

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ НЕЙРО-ТЕГМЕНТАЛЬНОТРОПНЫМИ ВИРУСАМИ (HSV-I, II И VZV) ЧАСТЬ I

В.А. Неверов, В.В. Васильев, Т.П. Демиденко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

© В.А. Неверов, В.В. Васильев, Т.П. Демиденко, 2017

Лекция посвящена вопросам ведения и лечения пациентов с герпесвирусными заболеваниями, вызванными нейротегментальнотропными вирусами (HSV-I, II и VZV)

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, диагностика, лечение.

HERPES VIRUS INFECTIONS CAUSED BY NEURO- AND INTEGUMENT-TROPIC VIRUSES (HSV-I, II И VZV) PART I

V.A. Neverov, V.V. Vasiliev, T.P. Demidenko

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

The lecture addresses the issues of provision of medical care and treatment to patients affected with herpes diseases caused by neuro- and integument-tropic viruses (HSV-I, II и VZV).

Keywords: Herpes virus infections, diagnostic, treatment.

Введение

Семейство герпесвирусов включает в себя три подсемейства: α , β , γ .

Альфа-герпесвирусы характеризуются коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях.

Бета-герпесвирусы имеют длительный цикл репликации, вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других тканях.

Гамма-герпесвирусы инфицируют Т- и В-лимфоциты, хотя репродуцируются в основном в В-клетках.

Классифицируют восемь типов вирусов герпеса, вызывающих разные по тяжести процесса заболевания у людей. Характерной особенностью заболеваний является нахождение вирусов в организме человека в латентном состоянии.

Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейротегментальнотропными вирусами (HSV-I, II и VZV), относятся к альфа-герпесвирусам.

Простой герпес

Герпетическая инфекция, или простой герпес (ПГ, herpes simplex), вызывается вирусами двух типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) и характеризуется тегментальными (от лат. *tegumentalis* — покровный) поражениями кожи и слизистых оболочек, поражениями нервной системы, а также других систем организма. Ее проявления часто ассоциированы с иммуносупрессией, а у иммунокомпromетированных лиц она может иметь диссеминированное септическое течение. Герпетическая инфекция способна вызывать врожденную патологию плода и заболевания у новорожденных.

Классификация заболеваний, вызываемых ВПГ по МКБ-10

В 00 Инфекции, вызываемые вирусом герпеса (*herpes simplex*).

В 00.0 Герпетическая экзема.

В 00.1 Герпетический везикулярный дерматит.

В 00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит.

В 00.3 Герпетический менингит (G02.0).

В 00.4 Герпетический энцефалит (G05.1).

В 00.5 Герпетическая болезнь глаз.

В 00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь.

В 00.8 Другие формы герпетических инфекций.

В 00.9 Герпетическая инфекция неуточненная.

А 60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (*herpes simplex*).

А 60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта.

А 60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.

А 60.9 Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная.

Этиология

Возбудители герпетической инфекции — *Herpes simplex virus type 1 и 2 (HSV-1,2 или ВПГ-1,2)* — относятся к роду *Simplexvirus*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, семейству *Herpesviridae*. Геномы ВПГ-1 и ВПГ-2 на 50 % гомологичны.

ВПГ-1 вызывает заболевания, протекающие в виде гингивостоматита, кератоконъюнктивита, энцефалита, оролабиального (орофациального) герпеса, а также эзофагита и пневмонии у пациентов с иммунодефицитом. ВПГ-2 вызывает генитальный герпес, герпес новорожденных, серозный менингит.

ВПГ характеризуются коротким циклом репликации, способностью к эффективному разрушению инфицированных клеток и развитию латентной инфекции в сенсорных ганглиях. Они имеют линейную двуцепочечную ДНК, упакованную в капсид. Гликопротеиды наружной оболочки вируса ответственны за прикрепление и проникновение вирусной частицы внутрь клетки. Вызывают образование вируснейтрализующих антител.

