

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ

Е.А. Левончук

Вирусные заболевания КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.5-022.6(071)

ББК 55.83 я 7

Л 37

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 10 от 28.11.2017 г.

Автор:

доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии к.м.н. *Е.А. Левончук*

Рецензенты:

кафедра кожных и венерических болезней БГМУ

главный врач УЗ «Городской клинический кожно-венерологический
диспансер» Е.В. Коваленко

Левончук Е.А.

Л 37

Вирусные заболевания кожи и слизистых: учеб.-метод. пособие
/Е.А. Левончук: – Минск: БелМАПО, 2017. –78с.

ISBN 978-985-584-209-6

В учебно-методическом пособии даются современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике вирусных заболеваний кожи и слизистых. Приведены современные методы лечения и профилактики заболеваний.

Предназначено для врачей-слушателей курсов повышения квалификации Белорусской медицинской академии последипломного образования, аспирантов и клинических ординаторов, врачей-дерматовенерологов и косметологов, гинекологов, урологов, врачей общей практики.

УДК 616.5-022.6(071)

ББК 55.83 я 7

ISBN 978-985-584-209-6

© Левончук Е.А., 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЭТИОЛОГИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	4
ГЕРПЕСВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА.....	12
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВПГ-ИНФЕКЦИИ	12
Герпес простой, пузырьковый лишай	12
Первичный герпес новорожденных	14
Первичный клинический эпизод у серопозитивного лица	14
Рецидивирующий простой герпес	14
Герпетиформная экзема Капоши.....	17
Генитальный герпес	18
Рецидивирующий генитальный герпес.....	21
Генитальный герпес и беременность	23
Принципы лечения простого герпеса	25
Этиопатогенетическая терапия простого герпеса	25
Иммунотерапия простого герпеса	29
ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ.	39
Лечение опоясывающего лишая	42
Профилактика опоясывающего лишая	43
ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР (герпес-вирус 4 типа)	44
Клиническая картина	45
Лабораторные исследования.....	46
Лечение	46
Профилактика.....	47
ЦИТОМЕГАЛОВИРУС ЧЕЛОВЕКА (герпес-вирус 5 типа)	47
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	48
Перинатальная цитомегаловирусная инфекция.....	49
Цитомегаловирусная инфекция у детей и взрослых	50
Лабораторные исследования.....	50
Прогноз и клиническое течение	50
ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА	51
ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 7 ТИПА	51
ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ПВИ)	52
Клинические формы	56
Клинические обследования.....	62
Дифференциальная диагностика	63
Методы диагностики ВПЧ	63
Принципы комплексного лечения ВПЧ-инфекции	64
Принципы терапии кондилом	66
Иммунотерапия папилломавирусной инфекции	69
Лечение бородавок.....	71
КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	76

ВВЕДЕНИЕ

Кожные проявления являются важными симптомами многих вирусных заболеваний. Они могут являться следствием репликации вируса непосредственно в эпидермисе или возникать вторично при репликации вируса в других органах и тканях. В последнем случае кожные симптомы могут служить первым и подчас самым важным признаком системной инфекции, требующей тщательной оценки состояния и клинического обследования. Несмотря на то, что большинство вирусных заболеваний, имеющих кожные проявления, протекают легко и имеют тенденцию к самоизлечению, в некоторых случаях развиваются тяжелые, порой жизнеугрожающие состояния, в особенности у пациентов со сниженным иммунитетом. К счастью, современные достижения в лабораторной диагностике позволяют сократить сроки постановки диагноза при многих вирусных инфекциях. Кроме этого, в настоящее время существует и разрабатывается целый ряд противовирусных препаратов, однако для эффективности терапии, улучшения клинического прогноза и контроля заболеваемости необходимы своевременная диагностика и проведение профилактических мероприятий, среди которых важную роль играет профилактическая вакцинация. Благодаря вакцинации полностью или практически полностью были истреблены некоторые вирусные инфекции, такие как, например, оспа.

ЭТИОЛОГИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вирусы, являющиеся бесклеточными организмами, имеют характерный состав, уникальный механизм репликации и вызывают различные инфекции. Несмотря на то, что некоторые вирусы кодируют образование белков, они не имеют рибосом и других клеточных органелл и могут размножаться только в клетках хозяина, в которых используют синтетический аппарат для построения своих компонентов. За счет того, что репликация вирусов полностью зависит от клетки-хозяина, их часто относят к облигатным внутриклеточным паразитам.

Наиболее важным компонентом вируса является генетическая информация (вирусный геном), который, в зависимости от типа вируса, может быть представлен либо ДНК, либо РНК. Цикл размножения вирусов можно разделить на два этапа. Вначале вирус существует в виде внеклеточной структуры - вирион, в котором генетическая информация защищена высокоорганизованной белковой оболочкой (капсид), различимой при электронной микроскопии. Задачей вириона является передача и распространение функционально интактной генетической информации в клетках хозяина. Во второй фазе вирусного цикла, которая варьирует по

протяженности от нескольких часов при острой инфекции до нескольких лет при латентных инфекциях, генетическая информация сохраняется внутри клеток.

В зависимости от размера, формы, структуры вириона и типа нуклеиновой кислоты, вирусы, поражающие животных, разделяют на несколько больших групп. Вирусам одной группы свойственны определенные размеры и формы вирионов, которые могут быть определены при электронной микроскопии, а также антигенная перекрестная активность и гомология. Несмотря на то, что вирусы подразделяются в зависимости от морфологии их вирионов и состава нуклеиновых кислот, группы вирусов составлены с учетом их функциональных, генетических, биохимических и иммунологических особенностей. Внутри групп вирусы разделены по показателям их перекрестной активности, составу нуклеиновых кислот, а также по типу клеток хозяина, которые они поражают.

В некоторых группах вирусов, таких как герпесвирусы или ретровирусы, капсиды находятся внутри чувствительной к высушиванию вирусной мантии, состоящей из липидов, белков и углеводов. Другие типы вирусов, в том числе папилломавирусы, не обладают защитной оболочкой, поэтому их капсид называют «голым». Благодаря тому, что вирусные капсиды обычно устойчивы к высушиванию, вирусы, которые не обладают дополнительной мантией, сохраняют свою жизнеспособность длительное время.

Цикл репликации вирусов, детально изученный в культуре ткани, проходит несколько более или менее последовательных этапов: прикрепление (адсорбция), пенетрация, высвобождение вирусного генома, биосинтез, сборка и выход вируса. Адсорбция вирионов к клеткам включает специфическое взаимодействие вирусного капсида или оболочки тех вирусов, у которых она есть, и рецепторов на поверхности клеток. Например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) проникает в клетку за счет взаимодействия протеинов вирусной оболочки с двумя классами рецепторов: клеточными CD4-рецепторами и рецепторами к хемокину. Клетки, не имеющие на своей поверхности подходящего рецептора для определенного вируса, не могут быть им инфицированы. Так, большинство людей предрасположено к ВИЧ-инфекции, и только в редких случаях у людей, не имеющих рецепторов к хемокину, синдром приобретенного иммунодефицита не развивается.

После пенетрации вируса в клетку клеточные белки разрушают оболочку вируса и капсид. Во время биосинтеза вирусный геном, встраиваясь в геном клетки, заставляет ее продуцировать белки вируса. Невирусные белки (белки, структурно не входящие в состав зрелого вириона) могут

направлять клеточный синтез в сторону построения белков, необходимых вирусу, а не клетке. Многие канцерогенные вирусы, в т.ч. папилломавирус, кодируют образование невирусных белков, которые увеличивают скорость деления клеток, что, в свою очередь, ведет к неконтролируемому росту клеток.

Каждый вирус занимает в ядре клетки определенный участок для репликации. Поксовирусы, являющиеся единственными вирусами, реплицирующимися в цитоплазме, синтезируют свои вирионы на организованных цитоплазматических структурах, получивших название «вирусные фабрики». В типичном случае из каждой инфицированной клетки высвобождаются сотни и тысячи новых вирионов, заражающих в свою очередь ранее интактные клетки. Один цикл репликации, в зависимости от типа вируса и клетки, может занимать от 3 до 36 часов. Нарушения на любом этапе цикла препятствует развитию новых вирионов. Выход большинства типов вирусов, включая покс-, герпес- и папилломавирусы, происходит после гибели клеток. У «одетых» вирусов, частицы вирионов которых собираются на поверхности клетки (ретровирусы и парамиксовирусы), выход вирионов происходит без разрушения клетки, но часто с токсическим эффектом на пораженные клетки. Каждый вирус способен реплицироваться в ограниченном количестве типов клеток. Вирус папилломы человека может, к примеру, инфицировать только определенные эпидермальные клетки. Другие вирусы способны поражать большее количество типов клеток. Вирус герпеса способен к репликации в различных типах клеток человека.

Однако даже в подходящей культуре ткани вирус проявляет свои инфекционные качества только в отношении клеток, находящихся на определенной стадии дифференцировки. На примере вируса контагиозного моллюска показано, что данный тип вируса, чаще всего обнаруживаемый в верхних слоях эпидермиса, не способен к репликации в клетках дермы и базального слоя. Синтез вирусных частиц начинается лишь в клетках, достигающих супрабазальных слоев, подтверждая тем самым, что репликация данного вируса происходит только в определенных дифференцированных клетках эпидермиса.

Изменения клеток при вирусной инвазии. В большинстве случаев инфицированная вирусом клетка, проходя определенные стадии цитопатических изменений, погибает, инфекция при этом обозначается как литическая или цитоцидальная. Некоторые «защищенные вирусы» могут реплицироваться, не нанося клетке-хозяину необратимого вреда. Для нецитотидальных инфекций характерны два основных феномена: неопластическая трансформация и вирусная латенция. Канцерогенные вирусы, поражая клетки, нарушают нормальный контроль клеточной

пролиферации. Чаще всего канцерогенные вирусы не синтезируют новые вирионы в опухолевых клетках, несмотря на то, что такая клеточная трансформация требует постоянной экспрессии определенного участка вирусного генома.

Способность вирусов к латентному состоянию является важным механизмом защиты вирусов от иммунной системы человека, при этом инфицированные клетки синтезируют небольшое количество вирионов или вообще не синтезируют вирусные частицы, сохраняя тем самым вирусный геном в полной безопасности.

Патогенез вирусных инфекций кожи. Существует три основных пути развития вирусной инфекции. Наиболее типичной является острая инфекция, заканчивающаяся элиминацией вируса за счет иммунных механизмов, как, например, при вирусной экзантеме, кори. В другом случае острая инфекция сменяется персистенцией вируса с возможной последующей реактивацией, например, в случае простого герпеса, опоясывающего лишая и папилломавирусной инфекции. В третьем случае речь идет о хронической инфекции (ВИЧ). Подострое и хроническое течение может наблюдаться также при папилломавирусной инфекции и контагиозном моллюске даже у иммунокомпетентных лиц.

Передача вируса осуществляется различными путями. При бородавках, простом герпесе, ветряной оспе, опоясывающем лишае, контагиозном моллюске, ветрянке элементы на коже являются главным источником передачи вируса здоровым людям. В других случаях источниками являются кровь, выделения из глотки, влагалища, переносчиками могут быть и животные. Кожа поражается при прямом контакте, при систематизации процесса, а также вследствие местного распространения вирусов из очага инфекции. Кожные высыпания могут возникать как в результате непосредственного размножения вируса в коже, либо как реакция на вирусную инвазию.

Вирусы бородавок, контагиозного моллюска, коревой оспы, узелков доильщиц, первичного простого герпеса поражают кожу за счет непосредственной инокуляции и размножения в эпидермисе, что проявляется в виде появления высыпаний за счет цитопатического действия. Свой вклад в развитие высыпаний вносит и иммунная система, потенцирующая воспалительные реакции. За счет того, что высыпания локализуются в месте проникновения вируса, инкубационный период обычно короткий, однако может удлиняться за счет медленного размножения и распространения вирусов, как, например, при бородавках. При системных инфекциях, при которых вирус заносится в кожу вследствие вiremии, дерма поражается раньше, чем эпидермис.

В настоящее время известны механизмы развития вирусных экзантем. При ветряной и натуральной оспе поражение клеток кожи является следствием прямого влияния цитотоксической инфекции. В противоположность этому данные, полученные у пациентов с недостаточностью клеточного иммунитета, подтверждают тот факт, что кожные высыпания при краснухе и кори возникают отчасти вследствие развития клеточного иммунного ответа на вирусную инвазию. Механизмы возникновения экзантемы при энтеровирусной инфекции остаются до конца неизученными. При некоторых инфекциях доказано размножение вируса в клетках кожи.

Рецидивы простого и опоясывающего герпеса развиваются вследствие активации латентных вирусов в сенсорных нервных ганглиях и распространения вирусов в кожу, при этом количество вирусов в кожных элементах значительно меньше, чем при первичном заражении, предположительно из-за влияния иммунной системы.

Иммунный ответ. Тяжесть заболевания, обусловленная вирулентностью и особенностями ворот инфекции, во многом также зависит от особенностей организма и иммунной системы человека. Важными являются как иммунные так и неиммунные механизмы защиты, также как и врожденный и приобретенный иммунитет. Вирусы в свою очередь оказывают прямое и опосредованное влияние на иммунную систему, в особенности те, которые поражают клетки лимфоидной ткани, как, например, вирус Эпштейна-Барр и ВИЧ.

Продукция антител является основной защитой организма от вируса. Профилактическое введение типоспецифических антител может предотвратить или ослабить некоторые вирусные инфекции даже у лиц с ослабленным клеточным иммунитетом. Существует несколько механизмов ингибирования распространения вирусов под действием антител. Они включают в себя нейтрализацию вируса вследствие нарушения процесса прикрепления вируса к клетке-мишени (может повышаться под действием комплемента), стимуляцию активности фагоцитов, а также комплемент-опосредованный иммунный лизис пораженных клеток. Иммунный ответ не имеет ведущего значения в элиминации вируса, так как было показано, что вирусные инфекции не проходят под действием лишь гуморального ответа.

Специфичный клеточный иммунитет, возникающий во время вирусной инфекции, влияет на течение большинства вирусных заболеваний. Он контролирует распространение вируса в организме и его элиминацию. Пациенты с недостаточностью клеточного звена иммунитета часто страдают тяжелыми, резистентными формами первичных и рецидивирующих вирусных инфекций. Такие пациенты входят в группу риска по развитию

тяжелых, а также вялотекущих форм герпес- и цитомегаловирусных инфекций, персистирующих бородавок и других кожных вирусных инфекций. Воспалительные клетки оказывают противовирусный эффект за счет выработки интерферонов, имеющих сходство с цитокинами. Клетки, взаимодействующие с интерфероном, становятся резистентными к вирусам. Теоретически все вирусы способны индуцировать синтез интерферонов, однако, степень индукции и чувствительности к интерферону у каждого вируса различная. Кроме этого, важную роль в процессе развития вирусной инфекции играют генетические факторы.

Клинические проявления. Вирусы могут вызывать различные поражения кожи и слизистых оболочек, от единичных папул до развития генерализованных пустулезных элементов и больших грибовидных опухолей. Существует целый ряд вирусных экзантем, диагностируемых на основе клинической картины и сезонной распространенности, для которых вирусный агент, однако до сих пор не был выявлен. К таким болезням относят ассиметричную экзантему детей и розовый лишай. Некоторые авторы связывают развитие розового лишая с вирусом герпеса 7 типа. Зачастую даже при единственном эпизоде вирусной инфекции наблюдается полиморфизм кожных высыпаний. При инфекциях герпес- или коксаки-вирусами первичными элементами являются эритема или папулы, которые переходят в везикулы, а затем появляются пустулы, эрозии и корочки. При некоторых инфекциях наблюдаются патогномоничные элементы (например, веррукозные папулы при папилломавирусных инфекциях), и диагноз можно поставить без дополнительного обследования. При других инфекциях симптомы неспецифичны (например, многоформная экссудативная эритема или уртикарные элементы), либо встречаются при различных заболеваниях, в т.ч. невирусной этиологии. Некоторые кожные элементы, например, пузырьки, встречаются чаще при герпес-, коксаки-вирусных инфекциях. В таких случаях для уточнения диагноза необходимо проведение дополнительных исследований. Важную роль в дифференциальной диагностике вирусных инфекций играет правильная оценка общих симптомов, в частности при инфекциях, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и цитомегаловирусами, которые не реплицируются в эпидермисе.

Диагностика вирусных инфекций. В лабораторной диагностике вирусных инфекций в настоящее время используется пять основных методик: микроскопия, определение вирусных нуклеиновых кислот, выделение вирусных антигенов, культуральный и серологический методы. Как и в диагностике других заболеваний, лабораторные результаты должны оцениваться в соответствии с клиническими данными. Необходимо всегда иметь в виду возможность случайного выявления вирусов, не связанных с

возникновением заболевания. Для многих типов вирусных инфекций разработаны эффективные специфические чувствительные методы диагностики, большинство из которых связано с определением нуклеиновых кислот и антигенов вирусов.

Культуральный метод является традиционно «золотым стандартом» диагностики вирусных инфекций. Выделение вируса целесообразно при предполагаемом быстром размножении вируса, когда положительный результат можно получить достаточно быстро. При необходимости тест дополняется определением нуклеиновой кислоты и антигенов вируса. В то время как культуральный метод определения вируса простого герпеса является очень чувствительным и диагностические изменения в клетках наблюдаются уже в течение 1-2 дней после заражения, при инфекции вирусом опоясывающего герпеса культуральная диагностика затруднена и часто дает ложноотрицательные результаты.

Для правильного выделения вируса образцы материала необходимо собирать как можно раньше. Например, при инфекциях, проявляющихся пузырьками, жидкость из недавно возникшего пузырька является наилучшей средой для выделения вируса. При невезикулярных экзантемах материал с кожи может быть менее информативен.

В теории любой вирус можно идентифицировать по составу его нуклеиновых кислот в том случае, когда данных о его геноме достаточно для разработки специфичных проб и праймеров. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) является чрезвычайно чувствительным и специфичным и позволяет определять даже самое небольшое количество вирусных нуклеиновых кислот в материале (до одной инфицированной клетки на 10000 клеток).

В настоящее время широко используются методики быстрого определения вирусных антигенов. Для дифференциальной диагностики инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса 1, 2 типов и опоясывающего герпеса, используется метод флуоресцентного определения антигенов. Для определения вирусных антигенов с помощью вирус-специфических антител используются радиоиммунный анализ, иммуносорбентный и иммунопероксидазные методы, а также иммуноэлектронная микроскопия.

