческом смысле является развитием идеи гелиотерапии.

Лазер³⁶ — техническое устройство, испускающее свет. Генерация излучения в лазере происходит следующие этапы:

1) активное вещество лазера (твердые тела, газы, жидкости, полупроводники) подвергается энергетической оптической, электрической или химической «накачке»;

2) квантовые системы активного вещества приходят в возбуждение;

3) квантовые системы возвращаются на исходный энергетический уровень с излучением фотона света;

4) фотон попадает в резонансную систему зеркал, которые обеспечивают многократный пробег через активное вещество, т. е. многократное возбуждение квантовой системы;

5) генерированный свет выходит из источника через его единственную незеркальную грань.

Поскольку в процессе генерации света повторяется однотипный переход между одними и теми же энергетическими уровнями, все фотоны, излучаемые данным активным веществом в данном режиме, имеют одинаковые характеристики. Узкий диапазон длин волн (монохромность) обеспечивает тот или иной цвет излучения лазера что, в свою очередь, предопределяет характер взаимодействия света с конкретной тканью, т. е. степень его отражения или поглощения. Одинаковая направленность, поляризованность и фазовая согласованность фотонов лазерного света

³⁶ *Laser* — аббревиатура английского названия оптического генератора *Light amplification by stimulated emission of radiation* (в пер. усиление света путем его вынужденного излучения).

(когерентность) обуславливает минимальное расхождение пучка света и поэтому дает возможность сконцентрировать луч, уменьшить его диаметр (вплоть до размеров фотона!) и, таким образом, многократно повысить его энергетическую плотность (мощность) луча.

Фотобиологические эффекты лазерного излучения имеют дозозависимый характер, т. е. определяются тем, сколько энергии будет передано тканям. Поэтому процедура каждого лазерного воздействия описывается несколькими параметрами:

- длиной волны излучения³⁷;
- его интенсивностью (мощностью);
- площадью воздействия;
- временем воздействия.

В стоматологии применяют несколько энергетических уровней лазерного излучения:

1) *невозмущающее воздействие*, при котором ткани, рассеивая, отражая и поглощая свет, сохраняют свои свойства; используют для диагностики свойств ткани (лазерная рефрактометрия для определения уровня кариесрезистентности эмали);

2) *фотофизическое и фотохимическое воздействие*, возбуждающее атомы и молекулы и вызывающее в них химические и физические реакции; используют для диагностики (например, диагностика скрытого кариеса), акупунктуры, терапии (лечение поражений кожи и СОПР при ОГС и ХРГС);

3) *фотодеструктивное* (тепловое, гидродинамическое, фотохимическое) *действие*; используют в хирургии³⁸ для препарирования твердых тканей зуба, в эндодонтии и т. д.

Для лечения ОГС и ХРГС применяют красное (с длиной волны около 633 нм) лазерное излучение низкой интенсивности (НИЛИ), мощность которого не превышает 100 милливатт/см² (чаще используют «среднее» излучение в диапазоне НИЛИ — от 4 до 30 мВт/см²), что сопоставимо с интенсивностью излучения Солнца на поверхности Земли в ясный день.

Терапевтические эффекты НИЛИ, объединяемые термином «биостимуляция», объясняют многообразными и не вполне изученными фотофизическими и фотохимическими изменениями, отражающими многоступенчатое преобразование энергии лазера в клинический результат.

³⁷ Фотобиологическое действие имеет лазерное излучение в инфракрасном, видимом и ультрафиолетовом диапазоне; гелий-неоновый лазер дает красный свет, гелий-кадмиевый — синий, аргоновый — зеленый, неодимовый — невидимое инфракрасное излучение.

³⁸ Деструктивное действие лазера, используемое в офтальмологии и косметической хирургии, часто провоцирует реактивацию ВПГ в тканях и развитие тяжелых клинических рецидивов инфекции.

Первой фазой является поглощение энергии лазера атомами-фотоакцепторами тканей, обуславливающее развитие внутреннего фотоэффекта на атомно-молекулярном уровне.