Эпидемиология

Простой герпес (ПГ) — одна из самых распространенных вирусных инфекций; его можно встретить у людей, живущих на всех континентах. Пораженность ВПГ-1 во многих странах мира достигает 90–95 %, а пораженность ВПГ-2 — 10–30 %, причем более высокая пораженность населения наблюдается в развивающихся странах.

Источники заражения — люди с манифестным и бессимптомным течением инфекции. В зависимости от локализации поражения вирусы обнаруживают у инфицированного человека в различных секретах и биологических жидкостях — носоглоточной слизи, слюне, слезной жидкости, содержимом везикул, эрозий, язв, менструальной крови, вагинальном, цервикальном секретах, околоплодных водах,

сперме, моче и др. В период вирусемии вирусы простого герпеса циркулируют в крови и выделяются с мочой. Наибольшая концентрация вируса отмечается при манифестных формах инфекции; при ее бессимптомном течении возбудитель может присутствовать в биологическом материале, но в меньших концентрациях. Так, например, у 5 % взрослых людей, не имеющих клинической симптоматики, ВПГ можно обнаружить в носоглотке.

Механизмы передачи ВПГ-инфекции включают: 1) перкутанный (пертегментальный); 2) аспирационный (аэрогенный); 3) вертикальный. Они реализуются естественными и искусственными путями.

К естественным путям передачи относятся контактный, половой, воздушно-капельный, перинатальные. Искусственным путем передачи является парентеральный.

Внедрение возбудителя осуществляется через слизистые оболочки или кожу, особенно патологически измененную (атопический дерматит, экзема, мацерация и др.).

Перкутанный (пертегментальный) механизм заражения реализуется при непосредственном контакте с источником инфекции (орально-оральный, сексуально-трансмиссионный и другие варианты заражения) или опосредованно — через контаминированную вирусом посуду, полотенца, зубные щетки, игрушки. Простой герпес (вызываемый преимущественно ВПГ-2) — одна из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем и вызывающих генитальный герпес.

Аспирационный (аэрогенный) механизм реализуется воздушно-капельным путем, но он существенно менее значим, чем перкутанный.

Кроме того, инфекция может передаваться с помощью вертикального механизма — от матери к плоду. Чаще всего (более чем в 80 %) плод инфицируется интранатально, во время прохождения по родовым путям, если женщина страдает генитальным герпесом. При этом входными воротами для вируса являются носоглотка, кожа, конъюнктива плода. Риск заражения плода во время родов при наличии у матери генитального герпеса составляет около 40 %.

Следует отметить, что лишь у $1/3$ женщин, страдающих генитальным герпесом, он сопровождается везикулезными высыпаниями. У остальных имеет место бессимптомная или малосимптомная инфекция, которая также может быть серьезной угрозой для плода и новорожденного. При генитальном герпесе у женщин вирус может проникать в полость матки восходящим путем через цервикальный канал с последующим инфицированием последа и плода. Плод может быть заражен и транспла-

центарно в период вирусемии у беременной женщины, страдающей любой формой ПГ, при отсутствии у нее протективных антител.

При любом варианте инфицирования возникают разные виды патологии плода и беременности. Так, до инфицирования плода нередко поражаются плодные оболочки, что приводит к преждевременному прерыванию беременности. Следует отметить, что генитальный герпес может быть причиной привычного невынашивания беременности.

Инфицирование на ранних сроках беременности опасно в связи с возможным формированием пороков развития и антенатальной гибелью плода. При заражении плода в поздние сроки беременности у него возможны различные варианты течения инфекции — от рождения ребенка с бессимптомной инфекцией до тяжелого ее течения с летальным исходом.

Необходимо также помнить о том, что возможно постнатальное инфицирование детей ВПГ не только от матери, но и от медицинского персонала.

Помимо естественных путей передачи, ВПГ, так же как вирусы гепатитов В, С, D, ВИЧ, может быть передан искусственным путем — парентерально, поскольку при первичной инфекции и рецидивах ПГ имеет место вирусемия. Так, возможно парентеральное заражение ВПГ наркоманов. Факторами передачи инфекции могут быть консервированная кровь, трансплантаты органов, тканей, сперма (при искусственном оплодотворении). В отличие от вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, вирусемия при ПГ обычно кратковременная, поэтому парентеральный путь заражения встречается нечасто.