Серологические исследования, определяющие антитела к вирусу, могут использоваться в эпидемиологических целях, а также для определения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита, инфекционного мононуклеоза и т.д. Наиболее точным серологическим методом диагностики острых вирусных инфекций является метод динамического сравнения титров антител класса IgG в сыворотках крови больного в острую стадию

заболевания и в стадию выздоровления, что, однако, ограничивает применение данной методики вследствие ретроспективной постановки диагноза. На острую стадию вирусной инфекции может указывать также положительный титр антител класса IgM. Четырехкратное увеличение титра антител в сыворотках больного в начале заболевания и в период выздоровления указывает на инфекцию.

Лечение и профилактика. Большинство противовирусных препаратов обладают вириостатическим действием. В настоящее время к клиническому использованию разрешено более 40 противовирусных лекарственных средств, некоторые из которых чрезвычайно важны в лечении кожных вирусных инфекций. Среди них выделяют ингибиторы вирусных белков, химиотерапевтические и иммуномодулирующие местные и системные препараты.

Однако, несмотря на существующие возможные терапевтические подходы, профилактика вирусных инфекций, в том числе герпесвирусных инфекций, ВИЧ и гриппа, остается чрезвычайно важным и эффективным мероприятием. Для профилактики многих вирусных инфекций разработаны вакцины. В нашей стране зарегистрированы две вакцины для профилактики генитальных папилломавирусных инфекций у женщин, способных приводить к развитию рака шейки матки (16,18 типы вируса папилломы человека), а также генитальных бородавок вследствие инфицирования вирусами папилломы человека 6 и 11 типов. Внедрена в клиническую практику вакцина против вируса ветряной оспы. В 2006 г. администрация США по контролю над лекарственными средствами одобрила новую противовирусную вакцину для профилактики опоясывающего герпеса у больных старше 60 лет. Разрабатываются также вакцины против цитомегаловирусных инфекций, герпесвирусов, ВИЧ и т.д. Современные рекомбинантные технологии позволяют создавать эффективные вакцины, содержащие лишь вирусный белок (например, вакцины против гепатита Б и вируса папилломы человека). Традиционные вакцины содержат кроме аттенуированного патогена целый инактивированный вирус. Кроме вакцинации в определенных случаях используется пассивное назначение типоспецифических антител в первые дни после контакта с вирусом, как, например, при контакте с вирусом ветряной оспы у детей со сниженным иммунитетом. Однако главными методами профилактики вирусных инфекций остаются безопасные сексуальные отношения, использование одноразовых игл, контроль над насекомыми (комарами), соблюдение гигиены, в первую очередь мытье рук.

ГЕРПЕСВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА

вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ 1),
вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ 2),
вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая (ВВО, ВГЧ 3),
вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, ВГЧ 4),
цитомегаловирус человека (ЦМВЧ, ВГЧ 5),
герпесвирусы человека типа 6 (ВГЧ 6) и типа 7 (ВГЧ 7) - экзантема у новорожденных, розовый лишай (?), синдром хронической усталости,
герпесвирусы типа 8 (ВГЧ 8) (вызывают саркому Капоши).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВПГ-ИНФЕКЦИИ

Герпес простой, пузырьковый лишай кожных покровов и слизистых оболочек (B00.1 Герпетический везикулярный дерматит по МКБ 10) - наиболее часто встречающееся в популяции заболевание. Выделяют первичный, начальный, рецидивирующий и асимптомный ПГ.

Первые проявления заболевания могут возникнуть в любом возрасте, однако так называемый первичный герпес чаще наблюдается у детей и лиц молодого возраста через 2-4 недели после контакта с вирусом и характеризуется выраженной симптоматикой. Клинические проявления рецидива, как правило, менее выражены.

Развитие **первичного герпеса** на фоне отсутствия специфических к вирусу антител обуславливает его выраженную интенсивность и наличие ряда патогномичных симптомов.

Наиболее характерными являются острое начало вирусного процесса и большое количество высыпаний, занимающих обширную площадь. Картина кожно-слизистых поражений всех первичных форм сопровождается выраженными общими явлениями – лихорадкой с температурой тела, достигающей 39-40⁰С, увеличением и болезненностью регионарных лимфоузлов.

Главную угрозу для жизни пациента представляет возможность диссеминации возбудителя при развитии первичной инфекции с поражением различных внутренних органов (ЦНС, печень, селезенка, бронхи и легкие).

Наиболее часто первичная инфекция проявляется в виде герпетического гингивостоматита у детей.

Проявления **острого герпетического (острого афтозного) стоматита и гингивостоматита** (B00.2 по МКБ 10) типичны для поражения слизистых оболочек. Заболевание, как правило, чаще всего является клинической манифестацией первичного инфицирования ВПГ, встречается чаще у детей, но нередко наблюдается и у взрослых. Герпетический гингивостоматит

может развиваться в период прорезывания зубов у детей или после хирургических манипуляций в полости рта и удаления зубов у взрослых. Заболевание протекает по типу острого инфекционного процесса с повышением температуры тела и выраженными нарушениями общего состояния. В течении заболевания выделяют 4 периода: продромальный, катаральный, период высыпаний и период регресса. По тяжести процесса различают легкую, средней тяжести и тяжелую формы.



Рисунок 1. Герпетический гингивостоматит



Рисунок 2. Герпес на губах

Везикулы, формирующиеся на слизистой ротоглотки, очень быстро вскрываются. Образуются болезненные эрозии, покрываемые затем слегка белесоватым налетом. Одновременно с началом высыпаний десна становятся отечными, резко гиперемированными, иногда цианотичного оттенка и резко болезненными, что затрудняет прием пищи и даже питье. Появляется повышенное слюноотделение. Постепенно островоспалительные явления стихают, и эрозии начинают эпителизоваться от периферии к центру (рисунок 1).

В случае вовлечения в процесс губ на фоне разлитой эритемы образуются многочисленные сгруппированные пузырьки, некоторые из них могут иметь пупкообразное вдавление в центре. Они существуют 1-3 дня, за это время содержимое некоторых пузырьков может приобретать гнойный характер. В основном после вскрытия везикул возникают корки. Однако на месте высыпаний с пустулизацией развиваются неглубокие язвочки, на месте которых после отторжения корочек остаются нежные атрофические рубчики (рисунок 2). Первичный лабиальный герпес может развиваться и изолированно, что чаще наблюдается у взрослых. У части людей на фоне специфического или системного иммунодефицита заболевание принимает

рецидивирующий, а изредка хронический характер. На фоне иммунодефицита герпесвирусная инфекция чаще всего проявляется перманентным присутствием трудно поддающихся лечению эрозивно-язвенных очагов поражения.

Длительность первичного гингивостоматита и лабиального герпеса обычно не превышает 10-14 дней.

Первичный герпес новорожденных возникает при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Это системный вирусный процесс, нередко заканчивающийся летально. Изменения на коже крайне выражены. Процесс начинается с появления отека и гиперемии инфицированных областей, затем возникают сгруппированные пузырьки с гнойным содержимым, трансформирующиеся в эрозии или язвы, покрытые корками (рисунок 3). Тяжесть процесса зависит от поражения других органов и систем.



Рисунок 3. Герпес новорожденных

Первичный клинический эпизод у серопозитивного лица возникает на фоне имеющихся у пациента специфических противогерпетических IgG (серопозитивность), когда инфицирование ВПГ прошло незамеченным. Клинические проявления в этом случае значительно менее выражены и напоминают таковые при рецидивирующем герпесе.

Рецидивирующий простой герпес встречается значительно чаще первичного. Его клинические проявления носят разнообразный характер. Рецидивы простого герпеса возникают с разной частотой - от 1-2 раз в год до нескольких в месяц. Провоцирующими факторами рецидивов часто служат другие инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, холодные или, для некоторых людей, определенные сезоны года, переохлаждение, УФ-облучение, психические или физические стрессы, острые дисфункции или циклические (менструации) изменения гормонального статуса.

Периодичность обострений является одним из составляющих клиники ПГ. Если учитывать только количество повторных эпизодов инфекции в год, можно выделить редко (1-2 раза), умеренно (3-4 раза) и часто рецидивирующий (6 раз и более) динамические типы.

Если же за шкалу градаций принять колебания между периодичностью ремиссий и обострений, то можно выделить аритмичный, монотонный, нарастающий и стихающий характер манифестаций инфекции. Для аритмичного свойственно колебание ремиссий в широких пределах (от нескольких недель до нескольких месяцев). Монотонный тип отличается регулярностью развития рецидивов. При стихающем течении ПГ наблюдаются увеличение со временем продолжительности ремиссий и уменьшение интенсивности клинических проявлений. Постепенное же увеличение частоты обострений свидетельствует о нарастающем характере проявлений заболевания.

Герпетический процесс проходит **4 последовательные стадии**: 1) эритематозную, 2) везикулезную, 3) корковую/эрозивную, 4) клинического выздоровления. Общая продолжительность составляет в среднем 7-14 дней.

Типичная клиническая картина заболевания характеризуется появлением отечной эритемы различной степени интенсивности. На фоне этой эритемы быстро появляются сгруппированные пузырьки (везикулы) диаметром от 1 до 3-4 мм с напряженной покрывкой и серозным прозрачным содержимым. Количество таких везикул значительно варьирует - от единичных элементов до нескольких десятков. Изредка сливаясь, они образуют плоские, напряженные, многокамерные пузыри. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуются эрозии с мелкофестончатymi очертаниями. Через 3-5 дней на месте спавшихся пузырьков и эрозий образуются медово-желтые рыхлые корочки, после отпадения которых происходит эпителизация. При обычном течении герпеса процесс продолжается 1,5-2 недели, однако изредка удлиняется до месяца (рисунок 4).



Рисунок 4. Простой герпес

Особенности местной клинической симптоматики в определенной степени зависят от локализации герпетических высыпаний. Так, при герпесе рук высыпания обычно представлены плотными, единичными, болезненными пузырьками на ладонной поверхности или боковых дистальных поверхностях пальцев и вокруг ногтей. Такая локализация высыпаний нередко встречается у медицинских работников, обслуживающих больных герпесом (рисунок 5).



Рисунок 5. Герпес на кистях

При герпетической инфекции может поражаться любой участок кожи и слизистых оболочек. Типичной локализацией простого герпеса является кожа лица: окружность рта, особенно углы, красная кайма губ (*herpes labialis*), крылья носа (*herpes nasalis*); несколько реже поражаются кожа щек, ушных раковин, лба, век. Нередко наблюдаются высыпания элементов герпеса на коже гениталий, ягодиц, бедер, поясницы, пальцев рук; возможна и другая локализация.

Одним из составляющих симптомокомплекса герпетического поражения кожи и слизистых оболочек является вовлечение в процесс регионарной лимфатической системы. Уже с первых дней болезни отмечается увеличение размеров лимфатических узлов, они становятся тестовато-упругой консистенции и весьма болезненны, регрессирует через 10-25 дней после исчезновения сыпи.

Высыпания пузырьков при простом герпесе могут появиться на слизистых оболочках рта, глотки, верхнем небе, на деснах, миндалинах, конъюнктиве, половых органах. Характерным элементом поражения слизистой оболочки полости рта является афта, возникающая на фоне катарального воспаления слизистой.

Среди клинических форм поражения кожи и слизистых оболочек ВПГ выделяют следующие, в том числе и нетипичные: диссеминированную,

мигрирующую, геморрагическую, некротическую, зостериформную, эрозивно-язвенную, отечную, abortивную.

Особенность **диссеминированной формы герпеса (B00.7)** - появление двух и более типичных очагов герпетических элементов на отдаленных друг от друга участках кожи. При этом отмечается синхронность клинических проявлений.

Для **мигрирующей разновидности герпеса** характерно изменение локализации высыпаний при каждом новом рецидиве заболевания.

Термин «**геморрагическая форма**» употребляют в случае, если вместо серозного появляется кровянистое содержимое пузырьков. Геморрагическая форма часто сочетается с последующим развитием некроза и изъязвлений, формированием рупиоидных слоистых корок и с последующим рубцеванием тканей.

Зостериформная разновидность простого (пузырькового) лишая характеризуется расположением высыпаний в зоне проекции того или иного нерва. Типичная локализация - конечности, туловище, лицо. Для клинической картины этой формы герпеса характерны выраженные симптомы невралгии и общей интоксикации (повышение температуры тела, головная и мышечные боли).

Abortивное течение простого герпеса отличается неполной эволюцией высыпаний или их атипичностью. Воспалительный процесс может ограничиться развитием эритемы и отека, без формирования типичных пузырьков. К abortивному течению простого герпеса относят также случаи появления типичных субъективных ощущений в виде боли, жжения, дискомфорта в местах обычной для больного локализации герпеса без развития элементов сыпи.

Отечная форма простого герпеса чаще развивается на участках тела, богатых рыхлой клетчаткой: на веках, губах, мошонке. При распространении отека вглубь и по периферии может развиться слоновость (элефантиаз). При локализации герпетических высыпаний на коже с уплотненным роговым слоем вместо пузырьков могут формироваться мелкие плоские папулезные элементы на слегка отечном фоне.

Герпетиформная экзема Капоши (или вариолиформный пустулез Юлиусберга-Капоши) (B00.0 Герпетическая экзема по МКБ 10) является одной из наиболее тяжелых форм простого герпеса. Заболевание развивается у детей, страдающих простой детской экземой или атопическим дерматитом, через 1-2 недели после контакта с больным герпесом. Проявляется наличием сгруппированных диссеминированных, эритематозно-пустулезных, буллезных, папуло-везикулезных или везикуло-пустулезных элементов с западением в центре (рисунок 6). На слизистых оболочках обычно

образуются многочисленные афты. Болезнь протекает очень тяжело, сопровождается высокой лихорадкой, выраженными явлениями интоксикации. У отдельных больных отмечаются менингеальные явления, желудочно-кишечные расстройства, пневмонии, абсцессы на коже. При этой форме герпесвирусной инфекции возможен летальный исход.



Рисунок 6. Герпетиформная экзема Капоши

Генитальный герпес (A60 по МКБ 10).

Герпесвирусная инфекция, локализованная на наружных и внутренних половых органах - генитальный герпес - является одной из наиболее социально-значимых проблем в клинической вирусологии. Генитальный герпес обычно вызывается ВПГ-2. Установлено, что 20-50% взрослых, обращающихся в венерологические клиники, имеют антитела к ВПГ-2, хотя при этом многие из них ни разу не переносили клинически выраженные эпизоды заболевания. Однако, как отмечено в специальных исследованиях, в последние годы увеличилась частота случаев ГГ, вызываемого ВПГ-1, что во многом отражает возросшую популярность орального секса в различных группах населения.

Первый клинический эпизод первичного ГГ является истинным проявлением первичной герпетической инфекции: пациент ранее никогда не отмечал у себя симптомов ГГ, а в его крови отсутствуют антитела к ВПГ. Этот тип заболевания характеризуется наиболее выраженными клиническими проявлениями.

Заболевание развивается после интимного контакта с инфицированным лицом. Инкубационный период, длящийся в среднем 1 неделю, заканчивается появлением сгруппированных болезненных пузырьков, как правило, расположенных в области наружных и внутренних половых органов. Новые высыпания могут появляться до 10-го дня от начала заболевания. Пузырьки превращаются в пустулы, которые вскрываются с образованием язв. Вокруг язв остаются сероватые корочки, покрывающие стенки пузырьков. Эти явления сопровождаются острыми продолжительными местными симптомами. У некоторых больных отмечаются лихорадочное состояние, головная боль, общее недомогание.



Рисунок 7. Генитальный герпес у мужчины и женщины

Вирусные частицы выделяются из инфицированных тканей 10-12 дней. В типичных случаях весь процесс эволюции герпетической сыпи занимает от 15 до 20 дней, после чего наступает эпителизация.

Общие симптомы интоксикации при первичном ГГ (головная боль, повышенная температура тела, общее недомогание, миалгии) чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин.

У женщин чаще всего поражаются вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы, но могут возникать и экстрагенитальные поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, причем у 70-90% женщин диагностируется цервицит. Внешний вид шейки матки обычно не изменен, хотя иногда ее поверхность может быть гиперемированной, рыхлой, с эрозиями и гнойным экссудатом. Типичные поражения у мужчин располагаются на головке полового члена, венечной борозде, в уретре, на теле полового члена или в перианальной области. Реже высыпания появляются на мошонке, в промежности, на бедрах или ягодицах (рисунок 7).

Патологические проявления при первичном ГГ могут отличаться от классической картины и быть атипичными, что объясняется индивидуальными различиями иммунитета у разных больных, влиянием экзогенных факторов или наличием других болезней гениталий. Герпетические поражения экстрагенитальных зон, как результат самозаражения, чаще всего наблюдаются у женщин, преимущественно на пальцах рук. Следует иметь в виду, что объем и разнообразие проявлений интоксикации, клиническая картина и местные изменения гениталий зависят от иммуносупрессивной терапии и в целом от степени иммунной компрометированности больного.

У большинства женщин и мужчин при первичном ГГ возникают дизурические расстройства. Часто наблюдаются выделения из влагалища и уретры, паховый лимфаденит (аденопатия).

Неврологические осложнения первичного ГГ отмечаются у 13-35% больных. Причем жалобы на ригидность затылочных мышц, светобоязнь, головную боль возникают обычно на 3-12-й день от появления герпетической сыпи.

Продолжительность первого эпизода без лечения может составлять 2-3 недели, в то время как обычная продолжительность рецидивов - обычно меньше (5-7 дней). При этом часто наблюдается один очаг поражения или мелкая сыпь на наружных половых органах. Первичный эпизод первичного ГГ у женщин, как правило, протекает более остро и длительно по сравнению с мужчинами.

Клинические проявления первичной инфекции, вызванной двумя типами герпесвирусов, фактически идентичны, а острота заболевания определяется в основном предыдущим воздействием ВПГ, обычно ВПГ-1, вызывающего либо клинически выраженную герпетическую лихорадку, либо бессимптомную оральную инфекцию. У лиц, ранее не инфицированных, первичные проявления ГГ обычно более острые и длительные, чем у лиц с уже имеющимися антителами к ВПГ. Но как только вирусы переходят в латентное состояние, антитела перестают оказывать свое влияние на реактивацию вируса или развитие рецидивов.

К первому клиническому эпизоду при существующей герпетической инфекции относят случаи заболевания, когда первые симптомы проявляются на фоне серопозитивности к ВПГ-инфекции. Симптоматика при этом, как правило, менее интенсивна, чем при первичном ГГ, но более выражена, чем при рецидивирующей форме болезни.

Провести дифференциальную диагностику между названными тремя типами ГГ по клиническим симптомам невозможно. При необходимости уточнения типа ГГ требуется лабораторная диагностика.

Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ). Реактивация герпесвирусов происходит обычно в первые несколько месяцев после первичного эпизода заболевания. При инфекции, вызванной ВПГ-2, рецидивы наблюдаются, по-видимому, в более ранние сроки и чаще, чем в случаях, вызванных инфекцией ВПГ-1. Причины такого различия не вполне ясны, причем интересен тот факт, что оральные инфекции, вызванные ВПГ-2, рецидивируют гораздо реже, чем вызванные ВПГ-1. Проявления РГГ могут быть различными: от бессимптомного выделения вируса или легких симптомов до очень болезненных сливных изъязвлений с четкими границами. У некоторых больных рецидивы ГГ возникают под воздействием провоцирующих факторов, в особенности таких, как стрессы, переутомление, гормональный цикл.