Возбужденные электроны переходят на более высокий энергетический уровень, и это в свою очередь приводит:

- к увеличению электропроводности тканей, обладающими свойствами полупроводников и диэлектриков;
- перераспределению собственных зарядов и электромагнитных полей тканей, что рассматривают как прямую «энергетическую подкачку» облучаемых тканей фотонами излучения ГНЛ;
- увеличению реакционных способностей атомов;
- разрыву слабых меж- и внутримолекулярных связей (изомеризации молекул, их диссоциации, ионизации, изменению рН среды);
- к повышению температуры тканей на 0,1–10,0 °С, что приводит к изменению проницаемости термолабильных каналов мембран.

Наиболее важными специфическими акцепторами красного света являются производные порфирина (гемоглобин) и ферменты, в том числе каталаза, — важнейший и универсальный участник процессов энергообразования. Неспецифическим акцептором света является вода: при поглощении красного света изменяется структурная организация водного слоя мембран (изменяется их проницаемость) и тканевой жидкости — среды, формирующей структурную организацию молекул и таким образом влияющей на активность биохимических процессов.

Под действием НИЛИ активируются биохимические реакции:

- повышается активность НАДН– и НАД+, глутаматдегидрогеназы и аспрататаминотрансферазы (ферментов, функционирующих «на стыке» обменов белков и углеводов), ферментов цикла трикарбоновых кислот;
- растет скорость окислительно-восстановительных реакций;
- в митохондриях становится более эффективной (со снижением потребления кислорода) выработка универсального источника энергии — АТФ;
- в клеточных ядрах увеличивается содержание РНК и ДНК, растет число рибосом (при этом отмечен антимуtagenный эффект НИЛИ!), следовательно, активизируется синтез белка;
- увеличивается энергетическая и транспортная активность мембран.

На *тканевом уровне* воздействие НИЛИ проявляется как:

- противовоспалительное (укорочение фаз воспаления, в первую очередь, экссудации);
- анальгезирующее (эффекты прямого воздействия НИЛИ на нервные окончания и уменьшения отека тканей);
- трофическое (следствие повышения насыщенности крови кислородом, увеличения количества новых микрососудистых коллатералей,

повышение скорости кровотока, активации транспортных веществ через сосудистую стенку);

- репаративное (результат повышения темпов пролиферации клеток, регенерации тканей);

- иммуностропное (результат повышения активности синтеза белков).

На *уровне организма* отмечают общие саногенные эффекты — повышение общей резистентности организма, что проявляется, в частности, в снижении частоты рецидивов герпетической инфекции после фотолечения ОГС (облучения в зонах нервных ганглиев) и ХРГС.

Системные эффекты НИЛИ объясняют как следствие:

- переизлучения и резонанса первичного фотоэффекта клетками и жидкими средами;

- рефлекторных реакций;

- реализации комплекса адаптационных и компенсаторных реакций на первичные локальные фотоэффекты.

Показаниями к применению НИЛИ при ОГС и ХРГС является переход заболевания в стадию угасания.

Относительные противопоказания к применению НИЛИ у детей: патология гемостаза, соматическая патология в стадии декомпенсации, активный туберкулез легких.

Метод применения НИЛИ описан в подготовленной изготовителем инструкции по применению лазера для лечения воспалительной патологии мягких тканей. В настоящее время с этой целью применяют гелий-неоновый (He-Ne), углекислотный (CO₂), эрбиевый (Er-YAG) и полупроводниковые лазеры (AlGaInP)³⁹. Общие правила для их применения таковы:

- в течение одного сеанса фототерапии планировать облучение не более 5 полей (полями являются единичные элементы или места наибольшего скопления элементов поражения);

- удерживать световод на расстоянии приблизительно 1 см от воспаленного участка, избегая прямого контакта световода и тканей⁴⁰;

- облучение проводить круговыми движениями над каждым полем с элементом поражения не дольше 1 минуты; суммарное время фототерапии не должно превышать 5 минут;

- продолжать лечение в течение нескольких дней (при среднетяжелой форме до 7, при тяжелой — до 10 дней), вплоть до полного восстановления тканей;

³⁹ Первым и до сих пор наиболее распространенным является He-Ne лазер; в последнее время в лидеры выходят полупроводниковые лазеры, т. к. они имеют самый высокий коэффициент полезного действия, поэтому минимальные размеры и стоимость, могут быть автономными, портативными и даже домашними.