В медицинских учреждениях возможно заражение при использовании контаминированного вирусом инструментария, применяющегося в гинекологической, стоматологической, отоларингологической, офтальмологической практике.

Большая часть людей (почти 80 %) заражаются ВПГ-1 в возрасте от 6 мес. до 5 лет, причем люди с высоким социально-экономическим уровнем жизни инфицируются, как правило, в более поздний период жизни, а часть взрослых остается неинфицированной.

Заражение ВПГ-2, если исключить случаи передачи инфекции от матери плоду или новорожденному, связано, как правило, с началом половой жизни.

Патогенез

Входными воротами для ВПГ служат кожные покровы и слизистые оболочки.

Активная репликация вируса в эпителиальных клетках характеризуется появлением мно-

гоядерных клеток, развитием баллонизирующей дегенерации эпителия и возникновением очагов некроза. В окружающей их зоне возникает воспаление, сопровождающееся миграцией лимфоидных элементов, макрофагов, выбросом биологически активных веществ, реакцией сосудов. Клинически это проявляется хорошо известными симптомами — чувством жжения, гиперемией, появлением папул и везикул.

Однако инфекционный процесс на этом не останавливается. Новые вирионы попадают в лимфатические сосуды и затем в кровь. Вирусемия — важное звено патогенеза простого герпеса. Вирус циркулирует в крови, преимущественно в составе ее форменных элементов. По-видимому, вирус не только механически перемещается с клетками крови, но и изменяет их. Так, обнаружены изменения хромосомного аппарата лимфоцитов и их функциональной активности, что может вызвать иммуносупрессию. В результате вирусемии ВПГ попадает в различные органы и ткани, но особый тропизм он имеет к клеткам нервных ганглиев. Из места внедрения путем ретроградного транспорта через нервные окончания и аксоны он проникает в краниоспинальные нервные ганглии.

Далее при нормальном иммунном ответе вирус элиминируется из органов и тканей, за исключением ганглиев тройничного нерва и паравerteбральных сенсорных ганглиев, где он сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни хозяина.

Поверхностные гликопротеиды ВПГ индуцируют образование антител: при первичной инфекции и рецидиве — класса IgM, а через 1–3 недели их сменяют антитела класса IgG. Протективные антитела класса IgG к ВПГ не защищают от повторного инфицирования и рецидивов, но в значительной мере предупреждают трансплацентарную передачу возбудителя от матери плоду.

Пусковыми механизмами рецидивов простого герпеса, которые могут усиливать существующие у пациентов иммунодефицитные состояния, являются переохлаждение, острые инфекции, обострение хронической инфекции, стрессы, операции, избыточная инсоляция, нарушения питания, менструации. При дефектах иммунной системы, особенно снижении продукции интерферона, активности НК-клеток, Т-клеточного и макрофагального звена, начинается активная репликация вируса. Вирусы по аксонам выходят из нервных ганглиев, поражая участки кожи и слизистых оболочек, иннервируемых соответствующим нейроном. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализа-

ция и увеличивается распространенность очагов поражения кожи и слизистых оболочек.

Следует отметить, что при проникновении вируса в кожу и слизистые оболочки (первичном или при рецидиве) не всегда возникают характерные везикулезные высыпания; местные изменения могут вообще отсутствовать. Однако ВПГ при этом обнаруживается в тканях, попадает в кровь и выделяется во внешнюю среду со слюной, слезной жидкостью, влагалищным секретом или спермой.

Клинические проявления

Клинические проявления герпетической инфекции чрезвычайно многообразны как по локализации, так и по тяжести поражений.

В соответствии с механизмом заражения различают приобретенную и врожденную инфекцию. Приобретенная инфекция может быть *первичной и вторичной (рецидивирующей)*.