В большинстве случаев формирования РГГ по сравнению с эпизодом первичного ГГ клинические симптомы рецидивов менее тяжелые и продолжительность их меньше. Важно иметь в виду, что при РГГ выделение вируса продолжается не менее 4 дней. Существует обоснованное предположение, что легкий вариант течения РГГ (с редкими и нетяжелыми рецидивами) развивается у больных с достаточно сильным противогерпетическим иммунитетом. У больных с неполноценным специфическим противогерпетическим иммунитетом или системным иммунодефицитом проявления РГГ могут быть атипичными, нередко - затянутыми во времени.

Весьма своеобразна **клиническая картина ГГ при локализации поражений в уретре.** После инкубационного периода в 1 - 2 дня (иногда до 5 дней) из уретры появляются скудные слизистые выделения, чаще в виде «утренней капли», сопровождающиеся легким местным покалыванием или жжением. Через 1-2 недели признаки уретрита исчезают, но у большинства больных возникают рецидивы с интервалом от нескольких недель до нескольких лет. Нередко к герпетическому уретриту присоединяется вторичная бактериальная инфекция, в таких случаях отделяемое становится гнойным, более обильным, а продолжительность заболевания затягивается до 3 недель и более.

При герпетическом уретрите высыпания локализуются, как правило, в ладьевидной ямке и не выходят за пределы висячей части уретры. При уретроскопии они выглядят как множественные мелкие эрозии, иногда сливающиеся в более крупный очаг с полициклическими краями. Реже наблюдаются группы мелких пузырьков на фоне очаговой гиперемии. Иногда герпетические пузырьки одновременно высыпают вокруг наружного отверстия уретры или на половом члене.

Частота рецидивов у мужчин и женщин с РГГ одинакова, однако их проявления различны. У мужчин рецидивы, по-видимому, длятся дольше и характеризуются наличием, как правило, большего числа очагов поражения, чем те же показатели у женщин, в то время как у женщин клиническая симптоматика, очевидно, более острая, чем у мужчин. Мужчины гораздо чаще, чем женщины, осознают, что рецидивы ГГ спровоцированы сексуальной активностью.

Диагноз «Атипичный ГГ» правомочен для тех нередко встречающихся случаев (~ 20% от всех случаев РГГ), когда специфические проявления ВПГ-инфекции гениталий скрыты симптоматикой сопутствующих местных инфекционных заболеваний (чаще всего - кандидозом). В этих ситуациях предпочтительно сначала вылечить больного от сопутствующего заболевания, и только потом проводить лабораторное уточнение первоначальной этиологии острого или рецидивирующего процесса.

Бессимптомный ГГ (~ 60 % от всех случаев РГГ) характеризуется реактивацией ВПГ без развития симптомов заболевания. Несмотря на то, что количество вирусных частиц при этом типе заболевания значительно меньше, чем при клинически выраженных типах, эта форма болезни имеет особо важное эпидемиологическое значение в связи с тем, что именно больные с бессимптомным ГГ чаще всего являются источником инфицирования для своих половых партнеров и детей (беременные женщины с бессимптомным ГГ). Лабораторное обследование современными методами - обязательное требование при бессимптомном РГГ. Следует отметить, что бессимптомное выделение вируса не является постоянным процессом. Согласно проведенным исследованиям, вирус выделяется бессимптомно 2% дней в году при ВПГ-2 и 0,7% дней в году при ВПГ-1. Поэтому однократное лабораторное обследование далеко не всегда дает возможность определить клиническую форму заболевания.

Другие герпесвирусные поражения половых органов.

У значительного числа больных диагностируют хронические воспалительные заболевания органов малого таза: уретроциститы, проктиты, вульвовагиниты, псевдоэрозии шейки матки, лейкоплакии, грануляционный кольпит, эндометриоз, хронический сальпингоофорит. Доказано, что у больных с вирусным поражением шейки матки значительно выше риск развития рака шейки матки.

Развитие острого вирусного заболевания и его переход в хроническую форму сопровождаются выраженной иммуносупрессией.

Герпесвирусы довольно часто выделяют из биологических жидкостей и тканей предстательной железы, семенных пузырьков и яичек больных ГГ,

хотя клинически поражения этих органов протекают малосимптомно. Яркие клинические симптомы наблюдаются редко, чаще отмечаются умеренная лихорадка, незначительное увеличение размеров паховых лимфатических узлов, поверхностные стриктуры уретры. Определенное место в симптомокомплексе занимают вторичные неврологические реакции при часто рецидивирующих вариантах этих болезней.

Более редкими, но серьезными проявлениями герпесвирусных инфекций в области гениталий являются локальные невралгии, высыпания типа эксудативной эритемы или буллезно-геморрагические сыпи.

Генитальный герпес и беременность

Репродуктивный статус беременной и иммунологический статус плода отличаются высокой напряженностью механизмов иммуносупрессии и низкой цитотоксичностью, что облегчает возникновение инфекционного процесса, особенно при наличии хронических очагов инфекции у матери.

Внутриутробная герпетическая инфекция – неуправляемая причина перинатальной смертности, заболеваемости и ранней инвалидности. Вирус простого герпеса оказывает деструктивное влияние на ткани и органы плода. Заражение плода может произойти либо трансплацентарно в случае вирусемии у матери, либо при прохождении через инфицированные родовые пути, что встречается значительно чаще. При трансплацентарном инфицировании в сроках до 20 недель в 34% случаев наступает самопроизвольный выкидыш, при заражении в 20-34 недели в 30% случаев наблюдаются преждевременные роды.

Генитальный герпес во время беременности представляет риск для плода и в меньшей степени для матери. Первичный эпизод может привести к самопроизвольному выкидышу, неонатальной инфекции или диссеминации инфекции у матери. Неонатальный герпес чаще связан с первичной герпетической инфекцией у матери во время беременности.

В настоящее время к факторам, влияющим на риск инфицирования плода, относят тип возбудителя, тип инфекции у матери (первичная или рецидивирующая), срок беременности и степень повреждения физических и функциональных барьеров, генетические особенности иммунной системы плода.

Наиболее часто (85%) инфицирование происходит интранатально (при прохождении родового канала), независимо от того, имеются ли в данный момент клинические проявления герпетической инфекции в области шейки матки и вульвы или нет, а также при бессимптомном выделении вируса. Наибольшую значимость в плане инфицирования плода приобретают атипично протекающие формы хронической генитальной герпетической

инфекции. В 70% случаев дети с неонатальным герпесом рождаются от матерей с атипичными или бессимптомными формами инфекции.

Неонатальный герпес проявляется в трех формах: поражением кожи, глаз или рта; энцефалитом; диссеминированной инфекцией. Энцефалит и диссеминированная инфекция наблюдаются в более 50% всех случаев. Следует помнить, что более, чем у 20% новорожденных с неонатальным герпесом не наблюдается кожных высыпаний. Без назначения лечения смертность составляет 65%, менее 10% нелеченых новорожденных с поражением центральной нервной системы развиваются далее нормально. Новорожденные при неблагоприятном течении заболевания погибают в течение первых двух суток от ДВС-синдрома. С назначением современной противовирусной терапии большинство детей с поражением кожи, глаз и рта выживают и имеют нормальный уровень развития к первому году жизни. Среди новорожденных с энцефалитом, получающих специфическое лечение, смертность составляет 4%, и около 30% из них развиваются нормально, при диссеминированной инфекции смертность достигает 30%, нормальное развитие через один год наблюдается у 80% выживших детей.

Опасность инфицирования во многом зависит от следующих факторов:

- ✓ длительности безводного периода (восходящий путь инфицирования при преждевременном разрыве плодных оболочек);
- ✓ применении инструментальных вмешательств в родах, приводящих к травматизации родовых путей матери и кожи новорожденного;
- ✓ уровня материнских антител, перешедших к плоду трансплацентарно, и местных антител, связывающих вирус в генитальном тракте.

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, скелета и т.д. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис.

Восходящий путь инфицирования (из шейки матки) сопровождается развитием многоводия, невынашиванием беременности, задержкой внутриутробного развития. Но поражения плода чаще имеют менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Наиболее опасна для плода первичная инфекция у матери, когда при вирусемии нет антител IgG, которые могут защитить плод от вирусов, а вырабатываемые при острой инфекции IgM не проникают через плаценту. Инфицирование матери в период эмбриогенеза представляет наибольшую опасность для плода, так как вирусы активно размножаются в клетках с высоким метаболизмом. При этом вирусная нуклеиновая кислота может

включиться в состав клеточного генома, передающего генетическую информацию в аппарат, воспроизводящий клеточный белок, что в конечном итоге приводит к гибели зародыша или нарушению процессов органогенеза с возникновением пороков развития. Наиболее тяжелые поражения возникают в первые 2 месяца его развития. Поэтому если первичная герпетическая инфекция возникла в первые 2 месяца беременности, такую беременность рекомендуется прервать при информированном согласии пациентки. В случае пролонгации беременности необходима противовирусная терапия ацикловиром.

Принципы лечения простого герпеса

К сожалению, современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Это объясняется непреодолимостью биологическими и фармакологическими методами длительной персистенции герпес-вирусов в организме человека, а также специфическим иммунодефицитом, сформированным у больных с рецидивирующим генитальным герпесом.

Основными задачами противогерпетической терапии являются:

- уменьшение клинических проявлений инфекции
- предупреждение рецидивов
- предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Целью лечебных мероприятий является:

- а) подавление репродукции ВПГ в период обострения;
- б) формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции;
- в) предотвращение развития или восстановление тех нарушений, которые вызывают активацию ВПГ в организме.

В настоящее время существуют два основных направления в лечении простого герпеса:

- 1) использование противовирусной химиотерапии, основное место в которой отводится ациклическим нуклеозидам;
- 2) комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию специфическую и неспецифическую в сочетании с противовирусной терапией.

Этиопатогенетическая терапия простого герпеса

Теоретически идеальным вариантом химиотерапии является механизм прямой инактивации вирусной ДНК, но из-за неизбежного общего

токсического, цитопатического и канцерогенного эффекта этот способ для клинического использования оказался неприемлемым. Поэтому был разработан менее опасный способ инактивации вирусной ДНК – подавление активности вирусных ферментов, обеспечивающих функционирование ДНК. Так были созданы видарабин, цитарабин, рибавирин, фоскарнет и другие противовирусные цитостатики. Однако эти препараты обладали выраженной токсичностью и вызывали мутации человеческой ДНК. Наиболее безопасным вариантом оказалось создание синтетических аналогов нуклеозидов герпесвирусной ДНК, которые избирательно фосфорилируются не клеткой, а вирусспецифическим ферментом – тимидинкиназой.

В 1977 году был синтезирован ацикловир. Препарат представляет собой «неправильный» элемент ДНК вируса герпеса, который активизируется в клетке вирусной тимидинкиназой. При размножении вирус использует ацикловир в качестве строительного материала для дочерней ДНК. В результате получается «неправильная» новая ДНК, которая теряет способность к дальнейшему размножению.

Ацикловир уже более 40 лет является золотым стандартом противогерпетического лечения. Он безопасен для пациентов, применяется у беременных и детей, не обладает тератогенным и мутагенным эффектом, не влияет на микрофлору кишечника, не вызывает дисбактериоз, безопасен при длительном приеме, сочетается с большинством других лекарств. В 1988 году Гертруде Элайон была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за открытие ацикловира.

Механизмы действия ацикловира в организме инфицированного герпесвирусами человека основаны на трех главных особенностях взаимоотношения ацикловира и ферментов герпесвирусов, обеспечивающих воспроизводство новых вирусных ДНК:

1) Ацикловир высокоспецифичен ферментам именно герпесвирусов и никаких других вирусов – этим обусловлена его высочайшая избирательность противогерпетического действия и его невмешательство в биохимические процессы клеток организма.

2) Тимидинкиназа герпесвирусов в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, поэтому он накапливается практически только в инфицированных клетках. Этим объясняется полное отсутствие у ацикловира цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств.

3) ДНК-полимераза вирусов ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного дезоксигуанозинтрифосфата в концевые участки синтезируемых новых вирусных ДНК.

При простом герпесе ацикловир назначают по следующей схеме: по 200 мг 5 раз в сутки 7-10 дней или по 400 мг 3 раза в сутки 7-10 дней. Для профилактики частых рецидивов используется так называемая супрессивная терапия: 400 мг 2 раза в сутки 6-8 месяцев.

К недостаткам ацикловира относится его низкая биодоступность: в кишечнике всасывается лишь 10-20% принятой дозы. Установлено, что у 5-7% пациентов, страдающих рецидивирующим герпесом, в процессе лечения развивается резистентность к препарату, или ацикловир изначально не оказывает лечебного действия.

В 1987 году был создан новый противогерпетический препарат **валацикловир**, представляющий собой соединение ацикловира с аминокислотой валином. Такое соединение в 5 раз повышает всасывание препарата в кишечнике и делает его стабильным и независимым от приема пищи. Пройдя стенку кишечника, валацикловир превращается в исходные компоненты: ацикловир и валин. Валацикловир является специальной транспортной формой ацикловира и создает концентрации, недостижимые после приема даже самых высоких доз обычного ацикловира.

Валацикловир обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества именно в пораженных вирусом клетках, он подавляет практически 100% вирусов герпеса. Валацикловир впервые дал возможность не просто затормозить размножение вируса, а полностью его прекратить.

Препарат валацикловир относится к последнему поколению противогерпетических средств и обеспечивает самый короткий на сегодня курс лечения. Валацикловир способен даже предотвратить развитие генитального герпеса, если лечение начато вовремя: в 1/3 случаев везикулы и эрозии не развиваются, если лечение начато рано, в первые 6 часов после появления предвестников.

При первом эпизоде генитального герпеса валацикловир назначается по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. При рецидивах – по 500 мг 2 раза в день 3 дня. В продромальном периоде можно рекомендовать «пульс-терапию»: 2 г (4таблетки) 2 раза в сутки 1 день, что позволяет иногда предотвратить развитие клинических проявлений герпеса.

Супрессивная терапия показана пациентам с частыми и тяжелыми рецидивами заболевания, лицам с иммунодефицитом: валацикловир 500 мг 1 раз в сутки ежедневно длительно.

Фамцикловир трансформируется в организме в активное противовирусное соединение – пенцикловир, является аналогом гуанина и по своей клинической эффективности близок к ацикловиру. После перорального приема его биодоступность составляет 77%. Фамцикловир принимают по 250 мг 2 раза в сутки 5-10 дней.

В настоящее время существует два варианта терапии рецидивирующего герпеса с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия.

Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием препаратов при обострении и наличии четко определяемого продромального синдрома, во время которого следует начинать прием препаратов. Применение синтетических нуклеозидов значительно уменьшает болевые ощущения и дискомфорт в зоне поражения, сокращает время заживления герпетических высыпаний на 1-2 дня, а также сокращает период вирусывыделения.

Для больных с частыми и тяжелыми рецидивами показана профилактическая супрессивная терапия. Препараты принимаются ежедневно в непрерывном режиме в течение длительного времени: ацикловир – по 200 мг 4 раза в сутки, или 400 мг 2 раза в сутки, валацикловир – 500 мг 1 раз в сутки, фамцикловир – 250 мг 2 раза в сутки.

Показания для супрессивной терапии (R.Patel, 2006):

- Тяжелое течение с частыми обострениями
- Отсутствие продромы
- Особые обстоятельства
- Во время иммуносупрессивной терапии
- При психосексуальных расстройствах
- Во избежание риска передачи

Однако в ряде случаев даже на фоне длительной превентивной терапии могут возникнуть обострения и эпизоды бессимптомного вирусывыделения. Это объясняется, прежде всего, развитием устойчивости вируса герпеса к ацикловиру.

В настоящее время описаны 3 основных механизма резистентности к ацикловиру. Наиболее известный среди них обусловлен отсутствием индукции вирусом специфической тимидинкиназы. Второй механизм – тимидинкиназа продуцируется, однако этот фермент генетически изменен, и не может фосфорилировать ацикловир. Третий механизм связан с мутацией в гене ДНК-полимеразы, в результате чего снижается чувствительность к тормозящему действию ацикловир-трифосфата. Поэтому в случае резистентности к ацикловиру следует использовать противовирусные препараты, не требующие их активации упомянутыми ферментами.

Ингибиторы вирусной ДНК-полимеразы:

Фоскарнет вводится по 60 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно капельно 10-14 дней, местно 3% мазь. Фоскарнет является фосфоросодержащим препаратом, обладает выраженной токсичностью, что ограничивает его применение.

Видарабин вводится по 7-15 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 7-12 дней, местно 3% глазная мазь.

Средства растительного происхождения: алпизарин, госсипол, флакозид, хелепин, глициризиновая кислота (эпиген)

Специфические ингибиторы с другим механизмом противовирусного действия:

Полирем – 150 мг, по 2 табл. в день 3 дня, местно – 2,5% гель полирема.

Панавир – 5 мл внутривенно 2 инъекции с интервалом в 48 часов.

Гроприносин - в острый период взрослым рекомендовано применять гроприносин по 2 таблетки (1000 мг) 3-4 раза в сутки 5 дней, а в период ремиссии при рецидивирующей инфекции – по 2 таблетки 1 раз в сутки до 6 месяцев, детям – по 50 мг/кг в сутки 10 дней (до исчезновения симптомов).

Иммунотерапия простого герпеса

Нарушение иммунного ответа – важнейшее звено в патогенезе простого герпеса. Как правило, заболевание протекает на фоне подавления иммунных реакций: отмечается снижение количества Т- и В-клеток, изменение их функциональной активности, нарушения в макрофагальном звене иммунитета, в системе интерферона. Однако выявить эти изменения можно только при обследовании пациентов в динамике: во время рецидива заболевания и в период ремиссии.

Коррекция нарушений неспецифического и специфического звеньев иммунитета – одно из направлений в комплексной терапии простого герпеса.

Неспецифическая иммунотерапия включает в себе использование:

- 1) иммуноглобулина;
- 2) интерферонов и индукторов интерферона;
- 3) препаратов, стимулирующих Т- и В-звенья клеточного иммунитета, и фагоцитоз.

Иммуноглобулин человеческий нормальный содержит достаточное для достижения терапевтического эффекта количество специфических противогерпетических антител, что объясняется почти 100% носительством ВПГ в популяции. Вводится в период рецидива по 3 мл внутримышечно 1 раз в 2-3 дня, 5 инъекций.