⁴⁰ Рекомендуют предварительно покрывать эрозивные поверхности прозрачным водосодержащим гелем.

– суммарная эффективность лазерной терапии герпетического поражения СОПР колеблется от 50 до 85 %, в отдельных случаях достигая 95 %.

6.3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ В ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ

6.3.1. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОГС

Во всех случаях в период заболевания дети освобождаются от посещения детского коллектива.

Легкая форма (лечение преимущественно местное).

В *стадии разгара* проводят последовательную обработку полости рта, повторяющуюся 3–4 раза в день, спустя час после кормления следующими средствами:

1) жидкими препаратами с антисептическими свойствами (лизоцим из белка куриного яйца, настои ромашки, календулы и их официальные препараты) методом полоскания (для детей старше 4 лет, контролирующего глотание) или аппликаций;

2) противовирусными мазями или кремами⁴¹ методом аппликаций (препарат предварительно наносят на здоровую кожу вокруг рта и на область слизистой оболочки без элементов поражения с целью профилактики повторных высыпаний, затем на элемент поражения).

Для снижения болезненности элементов поражения возможно применение локальных анестетиков, однако, в детской практике их успех невелик: дети негативно относятся ко вкусу и эффекту препаратов, появляется риск аутотравмы, а при применении анестетиков в форме аэрозолей или полосканий — риск аспирации препарата, анестезии надгортанника и гортани. Для того, чтобы снизить болезненность при приеме пищи рекомендуют для детей составлять меню из негорячих блюд нейтрального вкуса с гелеподобной консистенцией (например, жидкие каши из молотого риса, молотых овсяных хлопьев с введенным в них мясным пюре, овощных/фруктовых пюре с крахмалом, киселей).

В *стадии угасания* назначают фототерапию НИЛИ. Местную обработку проводят в том же режиме, что и в стадии разгара, но противовирусные препараты заменяют средствами, ускоряющими заживление (солкосерил, масел шиповника и облепихи). Для снижения кровоточивости десны проводят аппликации вяжущих препаратов — 1 %-ного раствора галаскарбина, 2 %-ного раствора танина, отвара коры дуба.

Среднетяжелая форма требует комплексного лечения.

В *стадии разгара* общее лечение проводится назначением:

1) противовирусных препаратов (в форме таблеток);

⁴¹ Доказан клинический эффект крема пенцикловира 1 %-ного.

- 2) обильного питья;
- 3) жаропонижающих препаратов и процедур (для детей с риском термических судорог);
- 4) противогистаминных препаратов;
- 5) витаминов.

Очень важно обсудить с родителями задачи и технические возможности полноценного питания ребенка (см. выше).

Местное лечение в целом такое же, как и при легкой форме, однако, при назначении противогерпетических препаратов внутрь нет нужды апплицировать противовирусные мази; процедуру обработки полости рта рационально завершать местными формами иммунных препаратов.

В *стадии угасания* лечение проводится теми же методами и препаратами, что и при легкой форме, но требует большего времени.

Тяжелая форма (комплексное лечение, нередко требующее госпитальных условий).

В *стадии разгара* общее лечение проходит по той же схеме, что и в среднетяжелой форме, однако, имеются некоторые отступления:

- в связи с тяжелым состоянием ребенка в ряде случаев таблетированные формы противовирусных препаратов должны быть заменены на инъекционные;
- активно применяются системные формы иммунных препаратов;
- для адекватной регидратации и дезинтоксикации могут быть использованы внутривенные вливания;
- во всех случаях требуются жаропонижающие меры и/или препараты;
- в случае герпетического поражения пищевода и других отделов ЖКТ ребенку может потребоваться парентеральное питание.