Первичный ПГ возникает при первом контакте человека с вирусом. Инкубационный период длится от 2 до 14 дней. Первичный ПГ наблюдается преимущественно у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет и значительно реже — у взрослых. У детей в первые 6 мес. жизни инфекция встречается крайне редко, поскольку в крови ребенка имеются противогерпетические антитела, переданные трансплацентарно от матери. К концу первого года титры этих антител снижаются, что делает ребенка восприимчивым к ВПГ.

У 80–90 % первично инфицированных детей заболевание протекает в бессимптомной форме и только у 10–20 % зараженных имеются клинические проявления (манифестная форма). Наиболее частые формы первичного герпеса — *острое респираторное заболевание*, этиология которого, как правило, не расшифровывается, и *острый герпетический стоматит (гингивостоматит)*. Первичный герпес может также проявляться различными поражениями кожи, конъюнктивы или роговицы глаза.

Первичный генитальный герпес возникает в более позднем возрасте после начала половой жизни.

Для любой формы первичного герпеса, протекающего с клиническими проявлениями, характерен выраженный общеинфекционный синдром, сопровождающийся лихорадкой и признаками интоксикации. Это объясняется отсутствием у больного специфических противогерпетических антител.

Вторичный (рецидивирующий) простой герпес возникает в результате реактивации имеющегося в организме вируса. Рецидивы простого герпеса по сравнению с первичной инфекцией протекают обычно легче, с умеренными признаками интоксикации (или без них), с менее вы-

раженными изменениями очага поражения в виде отека, гиперемии.

Несмотря на некоторые различия патогенетических механизмов и клинических проявлений, первичный и вторичный герпес имеет одинаковую локализацию поражения и формы болезни.

Тегментальный (покровный, кожно-слизистый) ПГ обычно имеет локализованный, реже — распространенный тип поражения наружных покровов и видимых слизистых оболочек.

Локализованный тип тегментального ПГ характеризует четко ограниченная зона поражения, которая обычно соответствует месту внедрения вируса (при первичном герпесе) или месту его выхода из нервных окончаний в покровный эпителий (при вторичной инфекции). В том случае если очаг поражения распространяется на близлежащие ткани, возникает на отдаленных участках кожи или слизистых оболочек, считают, что имеет место распространенная форма ПГ. Распространенный ПГ в зависимости от тяжести маркирует различную степень иммунодефицита.

Герпетические поражения кожи. Типичны пузырьковые высыпания, чаще локализующиеся в области красной каймы губ и крыльев носа. Однако могут быть также поражения кожи лба, шеи, туловища, конечностей и т. д. У многих пациентов высыпаниям предшествуют чувство жжения, кожный зуд, гиперемия, отек. Затем появляются папулы, превращающиеся в везикулы, наполненные серозным содержимым. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и превращаются в мокнущие эрозии или подсыхают и превращаются в корочки с последующей эпителизацией под ними. На месте отторгнувшихся корочек остается постепенно исчезающая пигментация. Одновременно с образованием везикул могут умеренно увеличиваться регионарные лимфоузлы. Весь процесс разрешается в течение 7–14 дней.

Атипичные формы ПГ имеют многообразные проявления. У некоторых пациентов основным симптомом становится резкий отек подкожной клетчатки или гиперемия, которые бывают настолько выражены, что везикулы остаются незаметными или вообще отсутствуют. Это может привести к диагностическим ошибкам и даже неправильному диагнозу «флегмона», «панариций» с последующим хирургическим вмешательством. При этом вместо ожидаемого гнойного отделяемого получают скудное серозно-сукровичное отделяемое. Такая атипичная форма ПГ носит название *отечной*.

Иногда высыпания при ПГ локализуются по ходу нервных стволов, напоминая опоясываю-

ший герпес (*herpes zoster*), однако болевой синдром, характерный для последнего, отсутствует совсем или выражен незначительно. Это зостериформный ВПГ, чаще встречающийся у лиц с иммуносупрессией.