Для лечения тяжелых форм герпетической инфекции можно использовать иммуноглобулин человеческий с повышенным содержанием противогерпетических антител (Сандоглобулин, Швейцария) или российский иммуноглобулин противогерпетический для внутривенного введения.

Препараты интерферона. Широкий спектр противовирусной активности, отсутствие резистентности к интерферону штаммов вирусов предопределили перспективу использования интерферона как средства этиопатогенетической терапии простого герпеса.

Интерлок– человеческий лейкоцитарный интерферон, вводится внутримышечно ежедневно во время рецидива, первая инъекция 2 мл, затем по 1 мл в течение 10 дней.

Виферон– ректальные свечи, содержащие реаферон и витамины Е и С, применяется по 1-2 раза в день по 500 000 – 1 млн. МЕ 7-10 дней.

Кинферон– содержит реаферон и иммуноглобулин. При ректальном введении оказывает противовирусное и иммуностимулирующее воздействие. Вводится ректально или вагинально 1-2 раза в день 7-10 дней.

Генферон–комбинированный препарат, содержит альфа-интерферон, таурин, анестезин. Назначается ректально или вагинально по 500 000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней.

Препараты – индукторы интерферона.

Полудан– синтетический индуктор интерферона, вводится подкожно, возможно обкалывание очагов поражения, 200 мг 1 раз в день 10 дней.

Полиоксидоний – вводится внутримышечно или ректально через день по 6 мг, 10 инъекций.

Амиксин – механизм его действия включает индукцию интерферона, иммунокоррекцию и прямое противовирусное действие. Принимается внутрь после еды, 1-й прием – 2 табл. по 125 мг, далее по 1 табл. через день в течение 4 недель.

Арбидол– противовирусная активность его обусловлена тем, что он препятствует слиянию вируса с мембранами клеток. Кроме того, этот препарат обладает иммуностимулирующим и антиоксидантным действием. Принимается внутрь во время еды по 0,2 г 2 раза в день 10-14 дней в период ремиссии.

Ликопид– синтетический иммуномодулятор нового поколения. Стимулирует все звенья иммунной системы, синтез интерферона, хорошо переносится, может применяться в детской практике. При простом герпесе применяется по 2 таблетки (1мг) 3 раза в сутки под язык 6 дней.

Циклоферон–по 250 мг внутримышечно ежедневно до достижения суммарной дозы 1,25 г, далее через 2 дня до 5,0 г, затем 1 раз в неделю на курс 15 инъекций.

Препараты, влияющие на Т- и В-клеточный иммунитет

Необходимо откровенно сказать, что биохимический механизм воздействия на иммунную систему практически всех иммуномодуляторов неизвестен или изучен поверхностно. Для подавляющего большинства из них не определены оптимальные показания по времени применения и продолжительности использования в разных фазах процесса. Неспецифические функциональные сигналы иммунной системе, которые, возможно, воспроизводят иммуномодуляторы, по определению должны быть дозозависимыми. В клинической же практике иммуномодуляторы применяются в универсальных дозах и без предварительного изучения количества и функционального резерва клеток-мишеней иммунной системы. Естественно, при такой неопределенности не следует ожидать определенного клинико-лабораторного эффекта. Именно по этой причине в странах с сильно развитой страховой медициной иммуномодулирующая терапия многофазных инфекционных процессов не получила развития, и врачи совершенно избегают использовать подобные препараты в клинической практике при всех инфекционных заболеваниях, в том числе, герпесвирусных. И, наконец, если у людей с необычно тяжелым и рецидивирующим течением инфекции имеется генетическое ограничение иммунного ответа, то оно не может быть преодолено слабым неспецифическим стимулом.

Теоретически назначение иммуномодуляторов целесообразно больным, которые находятся в пролиферативной фазе герпетического процесса, то есть не раньше 14 дня при первичном и 7 дня при рецидивирующем процессе.

Тактивин вводится подкожно 2 раза в неделю по 100 мкг 10 инъекций.

Тималин – внутримышечно 1 раз в день по 10 мг 10 инъекций.

Миелонид – внутримышечно 1 раз в 2-3 дня по 0,003 г 2 курса по 5 инъекций с перерывом 7-10 дней.

Метилурацил – внутрь по 0,5 г 4 раза в день после еды 10-14 дней, или ректально по 0,5 г 2 раза в день 10-14 дней.

Иммунал – внутрь по 20 капель 3 раза в день 7-14 дней.

Имунофан – подкожно или внутримышечно по 0,05 г 1 раз в 2-3 дня 10-15 инъекций.

Вакциноterapia

Различными фармацевтическими и биотехнологическими компаниями разработаны и протестированы вакцины, содержащие иммуногенные белки ВПГ и рекомбинантный гликопротеин. В предварительных исследованиях вакцина, содержащая рекомбинантный гликопротеин ВПГ-2, уменьшает частоту рецидивов у пациентов с генитальным герпесом. Самым главным

недостатком рекомбинантных вакцин является невозможность формирования длительного клеточного иммунного ответа.

Теоретической предпосылкой для использования вакцинотерапии при герпесе явилось предположение о возможности усиления специфического противогерпетического иммунитета на фоне повторного введения вирусного антигена. В настоящее время используются инактивированные вакцины, достоинством которых является дозировка антигена и, следовательно, более или менее стандартный иммунный ответ. Важной методологической особенностью инактивированной вакцины является ее применение с целью профилактики рецидивов заболевания только в период затухания острых его явлений, что позволяет получить стойкий противорецидивный эффект.

Герпетическая поливалентная вакцина вводится вне рецидива в кожу средней трети внутренней поверхности предплечья по 0,2 мл 1 раз в 3-5 дней 5 инъекций, дважды с интервалом 2 недели. Ревакцинация 3-5 раз через 6-8 месяцев.

В настоящее время с помощью генной инженерии разрабатываются живые вакцины, содержащие ДНК вируса. Атенуированный вирус способен только к одной репликации и не представляет опасности, однако потенциально вызывает полный спектр иммунных ответов.

Местная терапия простого герпеса

Патогенетическим обоснованием для назначения наружных противогерпетических средств служат результаты проведенных исследований по состоянию местного иммунитета в локусах традиционных высыпаний, а также изучения биологии ВПГ при формировании пузырьковых элементов. Так, в ряде работ показано, что наряду с системным иммунодефицитом, лежащим в основе реактивации ВПГ, наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых, материальным субстратом которой являются главным образом В- и Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты.

Сегодня местное лечение в виде монотерапии показано и оправдано, прежде всего, в тех случаях, когда пациент обращается за помощью на пике обострения ПГ, т. е. на 2-3-й сутки рецидива. Это обусловлено тем, что репликация ВПГ в паравертебральных ганглиях уже произошла, и назначение системных ациклических синтетических нуклеозидов практически никак не повлияет на дальнейшее развитие клинической симптоматики. Именно в данной ситуации местные противовирусные средства способны дать эффект, заключающийся в сокращении сроков регресса герпетических высыпаний за счет либо активации местного

иммунитета, либо нивелирования цитопатического действия самого ВПГ на эпителиальные клетки.

Ранее существовало мнение, что ведение больных, особенно при лабиально-фациальной локализации ПГ, вообще может ограничиваться назначением местной терапии, которую рекомендовали начинать с момента появления предвестников рецидива. Однако в настоящее время сформировалась единая концепция, согласно которой местные противовирусные средства являются вспомогательными и могут лишь дополнять системное лечение. Более того, имеются многочисленные работы, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия рецидивов ПГ дает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купировать клиническую симптоматику обострения на стадии предвестников или эритемы у подавляющего числа больных.

Препараты ИФН

Сегодня среди данной группы препаратов особо стоит выделить «Виферон», который наряду с парентеральной формой в виде ректальных суппозиторий имеет две наружные - мазь и гель. Назначение мази «Виферон» на ранних сроках рецидива инфекции позволяет достигать полного регресса кожных высыпаний в течение максимум 4 суток, при том что обычно длительность обострения достигает 8-10 суток. Сроки назначения лечения зависят от момента обращения больного к врачу, как правило, они приходились на 2-4-е сутки развития клинической симптоматики. Гель и мазь назначается 4 раза в сутки (в период бодрствования) на пораженные участки кожи или видимые слизистые.

Местные формы синтетических ациклических нуклеозидов

Назначение мази или крема «Ацикловир» позволяет быстрее купировать основные клинические симптомы герпес-вирусного процесса. Однако эффективность терапии зависит от сроков начала лечения (наиболее эффективна в первые часы рецидива). Вместе с тем со временем стали появляться работы, свидетельствующие о нарастании резистентности к местному лечению ацикловиром, что значительно реже наблюдается при своевременном назначении таблетированных форм препарата. Более того, ряд авторов отметили, что при монотерапии местными средствами у многих пациентов отмечается нарастание частоты обострений ПГ. Собственно, это и послужило поводом для отказа от практики лечения больных исключительно наружными средствами, что в настоящий момент общепризнано и документально закреплено в рекомендациях Всемирной ассоциации International Management Forum.

Препараты на основе тромантадина и других химических структур

Первые сообщения об успешном применении хлористо-водородного тромантадина появились за рубежом в начале 80-х годов прошлого столетия. Опыт использования этого препарата при генитальной локализации ПГ как у мужчин, так и у женщин оказался настолько успешным, что он был рекомендован для широкого применения в клинической практике.

Вскоре был выпущен гель «Виру-Мерцсерол», который быстро пришел на наш рынок. Отмечено, что использование геля «Виру-Мерцсерол» 3-5 раз в сутки приводит к быстрому стиханию кожных проявлений ПГ. Полный регресс обычно наблюдался на 3-4-е сутки от начала лечения, что, соответственно, сокращало длительность рецидива на 4-5 суток.

Средства растительного происхождения

Коротко следует остановиться на противогерпетических препаратах растительного происхождения, поскольку их можно условно считать предвестниками появления ациклических синтетических нуклеозидов. В первую очередь к ним относятся хелепин, алпизарин и госсипол; некоторые из них выпускаются в виде как таблеток, так и мазевых форм. Надо сказать, что, в частности, алпизарин и хелепин были первыми системными противовирусными средствами с достаточно высокой эффективностью в отношении ВПГ и до эры ацикловира считались основными препаратами для лечения острых проявлений ПГ. Достаточно хорошие результаты наблюдались и при их местном использовании. Однако с внедрением в практику ациклических синтетических нуклеозидов последние вытеснили растительные противовирусные препараты, после появления более эффективных средств местной терапии постепенно уменьшается и местное применение этих мазей.

Сегодня отказ от местной терапии ПГ представляется нецелесообразным, несмотря на некоторую узость прямых показаний к назначению. Однако с учетом вышеизложенного необходимо осознавать роль симптоматического лечения в комплексном подходе к тактике ведения пациентов с ПГ. В первую очередь следует помнить о том, что наружные средства, как и методы физиотерапии, должны дополнять, а не заменять системную противовирусную терапию. В частности, многочисленные наблюдения подтверждают, что в случае назначения таблетированных форм ациклических нуклеозидов на стадии предвестников в сочетании с наружной противовирусной терапией значительно чаще удается полностью прервать дальнейшее развитие рецидива или наблюдать его abortивное течение. Также, по-видимому, имеет смысл не забывать о том, что многие из имеющихся препаратов, являясь химическими производными, способны

вызывать местные побочные реакции, что крайне нежелательно. Следует учитывать и тот факт, что ко многим местным средствам независимо от того, к каким группам они относятся, со временем может развиваться эффект угасания, что, соответственно, требует их замены. Следовательно, препараты для наружного применения занимают свое место в симптоматической терапии ПГ.

Лечение тяжелых острых или рецидивирующих герпесвирусных заболеваний можно разделить на три этапа:

Этап 1. Лечение в острый или рецидивный период – химиотерапия: системные формы ациклических нуклеозидов в течение 5-10 дней для подавления репликации герпесвирусов.

Этап 2. Лечение в фазе репарации (или ремиссии) – иммуномодуляция: курсы интерферонов или индукторов их продукции, а затем либо курс тимических гормонов, либо, при наличии показаний, курс иммуномодуляторов общего назначения.

Этап 3. Специфическая вакциноterapia рекомендуется не ранее чем через 1-2 месяца после окончания острой фазы болезни.

Однако анализ эффективности различных методов лечения рецидивирующего ПГ свидетельствует, что ни один из них не гарантирует быстрого положительного клинического эффекта. Необходимо длительное противорецидивное лечение повторными курсами, контроль состояния иммунной системы, постоянная психологическая поддержка больного, вселяющая надежду на излечение.

Терапия генитального герпеса у беременных

В настоящее время выработаны единые рекомендации по ведению беременности у женщин с генитальным герпесом:

- Обследование каждой женщины во время беременности на герпес-вирусную инфекцию
- Вирусологическое подтверждение при наличии герпетических высыпаний во время обострения герпетической инфекции у женщин, планирующих беременность, и их половых партнеров (целесообразно использование только метода ПЦР)
- Тщательный сбор анамнеза при взятии на учет по беременности с целью выявления эпизодов первичного герпеса у беременных и их партнеров
- Клиническое обследование родовых путей перед родами для выявления герпетических очагов поражения

Лечение беременных противовирусными препаратами (ацикловир, валацикловир) обязательно при:

- 1) первичном эпизоде генитального герпеса;

2) для профилактики неонатального герпеса и рецидивов перед родами при наличии рецидивирующего или бессимптомного выделения герпеса (обычно в 36-38 недель).

При лечении генерализованных форм герпетической инфекции и при первичном генитальном герпесе во время беременности ацикловир может назначаться в виде таблеток или парентерально. При использовании пероральных форм обычная доза составляет 200 мг 5 раз в сутки. Средняя продолжительность курса лечения составляет 5-10 дней.

При тяжелых формах герпетической инфекции у беременных, а также при генерализованном герпесе новорожденных ацикловир назначается парентерально. Превентивное лечение (ацикловир в/в) рекомендуется проводить новорожденным от женщин с активными проявлениями первичной герпетической инфекции во время родов, как в случае естественного родоразрешения, так в случае длительного безводного периода. Новорожденным ацикловир вводится в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 10-14 дней. Взрослым дозировка составляет 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 5-10 дней.

Более эффективным и безопасным для беременных женщин является ациклический нуклеозид валацикловир, который принимается перорально по 0,5 г 2 раза в сутки 5 дней.

Ацикловир в виде мази или крема (зовиракс) является препаратом выбора для лечения локализованных форм герпетической инфекции, приводя к исчезновению проявлений герпеса на коже и слизистых. Однако в последние годы появились сообщения о его неэффективности. В настоящее время с большим успехом применяется гель и мазь Виферон.

С целью иммунокоррекции у беременных с генитальным герпесом показано применение Виферона в свечах: в 28-30 нед. по 500 000 МЕ через 12 часов ежедневно – 20 свечей, затем по 500 000 через 12 часов 2 раза в неделю – 10 свечей. Профилактические стабилизирующие курсы включают назначение Виферона по 150 000 МЕ 2 раза в сутки 10 свечей на курс через каждые 4-6 недель.

По индивидуальным показаниям (отягощенный акушерский анамнез, осложненное течение беременности) виферон назначают с 12 недель беременности.

При решении вопроса о целесообразности пролонгации беременности в случае развития генитальной герпетической инфекции следует исходить из того, что основной причиной неонатального герпеса является передача вируса от матери во время родов. Трансплацентарная же передача вируса во время беременности является причиной лишь очень небольшой части случаев неонатального герпеса. Поэтому, по мнению большинства

исследователей, несмотря на тяжелые исходы при поражении герпетической инфекцией плода и новорожденного, диагноз рецидивирующего генитального герпеса на ранних сроках беременности не является показанием к аборту, так как данная мера приведет к неоправданному прерыванию большого числа беременностей при отсутствии инфицирования плода.

По-видимому, прерывание беременности может быть оправдано лишь при диссеминированной генерализованной форме герпетической инфекции и при первичном герпесе у матери, когда распространение инфекции может привести к тяжелым формам заболевания.

Подготовка к беременности женщин с частыми рецидивами

При планировании беременности у женщин с частыми рецидивами рекомендуется профилактическое назначение нуклеозидных аналогов за 3-4 месяца до зачатия. При этом, учитывая длительность курса, препаратом выбора является валацикловир в дозировке 500 мг однократно в сутки.

Ведение беременных женщин с первым эпизодом ГГ

Заражение в I и II триместрах беременности

- Лечение беременной должно соответствовать ее клиническому состоянию и часто требует стандартных доз ацикловира либо перорально, либо внутривенно.

- Предпринимая все меры по сохранению беременности, следует придерживаться выжидательной тактики и планировать роды через естественные родовые пути (риск рождения больного ребенка составляет 50% и более).

- Постоянный прием ацикловира в последние 4 недели беременности может предупредить развитие рецидива к моменту родов и, следовательно, в этом случае отпадает необходимость кесарева сечения.

Заражение в III триместре

- Следует рассмотреть возможность проведения кесарева сечения во всех случаях, особенно если симптомы герпеса наблюдаются за 6 недель до родов, поскольку в этом случае риск выделения вируса из половых путей во время родов очень велик.

- Если нет возможности избежать родов через естественные родовые пути, может быть показано лечение матери ацикловиром (800 мг в сутки ежедневно до момента рождения ребенка).

Ведение беременных женщин с рецидивирующим ГГ

- Риск рождения больного ребенка 3-4%.
- Последовательное проведение лабораторных исследований на позднем сроке беременности для прогнозирования выделения вируса в момент родов не показано.

- Кесарево сечение для предотвращения герпеса у новорожденных не проводится у женщин, у которых к моменту родов отсутствуют поражения в области гениталий.

- Если симптоматически выраженные рецидивы ГГ в III триместре будут короткими и к моменту родов типичных герпетических поражений нет, то кесарево сечение не требуется.

- Не доказаны преимущества взятия материала для выделения вируса в момент родов для определения состояния бессимптомного носительства ВПГ у новорожденного.

Лечение женщин с генитальными поражениями к моменту начала родов

Доказано, что риск заражения плода при нормальных родах незначителен и его необходимо оценить относительно риска кесарева сечения для матери.

Ни один из антивирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности. Больше всего данных накоплено в отношении ацикловира, который, следовательно, нужно предпочесть фамцикловиру и валацикловиру при клинических показаниях.

Предотвращение инфицирования

В осуществлении любой стратегии по предотвращению герпеса у новорожденного должны участвовать оба родителя.

- У всех беременных женщин во время первого дородового посещения необходимо узнать, не было ли когда-либо у них или их половых партнеров ГГ.

- Женщинам, не страдающим ГГ, партнеры которых больны герпесом, следует настоятельно рекомендовать воздерживаться от половых контактов во время рецидивов. Осознанное применение презервативов во время беременности может снизить риск заражения. Инфицированному половому партнеру рекомендуется супрессивная терапия аномальными нуклеозидами, которая на 75% снижает риск инфицирования. Эти рекомендации особенно актуальны у молодых лиц с относительно короткой (менее 2 лет) давностью ВПГ-инфекции, поскольку именно у этой категории пациентов отмечается наиболее высокий уровень реактивации вируса.