Местная обработка бывает затруднена тяжелым общим состоянием ребенка. Особого внимания требуют показатели гемостаза ребенка: при выраженной тромбоцитопении попытки проведения аппликаций могут вызвать кровотечение.

В *стадии угасания* сохраняют некоторые общие назначения, необходимые для восстановления гомеостаза (витаминовые препараты). Обработку СОПР проводят описанными выше методами и средствами, но с учетом параметров гемостаза; часто аппликациям антисептиков и эпителизирующих средств предшествуют аппликации ферментов, растворяющих некротические массы, покрывающие зоны некроза.

6.3.2. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ХРГС

В *период рецидива* лечение может быть начато уже в *продромальный период* в семье: при появлении предвестников (жжения, зуда, отека в месте будущего элемента поражения) должно быть начато местное, а лучше

системное применение противовирусных средств, т. н. «стратегия эпизодического лечения ХРГС».

В стадиях разгара рецидива ХРГС тактика лечения совпадает с описанной выше для ОГС, соответствующей легкой, средней или тяжелой степеням тяжести.

Особенностями противовирусного лечения рецидивов ХРГС при иммуносупрессии являются:

- назначение системных препаратов ацикловира (часто в повышенных дозах) в целях предупреждения генерализации герпетической инфекции;
- готовность к замене ацикловира на цидофовир или даже фоскарнет в случаях (5–10 %) устойчивости ВПГ к ацикловиру и его аналогам.

В межрецидивный период общее лечение направлено на обеспечение контроля активности персистентной герпетической инфекции, поэтому дети, больные ХРГС, состоят на диспансерном учете у стоматолога.

При легкой форме ХРГС основное внимание уделяют ликвидации местных факторов, провоцирующих рецидив:

- saniруют полость рта;
- выявляют и устраняют вредные привычки, травмирующие СОПР и красную кайму губ: мотивируют родителей контролировать попытки ребенка кусать щеки, грызть карандаши, щелкать семечки, раскусывать ореховую скорлупу и т. д.;
- применяют фотозащитные помады для губ в весенне-летний период.

При среднетяжелой форме ХРГС устранение местных провоцирующих факторов сочетают с общими воздействиями на иммунитет ребенка:

- мотивация семьи к закаливанию ребенка;
- проведение иммуностимуляции в весенне-осенний период (по согласованию с педиатром).

При тяжелой форме к мероприятиям, проводимым при легкой и среднетяжелой форме, добавляют иммунокоррекцию, которая должна быть проведена при участии иммунолога.

Альтернативным методом лечения тяжелой и перманентной форм ХРГС является, т. н. «стратегия профилактического противогерпетического лечения» (син. *супрессивная терапия*), которая заключается в постоянном ежедневном приеме ацикловира 200 мг от 2 до 5 раз в сутки (или, что удобнее, валацикловира по 200 мг 1–2 раза в сутки) в течение 1–3 лет. Эта стратегия не может предотвратить начало рецидива, но обеспечивает постоянную готовность пресечь репродукцию активизировавшегося вируса в самом ее начале. Метод высокоэффективен (предотвращает около 80 % клинических рецидивов), но сложен в психологическом и экономическом отношении.

В качестве компромисса может быть принята методика профилактического противогерпетического лечения в периоды повышения прогнози-

руемого риска рецидива ХРГС: при переохлаждении и стрессе, в ходе иммуносупрессивной терапии и т. д.

6.4. ПРОФИЛАКТИКА ГЕРПЕСВИРУСНОГО СТОМАТИТА

Стоматолог должен позаботиться об организации некоторых мер, предупреждающих распространение ВПГ, особенно важных для защиты здоровья детей раннего возраста, не имеющих должного уровня иммунитета.