Герпетическая (герпетическая) экзема встречается у детей грудного или более старшего возраста, реже у взрослых, страдающих экземой, атопическим дерматитом и другими поражениями кожи. Впервые эту форму болезни описал в 1887 г. Капоши, поэтому она носит название «экзема Капоши» (не путать с саркомой Капоши!). Обычно заболевание начинается остро и сопровождается повышением температуры тела до 40 °С с ознобом и интоксикацией. В первые сутки, иногда позже (на 3–4-й день) на пораженных участках кожи появляется множество однокамерных пузырьков с прозрачным содержимым, распространяющихся постепенно на соседние здоровые участки кожи, присоединяется вторичная бактериальная инфекция. Везикулы вскрываются, образуя мокнущие эрозивные поверхности, которые затем покрываются корками. При обширных поражениях заболевание протекает крайне тяжело.

К атипичным относится и *язвенно-некротическая* форма простого герпеса, маркирующая тяжелую иммуносупрессию. Она встречается при ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа, а также у онкологических, гематологических пациентов на фоне лучевой, кортикостероидной, цитостатической терапии. На месте везикул образуются постепенно увеличивающиеся язвы, достигающие в диаметре 2 см и более. Длительно незаживающие (более 1 мес.) язвенные поражения кожи и слизистых, вызванные ВПГ, относятся к числу СПИД-индикаторных заболеваний. Такие больные подлежат тщательному обследованию на ВИЧ-инфекцию.

Выделяют также *геморрагическую форму* простого герпеса, когда везикулы имеют кровянистое содержимое, что наблюдается у пациентов с нарушением системы гемостаза различного генеза.

Герпетические поражения слизистых оболочек полости рта. Острый гингивостоматит может быть проявлением как первичной, так и рецидивирующей инфекции. Эта форма болезни — наиболее частая клинически выраженная форма у детей младшего возраста. Начинается заболевание остро с повышения температуры до 39–40 °С и явлений интоксикации. На гиперемированных и отечных слизистых оболочках щек, языке, неба и десен, а также на миндалинах и в глотке возникает множество пузырьков, которые через 2–3 дня вскрываются, и на их месте образуются поверхностные эрозии (афты). Появляется интенсивное слюноотделение, развивается болезненность в очагах

поражения. Выздоровление наступает через 2–3 недели, однако у 40 % пациентов возникают рецидивы, обычно характеризующиеся более легким течением.

Герпетическое поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Острое респираторное заболевание, вызванное ВПГ, не имеет типичных клинических проявлений и верифицируется крайне редко. Предполагают, что от 5 до 7 % всех острых респираторных заболеваний имеет герпетическую этиологию.

Герпетические поражения аноректальной области в виде сфинктерита, криптита и дистального проктита обычно обусловлены ВПГ-2 и встречаются у лиц, использующих генитально-анальный вариант сексуальных связей, чаще — у мужчин-гомосексуалистов.

Герпетические поражения глаз (офтальмогерпес). Первичный офтальмогерпес развивается у людей, не имеющих противовирусного иммунитета. Заболевание чаще наблюдается у детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет и у взрослых в возрасте от 16 до 25 лет.

Первичный офтальмогерпес протекает преимущественно тяжело и имеет склонность к генерализованному течению, поскольку возникает у людей, не имеющих специфических антител к возбудителю. У 40 % больных наблюдается сочетание кератоконъюнктивита с поражениями кожи век и слизистой оболочки полости рта.

Рецидивирующий офтальмогерпес протекает в виде блефароконъюнктивита, везикулезного и древовидного кератита, рецидивирующей эрозии роговицы, эписклерита или иридоциклита, а в ряде случаев — в виде хориоретинита или увеита. Иногда наблюдается неврит зрительного нерва.

Герпетические поражения половых органов (генитальный герпес) — одна из наиболее частых клинических форм герпетической инфекции, вызываемой ВПГ-2. Однако встречаются случаи генитального герпеса, вызванного ВПГ-1. Они дают значительно меньшее число ежегодных рецидивов, чем заболевания, вызванные ВПГ-2.

Нередко генитальный герпес протекает бессимптомно. ВПГ может персистировать у мужчин в мочеполовом тракте, а у женщин — в канале шейки матки, влагалище и уретре. Лица с бессимптомным генитальным герпесом служат резервуаром инфекции.