- Беременных женщин следует предупредить о риске заражения ВПГ при орально-генитальных контактах.

- Тщательный осмотр наружных половых органов на момент начала родов с целью исключения клинических признаков герпетической инфекции необходимо проводить всем женщинам, а не только женщинам с ГГ в анамнезе.

- Матерей, обслуживающий персонал, родственников и друзей с активными оральными герпетическими поражениями необходимо предупредить о риске потенциальной передачи инфекции в постнатальном периоде.

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ (V02 по МКБ 10).

Вирус, вызывающий опоясывающий лишай (ОЛ), *varicella-zoster virus* (VZV), уникален, поскольку способен вызвать у человека два разных заболевания: ветрянную оспу (ВО) и ОЛ. То, что оба эти заболевания имеют одну вирусную природу, было доказано относительно недавно, лишь в 1952 г. Профилактикой ВО и ее лечением, как правило, занимаются педиатры или инфекционисты. Ведение больных с выраженным болевым синдромом или постгерпетической невралгией (ПГН)- прерогатива неврологов, лечение больных с поражением глаз при ОЛ - компетенция офтальмологов. С высыпаниями на коже эти больные обращаются к дерматологу. Правильно оцененная ситуация и своевременно назначенная терапия предупреждают как передачу инфекции восприимчивым людям, так и развитие тяжелых осложнений, в частности ПГН, под которой понимают сохранение болевого синдрома через 3 месяца после возникновения (или заживления) высыпаний.

Первичное инфицирование VZV, приводящее к развитию ВО, в 90% случаев встречается у детей в возрасте до 10 лет, а у взрослых антитела к этому вирусу определяются более чем у 95% обследованных.

ОЛ может возникнуть у человека в любом возрасте, но в большинстве случаев это заболевание встречается у лиц старше 50 лет. В целом же считается, что у любого человека, перенесшего в детстве ВО, существует 20% вероятность, что когда-либо в жизни у него разовьется и ОЛ.

Не доказано, что ОЛ можно получить при контакте с больным ВО или ОЛ. Любопытно, что ОЛ реже встречается у педиатров, чем у психиатров или дерматологов, хотя контакт с больными ВО у педиатров гораздо чаще. Это объясняют повышенным VZV-специфическим клеточным иммунитетом. И, наоборот, любое состояние, которое сопровождается снижением клеточного иммунитета, повышает риск возникновения ОЛ. Так, среди факторов риска, способствующих реактивации VZV с последующим развитием ОЛ, прежде всего называют пожилой возраст. Другими факторами риска являются некоторые злокачественные новообразования (лейкемия, лимфома Ходжкина), а также иммунодефицитные состояния (например, ВИЧ-инфекция увеличивает риск ОЛ в 15 раз). Развитию ОЛ могут способствовать и некоторые лечебные мероприятия, такие как химиотерапия, рентгенотерапия, применение кортикостероидов, проведение иммуносупрессии при пересадке органов или костного мозга. К важным

факторам риска ОЛ относят также принадлежность к белой расе, психический стресс и физическую травму.

В 90% случаев появлению сыпи предшествует выраженный болевой синдром в области того дерматома, где затем и появятся высыпания. Обычно боль возникает за 1-3 дня до появления сыпи, но иногда и за неделю до этого. Интенсивный болевой синдром часто приводит к ошибочной диагностике, когда ОЛ принимают за инфаркт миокарда, холецистит, аппендицит, почечную колику, язвенную болезнь желудка и т.п. Примерно у 5% больных ОЛ (обычно у детей) боль сопровождается другими продромальными признаками, такими как лихорадка, общее недомогание, головная боль. Иногда у больных с продромальными признаками ОЛ в сочетании с подтверждением диагноза серологическими или вирусологическими исследованиями сыпь на коже вообще не появляется. Это состояние получило название *zoster sine herpette* (зостер без сыпи).

Характерная клиническая картина высыпаний при ОЛ, как правило, не представляет трудностей в диагностике. После первичного инфицирования VZV человек в той или иной форме переболевает ВО, после чего вирус сохраняется в латентном состоянии в чувствительных паравертебральных корешковых ганглиях и черепно-мозговых ганглиях. ОЛ возникает при активации VZV в каком-либо ганглии, когда вирус, покидая место своей латенции, поражает соответствующий иннервации этим ганглием дерматом, что и сопровождается появлением высыпаний в этой области.

На коже строго с одной стороны тела в соответствии с зоной иннервации ганглия появляются пятна и папулы на эритематозном фоне, затем пузырьки, которые вскрываются с образованием в течение последующих 7-10 дней эрозий и корочек, а затем в течение последующих 3-4 недель все кожные проявления исчезают без следа (рисунок 8).



Рисунок 8. Опоясывающий лишай

Частота появлений ОЛ в тех или иных анатомических областях различна. Согласно статистическим данным, в 50-70% случаев проявления ОЛ локализуются в области верхней половины туловища, от 10 до 20% случаев ОЛ проявляются в области головы, шеи или поясницы, а в 2-8% случаев ОЛ встречается в крестцовой области.

Абортивная форма, проявляющаяся отечными, эритематозными и папулезными высыпаниями без везикул, заканчивается в течение 1-3 недель.

В тяжелых случаях образуются язвенные и язвенно-некротические поражения, покрытые плотными корками. Разрешаются они в течение 1-1,5 месяцев.

Генерализованная форма сопровождается диссеминированными безболезненными высыпаниями, увеличением лимфатических узлов, их болезненностью. Эта форма возникает у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и у больных, получающих иммуносупрессивную терапию.

Наиболее тяжелая форма – гангренозная, наблюдается у ослабленных и пожилых больных, страдающих сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, язвенная болезнь и другие. Характеризуется возникновением пузырей с геморрагическим содержимым и развитием долго незаживающих глубоких гангренозных язв, оставляющих после себя рубцы.

Уже по локализации высыпаний можно делать некоторые прогнозы относительно течения ОЛ. Наиболее характерный пример - появление высыпаний в области иннервации тройничного нерва. У этого нерва есть три ветви: глазная, верхнечелюстная и нижнечелюстная. Глазная ветвь разделяется еще на три ветви: фронтальную, слезную и носо-ресничную, а фронтальная в свою очередь делится на супраорбитальную и супратрохлеарную. Вовлечение в процесс любой из ветвей глазного нерва вызывает так называемый *herpes zoster ophthalmicus*. При этом более чем в 50% случаев высыпания ОЛ распространяются на кончик носа и глаза, поскольку эти области иннервируются носоресничной ветвью глазного нерва. Возникающие при этом четко с одной стороны лица везикулезные высыпания на боковой поверхности или кончике носа (симптом Хатчинсона) ассоциируются с тяжелыми осложнениями со стороны глаза, включая увеит и кератит, а в более тяжелых случаях могут развиваться глаукома, неврит глазного нерва, энцефалит, гемиплегия и острый некроз сетчатки (рисунок 9).



Рисунок 9. Herpes zoster ophthalmicus (симптом Хатчинсона)

При наличии у пациента кожных признаков поражения глазной ветви тройничного нерва необходима немедленная консультация офтальмолога.

Неблагоприятными прогностическими факторами риска развития ПГН являются пожилой возраст, наличие болевого синдрома в продромальном периоде или дизэстезия, а также усиление боли с появлением сыпи.

Еще одним прогностическим признаком возможного развития ПГН после ОЛ может служить интенсивность высыпаний или их необычно длительное течение.

Лечение опоясывающего лишая

Главной целью терапии ОЛ, особенно у пожилых, является уменьшение болевого синдрома и предупреждение ПГН.

Рекомендации по лечению опоясывающего лишая у иммунокомпетентных пациентов (основаны на принципах доказательной медицины).

Рекомендации категории 1.

- К настоящему времени доказано, что противовирусные этиотропные нуклеозидные аналоги II поколения более эффективны в терапии ОЛ, чем ацикловир.
- В остром периоде возможно назначение глюкокортикостероидов с целью уменьшения воспаления при отсутствии противопоказаний и при оценке риска развития нежелательных побочных эффектов.
- Глюкокортикостероиды назначают при выраженном болевом синдроме и только в сочетании с противовирусными препаратами.

- Противовирусные препараты местного действия не эффективны в терапии ОЛ.

Рекомендации категории 2.

- Трициклические антидепрессанты, например, amitриптилин, могут предотвратить ПГН у пожилых людей.

- Внутривенное введение ацикловира (10 мг/кг массы каждые 8 часов) является методом выбора в терапии VZV-энцефалита, что наблюдается крайне редко у пожилых иммунокомпетентных пациентов.

- С целью уменьшения болевого синдрома назначают также и ненаркотические анальгетики типа парацетамола

- Антиконвульсанты обладают способностью уменьшать нейропатическую боль. При Herpes zoster могут применяться некоторые из них, например, габапентин и прегабалин.

Ключевой фактор успеха в современном лечении опоясывающего герпеса - как можно более раннее (не позже 72 часов после появления высыпаний) назначение противовирусных этиотропных препаратов I поколения: (ацикловир), или II поколения (валацикловир, фамцикловир), что не только приводит к исчезновению симптоматики заболевания, но и предупреждает развитие ПГН. При этом синтетические нуклеозиды II поколения существенно превосходят по своей активности ацикловир в отношении VZV и более способны предупреждать развитие ПГН.

Ацикловир при ОЛ назначают в дозе 800 мг 5 раз в сутки продолжительностью 7 дней. Рекомендованная схема терапии валацикловиром: 1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней, а фамцикловиром - 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Противовирусная терапия, безусловно, сокращает процесс заживления высыпаний и предотвращает ПГН у пожилых. Среди абсолютных показаний к ее назначению отмечены: возраст старше 50 лет, женский пол, более 50 очагов поражения, их геморрагический характер и вовлечение в процесс черепно-мозговых и крестцовых дерматомов. И начинать терапию рекомендовано как можно раньше, желательно в первые 48-72 ч после начала проявлений болезни.

Профилактика опоясывающего лишая

Достаточно надежным методом профилактики инфицирования VZV является вакцинация в первые 72 ч после контакта.

Такая вакцина зарегистрирована в нашей стране, но она не включена в календарь профилактических прививок и вакцинация проводится только по инициативе пациентов. Вакцина *Варилрикс* показана детям от 9 месяцев до 12 лет, 0,5 мл вводится подкожно. В детском возрасте ВО, как правило, переносится достаточно легко, оставляя после себя стойкий иммунитет. У

тех людей, кто находится в контакте с больными ВО или ОЛ, можно проверить наличие антител к VZV. Если такие антитела присутствуют, то это свидетельствует о наличии иммунитета, и контакт с больным таким людям ничем не грозит, если же антител нет, то в последующие 10-21-е сутки у них может развиться ВО. В этой связи таким людям показано введение специфического иммуноглобулина против VZV, причем вводить его надо не более чем через 72-96 ч после контакта.

Лица, находившиеся в контакте с инфицированными, могут сами передавать эту инфекцию с 8-го по 21-й день после контакта, о чем их следует предупредить, дабы избежать дальнейшего распространения инфекции.

Для профилактики возникновения ОЛ предложена живая вакцина, известная как Zostavax. Эта вакцина редко вызывает побочные эффекты, но противопоказана пациентам с ослабленным иммунитетом и не может быть эффективной у пациентов, принимающих противовирусные препараты, активные против вируса *Varicella zoster*. Вакцина Zostavax у лиц старшего возраста была эффективна в снижении риска опоясывающего лишая почти на 50 %. В нашей стране эта вакцина не зарегистрирована.

ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРР (герпес-вирус 4 типа)

Вирус Эпштейна-Барр распространен повсеместно и поражает до 90% населения планеты. В развитых странах большинство случаев первичной инфекции регистрируется среди подростков и молодых людей, клинически проявляясь в виде инфекционного мононуклеоза. В детском возрасте заболевание протекает в субклинических формах, вероятно, вследствие особенностей детского иммунитета. В развивающихся странах регистрируется меньшее количество случаев мононуклеоза, так как инфекция поражает в основном детей.

Вирус Эпштейна-Барр реплицируется и передается со слюной при тесном контакте. Существуют сообщения о заражении при переливании крови, грудном вскармливании, а также контакте с генитальными выделениями.

Вирус Эпштейна-Барр может поражать непосредственно В-лимфоциты или после предварительного заражения эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта, при этом в обоих случаях происходит активация В-клеток и увеличение их популяции. Инфицированные В-лимфоциты обеспечивают распространение вируса по лимфоретикулярной системе. Выздоровлению способствует клональное увеличение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, которые вызывают появление характерных для инфекции атипичных лимфоцитов и симптомов.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 30-50 дней. У подростков и взрослых людей первичная инфекция проявляется в виде инфекционного мононуклеоза, или «болезни поцелуев». У 50% зараженных лиц классическую триаду симптомов составляют лихорадка, лимфаденопатия и фарингит. Характерно повышение температуры тела до 37,5-40,5°C, продолжающееся от одной до трех недель, наблюдается небольшое увеличение чаще заднешейных лимфатических узлов, а также поражение задней стенки глотки, степень которого варьирует от небольшой эритемы до значительного увеличения миндалин с белыми налетами.

Кожные проявления. У 70-100% больных инфекционным мононуклеозом при назначении антибиотикотерапии, в особенности ампициллина, а также амоксициллина, цефалексина, эритромицина и левофлоксацина, на 7-10 день после начала лечения наблюдается появление высыпаний на коже туловища и конечностей, представленных зудящими эритематозными, мультиформными или скарлатиноподобными элементами (сыпь описывается как «медноподобная»). На коже разгибательных поверхностей суставов элементы склонны к слиянию (рисунок 10).



Рис.10. Сыпь при инфекционном мононуклеозе

В патологический процесс могут также вовлекаться кисти, стопы и слизистая оболочка рта. Разрешение сыпи продолжается 7 дней и сопровождается шелушением. Считается, что возникновение сыпи связано с продукцией индуцированных вирусом Эпштейна-Барр антител в ответ на антибиотик, что приводит к формированию иммунных комплексов, фиксирующих комплемент, а не с аллергическими реакциями на лекарства.

У 5-15% больных сыпь возникает без назначения антибиотиков. В этом случае зудящие высыпания появляются в первые дни заболевания и разрешаются быстрее (в течение 1-6 дней). У 50% пациентов наблюдаются периорбитальные отеки. При инфекции вирусом Эпштейна-Барр развиваются такие патологические состояния как многоформная эритема, узловатая эритема, акроцианоз, кольцевидная эритема, лихеноидный параспориоз, ладонный дерматит, холодовая крапивница, а также кольцевидная гранулема. В некоторых случаях после развития лихорадки и лимфаденопатии наблюдаются болезненные глубокие язвы красно-фиолетовой окраски в области гениталий.

Другие клинические данные включают слабость, озноб, головные боли и гепатоспленомегалию.

Лабораторные исследования

У большинства больных инфекционным мононуклеозом выявляют лимфоцитоз, составляющей больше 50% от абсолютного числа лейкоцитов. Около 10% составляют атипичные лимфоциты, представляющие собой активированные в ответ на вирусное заражение В-клеток Т-лимфоциты. Часто наблюдаются нейтропения и тромбоцитопения, в 80% случаев диагностируют повышенный уровень трансаминаз.

Диагноз инфекционного мононуклеоза подтверждает наличие гетерофильных антител. Гетерофильные антитела распознают антигены на поверхности эритроцитов человека и животных (например, лошадей, овец, быков), но не распознают вирус Эпштейна-Барр. Считается, что они появляются в ответ на поликлональную стимуляцию вирусом Эпштейна-Барр, но могут определяться также при лимфомах, гепатитах и аутоиммунных заболеваниях (ложноположительные реакции). Гетерофильные антитела появляются в течение одной недели после развития симптомов, достигают максимальной концентрации в период между 2-5 неделями и иногда сохраняются до одного года. У детей младше четырех лет определение данных антител не используется в качестве диагностического теста вследствие низкой чувствительности. Антитела класса IgM исчезают в течение трех месяцев, IgG определяются в течение всей жизни и являются маркером перенесенной инфекции. Выздоровление при инфекционном мононуклеозе длится в среднем 2-3 недели без специфического лечения.

Лечение

Лечение неосложненных форм инфекционного мононуклеоза является симптоматическим. Нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП) могут назначаться при лихорадке и неприятных ощущениях в горле. Необходимо ограничивать физическую нагрузку, в т.ч. занятия спортом, для предупреждения разрыва селезенки (до возвращения ее к нормальным размерам). Системные глюкокортикостероиды могут значительно уменьшать длительность лихорадки и фарингеальных симптомов, однако не рекомендуются для лечения неосложненных форм инфекции.

Профилактика

Случаи инфекционного мононуклеоза зачастую остаются нераспознанными. Как правило, вследствие неправильного предположения о наличии бактериальной инфекции, назначаются антибактериальные препараты. Применения антибиотиков, которые при инфекционном мононуклеозе могут часто способствовать развитию экзантемы, следует избегать.

Вакцина в настоящее время разрабатывается, и, возможно, будет применяться в будущем в группах риска для профилактики инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС ЧЕЛОВЕКА (герпес-вирус 5 типа)

Цитомегаловирус человека распространен повсеместно. Сероположительными являются 10-20% детей не достигших пубертатного периода и 40-100% взрослого населения. По непонятным до конца причинам заболеваемость выше в развивающихся странах и регионах с низким экономическим развитием. Цитомегаловирусная инфекция - наиболее распространенное врожденное вирусное заболевание, при этом у 5-17% зараженных детей наблюдаются неврологические осложнения. Цитомегаловирусная инфекция наблюдается почти у всех больных ВИЧ, у 50-90% больных с пересадкой органов и костного мозга, являясь одной из основных причин смерти больных, перенесших пересадку органов.

Цитомегаловирус человека относится к группе герпес-вирусов, и состоит из двухцепочечной линейной ДНК, заключенной в двадцатигранный капсид, который в свою очередь окружен двойной липидной мембраной, состоящей из множества мембранных гликопротеинов. Цитомегаловирус отличается тропностью к слюнным железам, медленным ростом и вириоспецифичностью.

Человек является единственным известным резервуаром для цитомегаловируса, и передача вируса происходит только от человека к человеку, при этом необходим достаточно близкий контакт, поскольку вирус быстро разрушается под действием тепла и высушивания. Передача вируса

возможна со слюной, через общие предметы, при половом контакте, переливании крови, вертикальным путем и при грудном вскармливании.