Для профилактики пре- и интранатального заражения стоматолог должен обращать внимание беременной женщины, страдающей ХРГС, и акушера, который ее наблюдает, на опасность вирусемии и выделения вируса как при клинических, так и при абортных и асимптомных рецидивах для ребенка. В этих случаях рассматривают вопрос о супрессивном лечении герпетической инфекции беременной, в случае генитального герпеса — о ведении родов посредством кесарево сечения.

Для профилактики заражения детей от членов семьи и сотрудников лечебных и детских учреждений, имеющих рецидивы герпетической инфекции с различной локализацией необходимо организовать:

- адекватное противогерпетическое лечение носителей ВПГ;
- жесткий санитарный контроль их поведения в период рецидива: использование масок, контроль чистоты рук, использование только персональных средств гигиены и посуды, запрет на поцелуй, пробы пищи ребенка и т. д.;
- профилактическое противогерпетическое лечение ослабленных детей.

Для предупреждения распространения инфекции в детских коллективах стоматолог должен мотивировать медицинский персонал детского учреждения к организации профилактической и противоэпидемической работы в группах как при возникновении вспышек, так и во время их отсутствия, а именно:

- регулярно проветривать, дезинфицировать (в т. ч. кварцевать) помещения, мыть игрушки;
- проводить ежедневные осмотры детей с целью выявления заболевших ОГС или ХРГС;
- принимать меры для изоляции заболевших детей;
- детям, находившимся в контакте с заболевшими, в течение 5 дней обрабатывать СОПР противовирусными мазями и/или проводить противовирусную профилактику препаратами интерферона.

Тактика лечения ОГС у детей группы риска возникновения рецидивирующего герпетического стоматита. У детей больных ОГС группы риска для ранней профилактики РГС, наряду с нетрадиционным лечением,

еще в остром периоде рекомендовано применять одну из схем противорецидивного лечения. Иммуностимулятор — специфический иммуноглобулин человека с титрами противогерпетических антител 1:52 или 1:1024 по 1,5 мл внутримышечно через день. На курс — 2 инъекции при среднетяжелой форме и 3 инъекции при тяжелой форме.

Декарис (леваamisол) — 50 мг перорально. Противовирусный препарат *бонафтон*, который наряду с вирусингибирующей активностью обладает интерферониндуцирующим действием, обладает способностью повышать неспецифическую резистентность организма высокой противорецидивной активностью при герпетической инфекции. Применение таблетки внутрь по 0,025 г 3 раза в день после еды в течение 7 дней. Противовирусный препарат *алтизарин* обладает противовирусным, противорецидивным, кардиостимулирующим, капилляроукрепляющим действиями, а также противовоспалительной активностью и способен усиливать репаративные процессы слизистых.

ПРИМЕНЕНИЕ: таблетки по 0,025 г от 1 года до 3 лет, после 3 лет по 0,05 г 3 раза в день в течение 7 дней.

Использование НИЛИ (гелий-неонового лазера) — длина волны 633 нм, плотность мощности — 100 мвт/см², курс лечения — 5 сеансов ежедневно без перерыва.

Ингаляции 0,1%-ным раствором ДНК-азы и 5%-ным раствором аскорбиновой кислоты (чередуя через день).

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 1

Ребенку 3 года. Мать жалуется на повышение температуры до 37,2 °С, повышенное слюноотделение, покраснение десен. Признаки появились 2 дня назад.

Объективно: температура тела 37,2 °С, кожа лица чистая, бледная. Подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1,5 см в диаметре, болезненны при пальпации. В полости рта: гиперемия слизистой оболочки, гингивит в области центральной группы зубов, на мягком небе и слизистой оболочке внутренней поверхности верхней и нижней губы единичные эрозии в количестве 4.

Сформулируйте диагноз. Составьте план лечения.

№ 2

Ребенку 1,5 года. Со слов матери болен 3-й день. Заболевание началось остро с подъема температуры до 38,2 °С, отказа от пищи, раздражительности, беспокойного поведения ребенка, плохого сна.

