

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

И. Г. GERMANENKO, А. П. КУДИН

# HERPES SIMPLEX И «НОВЫЕ» ГЕРПЕС-ВИРУСЫ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.988–022.6–053.2 (075.8)  
ББК 57.33 я 73  
Г 38

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 26.03.2008 г., протокол № 7

Р е ц е н з е н т ы: зав. каф. детских инфекционных болезней Белорусской медицин-  
цинской академии последипломного образования, проф. А. А. Ключарева; зав. каф.  
инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета,  
проф. И. А. Карпов

**Германенко, И. Г.**

Г 38 Герпес simplex и «новые» герпес-вирусы в патологии человека : учеб.-метод.  
пособие / И. Г. Германенко, А. П. Кудин. – Минск : БГМУ, 2009. – 48 с.

ISBN 978–985–462–939–1.

В издании приводятся характеристика герпес-вирусов, их влияние на иммунную систему человека и патогенетические механизмы развития вторичного иммунодефицита, клинические проявления, диагностика и лечение с учетом клинической манифестации. Даны рекомендации по диагностике и профилактике инфекции, вызванной простым герпесом в различных возрастных группах.

Предназначается для студентов 5–6-го курсов педиатрического, лечебного, медико-профилактического факультетов и медицинского факультета иностранных учащихся, а также врачей-интернов.

УДК 616.988–022.6–053.2 (075.8)  
ББК 57.33 я 73

ISBN 978–985–462–939–1

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2009

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** — антиген  
**АТ** — антитела  
**АЦ** — ацикловир  
**ВГЗ** — вирус герпес-зостер  
**ВГЧ** — вирус герпеса человека  
**ВИЧ** — вирус иммунодефицита человека  
**ВПГ** — вирус простого герпеса  
**ВЭБ** — вирус Эпштейна–Барр  
**ГВ** — герпес-вирусы  
**ГГИ** — генерализованная герпетическая инфекция  
**ГИ** — герпетическая инфекция  
**ГМЭ** — герпетический менингоэнцефалит  
**ГЭ** — герпетический энцефалит  
**ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота  
**ЖКТ** — желудочно-кишечный тракт  
**ИД** — иммунодефицит  
**ИЛ** — интерлейкин  
**ИНФ** — интерфероны  
**ИФА** — иммуноферментный анализ  
**МРНК** — информационная (матричная) РНК  
**МЭЭ** — многоформная экссудативная эритема  
**ОРИ** — острая респираторная инфекция  
**ПЦР** — полимеразная цепная реакция  
**РНК** — рибонуклеиновая кислота  
**СОПР** — слизистые оболочки полости рта  
**СПИД** — синдром приобретенного иммунодефицита  
**СХУ** — синдром хронической усталости  
**ХРГС** — хронический рецидивирующий герпетический стоматит  
**ЦМВ** — цитомегаловирус  
**ЦНС** — центральная нервная система  
**ЦСЖ** — цереброспинальная жидкость  
**ЭЭГ** — электроэнцефалограмма

## Введение

Герпес-вирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции. Маркеры присутствия вируса простого герпеса I типа (ВПГ-1) обнаруживаются у более 90 % взрослых, а инфицированность всеми восемью человеческими герпес-вирусами выявляется, по некоторым данным, примерно у 70 % людей старше 15 лет. Особую актуальность проблема различных вариантов герпетической инфекции приобретает у людей с иммунодефицитами (при опухолях, СПИДе и т. д.) Более того, некоторые ГВ могут активизировать геном ВИЧ, находящийся в неактивной форме провируса, и в последующем выступать в качестве кофактора прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Ряд биологических свойств герпес-вирусов человека (длительная персистенция в клетках ганглиев центральной или периферической нервной системы, способность многократно реинфицировать новыми штаммами при одновременном активном или латентном сосуществовании нескольких видов и штаммов вируса, вероятность реактивации инфекционного процесса при нарушении динамического равновесия с иммунным гомеостазом и др.) создают серьезные проблемы в борьбе с данной патологией.

Полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции обусловлен целым рядом факторов, среди которых — тип и патогенность вируса, возраст, преморбидный фон больного, состояние иммунологической реактивности и другие.

Благодаря новым методам и технологиям выявления и определения возбудителей инфекций были выделены не известные ранее вирусы семейства *Herpesviridae*, роль которых в патологии человека окончательно не изучена.

Герпес-вирусы вызывают один из классических видов латентного инфекционного процесса. Образующиеся при этом в организме хозяина вируснейтрализующие антитела (АТ) сохраняются в течение всей его жизни. Но они даже в высоких титрах не предотвращают рецидивы заболевания, которые могут протекать тяжелее первичного процесса. Последний чаще бывает в раннем детском возрасте. Большинство ГВ относится к оппортунистическим инфекциям: они клинически проявляются в условиях иммунодефицита (ИД). С другой стороны, манифестация герпетической инфекции (ГИ) в свою очередь оказывает иммуносупрессивное действие, что создает предпосылки к последующей реактивации латентной инфекции и возможной ее экспансии. Все это обуславливает необходимость изучения клиники, диагностики и лечебной тактики при герпетической инфекции, прежде всего, у детей.

## Этиология

В настоящее время герпес-вирусы строго классифицированы и объединены в обширное семейство *Herpesviridae*, включающее более 100 представителей. Для человека патогенны восемь ГВ (*human herpes virus* — ННВ). Они разделяются на три подсемейства (прил. 1): альфа-, бета- и гамма-типы (в зависимости от вида клеток, в которых протекает инфекционный процесс, а также от характера репродукции вируса, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунобиологических особенностей возбудителя).

$\alpha$ -Герпес-вирусы ( $\alpha$ -ГВ) обладают тропизмом к тканям эктодермального происхождения (кожа, слизистые, нервная система). Характеризуются коротким циклом репродукции, оказывают цитопатогенное действие на инфицированные клетки. В латентном состоянии сохраняются преимущественно в нервных ганглиях, а также в ЦНС и, возможно, в лимфоцитах. К подсемейству  $\alpha$ -ГВ относятся вирусы простого герпеса (ВПГ) I и II типов (в английской аббревиатуре: *herpes simplex virus* — HSV-1 и -2), а также вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*Varicella zoster*), или ГВ 3-го типа.

$\beta$ -ГВ характеризуются более продолжительным циклом репродукции, менее выраженным цитопатогенным эффектом, имеют тропность к эпителию слизистых оболочек, мононуклеарам, ЦНС. К подсемейству *Betaherpesviridae* относятся цитомегаловирус, или ГВ 5-го типа, вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов (соответственно ННВ-6 и ННВ-7). В настоящее время выделяют два типа вируса герпеса человека (ВГЧ-6): тип А и тип В (ННВ-6А и ННВ-6В).

$\gamma$ -ГВ характеризуются тропизмом к мононуклеарам (преимущественно к  $\beta$ -лимфоцитам) и к клеткам лимфоидных органов. Они практически не оказывают цитопатогенного действия (за исключением отдельных типов клеток). Более того, один из  $\gamma$ -ГВ (вирус Эпштейн–Барр — ВЭБ) способен индуцировать в В-лимфоцитах феномен «клеточного бессмертия». Кроме уже упоминавшегося ВЭБ, или ГВ 4-го типа, к подсемейству *Gammaherpesviridae* относится ВГЧ 8-го типа (ННВ-8), имеющий тропность еще и к эндотелию сосудов.

Размер вириона ГВ колеблется от 100 до 300 нм. Строение различных вирионов данного семейства имеет ряд общих особенностей. В частности, для всех них характерны сферическая форма и такие структурные компоненты, как сердцевина, капсид, внутренняя (*tegument*) и внешняя оболочки (*envelope*). В сердцевине локализуется линейная двунитчатая вирусная ДНК (в составе до 80 генов), молекулярная масса которой варьируется от  $80\text{--}100 \times 10^6$  дальтон (ВПГ) до  $145 \times 10^6$  дальтон (ЦМВ). В составе вирионов обнаружено более 30 структурных белков (гликопротеидов),

7 из которых (gB, gC, gD, gE, gF, gG, gX) находятся на поверхности и стимулируют образование вируснейтрализующих АТ, а 6 входят в состав капсида. Десятки белков вирионов, в том числе тимидинкиназа, не являются структурными и образуются в ходе жизненного цикла вируса. Среди других белков, характерных для ГВ, следует назвать ДНК-полимеразу и белок, связанный с ДНК.

Проникновение ВПГ в клетку хозяина — сложный многоступенчатый процесс, начинающийся с прикрепления вирионов к клеточным рецепторам, после чего происходят эндоцитоз и слияние мембран вирионов и клетки. В результате капсид освобождается от белков внешней оболочки, а комплекс ДНК–белок вируса проникает в ядро клетки. Вирионная ДНК выходит в нуклеоплазму и здесь транскрибируется клеточной РНК-полимеразой. Вследствие транскрипции происходит ряд последовательных процессов: синтез мРНК и кодируемых ею продуктов, частичный обратный транспорт последних в ядро. В клеточном ядре с участием ДНК-полимеразы и тимидинкиназы происходит синтез вирусной ДНК. Одновременно синтезируются структурные белки вириона, из которых образуются пустые вирусные капсиды. Последние затем «заполняются» вирусной ДНК с образованием нуклеокапсида, к которому присоединяются рецепторные белки. Затем эти образования покрываются оболочкой и поступают в эндоплазматический ретикулум. В цистернах эндоплазматического ретикулума заканчивается формирование зрелых вирионов и внешней оболочки вируса с последующей транспортировкой вирусных частиц к поверхности и выходом из клетки.

Синтез вирусных белков начинается через 2 ч после проникновения ГВ в организм, а максимальное их количество накапливается примерно через 8 ч. Инфекционные вирионы появляются через 10 ч и достигают наивысших титров через 15 ч. При этом подавляется синтез собственных белков клетки. В репликации вирусной ДНК основную роль играют белково-синтетические структуры клеточной ДНК, и вместе с тем принимают участие вирусные гены, а также их продукты.

Вирусная ДНК, состоящая из 80 генов, подразделяется на подгруппы, включающие гены a, b и g, экспрессия которых и, соответственно, синтез кодируемых ими белков подвержены каскадной регуляции. Причем a-гены — первая группа генов, транскрибируемых РНК-полимеразой и без участия синтезированных белков. В настоящее время картирован ряд a-генов, изучены свойства кодируемых белков ГВ. Так, a-белок ICP принимает участие в процессах возникновения латентного состояния ВПГ-1 и реактивации последнего. Белок ICP-4 обуславливает экспрессию b-генов, продукты которых (вируспецифическая ДНК-полимераза и тимидинкиназа) необходимы для биосинтеза ДНК ГВ. Ряд b-белков подавляют экспрессию генов клетки-хозяина и a-генов ГВ, активируют g-гены.

Белки, кодируемые g-генами, являются структурными полипептидами вириона и в основном представлены мембранными гликопротеинами А, В, С, D, Е, F, G, играющими важную роль в иммунопатогенезе ГВ. Гликопротеины ГВ экспрессируются в инфицированных вирусом клетках (в том числе и в клетках иммунной системы), вызывая тем самым изменение их фенотипических свойств, т. е. трансформацию, что в свою очередь обуславливает развитие иммунопатологических реакций, направленных против собственного организма и лежащих в основе одного из механизмов вирусиндуцированной иммуносупрессии. Таким образом, ГВ могут приводить к развитию первичного иммунодефицита.

## **Эпидемиология**

Источником инфекции являются люди, страдающие как манифестными, так и латентной формами заболевания (примерно в 10–15 % случаев инфекция передается от человека, у которого заболевание не проявляется клинически, т. е. имеет место субклиническое обострение ГИ).

Передача осуществляется воздушно-капельным, контактным (в том числе при поцелуях), половым путем, а также трансплацентарно.

Ряд биологических секретов содержит ГВ: слюна, носоглоточная слизь, слезная жидкость, кровь, в том числе менструальная, генитальный секрет, сперма, околоплодные воды, моча.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ГВ чрезвычайно термолабильны: инактивируются при температуре 50–52 °С в течение 30 мин, при 37,5 °С — в течение 20 ч, однако сохраняют устойчивость при низких температурах и высушивании, хорошо переносят лиофилизацию, длительно сохраняются в тканях в 50%-ном растворе глицерина.

На металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) ГВ выживают в течение 2 ч, на пластике и дереве — до 3 ч, во влажных медицинских материалах (салфетки, вата) — до их высыхания при комнатной температуре (до 6 ч).

## **Патогенез герпетической инфекции**

Для герпетической инфекции характерна пожизненная персистенция вируса с возможными рецидивами и ремиссиями. Причем ВПГ имеет тропизм к тканям эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки и нервная система).

В развитии ГИ выделяют следующие основные этапы: первичная инфекция кожи и слизистых, «колонизация» и острая инфекция ганглиев,

установление латентности (свободный ВПГ не обнаруживается в чувствительном ганглии, а о наличии инфекции свидетельствует только вирусная ДНК, локализуемая в ядрах нейронов). Механизмы перехода острой фазы инфекции в латентную пока не выяснены. Однако установлено, что данный процесс идет параллельно формированию иммунного ответа, который тормозит размножение вируса в коже, снимает сигнал, в результате чего клетки ганглия становятся непермиссивными, а инфекция латентной.