Вирус распространяется с кровотоком в лейкоцитах по всему организму, поражая различные органы, что зависит от возраста человека. Как и другие герпес-вирусы, цитомегаловирус определяется в организме в течение долгого времени после выздоровления, сохраняясь в латентной форме в CD34+ клетках-предшественницах миелоидного ростка костного мозга. Продуктивная инфекция может приводить к лизису клеток, при этом дисфункция органов во время острой инфекции является результатом неправильного функционирования зараженных клеток и воспалительного ответа организма.

Инфицирование клеток приводит к увеличению их размера (цитомегалия - отсюда происходит название цитомегаловируса) и появлению ядерных включений. Такие «протозойные» клетки впервые были обнаружены Риббертом в 1881 г. в органах мертворожденного. Позже инфекцию стали называть «болезнь цитомегальных включений». В 1960 г. для обозначения вируса, «поражающего слюнные железы» и вызывающего «болезнь слюнных включений», было предложено название «Цитомегаловирус».

Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (цитомегальная болезнь включений у новорожденных) встречается среди новорожденных женщинами с первичной цитомегаловирусной инфекцией во время первой беременности. В 55% случаев заражения матери инфекция передается плоду, в 1/3 случаев болезнь у матери протекает бессимптомно. Реактивация вируса в организме зараженной женщины или вторичное инфицирование беременной приводит к развитию симптомов цитомегаловирусной инфекции у плода лишь в редких случаях.

Кожные проявления. У новорожденных отмечаются вторичная по отношению к тромбоцитопении петехиальная сыпь, желтуха, вызванная гепатитом, и характерные «черничные» пятна вследствие кожного эритропоэза (рисунок 11).



Рисунок 11. «Черничные» пятна при врожденной цитомегаловирусной инфекции

Петехии и желтуха наблюдаются у примерно 70% детей с активными проявлениями цитомегаловирусной инфекции. Эти высыпания пурпурного цвета определяются при рождении, развиваются в течение первых 24-48 часов жизни и представлены папулами 2-10 мм в диаметре. Для высыпаний изначально характерна темно-синяя или фиолетовая окраска, затем они приобретают красный или медный оттенок (рисунок 11). Несмотря на присутствие вируса в организме, высыпания постепенно регрессируют в течение первых шести недель жизни. При гистологическом исследовании обнаруживают бляшкоподобные скопления ядерных клеток и безъядерных эритроцитов в ретикулярном слое дермы.

Другие клинические данные, включают гепатоспленомегалию практически у всех новорожденных, микроцефалию, перивентрикулярные кальцификаты, вентрикуломегалию, энцефалит, хориоретинит, глухоту или нарушения развития нервной системы, а также задержку внутриутробного и послеродового развития. Исследования показывают, что 22-65% детей с активными симптомами инфекции, а также 6-23% детей с бессимптомным течением заболевания после перенесенной цитомегаловирусной инфекции теряют слух.

Перинатальная цитомегаловирусная инфекция

В отличие от врожденной цитомегаловирусной инфекции, перинатальная форма заболевания не приводит к диффузному поражению внутренних органов и центральной нервной системы. Передача вируса происходит при контакте с выделениями из половых путей, при грудном вскармливании, а также при переливании крови в возрасте 4-16 недель. Чаще

всего наблюдаются асимптоматическое течение инфекции, в некоторых случаях развивается лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и афибрильный пневмонит. Кожные проявления обычно отсутствуют. Атипичными формами цитомегаловирусной инфекции являются склеродермия, синдром Джанотти-Крости, серый оттенок кожи, гепатоспленомегалия и самокупирующиеся нарушения дыхания у недоношенных детей, а также васкулиты кожи.

Цитомегаловирусная инфекция у детей и взрослых

В большинстве случаев цитомегаловирусная инфекция у пациентов со сниженным иммунитетом протекает бессимптомно, иногда наблюдаются мононуклеозоподобные симптомы. Причиной около 10% случаев инфекционного мононуклеоза является цитомегаловирус, при этом симптомы заболевания (лихорадка, недомогание, спленомегалия, гепатит, периферический и атипичный лимфоцитоз) практически неотличимы от инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, однако в случае цитомегаловирусной инфекции не наблюдаются фарингит и лимфаденопатия, не обнаруживаются гетерофильные антитела, поэтому цитомегаловирусный мононуклеоз обозначают также как «гетерофил-отрицательный мононуклеоз».

Кожные проявления по типу краснухи или кори развиваются редко. В случае назначения ампициллина у 80-100% зараженных лиц в течение одной недели развивается кореподобная сыпь.

Лабораторные исследования

Золотым стандартом диагностики цитомегаловирусной инфекции является выделение культуры вируса из крови с использованием человеческих фибробластов. Несмотря на тот факт, что вирус обладает цитопатическим эффектом, в культуре клеток для развития этого эффекта требуется несколько дней или недель. Для диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции возможно определение вируса в моче или слюне с помощью культурального метода и ПЦР-диагностики.

Прогноз и клиническое течение

Цитомегаловирусная инфекция является самокупирующимся состоянием, не требующим специфического противовирусного лечения, однако у пациентов с пониженным иммунитетом заболевание может протекать в более тяжелых формах, требующих лечения.

Лечение следует проводить по схемам, предложенным для лечения инфекций, вызванных ВПГ-6 (см.ниже), однако оценка его эффективности не проводилась.

ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) вызывает внезапную экзантему, чаще всего наблюдается у детей от шести месяцев до четырех лет. Положительные серологические реакции определяют у более 95% взрослого населения. Первичная ВГЧ-6-ассоциированная инфекция у детей может протекать субклинически, а также с лихорадкой и без видимых кожных высыпаний.

ВГЧ-6 реплицируется в слюнных железах, где он может вызывать развитие персистирующей инфекции, способен к длительному латентному существованию в моноцитах и макрофагах. У пациентов с иммунодефицитом ВГЧ-6 может переходить из латентной формы в активную.

Первичная ВГЧ-6 инфекция встречается преимущественно у детей в возрасте 6-12 месяцев и сопровождается острой лихорадкой, продолжающейся 3-7 дней, после чего у небольшого числа детей развивается характерная розеолезная сыпь – внезапная экзантема. Проявляется она отеком век, придающим больному сонный вид в первые три дня лихорадки, который уходит в первый день появления экзантемы. До развития экзантемы на мягком небе могут определяться эритематозные папулы. Кожная сыпь существует в среднем 3-5 дней и представлена пятнами розового или красного цвета или папулами 2-5 мм без признаков шелушения. Высыпания локализуются в основном на коже шеи и туловища.

Считается, что приступы лихорадки наблюдаются у 10% детей с первичной ВГЧ-6 инфекцией. Внезапная экзантема протекает доброкачественно, склонна к саморазрешению. Лечение может назначаться в атипичных случаях, сопровождающихся осложнениями, а также у пациентов с иммунодефицитом, у которых возможен смертельный исход.

Для лечения ВГЧ-6 не одобрено официально ни одно из лекарственных средств, вследствие отсутствия контролируемых клинических испытаний. Некоторые клинические описания указывают на эффективность ганцикловира. Фоскорнет и цидофовир также могут оказаться эффективными в отношении ВГЧ-6.

ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 7 ТИПА

В 10% случаев внезапной экзантемы возбудителем является вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7), при этом уровень заболеваемости ниже, а средний возраст заболевших детей больше, чем в случае инфекции,

вызванной ВГЧ-6. Уровень распространенности инфекций ВГЧ-6 и ВГЧ-7 одинаков среди взрослого населения. ВГЧ-7 можно выделить из слюны здоровых серопозитивных взрослых людей.

В некоторых исследованиях предполагается, что воспалительный процесс в коже при розовом лишае приводит к реактивации ВГЧ-7 и ВГЧ-6.

Внезапная экзантема является самокупирующимся заболеванием, не требующим специфического противовирусного лечения.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ПВИ)

В настоящий момент инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) лиц активного возраста составляет 20-60% (Ludicke F. et al., 2001). Вирусная природа вульгарных и генитальных бородавок была доказана в начале прошлого века, о половом пути передачи инфекции впервые сообщили в 1954 г. Инкубационный период составляет 1-6 месяцев, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаружено на шестой месяц. ВПЧ является единственным вирусом с доказанной онкогенностью. В 2008 году Харальду цур Хаузен была присуждена Нобелевская премия за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки.

ВПЧ относится к роду А семейства паповавирусов, геном представлен кольцевидной двухспиральной ДНК, не имеет оболочки, основная масса представлена структурными белками. По нуклеотидной последовательности и антигенным свойствам капсидов различают порядка 100 типов ВПЧ. Отсутствие вирусной мантии, являющейся наиболее лабильной частью вируса, является причиной чрезвычайной устойчивости ВПЧ во внешней среде (недели и месяцы). Возбудители ПВИ обладают видовой и тканевой специфичностью. Они способны инфицировать клетки плоского эпителия и проявлять внутри них репликативную активность. Кроме того, ВПЧ обнаруживаются на коже, слизистых оболочках полости рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, гортани, прямой кишки, в половых органах.

Внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, в связи с тем, что пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный жизненный цикл вирусов. Полная репликация вирусов происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистые, шиповидные клетки кожи, поверхностные эпителиоциты слизистых оболочек на уровне их ядер. После инфицирования ВПЧ в пермиссивных клетках осуществляется ограниченный цикл репродукции, в связи с чем число копий генома вируса увеличивается (до 100

на клетку) и нарушается нормальный процесс дифференцировки. Наиболее активно этот процесс наблюдается в шиповидном слое эпидермиса.

Следствием инфицирования является развитие доброкачественных или злокачественных неоплазий.

Папилломавирусы - единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях.

В связи с этим в генезе опухолевого роста большую роль играют структурные белки ВПЧ - Е6 и Е7, их называют *онкопротеины*. Онкопротеины имеются в составе ВПЧ высокого онкогенного риска, они обеспечивают критические условия развития неоплазм. Пролиферация клеток активируется ферментом *телемеразой*, экспрессию которой осуществляет Е6. Таким образом, патогенетической основой вирус-индуцированного онкогенеза является интеграция вирусной ДНК в хромосому инфицированных клеток с активным синтезом онкобелка Е7 и способность трансформированных клеток метаболизировать эстрадиол с образованием 16 α -гидроксистерона - агрессивного метаболита, который активирует экспрессию гена Е7 (и способствует высокому устойчивому синтезу вирусного онкобелка Е7). Указанный комплекс обеспечивает пролиферативную активность формирующегося опухолевого клона, а также подавление системы иммунологического надзора (Дмитриев Г. А. и др., 2006). Обнаружение белка Е7 (Е6) в цервикальных пробах рассматривается как свидетельство процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Это послужило основанием для создания специальных тест-систем для ИФА, с помощью которых в цервикальном материале определяется (качественно и количественно) наличие онкобелка Е7 (Дмитриев Т. А. и др., 2004; Киселев В. И. и др., 2003).

Неблагоприятна сочетанная персистенция ВПЧ с ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, хламидиями и микоплазмами. Средний возраст больных *карциномой insitu*- 29 лет, т. е. проходит примерно 10 лет от момента первоначальной инфекции до появления тяжелой неоплазии. *Инвазивный рак* регистрируется в возрасте 49 лет, когда возникают дополнительные изменения в иммунитете, влекущие за собой инвазию и метастазирование (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005).

Существенной особенностью ВПЧ является их возможность переключаться с инфекции непродуктивного типа к инфекции продуктивного типа и наоборот. В первом случае вирус реплицируется синхронно с клеткой и не приносит ей вреда. Во втором случае он быстро размножается и лизирует клетку, высвобождая массу новых вирионов, способных

инфицировать другие клетки (Tarkowski T. et al., 2004). Показано, что ВПЧ могут оказывать различное действие на слизистую. Так, проявлением продуктивного воздействия являются папилломы и кондиломы, а результатом трансформирующего действия могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, инвазивный рак) (Гайдуков С. Н. и др., 2004).

Таким образом, условиями формирования необратимой неоплазии являются (Киселев В. И., 2004):

- активная экспрессия генов Е6 и Е7 ВПЧ;
- индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 α -гидроксистерон, который относится к категории «агрессивных гормонов», вызывающих длительный эффект;
- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

Аногенитальную область по праву можно назвать «излюбленной» для поражений ВПЧ. Уже в 1991 г. от больных с данной локализацией ВПЧ было выделено более 20 типов возбудителей. Наиболее часто урогенитальный тракт поражают ВПЧ-6, 11, 16, 18, 31, 35 типов. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73), среднего (30, 35, 45, 52, 53, 56, 58) и высокого (16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70) онкологического риска

В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95%) связывают около 20 типов ВПЧ. Среди них наиболее часто выявляются ВПЧ-16 (50%) и ВПЧ-18 (10%), в связи с чем женщины с подтвержденной ВПЧ-инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с кольпоскопией, цитологическим исследованием цервикальных мазков, вирусологическое и иммунологическое обследование. Считают, что в 50% случаев папилломавирусной инфекции вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев - в течение 4 лет. Необходимо отметить, что помимо ВПЧ в развитии онкогенной трансформации определяющую роль играет целый ряд сопутствующих факторов. Здесь прежде всего следует выделить сопутствующие инфекционные заболевания аногенитальной области. Сочетание ВПЧ с ВПГ-2 и ЦМВ создают условия для потенцирования высокого риска развития инвазивного цервикального рака (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2000; Bosch et al, 2002). Наличие гонореи в анамнезе связано с повышением риска неопластических изменений области вульвы. Трихомонады усиливают диспластические изменения слизистой при хронических кольпитах, хламидии способствуют перерождению тканей в области шейки матки (Ludicke F. et al, 2001).

Длительное применение комбинированных оральных контрацептивов, недостаточное содержание в пищевом рационе витаминов А и С, (β-каротина, фолиевой кислоты, курение, злоупотребление алкоголем потенцируют повреждающее действие ВПЧ на клетку. Большое значение в развитии рака на фоне ПВИ имеют социальный статус и условия жизни, соответствие гормонального фона возрасту, гинекологический анамнез (факторы риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, травмы цервикального канала, число беременностей и родов, аногенитальные контакты). Наличие в анамнезе более семи беременностей рассматривают как прогностически неблагоприятный признак. В целом наличие перечисленных выше сопутствующих факторов увеличивает канцерогенность ВПЧ в три раза.

К факторам патогенеза ПВИ относят:

1. Генетические изменения, приводящие к нейтрализации активности опухолевых супрессорных генов;
2. Эндокринная модуляция ПВИ: регуляторная область ВПЧ-16 содержит элемент, регулируемый глюкокортикоидами; например, эстрогены могут усиливать транскрипцию вируса *in vivo*;
3. Связь между курением и ПВИ: у курящих женщин установлено уменьшение количества клеток Лангерганса в цервикальном эпителии, что предполагает сниженную презентацию вирусного антигена и может приводить к его персистенции;
4. Иммунный ответ на наличие вирусной инфекции обычно опосредован клеточными механизмами, однако антитела к вирусным белкам являются лишь свидетелями, так как не влияют на клиническое течение. Значимость состояния клеточного иммунитета определяется высокой частотой вирусных поражений у больных с иммунодефицитом; кроме того, спонтанная регрессия бородавок сочетается с инфильтрацией дермы лимфоцитами и макрофагами;
5. Имеются указания на угнетение системы интерферонов при ПВИ, проявляющееся в нарушении выработки эндогенных интерферонов;
6. Отмечены более частые и тяжелые поражения ВПЧ при использовании иммунодепрессантов, а также при транзиторной иммуносупрессии в период беременности. Снижение клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов в очагах поражения при ПВИ создает благоприятные условия для развития других урогенитальных инфекций;

7. При развитии неоплазии часто выявляется одновременно ВПЧ-16 и вирус простого герпеса. ВПГ может изменить рост клеток, инфицированных ВПЧ-16,18;

8. Бактериологические исследования указывают на существенные качественные и количественные изменения вагинальной микрофлоры при наличии ПВИ аногенитальной области. При этом установлено снижение облигатных микроорганизмов – лакто- и бифидобактерий, что имеет важное значение, поскольку известна защитная роль молочнокислых бактерий в отношении развития новообразований.

Клинические формы

Вирусные бородавки (V07 по МКБ 10)

Вульгарные бородавки на кистях (до 70% всех бородавок) наиболее часто встречается в детском и юношеском возрасте. Локализуются на пальцах верхних конечностей, тыле кистей и ладонях. Обыкновенные бородавки представляют собой плотные, величиной 3-10 мм, плоские или полушаровидные, невоспалительные, чаще диссеминированные или малочисленные узелки розово-серого цвета, дольчатой структуры. Субъективные ощущения не вызывают (рисунок 12).



Рисунок 12. Вульгарные бородавки на кистях

Подошвенные бородавки (34% всех бородавок) располагаются в области подошвы, в местах наибольшего давления и трения при движении. Представляют собой участки гиперкератоза, несколько возвышающиеся над поверхностью кожи, плоской или полушаровидной формы диаметром 0,5-5 см, желто-серого цвета, плотной консистенции. При движении больные часто испытывают болевые ощущения. После удаления роговых масс

обнаруживается кратерообразное углубление с сосочковой поверхностью, а также незначительное кровотечение (рисунок 13).



Рисунок 13. Подошвенные бородавки

Плоские бородавки (4% всех бородавок) чаще проявляются в детском и юношеском возрасте в виде множественных узелков желто-коричневого или телесного цвета до 1 см в диаметре, с четкими границами на лице, тыле кистей, иногда в области наружных половых органов. Субъективных ощущений не вызывают, могут подвергаться самопроизвольному обратному развитию (рисунок 14). ВПЧ-1- ВПЧ-4 типы были выделены из многослойного плоского эпителия. Они ассоциируются с развитием вульгарных и плоских бородавок рук, а также подошвенных бородавок.

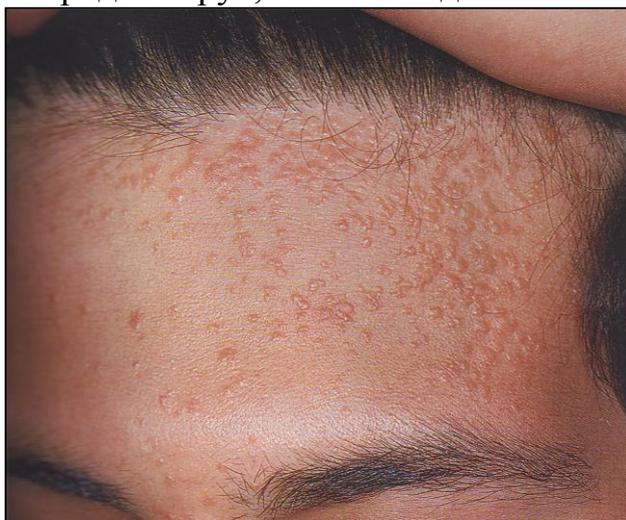


Рисунок 14. Плоские бородавки

Нитевидные бородавки (акрохориды) появляются чаще в возрасте старше 30 лет, однако могут встречаться и у детей. Располагаются в

подкрыльцовых впадинах, паховой области, на коже шеи, в периорбитальных областях. Имеют вид слабопигментированных узелков, которые в дальнейшем вытягиваются и увеличиваются до 5-7 мм. При травматизации возможна гиперемия и мацерация элементов.