Объективно: поднижнечелюстные лимфатические узлы увеличены, болезненны при пальпации. На коже верхней губы 2 пузырька с прозрачным серозным содержимым. В полости рта слизистая оболочка отечна, гиперемирована. На слизистой оболочке полости рта, щек, боковых поверхностях языка имеются элементы поражения в виде некроза эпителия в количестве 10. Язык обложен белым налетом.

Сформулируйте диагноз. Составьте план лечения.

№ 3

Ребенку 2 года 8 месяцев. Со слов матери болен 3 суток. Заболевание началось с подъема температура тела 39,5 °С, появилась головная боль, кровотечение из носа, обильная саливация. Ребенок отказывается от питья и пищи, беспокойно спит, вял, пассивен. Накануне был вызван педиатр, который назначил ампициллин и направил ребенка к стоматологу.

Объективно: на коже лица ребенка в приротовой области, возле носовых ходов, на веках, мочке уха мелкие сгруппированные пузырьки с серозным содержимым. Красная кайма губ сухая, ярко-красная, с корками в углах рта и трещинами, кровоточащими при разговоре и плаче. Лимфаденит поднижнечелюстных и шейных лимфоузлов, болезненность их при пальпации. При осмотре полости рта — слизистая гиперемирована, отечна. На слизистой оболочке губ, щек, языка, мягкого и твердого нёба, нёбных дужек, миндалин множественные слившиеся элементы поражения в виде поверхностного некроза эпителия, покрытые желтовато-серым налетом. Слюна вязкая, неприятный запах изо рта.

Сформулируйте диагноз. Ваша тактика?

№ 4

Ребенку 2 года 3 месяца. Обратились в поликлинику с жалобами на боль при приеме пищи и высыпания в полости рта, появившиеся 4 дня назад. Со слов матери: 3 дня обрабатывают СОПР в домашних условиях оксолиновой мазью и полощут отваром ромашки (назначил педиатр). Температура тела 36,8 °С.

Объективно: кожа лица чистая, красная кайма губ сухая. Подчелюстные лимфоузлы увеличены до 1 см в диаметре, болезненны. В полости рта: слизистая оболочка слегка гиперемирована, на слизистой губ и боковой поверхности языка единичные элементы поражения в виде афт. Катаральный гингивит в области центральных зубов верхней и нижней челюстей.

Сформулируйте диагноз. Ваша тактика?

№ 5

Ребенку 1 год 8 месяцев. Со слов матери болеет 2-й день. Заболевание началось остро с подъема температуры до 38 °С, отказа от пищи, беспокойного поведения, плохого сна.

Из анамнеза удалось выяснить: ребенок часто болеет ОРВИ, старший брат страдает РГС, у мамы высыпания на губах после переохлаждения.

При осмотре: кожа лица чистая, поднижнечелюстные лимфатические лимфоузлы увеличены, болезненны при пальпации. В полости рта слизистая оболочка десны отечна, гиперемирована, гингивит в области центральных зубов. Кровоточивость десен при дотрагивании. На слизистой оболочке губ, щек, боковых поверхностях языка имеются элементы поражения эпителия в количестве 12–13. Язык обложен белым налетом.

Сформулируйте диагноз, заполните прогностическую таблицу перехода ОГС в РГС, составьте план лечения.

№ 6

Ребенку 6 лет. Жалобы на болезненные высыпания во рту, появившиеся 2 дня назад; не лечился. Подобны высыпания были и ранее, примерно 1 раз в год, но к врачу не обращались. Со слов матери, ребенок переболел ветряной оспой неделю назад, в 1,5 года перенес ОГС, часто простуживается.

Объективно: кожные покровы лица чистые, поднижнечелюстные лимфоузлы до 5 мм в диаметре, подвижны, безболезненны. Температура тела 36,8 °С. СОПР розовая, влажная, чистая. На кончике языка 3 эрозии размером 1–2 мм на гиперемированном фоне.

Сформулируйте диагноз. Составьте план лечения.