Клинически выраженный генитальный герпес особенно тяжело протекает при первичном инфицировании, нередко сопровождаясь лихорадкой и признаками интоксикации. Развиваются отек и гиперемия наружных половых органов, затем появляются везикулезные высыпания на половом члене, в области вульвы, влагалища и промежности. Сыпь, как правило,

обильная и сопровождается регионарным лимфаденитом. Везикулы быстро вскрываются, образуя эрозивные, эрозивно-язвенные поверхности. Все это сопровождается чувством жжения, зудом, мокнутием, болезненностью, затрудняет, нередко делает невозможными половые контакты, что приводит к развитию невротических состояний. У 50–75 % людей после первичного инфицирования возникает рецидивирующее течение заболевания.

Поражения в ряде случаев не ограничиваются наружными половыми органами. В патологический процесс вовлекаются у женщин — влагалище, цервикальный канал, шейка и полость матки, яичники, уретра, мочевого пузыря; у мужчин — уретра, мочевого пузыря, предстательная железа, семенники. И у мужчин и у женщин при орально-генитальных контактах поражаются миндалины, слизистая оболочка полости рта, при генитально-анальных — область ануса, прямая кишка.

При рецидивирующем течении ПГ выраженность местных изменений несколько стихает и могут наблюдаться *абортивные формы*. При этих формах типичные везикулезные высыпания отсутствуют или появляются единичные элементы на короткое время. Больных беспокоят чувство жжения, зуд, незначительные гиперемия, отек кожи и слизистых половых органов.

Поражения кожи и слизистых оболочек обычно имеют не только *локализованный*, но и фиксированный характер, то есть при очередном рецидиве появляются на прежнем месте. Однако у некоторых больных высыпания мигрируют и возникают на новых участках кожи (миграция ВПП-2 с высыпаниями в зоне «боксерских трусов») и слизистых оболочек, где они располагаются в виде сгруппированных пузырьков. Реже герпетическая инфекция приобретает *распространенный* характер, когда везикулы появляются на различных участках кожи и слизистых оболочек, имеют дискретный характер и напоминают ветряную оспу. Миграция высыпаний и распространенная форма простого герпеса — признак нарастающего иммунодефицита.

Висцеральный простой герпес. При висцеральной форме, как правило, имеет место поражение одного внутреннего органа или системы. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается нервная система, в результате чего возникают серозный менингит, энцефалит или менингоэнцефалит.

Герпетический серозный менингит — по своему удельному весу в группе вирусных менингитов уступает лишь энтеровирусному. Герпетический менингит встречается у женщин (чаще) и у мужчин (реже) во время первичного

эпизода генитального герпеса. У 20 % этих людей в дальнейшем могут развиваться повторяющиеся эпизоды менингита.

Типичное течение заболевания сопровождается лихорадкой, головной болью, светобоязнью, менингеальным синдромом и умеренным цитозом за счет лимфоцитов в цереброспинальной жидкости. Однако нередко герпетический менингит может протекать малосимптомно, без выраженного менингеального синдрома. Поэтому лихорадка и общемозговая симптоматика должны быть показанием для госпитализации.

Герпетический энцефалит и менингоэнцефалит — тяжелые заболевания, протекающие с общемозговыми и очаговыми симптомами, характеризующиеся очень высокой летальностью (до 50 %). Заболевание обычно начинается остро — с озноба, высокой температуры. В течение 2–3 дней состояние больных быстро и значительно ухудшается: появляются менингеальные симптомы, судороги, нарастает очаговая симптоматика, нарушается сознание (вплоть до развития мозговой комы, которая и является наиболее частой причиной смерти). При энцефалите и менингоэнцефалите типичные везикулезные высыпания встречаются крайне редко.

У некоторых больных, преимущественно при первичном герпесе, поражениям нервной системы предшествует афтозный гингивостоматит.

Герпетический гепатит. На втором месте после нервной системы по частоте висцеральных поражений стоит печень. Развивающийся гепатит имеет общие клинико-лабораторные признаки с гепатитами В, С. Однако отсутствуют маркеры гепатотропных вирусов, а из особенностей клинического течения следует отметить лихорадку на фоне желтухи. Как правило, заболевание имеет легкое течение. Однако описаны и случаи его фульминантного течения.