Рисунок 15. Нитевидные бородавки

Бородавчатая эпидермодисплазия (верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца). По всей видимости, особые условия для инфицирования и репликации ВПЧ создаются у лиц, страдающих этой болезнью. Это крайне редкое и оттого недостаточно изученное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Оно проявляется сразу же после рождения или в раннем детском возрасте и характеризуется появлением множественных симметричных элементов на коже, преимущественно на лице, затылке и конечностях, нередко поражаются губы и уретра. Элементы напоминают родимые пятна, как правило, красно-коричневого цвета. В очагах поражения содержатся внутриядерные включения вирусной этиологии, обусловленные чаще ВПЧ-5 и ВПЧ-8, несколько реже - ВПЧ-14. Злокачественные их перерождения, особенно на участках, подвергающихся инсоляции, с развитием карциномы отмечаются у одной трети пациентов. Карцинома развивается достаточно медленно и не склонна к метастазированию (рисунок 16). Именно у этой группы больных выделены ВПЧ-5,8,9,12,17,20-25,47,50 типов, не определяющиеся в обычной популяции.

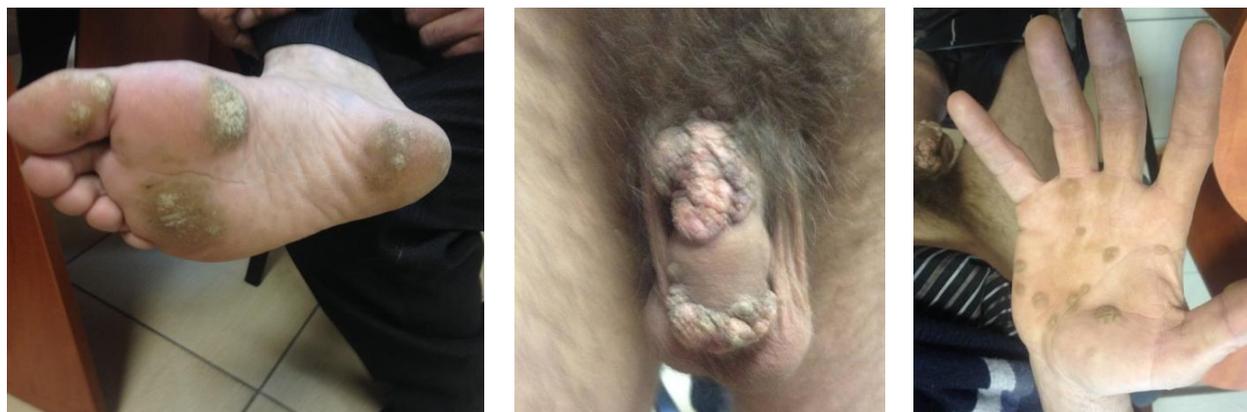


Рисунок 16. Бородавчатая эпидермодисплазия

Папилломы гортани - с ВПЧ-6, 11, 30 типов связано, в большинстве случаев, развитие веррукозного ларингита (ювенильный папилломатоз гортани). Заболевание диагностируется чаще у детей до 5 лет, заразившихся перинатально и характеризуется появлением папилломатозных разрастаний на голосовых связках, что и приводит к речевым затруднениям, нарушениям циркуляции воздуха в верхних отделах дыхательных путей. Располагаются на слизистой оболочке полости рта, языке, твердом небе глотки и гортани. Клинически имеют вид дольчатых узелков, расположенных на широком основании или тонкой ножке, серо-розового или буроватого цвета, диаметром до 2-3 см, безболезненны, мягкой консистенции, чаще бывают единичными, реже множественными. Описаны случаи ларингеального папилломатоза у детей, рожденных с применением кесарева сечения, поэтому предупреждение заражения новорожденного ВПЧ не должно быть единственным показанием для кесарева сечения.

Папилломы слизистой полости рта (локальная эпителиальная гиперплазия – болезнь Бека, папилломатозный невус)– ВПЧ были выделены также и со слизистых оболочек полости рта. Наиболее частыми возбудителями вирусиндуцированных изменений в эпителиальных клетках этой локализации являются ВПЧ-13, 30, причем первый из них выделяется чаще из неопластических клеток указанной области.

Аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы) (А63.0 по МКБ 10) – доброкачественные бородавки, вызванные ВПЧ 6 и 11 типов. Пациенты с видимыми бородавками могут одновременно инфицироваться ВПЧ высокой степени онкогенного риска типов 16 и 18, которые вызывают субклинические поражения, ассоциирующиеся с интраэпителиальной неоплазией и аногенитальным раком.

Остроконечные кондиломы возникают обычно в местах, которые травмируются при половых контактах. Поражения могут быть одиночными,

хотя выявляют от 5 до 15 и больше элементов диаметром 1-10 мм. Возможно слияние элементов в бляшки, что чаще всего наблюдается у лиц с иммуносупрессией и у больных сахарным диабетом.

У мужчин чаще всего поражается область головки полового члена, венечная борозда, уздечка и внутренний листок крайней плоти. Бородавки могут встречаться на коже мошонки, паховой области, промежности и перианальной области (рисунок 17).



Рисунок 17. Остроконечные кондиломы у мужчины

У женщин поражается уздечка половых губ, большие и малые половые губы, клитор, наружное отверстие мочеиспускательного канала, промежность, перианальная область, преддверие влагалища, вход во влагалище, девственная плева, влагалище и наружная часть шейки матки (рисунок 18). Наружное отверстие мочеиспускательного канала поражается у 20-25% мужчин и 4-8% женщин. Анальные бородавки редко обнаруживаются проксимальнее зубчатой линии.



Рисунок 18. Остроконечные кондиломы у женщины

Цвет высыпаний может быть разным – от розово-малинового до оранжево-красного, серовато-белым (при выраженной кератинизации) и от пепельно-серого до коричневатого-черного (гиперпигментированные бородавки). Пигментированные бородавки чаще встречаются на пигментированной коже (большие половые губы, тело полового члена, лобок, паховая область и т.д.).

Кондиломы можно разделить на три основных типа:

Остроконечные бородавки обычно локализуются на эпителии слизистых и характеризуются пальцеобразными выпячиваниями с хорошо васкуляризированными участками, что дает типичный пестрый или петлеобразный рисунок.

Бородавки в виде папул чаще всего встречаются на кератинизированном эпителии. У таких бородавок часто наблюдается гиперкератоз или пигментация, отсутствуют пальцеобразные выпячивания, характерные для остроконечных кондилом, и дифференциальный диагноз представляет значительные трудности.

Поражения в виде пятен проявляются на слизистой как небольшое изменение ее цвета (серовато-белые или красновато-коричневые пятна).

Интраэпителиальные неоплазии: бовеноидный папулез и болезнь Боуэна.

Бовеноидный папулез и болезнь Боуэна представляют собой видимые поражения, ассоциированные с онкогенными типами ВПЧ (16), и представляют собой интраэпителиальную неоплазию, распространяющуюся на всю толщину слизистой. Клинические условия возникновения для этих заболеваний различные. Наиболее важным фактором является возраст пациентов: бовеноидный папулез обычно возникает обычно в возрасте 25-35 лет, проявляется папулами и пятнами с бархатистой поверхностью (рисунок 19). В отличие от болезни Боуэна, бовеноидные папулы являются доброкачественными и способны регрессировать. Однако изредка они могут принимать злокачественную форму. Болезнь Боуэна появляется чаще в возрасте 40-50 лет и больше. Цвет элементов, локализованных на слизистых, коричневатого- или оранжево-красный, серовато-белый, локализованных на коже – пепельно-серый или коричневатого-черный (рисунок 20).



Рисунок 19. Бовеноидный папулез



Рисунок 20. Болезнь Боуэна

Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна.

Это очень редкий тип заболевания, ассоциированный с ВПЧ типов 6 и 11. Вначале проявляется образованием мелких папиллом, склонных к быстрому росту и слиянию, с образованием очага поражения с широким основанием и вегетациями, ворсинчатыми образованиями, мацерацией, вторичным инфицированием. Характеризуется агрессивным ростом вглубь, в подлежащие структуры дермы. Гистологически наряду с доброкачественными изменениями имеются участки атипичных эпителиальных клеток (рисунок 21).



Рисунок 21. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна

Клинические обследования

Осмотр в зеркалах (у 25% женщин с кондиломами наружных половых органов также наблюдаются кондиломы шейки матки или влагалища, у 50% - плоские поражения на шейке матки низкой степени злокачественности). В отличие от поражений вульвы, которое не требует гистологической диагностики, при лечении поражений шейки матки проводится кольпоскопия, цитология и биопсия под контролем кольпоскопа.

Гистологическое исследование не обязательно проводить при новых множественных остроконечных бородавках у лиц моложе 35 лет.

Проба с уксусной кислотой – после обработки 5% раствором уксусной кислоты поражения, вызванные ВПЧ, на несколько минут становятся серовато-белыми. Эту пробу лучше сочетать с кольпоскопией. Она полезна для определения места прицельной биопсии и уточнения границ при хирургическом лечении. Ложноположительные результаты могут быть следствием воспалительного поражения (КПЛ, псориаз, экзема, баланопостит, вульвовагинит, герпес и т.д.).

Обследование на другие ИППП.

Обнаружение ДНК вирусов высокого онкологического риска методом ПЦР позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациентов.

Дифференциальная диагностика

У мужчин – физиологическое состояние папулезное ожерелье полового члена. Оно наблюдается у подростков и молодых мужчин до 30-40 лет и проявляется 1-3 рядами отдельных, не сливающихся папул диаметром 1-2 мм, расположенных по окружности венца головки полового члена и симметрично около уздечки крайней плоти. Папулы маленькие, не сливаются, поверхность гладкая, сосудистый рисунок, характерный для кондилом, отсутствует.

У женщин – физиологический вариант нормы микропапилломатоз половых губ – не сливающиеся папулы правильной формы, расположенные на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища.

Сальные железы в области крайней плоти и вульвы у здоровых лиц часто выглядят как множественные отдельные папулы серовато-желтого цвета, расположенные на внутренней поверхности крайней плоти и малых половых губах.

Методы диагностики ВПЧ

Современные методы диагностики ВПЧ могут быть подразделены на классические, включая цитологический метод, гистологическое исследование биоптатов, кольпоскопию, определение антител к ВПЧ и молекулярно-генетические.

Цитологическое исследование. При цитологическом исследовании используют окрашивание мазков по Папаниколау. Критерием обнаружения ВПЧ при цитологическом исследовании шейных мазков является наличие в них койлоцитов (клеток с обширной зоной просветления вокруг ядра и

дискератоцитов (клеток с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия).

Кольпоскопия. Остроконечные кондиломы имеют характерную кольпоскопическую картину. Поражения представляют собой белесоватые эпителиальные образования с пальцеобразными выростами. Наиболее важным диагностическим критерием служит наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая выявляется после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты. характерна картина точечного кольпита с толстыми точками, рисунок в виде полей, петель, колец, на которые не действует уксусная кислота, йод-негативные участки с дискератозом.

Гистологическое исследование. Субклиническая форма ПВИ сопровождается такими морфологическими признаками как акантоз, гиперплазия клеток базального и парабазального слоев многослойного плоского эпителия, пара- и гиперкератозом, клеточные элементы с койлоцитотической атипией.

Молекулярно-генетические методы. Присутствие ВПЧ в биоптатах и мазках при субклинических формах инфекции, а также тип вируса можно определить по наличию ДНК генома вируса. Для этой цели применяется ПЦР-диагностика. Этот метод позволяет также определить серотип вируса, что имеет значение для прогноза дальнейшего развития заболевания.

Принципы комплексного лечения ВПЧ-инфекции

При папилломавирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать кроме противовирусных (системно и местно) и иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики), которые облегчают состояние пациента и способствуют более действенному применению используемых лекарств. При сочетании ПВИ с другими возбудителями проводится комплексное лечение с использованием этиотропных препаратов в отношении конкретных возбудителей в стандартных дозировках. Показано, что современное лечение не позволяет избежать рецидивирования ПВИ в 20-30% случаев.

У больных ПВИ отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. Снижена функциональная активность натуральных киллеров (NK), уровень основных

сывороточных иммуноглобулинов. Содержание ЦИК в периферической крови увеличено, что коррелировало с распространенностью и тяжестью процесса. Дисбаланс иммунной системы обосновывает использование в комплексной терапии ПВИ иммунокорригирующих препаратов. Предполагается, что чувствительность ВПЧ к отдельным химиопрепаратам обусловлена прежде всего генетически запрограммированными особенностями иммунного ответа при этой патологии. Длительное использование для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний препаратов ИФН-α2 более чем у 50% пролеченных пациентов не приводит к клиническому улучшению в связи с резистентностью инфицированных клеток к ИФН. Оказалось, что это явление напрямую связано с уровнем синтеза онкобелка E7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН-α за счет избирательного блокирования большинства генов, индуцируемых интерфероном, существенно снижая эффективность интерферонотерапии (Nees M. и соавт., 2001). Онкобелок E7 является мощным иммуносупрессором, значительно снижающим эффективность иммунокорригирующей терапии. Иными словами, причиной неудач терапии ВПЧ-инфекции препаратами интерферона является определяемая онкобелком E7 устойчивость зараженных клеток в процессе лечения, из чего следуют важные выводы для клинической практики (Киселев В. И., 2004):

- Местная интерферонотерапия остается важным методом лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний;
- Измерение содержания белка E7 ВПЧ является необходимым условием для назначения терапии и прогнозирования ее эффективности;
- В случае высокого содержания E7 необходимы мероприятия по его снижению, что сделает опухолевые клетки более восприимчивыми к интерферону.

Таким образом, лечение ПВИ остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считают, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). В связи с этим предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией (Беляковский В. Н., 2003):

- 1) разрушение папилломатозных очагов;
- 2) стимуляция противовирусного иммунитета, т. е. коррекция общего и местного иммунитета;
- 3) сочетание этих подходов, устранение факторов, способствующих рецидивам болезни.

Важно помнить, что методы лечения, направленные на удаление поверхностного слоя эпидермиса без санации клеток базального слоя, неэффективны и сопровождаются рецидивом заболевания. Возможность реактивации инфекции диктует необходимость применения комбинированных методов лечения: деструкции видимых проявлений и использование (системно и местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

При остроконечных кондиломах проводится лечение обоих половых партнеров. Рекомендуется воздержание от половых контактов в период лечения и барьерная контрацепция в течение 6 месяцев после завершения терапии. В целом тактику лечения определяет (Баткаев Э.А. и др., 2001):

- исходное состояние иммунитета,
- наличие сопутствующей соматической патологии,
- характер урогенитальной инфекции,
- локализация патологического процесса,
- характер патологического процесса шейки матки (наличие и степень тяжести дисплазии или ее отсутствие),
- предшествующая противовирусная терапия.

Принципы терапии кондилом

Методы терапии	Средства для лечения
Противовирусные препараты	Мазь бонафтона 0,5-1-2% и риодоксола 0,25 и 0,5%. Наносить 5-6 раз в день, 2-3 недели Мазь 2% бонафтона + 0,5% риодоксола Бонафтон внутрь по 0,2 г 3 р. в день, 10 дней. 3% мазь оксолиновая, 2-3 недели Индинол, по 2 капсулы 2 раза в день натощак, за 10 минут до еды в течение 3 месяцев
Цитотоксические препараты, местно	Подофиллин в виде 10-25% раствора, 1-2 раза в неделю, 5 недель. Подофиллотоксин (кондилинон) 2 раза в сутки в течение 3 дней с 4-дневным перерывом, повторять до 4 раз. 5-фторурацил в виде 5% крема 1 раз на ночь 7 дней, или 1 раз в неделю в течение 10 недель
Деструктивные методы	Физические (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция). Химические (80-90% трихлоруксусная кислота, фerezол - 1 раз в неделю, солкодерм - излечение 80-90%)

Хирургические методы	В т. ч. и электрохирургическое иссечение
Иммунологические методы	<p>α-β-γ-интерфероны, индукторы ИФН, рекомбинантные интерлейкины (ИЛ-2, ронколейкин). Гроприносин (табл. 0,5) по 1,0 г 3 раза в день, 2-4 недели как основное лечение. Либо лазеротерапия+ гроприносин по 2 табл. 3 раза в день 5 дней, 3 курса с интервалом 1 месяц</p> <p>Ликопид табл. по 10 мг/день, 6 дней. 3 курса с интервалом в 2 недели</p> <p>Галанит в/м., 1-й день - 200 мг, 2-й день - 100 мг, с 3 дня - по 100 мг через день, № 10-15.</p> <p>12,5% циклоферон в/м по 2 мл (250 мг) по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни лечения.</p> <p>Местно аппликации 5% линимента циклоферона, Гроприносин по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в день в течение 14-28 дней в сочетании с в/м введением циклоферона по основной схеме</p>
Комбинированные методы	Сочетание различных методов лечения

Из физических методов лечения аногенитальных бородавок применяется *лазеротерапия*, особенно в детской гинекологии и у беременных женщин. При необходимости можно провести обезболивание нанесением крема EMLA (ASTRA) за 10-15 минут (слизистые оболочки) или 30-40 минут (кожа) до процедуры. Если после первого сеанса лазерной терапии отмечаются остаточные явления, то рекомендуется через три недели повторить курс, после которого наблюдается полная деструкция остроконечных кондилом. Лазеротерапию у беременных женщин следует проводить не позже 35 недель беременности, тогда роды у них проходят без осложнений, связанных с ВПЧ-инфекцией.

Криотерапия с применением жидкого азота и диоксида углерода в большинстве случаев является безопасным и эффективным методом лечения бородавок. Криотерапия может применяться в виде одной процедуры длительностью от 10 до 120 секунд или двух отдельных циклов (от 10 до 90 секунд). Через 3 дня на участках, подвергающихся обработке могут наблюдаться пузырьки, покраснения и изъязвления, заживающие через 1-2 недели.

Хирургический метод наиболее приемлем при лечении больших с большой площадью и большим количеством папилломатозных элементов.

Отрицательным моментом является необходимость обезболивания и возможность возникновения послеоперационного рубца, поэтому бородавки, располагающиеся вокруг ануса и уретры, необходимо удалять постепенно.