Первичное заражение ВПГ, как уже отмечалось, чаще происходит в раннем детском возрасте (после исчезновения в организме материнских АТ), и обычно протекает бессимптомно. Входными воротами ВПГ являются слизистые губ, ротовой полости, конъюнктивы, гениталий. Распространяется он в организме центростремительно (при рецидивах — центробежно). При этом, независимо от механизма заражения, развивается первичная вирусемия, после чего ГВ фиксируется и активно размножается в чувствительных висцеральных органах. Вследствие массивного выброса его из этих органов в кровяное русло развивается вторичная вирусемия. И при манифестных, и при субклинических проявлениях болезни в организме вырабатываются специфические АТ, которые не освобождают человека от вируса. ГВ «колонирует» нейроны чувствительных краниальных или спинальных ганглиев, что и обуславливает пожизненную персистенцию вируса.

При локализованных формах процесс заканчивается местными проявлениями инфекции. При генерализованных формах ведущими факторами патогенеза заболевания являются развитие вирусемии, гематогенное и лимфогенное, часто внутри лейкоцитов, а также невральное распространение вируса, его тропность к тканям экто- и эндодермального происхождения, иммуносупрессия.

Манифестация ГИ во многом обуславливается взаимодействием ряда «хозяйских» и вирусных факторов, среди которых особое место занимает реакция со стороны системы иммунитета.

### **Состояние иммунитета**

Схема развития противогерпетической защиты организма приведена в прил. 2. Представление о ней имеет не только теоретический научный интерес, но и позволяет выделить возможные точки приложения иммуностимулирующей терапии.

Клинический исход первичной ГИ в значительной мере зависит от иммунного статуса организма. В то же время характер патогенетических изменений в организме больных ГИ в значительной мере обуславливается интеграцией генома вируса в геном клетки хозяина, в частности, в паравер-



тебральных ганглиях, а также тропностью ВПГ и других ГВ к форменным элементам крови и иммунцитам (эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, макрофаги, лимфоциты). Это способствует пожизненной персистенции структур ВПГ в организме человека и обуславливает изменение клеточного и гуморального иммунитета. Более того, сегодня ГИ рассматривается как инфекционная (приобретенная) болезнь иммунной системы, при которой персистенция вируса в ряде случаев сопровождается продуктивной инфекцией ВПГ практически во всех видах клеток иммунной системы, что проявляется их функциональной недостаточностью и способствует формированию ИД. Основную роль в формировании противогерпетического иммунитета играют клеточные механизмы, состояние которых во многом определяет как исход первичного инфицирования, так и частоту и напряженность рецидивов заболевания. Гуморальные факторы имеют малую значимость в развитии иммунного ответа. Как правило, АТ выступают в роли «свидетелей» ответа, и только при литическом варианте репродукции ГВ (при гибели инфицированной клетки) они выполняют вируснейтрализующую функцию, что препятствует их быстрому распространению от клетки к клетке. Однако в большинстве случаев ГВ попадают из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, что позволяет им избежать воздействия вируснейтрализующих АТ.

Длительность ИД при вирусных инфекциях во многом зависит как от свойств самого вируса, так и от типа ответных реакций организма.

Предполагается, что при достаточно высоком содержании специфических АТ в крови рецидивирующей ГИ предотвращается гематогенная диссеминация, но не рецидивирование (при распространении инфекции вдоль нервных стволов).

Поскольку ГИ — иммунозависимая форма заболевания, рассмотрим возможные дефекты иммунитета у больных.

При ГИ снижается по сравнению с нормой общее количество  $CD3^+$  (Т-лимфоциты общие) и  $CD4^+$  (Т-хелперы) клеток, иммунорегуляторный индекс ( $CD4 : CD8$ ), а также активность естественных киллеров и антителозависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, угнетается способность лейкоцитов синтезировать эндогенный интерферон (ИНФ). Эти изменения характерны при среднетяжелом и тяжелом течении рецидивирующего герпеса и регистрируются в фазе рецидива, а в фазе ремиссии имеет место положительная динамика указанных выше показателей, хотя они и остаются ниже нормы.

Течение ГИ сопровождается существенными нарушениями регуляции иммунного ответа, обусловленными неполноценностью системы интерлейкина (ИЛ). В частности, нарушается способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать ИЛ, и меняется реакция на них клеток-мишеней. Механизмы подавления синтеза ИЛ-2 оконча-

тельно не изучены, однако установлено, что при этом Т-лимфоциты теряют способность экспрессировать рецепторы, связывающие его.

При инфицировании ВПГ имеют место две фазы иммунного ответа организма человека: фаза локализации вируса на ограниченной территории, во время которой предотвращается диссеминация ВПГ, и фаза позднего специфического воздействия, направленного на подавление репродукции ВПГ и формирование латентной инфекции. В фазе локализации активируются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которые поглощают и разрушают ВПГ, препятствуя тем самым инфицированию тканей. Вследствие активации комплемента ускоряются мобилизация и направленное движение клеток к очагу воспаления. При быстрой выработке  $\alpha$ -ИНФ (продуцируется неиммунными лейкоцитами) и  $\beta$ -ИНФ (продуцируется фибробластами) чувствительные клетки хозяина переходят в состояние относительной резистентности к ВПГ. ИНФ, в свою очередь, повышают функцию макрофагов и неспецифических лимфоцитов, быстро реагирующих на вирусинфицированные клетки, и разрушают их.

В результате взаимодействия вирусов или их компонентов с противовирусными АТ образуются иммунные комплексы, способные индуцировать развитие аутоиммунных реакций.

### **Классификация герпетической инфекции у детей**

В зависимости от сроков инфицирования ГИ может быть:

1. Первичной (связана с инфицированием), или острой.
2. Хронической (связана с персистирующей в организме человека инфекцией).

Хроническая форма может протекать в виде инфекции:

- а) латентной (фактически является носительством без клинических проявлений с возможным периодическим субклиническим обострением);
- б) хронической рецидивирующей;
- в) хронической непрерывно текущей.

Повторное заболевание у людей, уже перенесших ГИ в той или иной форме, не всегда связано с обострением персистирующей инфекции. Оно может быть обусловлено попаданием в организм ребенка нового высоковирулентного штамма ВПГ, который способен преодолевать существующий иммунитет и вызывать острую инфекцию любой локализации.

По международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра), заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ) группируются следующим образом:

1. В00. Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (herpes simplex) — 054.

2. В00.0. Герпетическая экзема (экзема Капоши) — 054.0.
3. В00.1. Герпетический везикулярный дерматит (локализованная или распространенная форма) — 054.9.
4. В00.2. Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит — 054.2.
5. В00.3. Герпетический менингит (G02.0).
6. В00.4. Герпетический энцефалит (G05.1).
7. В00.5. Герпетическая болезнь глаз (конъюнктивит, кератит, увеит, хориоретинит и т. д.).
8. В00.7. Диссеминированная герпетическая болезнь (септицемия, вызванная ВПГ), поражение внутренних органов, которое может сопровождаться поражением ЦНС — 054.5.
9. В00.8. Другие формы герпетических инфекций (эзофагит, ОРИ, многоформная экссудативная эритема герпетической этиологии и др.) — 054.7.
10. В00.9. Герпетическая инфекция неуточненная — 052.
11. А60. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция — 054.
  - а) А60.0. Половых органов и мочеполового тракта (уретрит, цистит, вагинит, баланопостит и т. д.).
  - б) А60.1. Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки.
  - в) А60.9. Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная — 054.8.

### **Клиника герпетической инфекции у детей. Герпетические поражения кожи**

Герпетические поражения кожи — наиболее распространенная форма герпетической инфекции. Локализованная ГИ обычно сопровождается какое-либо заболевание (ОРИ, пневмония, менингококковая инфекция и др.) и развивается в период разгара основного заболевания или в период реконвалесценции. Синдром интоксикации, как правило, отсутствует, за исключением лишь некоторых форм герпетического поражения кожи (экзема Капоши, многоформная экссудативная эритема).

*Герпетические высыпания* обычно локализуются на губах или на крыльях носа (herpes labialis, herpes nasalis). В месте высыпаний больные предварительно ощущают зуд, жжение или напряжение кожи. Затем на умеренно инфильтрированной коже появляется группа мелких пузырьков (диаметр около 1–5 мм), которые иногда сливаются в сплошной многокамерный элемент. Они заполнены прозрачным, постепенно мутнеющим содержимым. В дальнейшем пузырьки вскрываются, обнажая мелкие эрозии, или подсыхают, превращаясь в корочки. Без лечения процесс обычно

купируется за 7–14 дней. Крайне редко эрозии инфицируются вторичной бактериальной флорой, что осложняет обычно благоприятное течение данной формы ГИ. При рецидивах герпес поражает одни и те же участки кожи, что связано с персистенцией его в одних и тех же нейронах. Данная форма ГИ не представляет опасности для самого больного, но может иметь эпидемиологическое значение, о чем следует помнить при контакте с ребенком, высоко чувствительным к этой инфекции (имеющим ИД разной этиологии; с проявлениями атопического дерматита, на фоне которого легко развивается экзема Капоши, и др.).

*Распространенное герпетическое поражение кожи* затрагивает две и более части тела ребенка и может быть связано как с гематогенным распространением вируса, так и с механическим разносом инфекции при тесном контакте (у спортсменов), при наличии кожного зуда из-за сопутствующего заболевания (обычно у детей с аллергодерматозами). Местные проявления данной формы ГИ такие же, как при локализованной, однако они, как правило, сопровождаются проявлениями синдрома интоксикации (температура до 38–38,5 °С, слабость, вялость, недомогание, явления астении, нарушение аппетита, сна и т. д.). Элементы сыпи могут находиться на разных стадиях развития, однако их групповой характер позволяет легко отличить эту форму ГИ от ветряной оспы, для которой тоже присущ полиморфизм сыпи. Кроме того, при данной форме ГИ часто увеличиваются регионарные лимфатические узлы, умеренно болезненные при пальпации. Длительность ее естественного течения у детей без ИД — 2–3 нед., изредка — больше. Данную форму инфекции из-за мутного содержимого пузырьков необходимо дифференцировать от пиодермии. Отличительными признаками ГИ являются динамика сыпи (вначале содержимое пузырьков прозрачное), групповой характер сыпи (что нечасто встречается при пиодермии). В сомнительных случаях приходится прибегать к антибактериальной терапии.

Выделяют также *своеобразное поражение кожи* в виде (герпетиформной) экземы Капоши (герпетическая экзема, острый оспенновидный пустулез Юлиусберга, вариолиформный пустулез). Данная форма ГИ развивается обычно у детей от 6 мес. до 2 лет при сопутствующем поражении кожи в виде аллергического дерматита, нейродермита, экземы. Заболевание начинается остро с повышения температуры до 39–40 °С (и более), выраженного синдрома интоксикации, иногда вплоть до развития нейротоксикоза (смена возбуждения и заторможенности, рвота, возможны кратковременные судороги, сознание при этом сохранено в отличие от проявлений при энцефалите). На пораженных участках кожи (чаще всего на лице) усиливаются зуд, жжение, чувство натяжения, что провоцирует расчесы и как следствие — механический разнос инфекции на соседние участки и на те места рук, которыми ребенок чешет кожу (обычно тыл

кистей и запястья). На 1–3-й день болезни появляется обильная везикулезная сыпь. Ее элементы (диаметр 3–5 мм) располагаются обычно вплотную друг к другу, что создает большую сплошную поверхность поражения (чаще захватывается вся область от глазных щелей до подбородка и ниже — до середины шеи). Содержимое пузырьков обычно мутное (лишь вначале может быть прозрачным), а часто с геморрагическим экссудатом. Новые элементы сыпи могут появляться в течение недели.

Регионарные лимфатические узлы при этом увеличены и болезненны. Лихорадка и симптомы интоксикации без лечения сохраняются 8–10 дней, а высыпания — 2–3 нед. Кожа в местах отпавших корочек вначале розового цвета, покрыта тонким слоем молодого эпидермиса, затем, как правило, полностью восстанавливается без следов перенесенной инфекции. Однако после ее глубокого поражения (как правило, на фоне присоединения бактериальной инфекции) могут оставаться рубцы.

При данной форме ГИ иногда первично могут поражаться слизистые полости рта и/или дыхательных путей, а затем инфекция заносится на кожу самим ребенком. Чаще это происходит при стоматите, при котором характерно слюнотечение. С одной стороны, слюна оказывает некоторое кератолитическое действие, а с другой, — является источником инфекции.

Иногда на фоне самой экземы Капоши происходит экспансия вирусной инфекции с поражением слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы век и даже слизистых половых органов.

Герпетическую экзему необходимо дифференцировать с пиодермией, опоясывающим герпесом.

Поражение кожи при ГИ может проявляться также в виде *многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ)*, которая является иммуноопосредованным заболеванием, зависящим от CD8+Т-лимфоцитов. Она может быть индуцирована пищевыми продуктами, лекарствами, а также некоторыми инфекционными агентами (ВПГ-1 и -2, микоплазмы). МЭЭ герпетической этиологии развивается обычно у детей старшего возраста и у подростков, чаще манифестируется у детей с рецидивирующей ГИ (обычно в виде herpes labialis или herpes nasalis) примерно через неделю после обострения ГИ. Иногда развитие МЭЭ сопровождается другими проявлениями ГИ и может носить рецидивирующий характер. Заболевание часто провоцируется продолжительным пребыванием на солнце. Продолжительность МЭЭ герпетической этиологии составляет 6–16 дней. Большинство элементов сыпи локализуется на конечностях, меньше — на туловище. Примерно у 70 % детей одновременно поражается слизистая полости рта. Элементы сыпи округлой или овальной формы, разных размеров (от нескольких миллиметров до 2–3 см и более), часть из них мишеневидной формы с приподнятым краем и запавшей серединой, нередко в центре формируется пузырь с прозрачным или мутноватым

содержимым. В содержимом пузырей обнаруживается сам вирус или его ДНК. Новые элементы сыпи могут появляться в течение 3–7 дней, иногда дольше. В местах локализации сыпи часто остается слабая пигментация, исчезающая через 7–10 дней. Заподозрить герпетическую природу МЭЭ можно (наряду с перечисленными выше особенностями) по отсутствию эффекта при лечении глюкокортикостероидами.