№ 7

Ребенку 12 лет. Жалобы на периодические высыпания элементов поражения, примерно 4–5 раз в год, на слизистой оболочке полости рта, а также на появление мелких сгруппированных пузырьков на коже приротовой области. Страдает в течение 5 лет.

Объективно: на слизистой оболочке щек, губ, на кончике языка имеются эрозии размером от 1 до 4 мм. Слизистая оболочка розовая, влажная. Общее состояние удовлетворительное, температура тела 37,2 °С.

В анамнезе хронический тонзилит.

Сформулируйте диагноз. Составьте план лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анохин, В. А.* Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций / В. А. Анохин // Казанский мед. журнал. 2000. № 2. С. 127–129.
2. *Белая, Т. Г.* Герпетический стоматит у новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Г. Белая. Минск, 1992. 18 с.
3. *Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека* / А. Г. Коломиец [и др.]. Минск : Наука и техника, 1986. 262 с.
4. *Вирусология*. В 3 т. Т. 1 : пер. с англ. / под ред. Б. Филдса, Д. Найпа при участии Р. Ченока, Б. Ройзмана. М. : Мир, 1989. 452 с.
5. *Вирусология*. В 3 т. Т. 3 : пер. с англ. / под ред. Б. Филдса, Д. Найпа при участии Р. Ченока, Б. Ройзмана. М. : Мир, 1989. 452 с.
6. *Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция* / А. Г. Коломиец [и др.] ; под общ. ред. В. И. Вотякова, А. Г. Коломийца. Минск : Навука і тэхніка, 1992. 351 с.
7. *Германенко, И. Г.* Простой герпес и новые герпесвирусы в патологии человека: методические рекомендации / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. Минск : БГМУ, 2001. 36 с.
8. *Иммунология для неиммунолога : вводный курс* / Э. А. Доценко [и др.]. Витебск : изд-во ВГУ им. П. М. Машерова, 2000. 87 с.
9. *Иммунология инфекционного процесса* / под ред. В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова. М., 1993. 306 с.
10. *Кармалькова, Е. А.* Лечение острого герпетического стоматита у детей с применением гелий-неонового лазера : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Кармалькова. Минск, 1991. 18 с.
11. *Карякина, Е. М.* Эффективность лазерной терапии рецидивирующего герпетического стоматита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Карякина. Минск, 1994. 18 с.
12. *Мельниченко, Э. М.* Состояние слизистой оболочки полости рта при гриппе, парагриппе, аденовирусной инфекции и герпесе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. М. Мельниченко. М., 1972. 18 с.
13. *Мельниченко, Э. М.* Рецидивирующий герпетический стоматит у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. М. Мельниченко. М., 1986. 18 с.
14. *Михайловская, В. П.* Лечение острого герпетического стоматита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. П. Михайловская. Минск, 1994. 18 с.
15. *Попруженко, Т. В.* Клиника, диагностика и лечение стоматитов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Попруженко. Минск, 1993. 18 с.
16. *Keating, R.* Antiviral Agents for Non-Human Immunodeficiency Virus Infections / R. Keating // Mayo. Clin. Proc. 1999. Vol. 74. P. 1266–1283.
17. *Reusser, P.* Antiviral therapy: current option and challenges / P. Reusser // Schweiz. med. Wochenschr. 2000. Vol. 130. P. 101–112.
18. *Spruance, S. L.* The natural History of Recurrent Oral-Facial Herpes Simplex Virus Infection / S. L. Spruance // Semin. Dermatol. 1992. Vol. 11. P. 200–206.
19. *Stanberry, L.* The pathogenesis of Herpes Simplex virus Infection / L. Stanberry // Current topics in microbiology and immunology. 1992. Vol. 179. P. 15–30.
20. *Whitley, R. J.* Herpes simplex virus infections / R. J. Whitley, B. Roizman // The Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1513–1518.
21. *Wood, M. J.* Viral infection in neutropenia — current problems and chemotherapeutic control / M. J. Wood // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 41, Suppl. D. P. 81–93.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Мотивационная характеристика занятий. Цель. Задачи	4
1. Общая характеристика герпетической инфекции.....	6
2. Патогенез острой герпетической инфекции	9
2.1. Клеточные стадии патогенеза	9
2.1.1. Репликативный цикл вирусов простого герпеса.....	9
2.1.2. Судьба зараженной клетки	11
2.2. Хозяинские стадии патогенеза.....	11
2.2.1. Механизмы распространения вируса в организме.....	11
2.2.2. Иммунная защита от герпетической инфекции	12
2.2.2.1. Врожденная (неиммунная) резистентность.....	13
2.2.2.2. Неспецифическая противовирусная иммунная защита.....	13
2.2.2.3. Адаптивный (специфический) противовирусный иммунитет	15
2.2.2.4. Особенности иммунной защиты детей от вирусных инфекций.....	17
2.2.3. Воспаление в патогенезе герпетического стоматита.....	18
2.2.4. Исходы острой герпетической инфекции.....	19
3. Патогенез персистентной инфекции вирусом простого герпеса.....	20
3.1. Факторы, обуславливающие установление латентной герпетической инфекции	20
3.1.1. Механизмы ускользания вируса от иммунного разрушения.....	20
3.1.2. Иммунные и клеточные факторы, обуславливающие латенцию.....	22
3.1.3. Вирусный геном в латенции.....	22
3.2. Факторы, обуславливающие рецидивы латентной инфекции.....	23
4. Клинические проявления герпесвирусной инфекции в полости рта у детей.....	25
4.1. Эпидемиология	25
4.2. Клиническое течение острого герпетического стоматита у детей....	27
4.2.1. Легкая форма ОГС.....	27
4.2.2. Среднетяжелая форма ОГС	28
4.2.3. Тяжелая форма ОГС.....	29
4.3. Диагностика риска рецидивов герпетической инфекции	30
4.4. Клиническое течение рецидивов латентной герпетической инфекции у детей.....	31