Из препаратов, которые можно отнести к группе химических средств, обладающих местным прижигающим действием, следует выделить *солкодерм*. По своей сути это кератолитическое средство, применяемое в виде раствора, активной составляющей которого являются продукты взаимодействия органических кислот и ионов металлов с азотной кислотой. Препарат проникает в обработанную ткань и вызывает изменение ее окраски, отражающее прижизненную фиксацию обработанной области. В последующем происходит мумификация патологической ткани, по мере усиления которой струп темнеет и через несколько дней самостоятельно отпадает. Заживление происходит быстро.

В терапии используют также *трихлоруксусную кислоту* в концентрации 80-90%, которая является слабым деструктивным химическим препаратом, вызывающим локальный коагуляционный некроз. Препарат наиболее эффективен при небольших остроконечных или вульгарных папилломах, эффективность снижается при больших или ороговевших поражениях. Спустя 1-2 недели можно проводить повторные обработки. Трихлоруксусная кислота обладает сильным разъедающим действием, и избыточное ее нанесение может вызвать сильные болевые ощущения и образование изъязвлений, а впоследствии и рубцов, поэтому для нейтрализации избытка препарата или при случайном его попадании на здоровую кожу необходимо использование раствора бикарбоната натрия. При правильном применении трихлоруксусной кислоты образуются неглубокие эрозии, не оставляющие рубцов.

Из препаратов цитостатического действия для местного воздействия на папилломатозные элементы до настоящего времени широко используется *подофиллин*. Препарат применяется при лечении некератинизированных бородавок препуциальной области головки полового члена, венечной борозды, вульвы. Используется в виде 10-25% раствора в сочетании с настойкой бензоина. Максимальная продолжительность лечения 5 недель. Возможно развитие побочных реакций, в частности контактного дерматита, отмечающегося в 10-15% случаев.

Подофиллотоксин (кондилилин) – наиболее активная в клиническом аспекте фракция в составе подофиллина. Его несомненное достоинство – возможность самостоятельного применения больными. Препарат используется только для лечения остроконечных кондилом. Обычно его наносят хлопковым тампоном или пластиковым аппликатором на папилломатозные элементы 2 раза в сутки в течение 3 дней с 4-дневным

перерывом. Этот цикл терапии при необходимости можно повторять до 4 раз. Общая зона обработки не должна превышать 10 см², а общий объем использованного лекарственного средства не должен превышать 0,5 мл в день. Однако, несмотря на более высокую очистку подофиллотоксина по сравнению с его предшественником подофиллином, у пациентов возможно развитие местных воспалительных реакций, эритемы и чувство жжения.

Для лечения ВПЧ-инфекции предпринимались попытки использования различных лекарственных средств из онкологической практики. К этой группе препаратов относится *5-фторурацил*, который является антагонистом пиримидина и обладает способностью нарушать синтез вирусной ДНК. В виде 5% крема препарат наиболее эффективен при лечении папилломатозных элементов на сводах влагалища и дистальной части уретры. При лечении интравагинальных бородавок лекарство назначается 1 раз на ночь в течение недели или 1 раз в неделю в течение 10 недель. Подобная схема терапии позволяет добиться регресса папилломатозных элементов в 85-90% случаев. Однако при этом могут возникать мокнущие эрозии на слизистой влагалища вплоть до развития контактного дерматита. При лечении бородавок дистальной части уретры препарат используется сразу же после мочеиспускания, на ночь в течение 3-8 дней. Однако, несмотря на довольно высокую клиническую эффективность, в этом случае у мужчин отмечается множество побочных эффектов вплоть до развития стеноза и стриктуры уретры. Эффективность лечения кондилом составляет 50-94%, уровень рецидивирования в течение 3 месяцев после лечения не менее 25%.

Индинол (индол-3-карбинол) - противоопухолевое и противовирусное природное средство, эффективное в отношении гормонозависимых заболеваний и эпителиальных опухолей органов женской половой системы, а также ВПЧ-инфекции. Препарат препятствует образованию 16-а-гидроксистерона, блокирует синтез онкобелка E7, подавляет рост эстроген-зависимых опухолей. Выпускается в капсулах по 100 мг вещества. Назначается по 2 капсулы 2 раза в день натощак, за 10 минут до еды в течение 3 месяцев. Возможен сочетанный прием индинола с другими препаратами (Димтриев Г. А., Биткина О. А., 2006; Киселев В. И., 2004).

Иммунотерапия папилломавирусной инфекции

К настоящему моменту накоплен значительный опыт использования интерферонов (ИФН) в лечении ПВИ. В большинстве исследований отмечается их невысокая активность при местном применении.

Комбинированное, двухэтапное лечение папилломавирусной инфекции, когда на 1-м этапе тем или иным способом в зависимости от выраженности и распространенности инфекционного процесса проводится разрушение

папилломатозных очагов, а на 2-м этапе с целью минимизации риска рецидивирования инфекции используются иммуностропные средства, представляется наиболее перспективным.

Ликопид (глюкозаминилмурамил дипептид) вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, снижает их курсовые дозы. Ускоряет выздоровление, повышает резистентность организма. Таблетки по 1 и 10 мг назначают при формах, не требующих хирургического лечения: 10 мг, по 1 таб. 1 раз в сутки внутрь - 3 курса по 7 дней с перерывом 14 дней. При тяжелых формах (с 8-го дня после операции) 10 мг, по 1 таб. 1 раз в сутки внутрь - 10 дней.

Панавир – иммуномодулятор растительного происхождения, обладает противовирусной активностью. Для лечения ВПЧ-инфекции рекомендуется 5 инъекций 0,004% раствора 5 мл по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов и две последующие – с интервалом 72 часа.

Гроприносин (активное вещество инозиплекс, производство ООО «Польфа», Польша) – обладает противовирусным (подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения) и иммуномодулирующим действием. Таблетки по 500 мг с целью получения противовирусного эффекта назначаются в максимальных дозах (50-100 мг/кг) в течение 5 дней, 2-3 курса с интервалом 2-4 недели.

В настоящее время для лечения аногенитальных папиллом рекомендуют использовать иммуномодулятор *имиквимод*, стимулирующий выработку прежде всего α -интерферонов. Препарат применяется в виде 5% крема, который наносится на очаги поражения 3 раза в неделю, что приводит к исчезновению кондилом и заживлению без образования рубцов. После завершения успешного лечения у пациентов имеется тенденция становиться устойчивыми к появлению бородавок, что предполагает формирование иммунной памяти.

Таким образом, ни один из методов лечения ВПЧ-инфекции не является безупречным, так как при использовании любого из них возможно рецидивирование инфекционного процесса. В ряде случаев для профилактики рака шейки матки более эффективной может оказаться вакцинация.

В нашей стране зарегистрированы две профилактические вакцины. *Гардасил* – это квадριвалентная вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища, предраковых или диспластических поражений, генитальных кондилом, и инфекции, вызываемой ВПЧ 6, 11, 16, и 18 типов. *Церварикс* – рекомбинантная вакцина,

состоящая из белков ВПЧ 16 и 18 типов, эффективна для предотвращения инфицирования указанными типами ВПЧ и для профилактики неоплазий шейки матки. Рекомендуемая разовая доза для девочек старше 9 лет и женщин 0,5 мл. Схема первичной иммунизации включает внутримышечное введение трех доз вакцины по схеме 0-1-6 месяцев.

Лечение бородавок

Бородавки могут сохраняться в течение многих лет с небольшим или без признаков воспаления. Спонтанная элиминация инфекции может произойти в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет. У большинства детей самоизлечение может произойти через несколько месяцев. Однако бородавки у взрослых без лечения могут регрессировать намного медленнее, и нередко сохраняются в течение 5-10 лет.

В зависимости от их места и размера, бородавки могут доставлять только незначительные неудобства. Если пострадавший индивид иммунокомпетентен и не настаивает на активном лечении, то приемлема тактика наблюдения, т.к. большинство бородавок склонны к самоизлечению. Однако некоторые бородавки могут доставлять неудобства, затруднять функции или представлять косметический недостаток, например, при локализации на лице.

Показания к лечению бородавок:

- желание пациента
- жалобы на болезненность, кровоточивость, зуд или жжение
- невозможность выполнения функции или уродство
- большие размеры и большое количество
- желание пациента предотвратить распространение бородавок
- нарушение иммунитета

Методы лечения бородавок

Деструктивные:

- Хирургическое удаление, кюретаж
- Воздействие низких температур (жидкий азот, Криофарма, Вартнер-крио, Макси-варт)
- Воздействие высокой температуры (горячая вода 42-45⁰, термопластырь, ультразвук, радиочастотное разрушение, электрокоагуляция, лазеры)
- Химическое разрушение (кислоты: салициловая (салипод пластырь), молочная, трихлоруксусная, солкодерм и т.д.; щелочи (чистотел, суперчистотело); метакрезол, ферезол; нитрат серебра

Противовирусные средства: оксолиновая мазь 3%, панавир гель.

Антимитотические средства: подофилотоксин, кондилиин, 5-фторурацил.

Иммуномодуляторы:

- Цинка сульфат (цинктерал)
- Интерферон
- Циметидин
- Левамизол
- Гроприносин
- Панавир
- **Местные иммуномодуляторы:** имиквимод 5% крем (Алдара)
- **Ретиноиды:**
- Системно: изотретиноин с 12 лет
- Местно: масляный раствор ретинола ацетат 6 месяцев

Фитотерапия: сок чистотела, молочая, лютика, лука, чеснока, ряски, препараты из травы клоповника, полыни, плодов рябины, льняное масло.

Народные средства: сода, чеснок, картофель, яблоко, касторовое масло, укусовая кислота, заговоры, гипноз, самовнушение.

КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК (V08.01 по МКБ 10)

Этиология. Контагиозный моллюск – вирусный дерматоз, возбудителем которого является дерматотропный вирус контагиозного моллюска ВКМ (*Molluscus contagiosum virus – MCV*), сходный с возбудителем натуральной оспы, относится к семейству оспенных вирусов (*Poxviridae*), к подсемейству поксвирусов позвоночных (*Chordopox viridae*) род *Molluscipox virus*. Различают два типа вируса: MCV субтип 1 и MCV субтип II. У детей наиболее часто встречается субтип 1, в отличие от ВИЧ-инфицированных, у которых преобладает субтип II. Для все субтипов вируса характерна внутривидовая серологическая перекрестность. В цитоплазме инфицированных клеток выявляется нуклеокапсид, который не формируется в полноценную инфекционную частицу. Нуклеокапсиды находятся в цитоплазме до 10 дней, затем клетки снова становятся чувствительными для повторного инфицирования. Вирус патогенен только для человека, который является единственным хозяином вируса.

ВКМ кодирует уникальный набор белков, подавляющих иммунную защиту хозяина, и вызывает ограниченное повреждение клеток в виде их увеличения и появления эндоплазматических включений, известных как тельца моллюсков. К ВКМ вырабатываются два типа антител – вирусспецифические и антитела, активные в отношении зараженных клеток, причем вирусспецифические IgM вырабатываются не у всех больных.

Клиника. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто поражаются дети от 1 года до 5 лет. Больше число

заболевших отмечается в регионах с теплым влажным климатом. На коже туловища, в области паховых складок, на лице, в области ягодиц и других участках появляются папулезные высыпания жемчужно-белого, розового цвета и цвета нормальной кожи 1-2 мм в диаметре или узлы 5-10 мм с пупкообразным вдавлением в центре, заполненных роговыми массами (рисунок 22).



Рисунок 22. Контагиозный моллюск

Имеются также редкие сообщения о поражении слизистых оболочек и глаз. Инкубационный период от 14 до 50 дней. Выделяют милиарный моллюск и моллюск на ножке. Число высыпаний может варьировать от нескольких штук до нескольких сотен. Наиболее часто высыпания локализуются на коже лица, шеи, груди, тыльной поверхности кистей, наружных половых органах. Как правило, высыпания не сопровождаются воспалительным процессом, так как вирус содержит ген белка, который приводит к ингибированию воспалительной реакции. Осложнений вторичной инфекцией не наблюдается. Генерализация инфекции отсутствует. После разрешения процесса рубцов на теле не остается.

В 10% случаев встречается контагиозный моллюск с атипичной клинической картиной, когда элементы могут напоминать пузыри, милиумподобные элементы, мягкую фиброму, фолликулит, фурункул, иногда папулы окружены экзематозными высыпаниями. Поражение глаз ВКМ может вызвать тяжелый конъюнктивит.

ВКМ является условно-патогенным, и его усиленное размножение отмечается при иммунодефицитных состояниях, в то же время, кодируя уникальный набор белков, он подавляет иммунную защиту хозяина. В пользу этого говорит то, что большинство детей резистентны к заболеванию, друг от друга дети заражаются достаточно редко, а выраженность высыпаний имеет

четкую корреляцию с выраженностью иммунных сдвигов. Развитию заболевания способствуют микротравмы.

Диагностика. Диагноз обычно устанавливается по характеру высыпаний. Но иногда при атипичной клинической картине используют гистологическое исследование и электронную микроскопию. Гистологическая картина контагиозного моллюска характеризуется гиперплазией эпидермиса по типу грушевидных выростов, которые вклиниваются в дерму. В кератиноцитах содержатся крупные цитоплазматические включения – моллюсковые тельца. В нижних слоях эпидермиса моллюсковые тельца представляют собой эозинофильные образования. По мере продвижения к верхним слоям эпидермиса они увеличиваются в размерах, становятся базофильными. В базальном слое моллюсковые тельца отсутствуют. В центре элементов роговой слой эпидермиса разрушен, что клинически проявляется пупковидным вдавлением. При электронной микроскопии обнаруживаются вирионы с характерной морфологической структурой (тельца моллюсков). ВКМ может быть выявлен также методом полимеразной цепной реакции. Дифференциальный диагноз контагиозного моллюска нужно проводить с красным плоским лишаем, вульгарными бородавками, кератоакантомой, остроконечными кондиломами, гиперплазией сальных желез.

У иммунокомпетентных детей в период от недель до месяцев, а иногда только через 1-2 года (прежде всего при продолжающейся аутоинокуляции) наступает спонтанная ремиссия, о которой свидетельствует воспалительная трансформация высыпаний.

Лечение. С учетом спонтанной ремиссии, не каждый очаг контагиозного моллюска необходимо удалять. Показанием к лечению является распространенное поражение без признаков спонтанной ремиссии. Имеются следующие терапевтические возможности:

- Удаление посредством прокола и выдавливание пинцетом с последующим смазыванием 5% спиртовым раствором йода.
- Современные методы терапии – электрокоагуляция, криодеструкция, лазеротерапия, химическая деструкция с последующим смазыванием противовирусными мазями.
- При обширных и рецидивирующих поражениях необходимо изучать иммунный статус пациентов и проводить дифференцированную иммунокорректирующую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вирусные инфекции кожи и слизистых являются полиморфной группой заболеваний с разнообразной клинической картиной,

требующие вдумчивых подходов к диагностике и тактике ведения пациентов. Многие инфекции, вызванные вирусами, не требуют специфического лечения, являются самокупирующимися заболеваниями, в большинстве случаев необходимо лишь соблюдение правил гигиены. Однако, в некоторых случаях, особенно при иммунодефиците, эти инфекции вызывают жизнеугрожающие заболевания, которые требуют экстренной и интенсивной специфической терапии. Современные представления об эпидемиологии, этиологии, клинике, диагностике и терапии помогут правильно ориентироваться врачу при курации пациентов с вирусными заболеваниями кожи и слизистых.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике: В 3 т. / К. Вольф и др.; пер. с англ.; под ред. А.А. Кубановой – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ, 2012. – Т. 1. – 870 с.
2. Козлова, В.И. Вирусные заболевания гениталий / В.И. Козлова, С.С. Максимова, А.Ф. Пухнер // Ташкент : ФАН, 1986 – 247с.
3. Марченко, Л.А. Генитальный герпес у женщин (клиника, диагностика, лечение) // Бюлл. «Materiamedica» -1997.-№2(10). – с.53-72.
4. Патогенетическое обоснование современного подхода к терапии простого герпеса / А.А. Халдин (и др.) // Вирусные заболевания, передающиеся половым путем. Москва: ЦНИКВИ. - 2000. - с.21-22.
5. Руководство для врачей. Кожные и венерические болезни. В 4-х томах. – Т.4 / под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1996 -352 с.
6. Самгин, М.А. Простой герпес (дерматологические аспекты) / М.А. Самгин, А.А. Халдин // М.: «МЕДпресс-информ». – 2002. -с.160.
7. Семенова, Т.Б. Современные представления о клинике, особенностях эпидемиологии и лечения простого герпеса / Т.Б. Семенова, Е.И. Губанова // Лечащий врач. 1999. - №2-3. - С. 10-16.
8. Ahmed R [et al]: Persistence of viruses, in Fields Virology, 3d ed, edited by Fields BN, Knipe DM, Howley PM. NewYork, Lippincott-RavenPublishers, 1996, p 219.
9. Brahic M [et al]: Immunogenetics of the host response to viral infections, in Immunology of Infectious Diseases, edited by Kaufmann SHE, SherA, Ahmed R. Washington, DC, ASM Press, 2002, p 421.
10. Brown ZA [et al]: The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med. - 337:509/ - 1997.
11. Cohen JL, Straus SE: Varicella-zoster virus and its replication, in Fields Virology, edited by Knipe DM et al. Philadelphia, Lippincott-Williams & Williams. – 2001. – p. 2707.
12. Dubinsky RM [et al]. Practice parameter: Treatment of postherpetic neuralgia. Neurology. - 63:959. - 2004.
13. Gnann JW Jr, Whitley RJ: Herpes zoster. N Engl J Med347:340. - 2002.
14. Kalman CM, Laskin OL. Herpes zoster and zosteriform herpes simplex infections in immunocompetent adults. Am J Med81:775. - 1986.
15. Khanna KM [et al]: Immune control of herpes simplex virus during latency. CurrOpinImmunol. - 16:463. - 2004.
16. Kimberlin, DW. Neonatal herpes simplex infection. ClinMicrobiol Rev17:1. - 2004.

17. Klassen TP [et al]. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 4:CD002980. - 2005.
18. Koelle DM, Wald A. Herpes simplex virus: The importance of asymptomatic shedding. *AntimicrobChemother*45:1. - 2000.
19. Kost RG, Straus, SE. Postherpetic neuralgia: Pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med*335:32. - 1996.
20. Lafferty WE [et al]. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med*316:1444. - 1987.
21. Patel, R. Supporting the patient with genital HSV infection. *Herpes*11:87. - 2004.
22. Rebora, A. Life-threatening cutaneous viral diseases. *ClinDermatol* 23:157. - 2005.
23. Spruance SL [et al]. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: Implications for antiviral therapy. *N Engl J Med*297:69. - 1977.
24. Wald A [et al]. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med*143:707. - 2005.

Учебное издание

Левончук Елена Алексеевна

Вирусные заболевания кожи и слизистых

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е.А. Левончук

Подписано в печать 28. 11. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 4,81 Уч.- изд. л. 5,72. Тираж 100 экз. Заказ 244

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