ГИ у детей с иммунодефицитными состояниями может проявляться:

1. Типичной картиной тяжелой генерализованной формы (обычно с поражением многих внутренних органов и ЦНС), сопровождающейся высокой лихорадкой, выраженным синдромом интоксикации и ДВС-синдромом.

2. Атипичными кожными проявлениями, которые часто сохраняются больше месяца.

К атипичным кожным проявлениям относятся:

1. *Абортивная форма.* Характеризуется развитием эритемы и отека ограниченного участка кожи без формирования пузырьков. К данной форме ГИ относятся и случаи появления субъективных ощущений (боль, жжение, чувство распирания), но без возникновения какой-либо сыпи.

2. *Отечная форма* отличается от типичной резким отеком подкожной клетчатки и гиперемией кожи (чаще на мошонке, губах, веках). Везикулы могут отсутствовать.

3. *Зостериформный простой герпес.* Клинически похож на Herpes zoster. Поражает кожу по ходу нервных стволов. Начинается с появления зуда и жжения на месте будущих высыпаний, которые обычно выражены менее интенсивно, чем при опоясывающем герпесе. Затем возникает групповая везикулярная сыпь, сопровождающаяся признаками выраженного синдрома интоксикации и лихорадкой.

4. *Геморрагическая форма.* Характеризуется геморрагическим содержимым везикул, часто с последующим изъязвлением и рубцеванием. Развитие данной формы ГИ может быть связано как с наличием достаточно выраженного иммунодефицита, так и с нарушением первичного (тромбоцитарно-сосудистого) гемостаза.

5. *Язвенно-некротическая форма.* Развивается у детей с выраженным ИД. На коже образуются язвы, иногда обширные язвенные поверхности с некротическим дном и серозно-геморрагическим или гнойным отделяемым, покрытые струпом. Обратное развитие патологического процесса с отторжением корок, эпителизацией и рубцеванием язв происходит очень медленно.

Следует отметить, что клинические проявления ГИ при СПИДе регистрируются у 75 % больных, из них на локализованные формы приходится около  $\frac{2}{3}$  случаев, а на генерализованные — примерно  $\frac{1}{3}$  (очевидно, при нарастании тяжести ИД утяжеляется и течение ГИ).

## ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ

*Острый герпетический стоматит* чаще развивается у детей в возрасте 2–4 лет, однако может быть и у взрослых. Начинается он остро, на фоне выраженного синдрома интоксикации, сопровождается высокой температурой (часто 39–40 °С), отказом от еды из-за выраженной болезненности во рту. Характерны также обильное слюнотечение, связанная с ним мацерация кожи нижней губы и подбородка, неприятный запах изо рта (из-за присоединения вторичной инфекции). Важной особенностью герпетического стоматита является гингивит с выраженной отечностью и гиперемией десен, а также с симптомом их контактной кровоточивости. Гингивит может носить при этом как диффузный, так и очаговый характер, появляется с самого начала заболевания, а специфические язвы во рту — редко в первые сутки, обычно на 2–3-й день. Поэтому гингивит, сопровождающийся высокой температурой и выраженным синдромом интоксикации, позволяет заподозрить герпетическую природу заболевания еще в первые сутки. Диагноз нередко становится окончательно ясным после появления на слизистой полости рта афт как результат вскрытия высыпаний во рту. Последние не имеют преимущественной локализации и в течение очень непродолжительного времени иногда могут иметь вид пузырьков диаметром 3–7 мм. Они быстро вскрываются и чаще выглядят как дефект в слизистой оболочке (афта), покрытый беловатым или желтоватым налетом. При этом всегда бывает умеренно болезненным регионарный лимфаденит.

Заболевание продолжается 10–14 дней, иногда принимает рецидивирующее течение. Клинически обострение рецидивирующего стоматита может выглядеть как острая форма.

Однако не всякий острый или рецидивирующий афтозный стоматит является герпетическим. Причиной развития язвенного поражения слизистой полости рта могут быть:

- 1) хронические заболевания ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, панкреатит и др.);
- 2) различные инфекции (ВИЧ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6);
- 3) иммунные и иммунодефицитные заболевания (болезнь Бехчета, болезнь или синдром Рейтера, системная красная волчанка, малая форма МЭЭ, циклическая нейтропения, периодическая болезнь);
- 4) заболевания неясной этиологии (болезнь Крона, синдром PFAPA («Periodic Fever, Aphthosus stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis») и др.).

Чаще всего отличить герпетический стоматит от афтозных поражений СОПР другой этиологии можно на основании эффективности применения ацикловира (АЦ) или других современных противогерпетических препаратов. Как правило, АЦ заметно улучшает самочувствие детей с ГИ (нормализуется температура, повышается аппетит, нормализуется сон,

улучшается поведение ребенка и т. д.) не позже, чем к концу 2-х сут лечения. Если в течение этого срока не удалось добиться четкого эффекта от АЦ, то необходимо исключать другие возможные причины стоматита.

Особой формой герпетического поражения СОПР является **герпетический геометрический глоссит**, встречающийся у людей с ИД. 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.

### **ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ**

Тяжесть рецидива в основном определяется качеством иммунного ответа, поэтому возможно легкое, среднее и тяжелое течение болезни. 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 хронического рецидивирующего герпетического стоматита (ХРГС) дети дошкольного и дошкольного возраста отмечают ухудшение общего состояния: повышение температуры до 37,5–38 °С, снижение или отсутствие аппетита, слабость, утомляемость, раздражительность, плаксивость. Дети постарше жалуются на 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 круглые, при локализации на переходной складке и на уздечках губ — щелевидные), расположенные на гиперемизированном основании.

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.

ГИ может протекать как банальная острая респираторная инфекция (ОРИ), обычно в виде ринофарингита. Примерно 5–7 % всех ОРИ вызываются ВПГ. Клинических особенностей данная форма ГИ не имеет, поэтому диагноз можно поставить только на основании результатов лабораторной верификации ГИ.

*Генитальный герпес* чаще развивается у подростков в результате заражения половым путем. Однако он может быть и у детей младшего возраста как следствие инфицирования контактным путем (от родителей — через инфицированные руки, предметы личной гигиены). Слизистая половых органов может поражаться первично, но чаще вторично, после заражения других органов. Заболевание обычно вызывается ВПГ-2-го типа, но иногда и 1-го типа.

Генитальный герпес имеет тенденцию к рецидивирующему течению и клинически проявляется типичными для ГИ признаками другой локализации. В начале заболевания возникают чувства жжения, зуда, напряжения места поражения, спустя 1–2 сут появляется везикулезная сыпь (диаметр пузырьков 1–3 мм). Она локализуется как на слизистой половых органов (иногда поражается уретра и даже мочевого пузырь), так и на коже промежности, больших половых губ, мошонки, иногда бедер. Пузырьки вскоре чаще всего вскрываются, и на их месте образуются разных размеров и формы эрозии или язвы, располагающиеся на инфильтративно-отечном основании. Поражение мочевыводящих путей сопровождается дизурическими расстройствами, характер которых (болезненность при мочеиспускании, частые мочеиспускания и т. д.) зависит от локализации поражения. Иногда заболевание сопровождается синдромом интоксикации и обычно субфебрильной температурой. Без лечения симптомы купируются в течение 2–3 нед. (время срабатывания клеточного иммунитета).

Особую опасность представляет генитальный герпес у беременных, поскольку в данном случае высока вероятность поражения новорожденного с развитием у него тяжелой генерализованной формы ГИ. Летальность при ней даже на фоне специфической противогерпетической терапии достигает 30 %.

*Офтальмогерпес* бывает первичным и рецидивирующим, изолированным или комбинированным (с вовлечением в патологический процесс других органов и тканей). При поверхностном поражении глаз могут развиваться герпетический кератоконъюнктивит, поздний древовидный кератит, эпителиоз, герпетическая краевая язва роговицы. Заболевание начинается, как правило, с появления блефароконъюнктивита (гиперемия пальпебральной конъюнктивы, герпетические пузырьки и/или язвочки на коже века вблизи ресниц, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм).

Через 1–3 дня процесс переходит на бульбарную конъюнктиву и роговицу. Поверхностные поражения обычно носят доброкачественный характер и заканчиваются в течение 2–4 нед.

Значительно тяжелее протекают глубокие поражения глаз, такие как дисковидный кератит, глубокий кератоирит и кератоувеит, паренхиматозный увеит, паренхиматозный кератит, глубокая язва с гипопионом. Они носят торпидный характер и часто рецидивируют. Исходом их могут быть помутнение роговицы, снижение остроты зрения, у новорожденных — развитие катаракты, хориоретинита, увеита. Офтальмогерпес иногда сочетается с поражением тройничного нерва.

### ГЕРПЕТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС

ВПГ обладают дерматонейротропизмом. Это означает, что в первую очередь они поражают кожу, слизистые с многослойным эпителием, глаза и ЦНС. В последнем случае развиваются наиболее тяжелые, угрожающие жизни патологические процессы в виде энцефалитов, менингоэнцефалитов, менингоэнцефаломиелитов и т. д.

*Герпетический энцефалит (ГЭ)* является одним из наиболее часто встречающихся форм энцефалита. Он относится к первичным энцефалитам, т. е. вирус оказывает преимущественно прямое цитопатогенное действие на клетки головного мозга, что вызывает некротические поражения ЦНС и как следствие определяет как тяжесть самого заболевания, так и высокую вероятность развития неврологических нарушений после перенесенного энцефалита.

ГЭ может развиваться как в связи с реактивацией латентно существующей в головном мозге инфекции (по современным представлениям, примерно у  $\frac{2}{3}$  больных), так и с экзогенным инфицированием высоковирулентным штаммом вируса (у  $\frac{1}{3}$  больных). Во втором случае ГЭ протекает наиболее тяжело. ВПГ проникают в ЦНС гематогенным путем или по нервным стволам (главным образом по ветвям тройничного нерва и обонятельного тракта). Причем считается уже доказанным, что ВПГ распространяются в основном нейрональным путем. Это логично, поскольку находящиеся в крови у большинства людей АТ к ВПГ существенно ограничивают возможность внеклеточной циркуляции вируса. Реактивируется латентная инфекция под влиянием травм, действием глюкокортикостероидов, вследствие переохлаждения или перегревания и других факторов. Из гассерова узла вирус попадает в подкорковые ядра, ядра ствола, таламус и достигает коры головного мозга. При распространении вируса по ольфакторному тракту поражаются гиппокамп, височные извилины, островок и поясная извилина (т. е. лимбическая система), а затем (в большинстве случаев) захватывается средний мозг, ствол и полушария головного мозга.

По клиническим проявлениям ГЭ — классический пример энцефалита. Для него характерны четыре основных синдрома (типичны для всех форм): синдром нарушения сознания, гипертермический синдром, судорожный синдром и синдром очаговых нарушений.

ГЭ начинается остро (обычно после 1–5-х сут клиники ОРВИ) с внезапного повышения температуры (как правило, выше 39 °С), которая даже на фоне приема жаропонижающих препаратов плохо снижается. При этом нарушается сознание (иногда может быть кратковременное: в течение нескольких часов): возбуждение сменяется заторможенностью, сонливостью, вялостью. В последующем угнетение сознания прогрессирует до полной потери. Чаще на фоне высокой лихорадки быстрое нарушение сознания проявляется в виде выраженного, глубокого, стойкого его угнетения (кома разной степени). Обычно на фоне противовирусной терапии первые проблески восстановления сознания отмечаются к концу 2-х сут терапии (без лечения, если ребенок выживает, — значительно позже). Возвращается сознание постепенно, причем после его стойкого восстановления сохраняются признаки своеобразного синдрома очаговых нарушений. При этом нередко поражаются лобные доли головного мозга, что клинически проявляется мнестико-интеллектуальными нарушениями (возникают проблемы с памятью, нарушаются навыки письменной и устной речи, чтения, рисования и т. д.), могут меняться поведение ребенка, его отношение к окружающим. Синдром очаговых нарушений может включать также изменение функций любых черепных нервов с развитием соответствующей клиники. Возможны и парезы по типу гемиплегии, асимметрия и выпадение рефлексов и т. д., появление патологических рефлексов (чаще из группы разгибательных). Еще одной особенностью ГЭ является стойкий судорожный синдром, который трудно купировать даже самыми современными средствами, и если этого удастся достичь, то все равно судорожная готовность сохраняется еще в течение нескольких суток. Судороги чаще носят генерализованный характер. Характерной особенностью ГЭ также является гипертермический синдром. Однако как казуистика иногда встречаются так называемые «холодные» ГЭ.

Летальность при ГЭ до появления АЦ составляла 70–74 %. Сегодня же при своевременно начатой адекватной этиотропной терапии она снизилась до 5–6 %. Тем не менее, как уже отмечалось, герпетическое поражение головного мозга представляет собой некротический процесс, поэтому после ГЭ высока вероятность возникновения неврологических последствий. Они могут носить как временный, так и постоянный характер. Однако на фоне современной противовирусной терапии не только снизилась летальность, но и улучшились исходы ГЭ у выживших детей. Безусловно, для достижения этого требуется длительная активная восстановительная терапия.