4.4.1. Хронический рецидивирующий герпетический стоматит.....	32
4.4.2. <i>Herpes labialis</i>	33
4.4.3. Герпетический геометрический глоссит.....	33
4.5. Особенности течения герпетической инфекции в полости рта детей при иммунодефиците	34
4.5.1. Острая герпетическая инфекция у новорожденных	34
4.5.2. Хроническая герпетическая инфекция с проявлениями в полости рта у детей при некоторых иммунодефицитных состояниях	35
4.5.2.1. ХРГС при остром лейкобластном лейкозе	36
4.5.2.2. ХРГС у детей-реципиентов трансплантированных органов и тканей	37
4.5.2.3. Особенности ХРГС у ВИЧ-инфицированных детей	37
5. Диагностика герпетической патологии с проявлениями в полости рта.....	38
5.1. Клиническая диагностика.....	38
5.2. Лабораторная диагностика ВПГ-инфекции.....	38
6. Терапия герпетической инфекции с проявлениями в полости рта	43
6.1. Стратегия лечения ОГС и ХРГС.....	43
6.2. Основные группы препаратов и методы лечения ОГС и ХРГС	44
6.2.1. Противовирусные препараты.....	44
6.2.2. Иммунотерапия герпетической инфекции	51
6.2.3. Применение лазера в лечении герпетической инфекции с проявлениями в полости рта у детей	55
6.3. Тактика лечения герпетической инфекции с проявлениями в полости рта у детей	58
6.3.1. Тактика лечения ОГС.....	58
6.3.2. Тактика лечения ХРГС.....	60
6.4. Профилактика герпесвирусного стоматита	61
Ситуационные задачи	63
Литература.....	65

Учебное издание

Михайловская Валентина Павловна
Попруженко Татьяна Вадимовна
Белая Татьяна Григорьевна

ГЕРПЕСВИРУСЫ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

2-е издание

Ответственная за выпуск Т. Н. Терехова
Редактор Н. А. Лебедко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 30.10.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 4,42. Уч.-изд. л. 5,01. Тираж 150 экз. Заказ 385.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.