Герпетическая пневмония обычно наблюдается у лиц с выраженными иммунодефицитными состояниями, в том числе с ВИЧ/СПИДом. Поражения в легких носят характер перибронхиально-периваскулярных изменений. Довольно часто наблюдается бактериальная суперинфекция.

Диссеминированный ПГ (герпетический сепсис), встречающийся только у лиц с тяжелым иммунодефицитом и у детей до 1 мес. Течение его укладывается в клинику вирусного сепсиса — поражение многих органов и систем сопровождается лихорадкой, интоксикацией, ДВС-синдромом, клиническими проявлениями которого служат геморрагическая сыпь (от петехий до крупных кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки) и кровотечения. Летальность составляет около 80 %.

Висцеральные и диссеминированная формы ПГ наблюдаются редко и маркируют иммунодефицитное состояние.

Осложнения

Осложнения зависят от формы и варианта течения. Общие для всех — бактериально-микотические осложнения. При поражении легких — дыхательная недостаточность, центральной нервной системы — мозговая кома, печени — печеночная энцефалопатия, герпетическом сепсисе — септический шок и полиорганная недостаточность.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика различных вариантов тегментальной формы относительно несложна. Значительно труднее при отсутствии кожно-слизистых поражений диагностировать герпетическую инфекцию внутренних органов. Эпидемиологические данные лишь немного облегчают эту задачу. Основная же роль принадлежит лабораторной диагностике.

Используются вирусологические, иммунохимические и молекулярно-биологические методы исследования.

Вирусологический метод выделения ВПГ посредством культивирования *in vitro* на клеточных или органных культурах — наиболее специфичный и чувствительный метод, позволяющий выявлять возбудителя в пределах 3 дней. Он может использоваться в клинической практике при наличии вирусологической лаборатории, работающей с клеточными или органными культурами.

Более доступен молекулярно-биологический метод (ПЦР), обладающий высокой чувствительностью и специфичностью.

Методы экспресс-диагностики для обнаружения вирусных антигенов в биосубстратах — МФА и ИФА в настоящее время применяются редко.

Иммунохимический метод — ИФА при определении противогерпетических антител класса IgG имеет, как и другие серологические методы, незначительную диагностическую ценность, поскольку даже высокий уровень содержания в крови этих антител может свидетельствовать только об инфицированности человека и не позволяет связать имеющийся симптомокомплекс с активностью ВПГ. Определение противогерпетических IgG-антител в парных сыворотках обнаруживает четырехкратное их повышение лишь у 5% лиц с рецидивирующим ПГ. Несколько большее значение имеет обнаружение IgM-антител и исследование на авидность IgG-антител. Обнаружение IgM- и низкоавидных IgG-антител — показатель активно текущей

первичной инфекции. Об активно текущей первичной или вторичной инфекции свидетельствует положительный результат в ИФА на наличие антител к ранним неструктурным белкам ВПГ-1 и ВПГ-2 (определение предранних белков в IgM- и IgG-классах к ВПГ-1 и ВПГ-2) и результаты исследования в иммуноблоте.

Дифференциальная диагностика проводится в соответствии с выявленным вариантом течения простого герпеса. Кожные проявления заболевания дифференцируют с опоясывающим герпесом, ветряной инфекцией; поражения слизистых полости рта — с герпангиной, болезнью Бехчета и другими афтозными поражениями; офтальмогерпес — с аденовирусной, хламидийной, туберкулезной и другими инфекциями.; висцеральные поражения — с многочисленной группой инфекционных заболеваний. Герпетический сепсис дифференцируют с цитомегаловирусным и многими другими видами сепсиса.

Лечение

Терапия больных простым герпесом индивидуальна и зависит от формы инфекции, тяжести, частоты рецидивов. Она включает этиотропные патогенетические и симптоматические средства.