Описанная выше клиника ГЭ характерна, в первую очередь, для случаев инфицирования человека «диким» высоковирулентным штаммом ВПГ. Если же ГЭ развивается вследствие эндогенной активации латентного вируса, то клинические проявления заболевания выражены в заметно меньшей степени. Сознание хотя и нарушено (вялость, заторможенность, оглушенность), но сохранено. Судорожный синдром обычно отсутствует, а при наличии — легко купируется, очаговая симптоматика, как правило, не грубая и трудно выявляется. В постановке диагноза в таких случаях помогают выявление изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и обнаружение маркеров острой ВПГИ (в первую очередь, в ЦСЖ).

*Менингит* при герпетическом поражении ЦНС развивается обычно на фоне энцефалита, т. е. протекает как менингоэнцефалит. При этом воспаление оболочек мозга носит серозный характер при невысоком цитозе (как правило, до 100 кл./мкл), представленном в основном лимфоцитами (75–90 %). Содержание глюкозы и хлоридов не меняется, а белка — часто повышается, иногда до 1,0 г/л и более (из-за энцефалита).

Изолированное поражение мозговых оболочек встречается редко. Поставить диагноз герпетического менингита по клиническим признакам невозможно. Это можно сделать лишь с помощью специальных методов лабораторного обследования. Однако при затяжном или рецидивирующем серозном менингите, наряду с другими исследованиями, необходимо проводить обследования на наличие ВПГ.

*Менингоэнцефаломиелит* (сочетанное поражение головного и спинного мозга) проявляется вместе с признаками герпетического менингоэнцефалита (ГМЭ), клиникой миелита, в частности трофическими нарушениями со стороны участков кожи, подвергающихся давлению (в положении больного на спине это, чаще всего, пятки), иногда нарушением функции тазовых органов и т. д. Одним из вариантов герпетического менингоэнцефаломиелита является восходящий или нисходящий паралич Ландри. Для него характерно постепенное распространение патологического процесса сверху вниз или снизу вверх по ЦНС с соответствующим нарастанием клинических проявлений. Этот вариант ГИ представляет серьезную угрозу для жизни больного ребенка, поскольку может поражаться продолговатый мозг и локализуемые в нем ядра двигательных нервов, формирующих жизненно важные центры — дыхательный и сосудисто-двигательный.

Другие проявления ГИ (*herpes labialis*, *herpes nasalis*, стоматит или др.) всегда присутствуют при герпетическом поражении ЦНС. Их сочетание, по-видимому, носит случайный характер и не должно влиять на постановку диагноза.

## ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Данный вариант ГИ не менее тяжелый, чем ГЭ. Ранее считалось, что он встречается крайне редко. Однако в последнее десятилетие с применением на практике чувствительных и надежных методов диагностики данной инфекции оказалось, что генерализованная герпетическая инфекция не является казуистикой, с ней может столкнуться врач любой специализации.

Клиника генерализованной герпетической инфекции (ГГИ) складывается из симптомов поражения тех органов, которые вовлекаются в патологический процесс. При ГГИ могут поражаться любые органы или системы (висцеральная форма ГИ), однако с разной вероятностью. Считается, что только печень практически всегда вовлекается в патологический процесс, т. е. ГГИ не бывает без гепатита. Последний проявляется цитолитическим и мезенхимально-воспалительным синдромами (синдром холестаза, как правило, не развивается). Из других внутренних органов чаще всего поражаются легкие (пульмонит), сердце (миокардит), поджелудочная железа (панкреатит), реже — почки, надпочечники, ЖКТ. Висцеральная форма ГИ иногда может манифестировать с клиники острого живота, что служит поводом для оперативного вмешательства.

## Герпетическая инфекция у новорожденных

ГИ у новорожденных может быть проявлением как внутриутробного (врожденная), так и перинатального (интра- и постнатального) инфицирования. При этом может развиваться локализованная и генерализованная (значительно чаще, чем у детей старшего возраста) формы инфекции. Герпес у новорожденных встречается с частотой 1 случай на 1500–5000 родов.

При наличии герпеса гениталий у матери после 32-й нед. беременности инфицируется 10 % плодов, а накануне родов — 40–60 %. К факторам риска передачи ВПГ от матери к новорожденному относятся: 1) первичное инфицирование матери в третьем триместре беременности (вероятность инфицирования около 70 %); 2) инвазивные методы обследования плода (до и во время родов); 3) преждевременные роды (до 38 нед.); 4) возраст матери до 21 года. Реже ГИ развивается у новорожденных вследствие контакта с другими детьми, родителями, медперсоналом, имеющими герпетические поражения или страдающими субклинической формой реактивации ГИ, что бывает гораздо чаще.

*Врожденная ГИ* развивается при гематогенном, реже — при восходящем пути попадания вируса в организм. Но в обоих случаях плод поражается из-за нарушения плацентарного барьера. Внутриутробное инфици-

цирование часто приводит к гибели плода, а поражение плода в ранние сроки беременности (если ребенок выживет) — к формированию пороков развития. Если же появляется на свет живой ребенок, то клинические признаки врожденной ГИ проявляются с момента рождения или в первые 24–48 ч после. Заболевание может обнаружиться в виде:

1) SEM — синдрома («skin, eyes and/or mouth») с поражением кожи, глаз и, возможно, слизистой полости рта. Без своевременного назначения противовирусной терапии данная форма легко переходит в одну из двух других с более тяжелым течением;

2) ГГИ, при которой поражаются внутренние органы и у 67–75 % детей — ЦНС;

3) герпетического энцефалита/менингоэнцефалита (с поражением кожи у  $\frac{2}{3}$  детей).

Максимальная летальность приходится на диссеминированную форму ГИ — 30–40 % (без специфической противовирусной терапии – до 90 %). При ГЭ на фоне адекватного лечения в настоящее время погибает около 6 % детей.

Врожденная ГИ обычно протекает тяжело, в форме ГГИ и сопровождается поражением кожи, слизистых оболочек, глаз, ЦНС, внутренних органов (печени, легких, надпочечников и т. д.). При выздоровлении возможны остаточные явления в виде хронических органических поражений органов, вовлеченных в патологический процесс в остром периоде (микрофтальмии, гидро- или микроцефалии, хориоретинита, пневмосклероза и т. д.). Неврологические последствия (в т. ч. и отсроченное) развиваются у 70 % детей с ГЭ.

Инкубационный период *ГИ, приобретенной новорожденным* во время или после родов, колеблется от 2 до 30 сут. Клиническая картина характеризуется синдромами поражения разных органов и систем:

- респираторного тракта (по типу ОРИ);
- кожи и слизистых оболочек;
- ЦНС (угнетение рефлексов новорожденного, особенно сосания и глотания, гипертензионно-ликворный синдром, гипотония, гопорефлексия, апноэ, нарушение терморегуляции, судорожный синдром и т. д.);
- внутренних органов (гепатит, гепатолиенальный синдром, пневмония или пульмонит, панкреатит, миокардит, нефрит, надпочечниковая недостаточность и др.);
- ДВС-синдромом (геморрагическая сыпь, повышенная кровоточивость из эрозий, носа, ушей, в местах инъекций, дегтеобразный стул).

Приобретенная ГИ у новорожденных часто проявляется на 6–8-е сут с признаками ОРИ (слизистые выделения из носа, вязкая мокрота, иногда влажные хрипы), а спустя 1–3-и сут — высыпаниями на коже.

Локализованные поражения кожи, слизистой оболочки глаз или полости рта обычно проявляются на 8–11-е сут после рождения (20–30 % от всех форм манифестации ГИ у новорожденных) единичными или групповыми везикулярными высыпаниями, чаще на коже лица и конечностей. Везикулы быстро вскрываются, и на их месте образуются мелкие эрозии. Иногда при этом развивается пустулезный дерматит. Кроме пузырьков может возникать пятнистая эритема разных размеров (от розеол до крупных пятен). Изредка имеет место вторая волна свежих высыпаний, в исключительных случаях — и третья волна.

Поражения глаз проявляются кератоконъюнктивитом и/или хориоретинитом.

Герпетический стоматит у недоношенных детей развивается в три раза чаще по сравнению с доношенными. При этом нередко поражается слизистая оболочка нёба, реже — десен, нёбных дужек, языка. Эрозии на слизистой оболочке полости рта эпителизируются на 4–8-е сут. При локализованной ГИ температура обычно бывает нормальной, реже — субфебрильной.

ЦНС поражается у 30–35 % новорожденных, что проявляется в основном на 15–17-й день жизни и характеризуется высокой летальностью (от 30 до 50–70 %). Примерно у половины выживших детей остаются выраженные изменения со стороны ЦНС.

Приобретенная ГГИ у новорожденных в большинстве случаев (примерно у 70 % детей) протекает с одновременным поражением ЦНС и внутренних органов. Летальность в данном случае, по некоторым данным, может достигать 80–90 % и приближаться к абсолютной при отсутствии специфической противогерпетической химиотерапии. При постановке диагноза ГГИ необходимо помнить, что у примерно 20 % новорожденных с данной формой инфекции могут отсутствовать ее кожные проявления, что затрудняет диагностику.

## **Хроническая герпетическая инфекция**

Носители ВПГ-1-го или 2-го типа фактически переносят хроническую персистирующую инфекцию. Однако она у большинства инфицированных находится в неактивном состоянии — латентной форме. Последняя поддерживает нестерильный иммунитет и может активироваться только при ИД.

Часто ГИ протекает как рецидивирующая локализованная инфекция (например, как герпес губ или носа) и не доставляет человеку больших беспокойств. Если обострения бывают не часто (до 4 раз в год), то это обычно не требует серьезных вмешательств в течение заболевания, хотя

и говорит о наличии по крайней мере транзиторных нарушений клеточного иммунитета.

Если же «безобидные» обострения локализованной ГИ развиваются не менее 5 раз в год, и/или процесс выздоровления затягивается на срок более 4 нед. при медленном заживлении пораженных участков кожи или слизистых, то к этому надо отнестись очень серьезно, поскольку такое течение ГИ свидетельствует о глубоких нарушениях в системе противовирусного иммунитета. В данном случае требуются не только этиотропное лечение обострений, но и серьезное иммунологическое обследование с последующей коррекцией выявленных нарушений, а также поиск их возможной причины (врожденный или приобретенный ИД, опухоли и др.).

Если заболевание носит рецидивирующий характер с поражением ЦНС или внутренних органов, то говорят о подостром или хроническом течении инфекции. В данном случае прогноз очень серьезный, поскольку такая ГИ протекает медленно, прогрессирует и трудно поддается даже современной противогерпетической и иммуномодулирующей терапии.

Чаще всего хроническое течение ГИ имеет место при поражении ЦНС, однако следует помнить, что при хроническом поражении внутренних органов может быть вялотекущее герпетическое или другое инфекционное воспаление. В его основе лежит, по-видимому, не только активная вирусная инфекция, но и иммунопатологический процесс, ведь данная форма ГИ развивается в основном у детей в возрасте старше 7–8 лет, т. е. в иммунном организме. В основе механизмов повреждения клеток ЦНС лежит действие самого вируса, иммунокомпетентных клеток и АТ на инфицированные вирусом клетки, а также стимуляция апоптоза под влиянием различных факторов. Этим, видимо, в какой-то мере объясняется тот факт, что активной противовирусной терапии часто бывает недостаточно для эффективного лечения хронического ГЭ.

Хроническое поражение ЦНС часто начинается с периодического появления субфебрильной температуры и развития стойкого астенического синдрома задолго (за 5–6 мес.) до возникновения специфических неврологических признаков заболевания. Хронический ГЭ (или менингоэнцефалит) после такого продолжительного продромального периода часто начинается с развития очаговых нарушений без расстройства сознания (отличие от острого процесса): фокальных кратковременных судорог, преходящего гемипареза пирамидного типа, мышечной дистонии и асимметрии рефлексов. В этот период детей часто направляют в нейрохирургические отделения с подозрением на объемный процесс в головном мозге.

В дальнейшем синдром поражения ЦНС прогрессирует, появляются и постепенно углубляются признаки деменции. В зависимости от степени проявления психопатологического синдрома выделяют три клинических начала формирования слабоумия: амнестический, психотический и эпи-



лептиформный. Постановка диагноза на данном этапе развития инфекции слишком запоздалая, и рассчитывать на благоприятный исход заболевания нельзя. Хроническое прогрессирующее течение ГЭ обычно заканчивается летальным исходом в течение 2 лет после начала заболевания.

При хроническом течении ГИ с вовлечением в патологический процесс ЦНС может развиваться рецидивирующий серозный менингит. Он проявляется признаками умеренной внутричерепной гипертензии (головная боль — преимущественно по утрам, тошнота, слабо выраженные менингеальные симптомы), субфебрильной температурой и слабо или умеренно выраженными симптомами интоксикации. Диагностика герпетической этиологии такой формы менингита, как правило, основывается на результате полимеразной цепной реакции (ПЦР), поскольку другие методы часто дают ложно отрицательные результаты. Данная форма ГИ в прогностическом отношении довольно благоприятна.

Хроническое течение ГИ с поражением внутренних органов чаще проявляется в виде хронического гепатита, миокардита, пневмонии с соответствующей клиникой (как правило, неярко выраженной). Висцеральная форма хронической ГИ может сочетаться с энцефалитической. При этом процесс может начинаться как в ЦНС, так и во внутренних органах. При изолированной висцеральной форме (без поражения ЦНС) больше шансов на выздоровление, чем при вовлечении в патологический процесс ЦНС. Диагноз ставится на основании обнаружения вируса и специфических серологических маркеров (повышение титра «острофазовых» иммуноглобулинов к ВПГ) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), выявления вирусной ДНК в результате ПЦР или специфических морфологических изменений внутренних органов (при исследовании биопсийного материала; за рубежом с этой целью иногда производят биопсию не только внутренних органов, но и ЦНС).

Лечение хронических форм ГИ длительное, комплексное, с включением этиотропных препаратов (иногда разных, так как возможно участие в патологическом процессе ацикловир-резистентных штаммов ВПГ) и средств иммуномодулирующего действия (ИНФ и его индукторы, ИЛ-2 и др.).

### **«Новые» герпес-вирусы и их роль в патологии человека**

Первые 5 патогенных ВГЧ были выделены сравнительно давно: ВПГ — в 1912 г., ЦМВ — в 1956 г., вирус ВЭБ — в 1964 г. Новые ВГЧ были открыты значительно позже. Вначале их обнаружили у больных, страдающих СПИДом и различными лимфопролиферативными заболеваниями. Первоначально данные вирусы были охарактеризованы как В-лим-

фотропные вирусы человека (HBLV). Однако в последующем с помощью сравнительных молекулярно-биологических и электронно-микроскопических исследований было выявлено значительное их сходство с уже известными ГВЧ.

ВГЧ-6-го (в английской транскрипции HHV-6) и 7-го (HHV-7) типов оказались очень сходны с ЦМВ (степень гомологии их геномов около 58 и 36 % соответственно) и были отнесены к  $\beta$ -герпес вирусам. ВГЧ-8 (HHV-8) был позиционирован как  $\gamma$ -герпес вирус.

ВГЧ-6 был открыт в 1986 г., ВГЧ-7 — в 1990 г., ВГЧ-8 — в 1994 г.

Эпидемиологические и клинические особенности заболеваний, вызываемых данными вирусами, во многом объясняются их тропизмом.

ВГЧ-6 является панлимфотропным вирусом, способным поражать различные клетки крови (Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, моноциты/макрофаги, мегакариоциты), а также клетки ЦНС. При этом преимущественный тропизм отмечается с CD4+ клетками. В меньшей степени страдают клетки с фенотипами CD3+, CD5+, CD7+, CD8+. Кроме того, ВГЧ-6 способен инфицировать клетки, несущие на своей поверхности рецептор CD46+ (эпителиальные клетки слизистых оболочек, миндалин и слюнных желез, фибробласты, глиальные клетки, клетки-предшественники костного мозга). Наиболее типичным патоморфологическим признаком инфицирования данным вирусом считается появление в инфицированной ткани больших шарообразных клеток.

Как и большинство вирусов семейства герпеса, ВГЧ-6 потенциально является иммуносупрессивным вирусом. В основе развития иммуносупрессии лежит, в первую очередь, поражение Т-хелперов 1-го типа (Тх-1) с нарушением их функциональной активности. Это сопровождается снижением выработки основных цитокинов данного типа клеток (ИЛ-2 и ИНФ- $\gamma$ ), что приводит к нарушению, в первую очередь, системы защиты против внутриклеточных паразитов (вирусов, простейших, некоторых микробов и т. д.).

В настоящее время ВГЧ-6 подразделяют на субтипы А и В по биологическим и антигенным свойствам, по некоторым различиям на уровне генома, клеточному тропизму и экспрессируемым белкам. Подтип А ВГЧ-6 считается более вирулентным. Его обнаруживают у больных с гепатитом, панкреатитом, лимфомами (ходжкинскими и неходжкинскими), пневмониями, ангиоиммунобластической лимфоаденопатией, синдромом хронической усталости. Подтип В чаще выявляется у пациентов с внезапной экзантемой, энцефалитами. Оба варианта вируса способны продуктивно инфицировать астроциты. Такое деление вирусов в настоящее время не имеет заметного практического применения, т. к. тактика ведения больных с заболеваниями, вызванными разными подтипами вируса, не отличается.

Наличие возможного иммуносупрессивного эффекта ВГЧ-6 объясняет его потенциальную способность выступать в качестве провоцирующего фактора при манифестации ВИЧ, ВЭБ, папилломатозной инфекции.

Дети инфицируются ВГЧ-6 в возрасте 0,5–3 лет (в среднем, в 9 мес.).

**ВГЧ-6-инфекции** можно разделить на заболевания, связанные с острой и персистирующей инфекцией. К первым относятся:

- синдром хронической усталости (СХУ): миалгический энцефаломиелит, вастинг-синдром;
- внезапная экзантема (*roseola infantum*, *exantema subitem*);
- мононуклеозоподобный синдром;
- гистиоцитарный некротический лимфаденит (KiKuchi's lymphadenitis);
- менингит или менингоэнцефалит, острая гемиплегия;
- фебрильные судороги (часто повторные);
- клинические признаки ОРИ;
- лихорадка без клинических признаков поражения каких-либо органов;
- панцитопения;
- гепатит;
- гемофагоцитарный синдром;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- поражения ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, инвагинация).

В опубликованном CDC (Центром контроля болезней г. Атланта, США) бюллетене в марте 1988 г. в журнале «Annals of Internal Medicine» были сформулированы диагностические критерии (большие и малые) синдрома хронической усталости. Данный диагностический комплекс подвергался пересмотру в 1991, 1992, 1994 гг. К обязательным диагностическим критериям относят наблюдающиеся в течение не менее 6 мес. у ранее здоровых людей постоянную усталость и снижение работоспособности на 50 % и более. Еще одним обязательным критерием является отсутствие заболеваний или других причин, которые могут вызвать такое состояние.

Малые критерии можно объединить в несколько групп. Первая из них включает симптомы, отражающие наличие хронического инфекционного процесса: субфебрильную температуру, хронический фарингит, увеличение лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных), мышечные и суставные боли. Вторая группа — психические и психологические проблемы: нарушение сна (гипо- или гиперсомния), снижение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, невозможность концентрации внимания, депрессия и т. д.). Третью группу составили симптомы вегетативно-эндокринной дисфункции: быстрое

изменение массы тела, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, снижение аппетита, аритмия, дизурия, быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 ч) усталостью и др. Четвертая группа объединяет симптомы аллергии и повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, инсоляции, алкоголю и некоторым другим факторам.

Согласно диагностическим критериям 1994 г., диагноз СХУ считается достоверным, если у больного выявлены два обязательных критерия и четыре признака из приведенных ниже восьми дополнительных (которые также наблюдаются не менее 6 мес.): нарушение памяти или концентрации внимания, фарингит, болезненные шейные лимфатические узлы, мышечные боли, полиартралгии, необычная, новая для больного головная боль, сон, не снимающий усталость, недомогание после физического напряжения.

Распространенность СХУ, по данным большинства исследователей, в разных странах и социально-демографических группах приблизительно одинакова. Заболеванию подвержены люди любого возраста, однако замечено, что женщины в возрасте 25–49 болеют чаще, чем мужчины.

«Внезапная экзантема» (детская розеола, шестая болезнь) — одна из наиболее частых инфекционных эритем у детей раннего возраста (по некоторым данным, около 30 % детей в возрасте от 5 мес. до 3 лет переносят данное заболевание). Инкубационный период может длиться 3–7 дней (иногда до 17 сут). Начинается заболевание остро, с появления высокой температуры (до 39–40 °С) и умеренно выраженного синдрома интоксикации при отсутствии катаральных явлений и признаков поражения каких-либо органов. Такая клиника характерна в течение 3–4 дней. Затем на фоне снижения (часто нормализации) температуры на туловище, шее, разгибательной поверхности конечностей появляется пятнисто-папулезная сыпь (розеолы) диаметром 2–5 мм, не вызывающая кожного зуда (в отличие от аллергической сыпи). Данный патогномичный признак позволяет клинически диагностировать «внезапную экзантему». Через 2–3 сут сыпь исчезает, не оставляя пигментации.

Прежде считалось, что *мононуклеозоподобный синдром* развивается в основном у подростков. В настоящее время доказано, что подобный вариант ВГЧ-6-инфекции может встречаться у детей любого возраста примерно с одинаковой частотой. Обычно он протекает в атипичной форме (без характерных симптомов тонзиллита, аденоидита, полилимфоаденопатии, гепатолиенального синдрома, выраженных гематологических изменений). Атипичные мононуклеары, количество которых обычно не превышает 25 %, в крови присутствуют далеко не у всех детей. Несмотря на часто нормальные размеры печени, повышение уровня трансаминаз регистрируется примерно у половины пациентов. Достаточно характерным

для данной формы ВГЧ-6-инфекции считается появление пятнисто-папулезной сыпи, нередко с геморрагическим компонентом.

Остальные формы острой ВГЧ-6-инфекции без специального лабораторного исследования диагностировать невозможно.

Персистирующая *хроническая ВГЧ-6-инфекция* может быть причиной развития:

- лимфопролиферативных заболеваний (ИД, лимфоаденопатия, поликлональная лимфопролиферация);
- злокачественных новообразований (неходжкинская лимфома, Т- и В-клеточная лимфомы, болезнь Ходжкина, оральная и цервикальная карциномы);
- гепатолиенального синдрома.

Инфицирование **ВГЧ-7** происходит по каким-то причинам несколько позже, чем ВГЧ-6. При этом обычно в 1,5–4 года (как правило, в 2–3 года) совершается сероконверсия (субклиническая или на фоне клинических проявлений). Тропность ВГЧ-7 примерно такая же, как и у ВГЧ-6, однако степень повреждающего действия первого несколько меньше. Это определяет тот факт, что клиническая манифестация этих вирусных инфекций во многом сходная, однако при ВГЧ-7-инфекции встречается реже.

Вирус выделяется из слюны инфицированных, что определяет основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный. Кроме того, персистенция вируса в Т-лимфоцитах делает возможным парентеральный механизм инфицирования.

Клинические проявления *острой ВГЧ-7-инфекции* включают:

- внезапную экзантему;
- экзантему без лихорадки;
- энцефалит, острую гемиплегию;
- фебрильные судороги;
- СХУ;
- гепатит;
- ОРИ;
- лихорадку без клинических признаков поражения каких-либо органов;
- панцитопению;
- поражение ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, инвагинация).

Из перечисленных известных клинических форм данной инфекции следует обратить внимание на высокую вероятность развития у детей фебрильных судорог. Данный вариант течения ВГЧ-7-инфекции встречается значительно чаще, чем при ВГЧ-6. По некоторым данным, совместно эти вирусы более чем в 50 % случаев ассоциированы с фебрильными

судорогами, которые представляют собой своеобразное проявление специфической энцефалопатии, вызываемой данными вирусами.

Остальные формы острой ВГЧ-7-инфекции не имеют характерных клинических особенностей.

*Хроническая персистирующая ВГЧ-7-инфекция* ассоциируется с развитием:

- лимфопролиферативных заболеваний (ИД, лимфоаденопатия, поликлональная лимфопролиферация);
- гепатолиенального синдрома;
- злокачественных новообразований (лимфом).

**ВГЧ-8** открыт позже всех ГВ человека и в настоящее время изучен сравнительно слабо. Однако установлено, что он содержится в слюне, назальном секрете, семенной жидкости, лейкоцитах (полиморфно-ядерных, в макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, причем в последних данного типа вируса больше, чем других ВГЧ), в эндотелиальных клетках, нервных ганглиях и глиальных клетках головного мозга. Также выяснено, что сероконверсия в отношении этого вируса происходит в основном в период полового созревания (в препубертатный период только у 5 % детей). Вероятно, в передаче вируса основную роль играют контактный (при поцелуях) и половой пути передачи инфекции.

ВГЧ-8 на основании различий в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома в настоящее время подразделяют на три варианта — А, В и С. Тип А связывают с классической саркомой Капоши, со СПИД-ассоциированными поражениями кожи и внутренних органов, типы В и С — с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомами, генерализованными лимфоаденопатиями, болезнью Кастлемана).

Считается, что из «новых» герпес-вирусов ВГЧ-8 наименее патогенен. Доказано, что его активность проявляется только при глубоком угнетении иммунитета. Самым известным и едва ли не единственным заболеванием, развитие которого связывают с данным вирусом, является саркома Капоши у больных, страдающих СПИДом (в данном случае проявляются эндотелиотропность вируса и его способность индуцировать клеточную трансформацию). Не исключено также участие ВГЧ-8 в развитии лимфом (в первую очередь В-клеточных).

Таким образом, в настоящее время новые герпес-вирусы и их роль в патологии человека изучаются очень активно, сведения о ВГЧ-инфекциях ежегодно дополняются, поэтому пока рано говорить о полном представлении о данных инфекциях и их значении в патологии человека.

## Лабораторная диагностика герпетической инфекции

Учитывая выраженный полиморфизм клинических проявлений ГИ, особое значение имеет своевременная этиологическая диагностика заболеваний, что позволит осуществлять терапевтическое воздействие в максимально ранние сроки их развития.

Ведущую роль при постановке диагноза играют вирусологические и иммунологические методы, направленные на выделение вируса или обнаружение его антигенов (АГ) в клиническом материале. Серологические методы, в основе которых лежит определение вирусспецифических АТ, имеют второстепенное значение, так как ГИ широко распространена в популяции. Причем нарастание титра АТ может быть обусловлено обострением хронической инфекции. Более того, развитие ГЭ часто протекает на фоне стабильного уровня АТ, установившегося ранее.

При первичной вирусной инфекции как проявление гуморального иммунного ответа в организме человека последовательно образуются IgM, IgG, IgA антитела, а при вторичной инфекции — популяция IgG АТ с повышенным аффинитетом. В течение первых 1–3 нед. преобладают IgM АТ, их максимальный титр устанавливается через 4–6 нед. после первичной инфекции. В дальнейшем они сохраняются на относительно стабильном уровне в течение 6–8 нед., что зависит от характера течения заболевания. Титр АТ всех классов нарастает при рецидиве инфекции. Причем наибольшую диагностическую значимость уровень АТ имеет при установлении неонатального герпеса, когда необходимо определять возрастание уровня IgG АТ в 4 и более раз в двух последовательных исследованиях (через 2–3 нед.) при наличии IgM.

**Вирусологический метод** основывается на изоляции ГВ из клинического материала как культивированием *in vitro* (по развитию цитопатогенного действия в культуре инфицированных клеток), так и в организме лабораторных животных *in vivo* (развитие типичной симптоматики ГИ у зараженных, чувствительных к инфекции животных). Биоматериалом для выделения вируса служат жидкость из везикул на коже и слизистых оболочках, кровь, ликвор, соскобы с роговицы, жидкость из передней камеры глаза, слюна, моча, фекалии, биоптаты мозга, печени и других органов. В инфицированной ВПГ коже вирус содержится лишь в клетках базального слоя, что следует учитывать при заборе материала (соскабливание).

Выделение вируса на культуре клеток и животных с последующим его типированием является абсолютным доказательством этиологической роли ВПГ в развитии заболевания. Однако трудоемкость вирусологической диагностики и длительность получения результата требуют поиска современных методов экспресс-диагностики ГИ.

К существующим ныне **методам экспресс-диагностики** относят:

1. Метод флюоресцирующих антител. Основан на изучении препаратов в люминесцентном микроскопе при введении в состав реагирующего комплекса АГ–АТ хромогена, индуцирующего свечение определенного цвета.

2. ИФА. Используется для детекции АГ с помощью различных модификаций:

– метода двойного антительного «сэндвича»: специфические АТ (поли- или моноклональные) сорбируют на твердой фазе, после чего наслаивают клинический материал, потенциально содержащий вирусспецифический АГ;

– конкурентного метода: помимо тестового образца наслаивается определенное количество меченого АГ. Концентрация АГ в биоматериале определяется количественно, что позволяет выявить отсутствие инфекционности вирусспецифических АГ, однако чувствительность данного теста ниже, чем непрямого варианта.

– радиоиммунного анализа, при котором используются соответствующие моноклональные антитела, маркированные радиоактивной меткой. Данный метод требует специального оборудования и практически не используется в клинической практике;

– методов встречного иммуноэлектрофореза и иммуноблоттинга представляют собой одновременные процессы электрофореза АГ и АТ в геле, направленные друг к другу с противоположно заряженных электрических полюсов, что позволяет проводить анализ в течение 30–90 мин. Это высокочувствительные, простые в постановке методы, но требующие качественных реагентов. С их помощью можно выявлять АГ в материале, взятом в поздние сроки болезни и даже хранившемся в холодильнике.

3. Метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот с целью детекции герпесвирусной ДНК. Основывается на использовании радиоактивных зондов для детекции вирусспецифических нуклеотидных последовательностей в клиническом материале. Применяется для диагностики ГИ (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ), а также других вирусных инфекций (аденовирусы, парвовирусы и др.). Результаты анализа получают в течение 1–2 дней. Однако недостатком метода является необходимость использования радиоактивных изотопов с периодом полураспада 14 дней.

4. Метод ПЦР. Высоко чувствителен, с его помощью можно амплифицировать единичную молекулу ДНК и рутинно экстрагировать генные копии из сложных смесей геномных последовательностей. Используется метод для детекции всех известных ГВ.

5. Метод рестрикционного эндонуклеазного анализа основан на принципе расщепления чувствительных последовательностей ДНК специфическими эндонуклеазами с последующим их разделением путем



гель-электрофореза и получением характерного «фингер-принта». Метод позволяет картировать геномы вирусных изолятов и применяется как для дифференциального типирования изолятов ВПГ-1 и ВПГ-2, так и для выявления штаммоспецифических различий.

Использование высокоспецифических противогерпетических препаратов (ацикловир, бромвинилдезоксисуридин) служат подспорьем при диагностике и дифференциальной диагностике (в том числе и для типирования) ГИ в клинических лабораториях. Эти ингибиторы тормозят репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2 в различных концентрациях. Основные патогены человека семейства *Herpesviridae* располагаются в порядке убывания чувствительности к ацикловиру следующим образом: ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЗ, ВЭБ, HHV-6, ЦМВ. Тестовая система *in vitro* — наиболее экономичная при определении чувствительности вирусов к химиопрепаратам.

**Ретроспективная диагностика** осуществляется с помощью стандартных серологических реакций. Специфичность герпесвирусных АГ выявляется в реакциях нейтрализации и связывания комплемента. Диагностическую ценность представляет ретроспективное выявление повышения титров вируснейтрализующих АГ в парных сыворотках, полученных с интервалом в 7–10 дней. Используется и высокочувствительная реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации, которая может вызывать неспецифические реакции. Для индикации вирусных АГ в зараженных биообъектах применяется реакция обратной непрямой гемагглютинации.

**Цитологический метод** основан на выявлении с помощью светового микроскопа характерных мегаядерных клеток и внутриядерных эозинфильных включений, типичных для инфекций, индуцированных ВПГ и вирусом герпеса-зостер (ВГЗ). Это быстрый и недорогой метод, однако чувствительность его не превышает 40–50 % от таковой при изоляции вируса *in vitro*.

В последние годы для непосредственного определения вируса в клиническом материале разработаны **методы латекс-агглютинации и иммунодиффузии**. **Метод гемадсорбции** позволяет осуществлять раннее выявление вируса в культуре клеток.

Перспективен **метод проточной цитометрии**, информирующий о механизмах клеточного метаболизма, а также структурной и функциональной гетерогенности популяции клеток. С его помощью можно проводить популяционный анализ клеток по параметрам их жизнеспособности, размерам, АГ-характеристикам, интенсивности биосинтеза клеточных макромолекул с учетом таких критериев, как процесс гибели клеток с выявлением наиболее ранних признаков необратимой деградаци и элиминации хромосомного материала, особенно при патологических отклонениях, обусловленных воздействием возбудителей различных инфекций.

Таким образом, диагностические тесты различаются по чувствительности, специфичности, скорости постановки. Выбор диагностической процедуры зависит от предполагаемого вирусного патогена и клиники заболевания.

## **Лечение герпетической инфекции**

Выбор оптимальной стратегии и тактики терапии ГИ у детей представляет определенные трудности, обусловленные сложностью патогенеза, а также многообразием клинико-морфологических проявлений заболевания.

В настоящее время существуют две принципиально различные точки зрения на ведение больных, страдающих ГИ. Большинство специалистов на Западе утверждают, что ГВ «обходят» иммунную систему, «прячась» от ее эффекторов в недоступных для них клетках нервных ганглиев и (или) переходят в малоиммунные морфологические формы. Поэтому применение вакцинотерапии, иммуномодулирующих препаратов, индукторов ИНФ либо заместительной терапии ИНФ считают нецелесообразным, а наиболее перспективным методом лечения признают использование только вирусспецифических химиопрепаратов. Представители же наших отечественных школ рекомендуют применять как химиопрепараты, так и различные способы воздействия на иммунную систему с целью блокады инфекции.

Следует отметить, что ни один из известных сегодня противовирусных препаратов не способен полностью элиминировать ГВ из организма и таким образом существенно влиять на латентное течение заболевания.

Системная этиотропная терапия герпесвирусных заболеваний показана:

- при вероятности активации присутствующих в организме человека латентных ГВ (например, ВПГ у больных с ятрогенным ИД при подготовке реципиентов к трансплантации органов и тканей, у больных СПИДом и т. д.);

- вероятности инфицирования ГВ (например, плода материнским ВПГ), тяжелом, опасном для жизни остром или рецидивирующем герпесвирусном заболевании (к примеру, герпетическая инфекция любой локализации у больного с системным ИД на фоне СПИДа, противоопухолевой полихимиотерапии и т. д.);

- тяжелом течении острого или рецидивирующего ГВ (например, диссеминированный герпес кожи или рецидивирующий генитальный герпес);

- при частом (5 и более раз в год) рецидивировании локализованной ГИ или при менее частом, но тяжело протекающем варианте обострения инфекции (с признаками системного воспалительного ответа);

– неблагоприятном фоне, на котором возникла острая либо рецидивирующая ГИ (например, сахарный диабет, псориаз или атопический дерматит).

Выбор лечебной тактики определяется клинической формой и стадией заболевания, а также наличием сопутствующих заболеваний, предшествующим лечением и его эффективностью.

Лечение проводится с учетом двух фаз в течении рецидивирующего герпеса — рецидиве (острая фаза инфекции) и ремиссии (межрецидивный период).

Во время рецидива проводится комбинированный курс лечения с использованием химио- и иммунотерапии, а в период ремиссии применяется иммунокорректирующее лечение, вакциноterapia и в ряде случаев — длительная химиосупрессивная противогерпетическая терапия.

При химиотерапии из *противовирусных средств* в настоящее время наиболее широко у детей применяется ацикловир. Механизм его действия основан на способности ГВ при репродукции использовать необходимые ему нуклеозиды цитоплазмы инфицированной клетки. По химической структуре АЦ похож на дезоксигуанозин (один из нуклеозидов, являющихся строительным материалом для синтеза вирусной ДНК).

АЦ проникает в различные клетки человека (в том числе и зараженные ВПГ). Однако в неизмененном виде АЦ инертен и малотоксичен. Чтобы перейти в активное состояние, он должен фосфорилироваться. Это происходит под действием тимидинкиназы вируса. Активность этого фермента в клетках, инфицированных ВПГ, на несколько порядков выше, чем в неинфицированных. Это определяет практически избирательное действие АЦ только на зараженные клетки. С другой стороны, именно этим фактом объясняется, почему АЦ не действует на латентную инфекцию.

При первичном эпизоде заболевания лечение АЦ осуществляют перорально (за исключением новорожденных), так как к моменту начала терапии вирус уже имплантируется в ганглии. Для предотвращения проникновения его в нервные ганглии АЦ необходимо принимать в течение первых 3 ч после заражения.

АЦ способствует ослаблению выраженности или продолжительности таких симптомов, как зуд, боль, лихорадка, лимфаденопатия; сокращает срок полного заживления язвенных поверхностей и время выделения вируса. Однако он не влияет на частоту рецидивов.

Лечение локализованной формы герпетического дерматита или генитального герпеса с частотой рецидивов до 4 раз в год может ограничиваться только местной терапией (при отсутствии признаков системного воспаления). С этой целью чаще всего используются мази, содержащие ацикловир, пенцикловир, фамцикловир. Кроме того, хорошим противовирусным действием обладают мази, содержащие компоненты растительно-

го происхождения: панавир, мегосин, госсипол, хелепин, флакозид, алло-медин и другие, а в настоящее время эффективно используется еще один противогерпетический препарат для местного применения, обладающий своеобразным механизмом действия, — тромантадин (Виру-Мерц). Он не влияет на репродукцию вируса в клетках, но, связываясь с вирусными гликопротеидами на клеточной мембране, препятствует переходу из клетки в клетку.

Необходимо помнить, что максимальный эффект от всех этих препаратов достигается при их раннем назначении (в первые сутки от появления начальных признаков заболевания). Это же правило справедливо и для других форм ГИ.

Отдельно хочется подчеркнуть, что не существует форм выпуска препаратов АЦ для местного применения при стоматитах. Поэтому в этих случаях необходимо пользоваться препаратами системного действия (обычно назначают ацикловир внутрь 10–15 мг/кг, 4–5 раз/день, в течение 5–10 дней).

Некоторые из препаратов растительного происхождения могут применяться системно при наличии показаний для такого лечения (панавир — внутривенно, протекфлазид — внутрь). Они обладают как прямым противовирусным действием, так и иммунокорректирующей способностью (в первую очередь, они являются индукторами основных трех классов ИНФ:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ). К их системному применению обычно прибегают в случае непереносимости АЦ.

Лечение ГИ у новорожденных имеет свои особенности. Во-первых, АЦ им назначается только внутривенно. Во-вторых, курс терапии ГЭ или генерализованной формы ГИ у них составляет 21 день (по 20 мг/кг 3 раза в день). И только SEM-синдром можно лечить в течение 2 нед. И, наконец, детей, рожденных от матерей с генитальным герпесом, в первые 2 сут даже при отсутствии ГИ необходимо обследовать на герпес (ПЦР, т. к. серологические тесты будут неинформативны). И при положительном результате обследования им также назначают АЦ на 2 нед. с контролем элиминации вируса.

Существует две методики лечения рецидивирующей ГИ: эпизодическое лечение каждого обострения и продолжительная супрессивная терапия с целью предотвращения рецидивов.

Эпизодическое лечение АЦ (по 5–15 мг/кг 5 раз в день в течение 5 дней) целесообразно начинать в продромальном периоде или в первый день высыпаний, что в 80 % случаев способствует укорочению продолжительности и тяжести обострения (иногда предотвращает и появление высыпаний). По некоторым данным, при использовании высоких доз АЦ (40–80 мг/кг/сут внутрь) кратность приема препарата может составлять

3–5 раз без снижения эффективности лечения и повышения вероятности развития токсических побочных эффектов.

Длительную супрессивную терапию назначают больным при 5 и более обострений в год. Она предусматривает прием АЦ по 10–15 мг/кг 2 раза/день непрерывно в течение 6–12 мес. После этого целесообразно прекратить лечение и оценить его эффективность. Если число рецидивов снизится до менее 5 раз в год, можно перейти на терапию при обострении инфекции. Однако при возобновлении частых обострений (3 эпизода за менее чем 6 мес.) целесообразно возобновить длительную супрессивную терапию. В литературе есть данные о том, что при таком лечении АЦ хорошо переносится на протяжении нескольких лет (в одном из наблюдений — 5 лет). Возможно это не предел, т. к. этим сроком ограничивался период наблюдения.

Как уже указывалось выше, проблема ГИ как одной из оппортунистических становится чрезвычайно актуальной для иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся и ВИЧ-инфицированные. Для лечения таких больных АЦ назначается в разовых дозах 15–30 мг/кг или 750–1500 мг/м<sup>2</sup> при в/в введении или 60–100 мг/кг при оральном приеме препарата.

Одной из основных задач химиотерапии ГИ является повышение абсолютной эффективности ациклических нуклеозидов. Однако достичь этого довольно трудно в связи с существованием АЦ-резистентных штаммов, а также с недостаточной биодоступностью АЦ при приеме внутрь.

В настоящее время широко применяется АЦ второго поколения — валацикловир (коммерческое название — валтрекс), представляющий собой L-валиновый эфир АЦ. Эта эфирная «надстройка» повышает всасываемость принятого внутрь препарата и его биодоступность в 4–5 раз при полном сохранении уникально высокого уровня безопасности и переносимости. Данный препарат назначается детям в возрасте старше 7 лет (по 500 мг 2 раза/день в течение 7–10 дней). В медицинской литературе встречаются работы, в которых указывается на возможность использования валацикловира у детей с 2 лет в дозе 10 мг/кг/сут за 2 раза в течение 7 дней.

Кроме названных препаратов можно использовать и другие противовирусные средства: фоскарнет, фамцикловир, видарабин, панавир, индоксуридин. Их обычно применяют при неэффективности АЦ. Фамцикловир является пролекарством пенцикловира и рекомендуется пациентам старше 12 лет в дозах 0,25 г каждые 8 ч (при первичном эпизоде) или 0,125 г каждые 12 ч (при рецидивах) в течение 5 дней. Больным с ИД препарат назначают по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней.

Однако ациклические нуклеозиды подавляют только активно размножающиеся (реплицирующиеся) ГВ, т. е. не предотвращают рецидивы

инфекции и тем более новую ГИ родственным штаммом или новым типом ГВ. В связи с этим рекомендуется контролировать герпесвирусные заболевания по комплексной программе, предусматривающей сочетанное или последовательное применение химио- и иммунотерапии.

При **иммунотерапии** ГИ используют препараты ИНФ или его индукторов, а также некоторые иммуностимулирующие препараты других классов и вакцины (активная специфическая иммунотерапия).

*Интерфероны* — постоянный и естественный компонент противoinфекционной защиты человека. Они вырабатываются и хранятся во всех ядродержащих клетках крови и эпителиоидных клетках слизистых. Сывороточный пул ИНФ в организме человека образуется  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -молекулами (первые продуцируются в основном лейкоцитарными клетками, вторые — в основном фиксированными в тканях фибробластами, третьи — лимфоцитами). Противовирусное действие  $\alpha$ - и  $\beta$ -ИНФ заключается в подавлении синтеза генетически чужеродных белков, входящих в состав оболочки, капсида и генома (РНК или ДНК) вирусов. Кроме того, они обеспечивают распознавание инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами (CD8+ Т-клетками).  $\gamma$ -ИНФ является, в первую очередь, иммунорегуляторным цитокином, стимулирующим зависимость от Т-хелперов 1-го типа иммунные реакции, в т. ч. и противовирусный иммунитет. ИНФ не оказывают специфического действия, срок их жизни в свободном (несвязанном) состоянии — около 2 ч. Они наиболее активны по отношению к размножающимся вирионам, т. е. способны сдерживать процесс их репродукции. Кроме того, ИНФ несколько снижают концентрацию вирионов в крови и тканях. На этом и основаны показания к применению ИНФ при лечении текущей инфекции, однако следует учитывать, что наиболее выражена их профилактическая активность.

На сегодняшний день известны и могут использоваться следующие ИНФ и их индукторы: амиксин, бирофор,  $\beta$ -интерферон, бетаферон, инрек, интерлок, интерферон, интрон-А, ларифан, мегасин, полигуацил, полудан, реальдирон, ридостин, роферон-А, ферон, фрон, циклоферон, человеческий лейкоцитарный интерферон, эгиферон, кагоцел, рогасин, саврац.

Генноинженерные  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерфероны применяют в дозе 50–100 тыс. ед/кг/сут у детей до 3 лет и по 1–3 млн ЕД у детей более старшего возраста однократно в/м или подкожно ежедневно или через 1 день; лейкоцитарный ИНФ — лейкинферон — по 10 тыс. ед/кг в/м ежедневно в течение 7–10 дней. Детям старше 2 лет можно назначить  $\alpha$ -ИНФ внутрь в виде липосомальной формы (Реаферон-ЕС-Липинт) по 500 тыс. ЕД 1 раз/сут через день в течение 10 дней.

При назначении индукторов ИНФ (арбидол, амиксин, гроприносин, ликопид, неовир, панавир, полиоксидоний, протекфлазид, циклоферон

и др.) следует учитывать, что в период острой инфекции (или в период обострения рецидивирующей) снижена функциональная способность лейкоцитов к индуцированной выработке ИНФ. Поэтому в данный период предпочтительнее пользоваться препаратами ИНФ (если в этом есть необходимость), а его индукторы дадут больший эффект при их назначении в период ремиссии.

Одним из наиболее доступных и достаточно эффективных препаратов данной группы является *изопринозин* (инозина пранобекс, коммерческое название *грозприносин*). Он назначается детям по 50–60 мг/кг/сут (до 100 мг/кг/сут) за 3–4 раза, курсами по 10 дней/мес. в течение 3–6 мес. Нередко у детей с частыми рецидивами ГИ после этого удается добиться продолжительной ремиссии.

Широко используется в комплексной терапии ГИ и *циклоферон* (*Cycloferonum*). Таблетки по 0,15 г (кишечнорастворимая форма) дети старше 14 лет принимают внутрь 1 раз/день натощак по следующей схеме: 1-й день — 4 табл. одновременно, на 2, 4, 6-й дни — по 2 табл. Всего на курс — 10 табл. Детям младшего возраста препарат назначают из расчета 6–10 мг/кг/сут 1 раз/день, на 1, 2, 4, 6 и 8-е сут. Стерильный водный раствор (12,5%-ный (0,25 г), в ампулах по 2 мл) вводят в/м 6–10 мг/кг/сут через день. Курс лечения — 5–7 инъекций. В остром периоде однократно можно вводить в/в, а далее по той же схеме — в/м. Базовый курс — 5 инъекций. Его можно повторить через 10–14 дней. При незначительном иммунном ответе назначается непрерывный курс лечения 1 раз в 10 дней в течение 3–5 мес. в/м или в/в.

Аналогичное действующее вещество содержится в другом препарате — неовире (*Neovirum*). Он выпускается в инъекционной форме: стерильный 12,5%-ный раствор в 2 мл физиологически совместимого буфера, в ампуле 250 мг активного вещества. Правила назначения его такие же, как и у циклоферона, однако инъекции неовира очень болезненны, поэтому его необходимо растворять в 0,25–0,5%-ном растворе новокаина, что технически усложняет его применение и ограничивает использование у людей с непереносимостью данного анестетика.

**Вакцинотерапия** — еще один способ изменения иммунного ответа на АГ ГВ. Однако вакцину можно применять только в период ремиссии (спустя, по крайней мере, 1 мес. после рецидива). Базовая схема вакцинации предусматривает внутрикожное введение в сгибательную поверхность предплечья (инактивированная вакцина) по 0,2 мл 5 раз с интервалом в 4 дня. Основной курс лечения состоит из двух таких циклов с 10-дневным перерывом. Для получения стойкого профилактического эффекта курсы вакцинации необходимо повторять через 3, 6 и 12 мес.

При проведении вакцинации следует помнить, что данный процесс часто сопровождается обострением ГИ. Развитие рецидива в этом случае

связывают с тем, что стимуляция иммунной системы компонентами вакцины сопровождается выделением определенных цитокинов, которые являются ростовыми факторами не только для клеток иммунной системы, но и для самого вируса. Поэтому, если пациент не получает плановой супрессивной противовирусной терапии, то на период вакцинации такую терапию ему следует назначить.

Однако следует помнить, что при определенных условиях противогерпетическая вакциноterapia приводит к сверхстимуляции антителогенеза, в результате чего у вакцинированных больных развиваются системные аутоиммунные заболевания. Кроме того, нужно учитывать, что: а) иммунотерапия практически всегда применяется у лиц уже имеющих какой-то противогерпетический иммунитет, снижающий остроту иммунотерапевтического воздействия; б) у лиц с генерализованными, тяжелыми или рецидивирующими ГВ-заболеваниями предсуществует специфический противогерпетический иммунодефицит, на фоне которого вероятность модификации иммунного ответа на АГ персистирующих и новых штаммов ГВ резко ограничивается или вовсе отсутствует.

Таким образом, существующие сегодня методы контроля за ГИ еще далеки от совершенства, о чем свидетельствует и недостаточная их эффективность: при всех их достоинствах они не дают 100 % гарантии предотвращения рецидивов латентной инфекции, а также развития новых ГИ. В связи с этим обоснованы мнения отечественных вирусологов и инфекционистов (среди которых следует выделить Санкт-Петербургскую группу во главе с В. А. Исаковым) о целесообразности выполнения комплексных программ по контролю за тяжелыми и рецидивирующими ГИ. Авторы предлагают лечение ГИ, вызываемой ВПГ-1 и ВПГ-2, разделить на 3 этапа:

– 1-й — лечение в острый (рецидивный) период болезни, предусматривающее применение местных и системных химиопрепаратов в течение 5–10 дней; рекомендуется использование АЦ или валацикловира. У больных с иммуносупрессией в этот период заболевания целесообразно усиливать противовирусную терапию назначением в/в человеческого иммуноглобулина 0,2–0,3 г/кг 1 раз в день на курс 2–3 введения с интервалом в 1–3 дня.

– 2-й — иммуномодуляция, т. е. терапия в фазе репарации (ремиссии), после стихания клинических проявлений; рекомендуются курсы лечения препаратами интерферона или индукторами его продукции, а затем — иммуномодуляторами. Из них наиболее часто применяются гроприносин, ликопид, полиоксидоний, миелопид, спленин, ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2), иммунофан и другие аналоги тимических гормонов.



С помощью лабораторных тестов *in vitro* и *in vivo* доказана целесообразность использования иммуномодуляторов при лечении больных, у которых имеет место пролиферативная фаза противогерпетического иммунного ответа, т. е. не раньше чем через 21 день после начала заболевания при остром его течении или через 14 дней при рецидивирующем процессе. Длительность данного этапа лечения в зависимости от клинико-лабораторных показателей активности заболевания — 30–60 дней. Причем использовать препараты гормонов тимуса (иммунофан, тималин, тимоген, т-активин и др.) в остром периоде необходимо особенно осторожно, поскольку они могут вызвать развитие иммуносупрессии, в частности, феномен Т-супрессорного «провала», т. е. резкого снижения количества этих клеток через 2 нед. после окончания лечения и как следствие — клиническое ухудшение. Для снижения вероятности развития такой реакции применять гормоны тимуса целесообразно после курса индукторов интерферона.

– 3-й — специфическая вакциноterapia, курс которой рекомендуется проводить не ранее чем через 1–2 мес. после острой фазы заболевания.

### **Тактика ведения беременности и родов у женщин с герпетической инфекцией**

В последние годы проявляется тенденция к росту количества инфицирования беременных ВПГ, что чревато увеличением числа случаев внутриутробного и перинатального инфицирования, развития эмбрио- и фетопатий. Поэтому целесообразно рассмотреть вопросы тактики ведения беременности и родов у женщин с ГИ.

При первичном обращении к врачу беременной или женщины, планирующей иметь ребенка, необходимо тщательно собрать анамнез и провести клиническое обследование на возможность инфицирования ВПГ не только у пациентки, но и у ее партнера. Это позволит выявить серологически несовместимые пары и предупредить возможность передачи вируса плоду. Если беременная «серонегативна», ее партнер обязательно подлежит обследованию, а при наличии у нее АТ к ВПГ-1 или ВПГ-2 ее нужно повторно обследовать на поздних сроках беременности. При выявлении «сероконверсии» рекомендуется провести родоразрешение путем кесарева сечения. Если у беременной накануне родов был выявлен первичный или вторичный герпес гениталий с экскрецией вируса в высоких титрах в вагинальный секрет или кровь, риск инфицирования плода очень высок, поэтому также целесообразно провести кесарево сечение. Если же с момента излития околоплодных вод при наличии первичного генитального герпеса прошло более 4–6 ч, а при наличии вторичной инфекции

гениталий — 8–12 ч, то профилактическая ценность кесарева сечения существенно снижается. В таких случаях новорожденному сразу после родов с профилактической целью необходимо внутримышечно ввести иммуноглобулин с вирусоспецифическим АТ в высоком титре, предварительно взяв у ребенка материал для вирусологического обследования (кровь, моча, слюна). При выявлении у новорожденного признаков ГИ следует начать специфическую химиотерапию.

Как уже говорилось, вероятность передачи ГВ ребенку выше, если мать инфицируется во время беременности впервые. При *выявлении генитального герпеса в I и II триместре беременности* антивирусная терапия будущей матери рекомендуется в том случае, если необходимость ее выше, чем риск инфицирования плода. При наличии системных осложнений рекомендуется внутривенное введение АЦ, а при более легком течении процесса — пероральный прием препарата. Возможно проводить и активное лечение АЦ или валацикловиrom (что лучше) при наличии выраженных симптомов заболевания с назначением препарата в последующем в супрессивных дозах, начиная с 36-й нед. беременности.

При *выявлении первичного генитального герпеса на 30–34-й нед. беременности* риск инфицирования новорожденного наибольший. В связи с этим женщине, заразившейся в указанный выше срок беременности, можно провести курс терапии АЦ или валацикловиrom с целью подавления выраженных симптомов, а в последующем выполнить кесарево сечение (возможен и прием препарата в супрессивных дозах до родов). Причем женщина должна принимать участие в выборе терапии и способа родоразрешения. Новорожденных подвергают вирусологическому обследованию и проводят соответствующую терапию при выделении у них ВПГ или появлении симптомов заболевания. Некоторые исследователи рекомендуют начинать ее сразу после рождения ребенка, так как риск инфицирования очень высок, а заболевание часто протекает бессимптомно и герпетические повреждения могут появиться лишь через 3 мес. после первичного заражения.

При *выявлении генитального герпеса после 34-й нед. беременности* родоразрешение проводят посредством кесарева сечения. Если у женщины появляются симптомы ГИ, ей назначают ацикловир или валацикловиrom с целью снижения вирусемии в родах, однако это не исключает возможность передачи ГВ плоду. Для обнаружения ВПГ анализы берут не менее чем за 24 ч до родов. При высоком риске передачи герпеса новорожденному в неонатальном периоде большинство педиатров предпочитают начинать терапию с помощью АЦ в ранние сроки. Терапия АЦ у детей с кожным поражением проводится в течение 14 дней, с поражением ЦНС — в течение 21 дня.

Ведение *беременной с рецидивирующим генитальным герпесом* предусматривает применение супрессивной терапии АЦ или валацикловиrom за 2–4 нед. до родов. Вероятность возникновения неонатального герпеса у ребенка, родившегося от серопозитивной матери, у которой к моменту родов не было повреждений, — низкая. Это обуславливает возможность родов через естественные родовые пути, после чего за развитием ребенка устанавливается наблюдение в течение 4 нед. Тем не менее, таких детей необходимо обследовать в течение первых 2 сут на маркеры ГИ и назначать лечение при положительных результатах тестов.

### **Профилактика герпетической инфекции**

Принимая во внимание особенности патогенеза и иммунологии ГИ, а также высокую вероятность инфицирования ГВ трансплацентарно или в раннем детском возрасте, проблему профилактики инфекции целесообразно решать комплексно, начиная с проведения мероприятий, направленных на предупреждение прежде всего перинатальной заболеваемости. При отягощенном акушерском анамнезе (неблагоприятный исход предыдущей беременности или гибели новорожденного, а также при лабораторном подтверждении наличия ГИ) следующая беременность допустима только после специфического лечения и достижения устойчивой ремиссии. В целях профилактики неонатального герпеса необходимо предотвратить заражение женщины ВПГ в поздние сроки беременности. С этой целью беременным рекомендуется избегать незащищенных генитальных или оральных половых контактов в поздние сроки беременности. Одним из существенных средств профилактики патологии беременности является лечение рецидивирующего генитального герпеса.

В случае рождения ребенка от инфицированной матери необходимо соблюдать следующие профилактические меры:

- новорожденные, родившиеся от матерей с первичной ГИ, должны быть изолированы как от матерей с клинической манифестацией инфекции, так и от других новорожденных;
- если мать принимает АЦ, ребенок может находиться вместе с ней и получать ее грудное молоко, при этом мать должна соблюдать правила личной гигиены;
- новорожденный ежедневно должен тщательно обследоваться врачом с целью выявления признаков манифестации ГИ. На 2, 5 и 12-е сут у младенца берутся тампоном соскобы со слизистых оболочек глаз, полости рта и носоглотки для вирусологического обследования;

– тщательно соблюдать противоэпидемический режим в медицинских учреждениях (дезинфекция палат, белья, стерилизация инструментария и средств индивидуального ухода).

Использование предлагаемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий способно существенно снизить частоту рецидивирования ГИ у детей.

Репозиторий БГМУ

## ЛИТЕРАТУРА

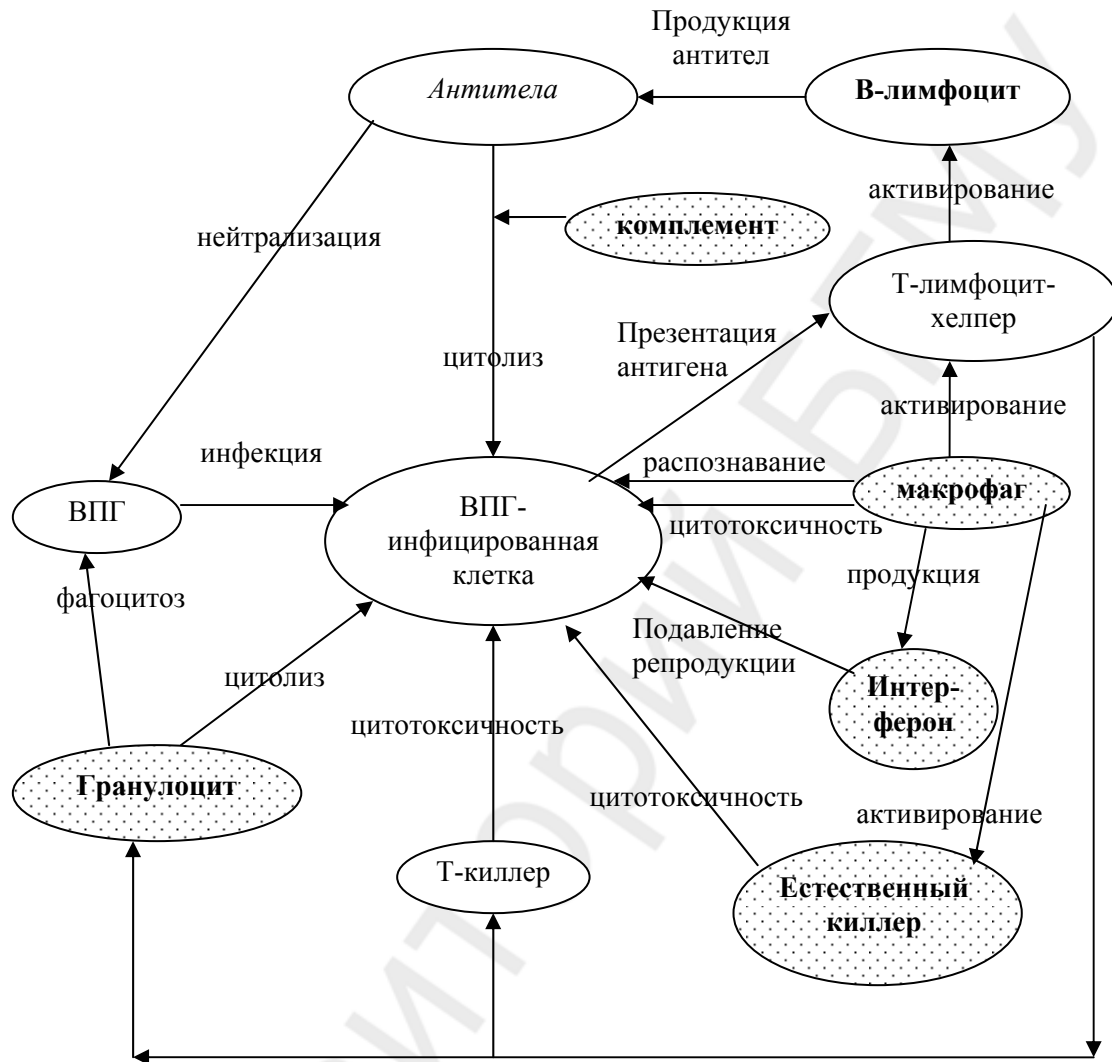
1. Белова, Е. Г. Герпес-вирусы 6, 7, 8-го типов / Е. Г. Белова, Т. К. Кускова // Лечащий врач. 2006. № 2. С. 24–29.
2. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф. С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 3–9.
3. Генитальный герпес : современные проблемы и пути их решения / В. А. Аковбян [и др.] // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. № 1. Т. 5. С. 4–15.
4. Герпетическая экзема у детей : учеб. пособие / О. Б. Тамразова [и др.]. М. : РМАПО, 2007. 23 с.
5. Деконенко, Е. П. Полиморфизм герпесвирусных поражений нервной системы / Е. П. Деконенко // Рос. журн. кожных и венерических болезней. Прил. «Герпес». 2006. С. 4–12.
6. Исаков, В. А. Герпетические инфекции человека : рук. для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков ; под ред. В. А. Исакова. СПб. : СпецЛит, 2006. 303 с.
7. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса. Медицинская технология / В. И. Краснопольский [и др.]. М., 2006. 40 с.
8. Протас, И. И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия) : рук. для врачей / И. И. Протас. Минск, 2000. 176 с.
9. Учайкин, В. Ф. Роль инфекции в соматической патологии детей / В. Ф. Учайкин, В. В. Зверев // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2000. № 11. С. 40–44.
10. Bernstein, D. I. Herpes simplex Virus : Current Therapeutic Options and Preventive Strategies on the Horison / D. I. Bernstein. 2007. Режим доступа : <http://www.medscape.com>.
11. Buck, M. L. Acyclovir for Neonatal and Priatric Viral Infections / M. L. Buck. 2002. Режим доступа : <http://www.medscape.com>.
12. Frej, B. J. Management of neonatal herpes simplex virus infections / B. J. Frej // Indian J. Pediatr. 2004. Vol. 71. № 10. P. 921–926.
13. Immunochemical characterization of long-term persistant immune activation in human brain after herpes simplex encephalitis / A. Lellouch-Tubiana [et al.] // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2000. № 3. P. 285–94.
14. Whitley, R. Neonatal herpes simplex virus infection / R. Whitley // Curr. Opin. Infect. Dis. 2004. Vol. 17. № 3. P. 243–246.

**Приложение 1**

**Классификация герпес-вирусов человека и основных форм инфекции**

Группа вирусов	Название (русское/английское)	Аббревиатура (русская/английская)	Основные заболевания, ассоциированные с вирусом данного типа
Герпес	Вирус простого герпеса 1-го типа (Herpes simplex virus Type 1)	ВПГ-1, ВГЧ-1, HSV-1, HHV-1	Орально-фациальные поражения, афтозный стоматит, лабиальный герпес, герпетический дерматит, герпетическая экзема, кератит, конъюнктивит, энцефалит
Герпес	Вирус простого герпеса 2-го типа (Herpes simplex virus Type 2)	ВПГ-2, ВГЧ-2, HSV-2, HHV-2	Генитальные поражения слизистых, неонатальный герпес, менингит
Герпес	Варицелла Зостер, вирус ветряной оспы, вирус герпеса человека 3-го типа (Varicella Zoster virus, Human herpes virus Type 3)	ВПГ-3, ВГЧ-3, VZV, HHV-3	Ветряная оспа, опоясывающее поражение по ходу чувствительных нервных окончаний и перинатальная инфекция
Герпес	Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, Human herpes virus Type 5)	ЦМВ, ВГЧ-5, CMV, HHV-5	Пре- и перинатальная инфекция, тератогенный эффект, иммунодефицит, поражения печени, почек, легких, глаз, лимфоузлов, ЦНС. Способствует к генерализации инфекции
Герпес	Вирус герпеса человека 6-го типа (Human herpes virus Type 6)	ВГЧ-6, HHV-6	Внезапная экзантема детей, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, энцефаломиелит, кофактор развития ВИЧ-инфекции, оральной и цервикальной карциномы
Герпес	Вирус герпеса человека 7-го типа (Human herpes virus Type 7)	ВГЧ-7, HHV-7	Внезапная экзантема детей, синдром хронической усталости
Герпес	Вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 4-го типа (Epstein–Barr virus, Human herpes virus Type 4)	ВЭБ, ВГЧ-4, EBV, HHV-4	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, лимфоэпителиома слюнной железы (тимомы), гепатит
Герпес	Вирус герпеса человека 8-го типа, герпес-вирус, связанный с саркомой Капоши (Human herpes virus Type 8, Kaposi's sarcoma associated herpesvirus Type 8)	ВГЧ-8, HHV-8, KSHV	Саркома Капоши, первичная распространенная лимфома

**Основные этапы и факторы иммунного ответа на первичную инфекцию ВПГ**



## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Этиология.....	5
Эпидемиология.....	7
Патогенез герпетической инфекции.....	7
Состояние иммунитета.....	8
Классификация герпетической инфекции у детей.....	10
Клиника герпетической инфекции у детей. Герпетические поражения кожи.....	11
Герпетические поражения слизистых.....	14
Хронический рецидивирующий герпетический стоматит.....	16
Герпетическое поражение ЦНС.....	18
Генерализованная герпетическая инфекция.....	20
Герпетическая инфекция у новорожденных.....	21
Хроническая герпетическая инфекция.....	23
«Новые» герпес-вирусы и их роль в патологии человека.....	25
Лабораторная диагностика герпетической инфекции.....	30
Лечение герпетической инфекции.....	33
Тактика ведения беременности и родов у женщин с герпетической инфекцией.....	41
Профилактика герпетической инфекции.....	43
Литература.....	44
Приложения.....	45



Учебное издание

**Германенко** Инна Геннадьевна  
**Кудин** Александр Петрович

**HERPES SIMPLEX  
И «НОВЫЕ» ГЕРПЕС-ВИРУСЫ  
В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск **И. Г. Германенко**  
Редактор **Н. В. Тишевич**  
Компьютерная верстка **Н. М. Федорцовой**

Подписано в печать 27.03.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».  
Печать офсетная. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,7. Тираж 130 экз. Заказ 211.

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.