В этиотропной терапии простого герпеса используются препараты *ацикловира*, *валацикловира* и *фамцикловира*. Чаще используют два первых препарата. Валацикловир, являясь пролекарством ацикловира, менее токсичен и лучше переносится больными.

Доза и курс противовирусных препаратов зависят от длительности болезни, частоты рецидивов и распространенности поражения. Препараты для перорального и парентерального использования при тегментальных поражениях сочетают с противовирусными средствами для местного применения (мази и кремы, содержащие ацикловир или пенцикловир).

Патогенетическая терапия направлена на нормализацию функции иммунной системы организма и проводится под контролем иммунограммы.

Для противовоспалительной терапии назначают нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты. В дезинтоксикационной терапии используют низкомолекулярный медицинский поливинилпирролидон, полиионные и глюкозо-солевые растворы для внутривенного введения.

Критериями эффективности лечения часто рецидивирующего простого герпеса могут служить увеличение продолжительности ремиссии в 2 раза и более, уменьшение площади поражения, уменьшение местных симптомов воспаления (отек, зуд и т. д.), уменьшение продолжи-

тельности высыпаний, укорочение времени эпителизации, исчезновение или уменьшение общеинфекционного синдрома.

Лечение можно считать успешным, если есть положительная динамика хотя бы по одному-двум из указанных критериев. При этом необходимо обязательно информировать больного о хроническом характере инфекции, не представляющей угрозы для жизни, и критериях эффективности проводимой терапии.

Особенности лечения первичной инфекции (первичного эпизода)

Общепринятая схема лечения первичного (теgmentального) простого герпеса у иммунокомпетентных лиц включает 200 мг *ацикловира* 5 раз в день в течение 5–7 дней. Допустимо назначение 400 мг препарата 3 раза в день. *Валацикловир* назначается по 500 мг 2 раза, а *фамцикловир* — по 250 мг 3 раза в сутки. Курс — 5–7 дней.

В лечении первичной инфекции у иммунокомпрометированных лиц (больных с различными видами иммунодефицитных состояний) используются дозы препаратов, в 1,5–2 раза превосходящие вышеуказанную (*ацикловир* по 800 мг 3 раза, *валацикловир* по 1,0 г 2 раза, *фамцикловир* по 500 мг 2 раза в день), а курс лечения составляет 10–14 дней.

При лечении тяжелых форм (висцеральные, диссеминированная) простого герпеса используется комбинированная терапия, включающая *ацикловир* в дозе 5–10 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 часов в течение 7–14 дней, гипериммунные или полиспецифические внутривенно вводимые иммуноглобулины по 400–500 мг/кг/сут в течение 4 дней, дезинтоксикационные и симптоматические средства.

Особенности лечения рецидивирующего (вторичного) простого герпеса

Существует четыре основные стратегии терапии рецидивирующего простого герпеса:

- эпизодическое лечение каждого рецидива (так называемая терапия «до востребования»). Признана наименее эффективной стратегией, так как существенно не уменьшает число рецидивов заболевания и лишь незначительно укорачивает продолжительность каждого рецидива;

- эпизодическое лечение, купирующее инициальные проявления каждого рецидива (превентивная терапия, не допускающая полного развития рецидива). После врачебной консультации инициаторами такого лечения при каждом последующем рецидиве становятся сами больные, поэтому лечение начинается в ранние

сроки (при появлении лишь продромальных симптомов). Эффективно лишь при длительном продромальном периоде;

- длительная вируссупрессивная терапия (для предотвращения рецидивов) назначается больным с 6–8 и более рецидивами в год. Лечение рекомендуется начинать с суточной дозы *ацикловира* 400 мг 2 раза в день (*валацикловир* — 500 мг 1–2 раза/сут, *фамцикловир* — 250 мг 2 раза/сут). Терапию необходимо ежегодно приостанавливать для определения показаний к ее прекращению, поскольку отрезки времени до первого обострения удлиняются с годами, и в некоторых случаях возможна отмена препарата;

- этапное лечение с использованием комбинированной (противовирусной и иммуноориентированной) терапии как во время рецидива, так и в межрецидивный период.

Лечение простого герпеса у пациентов с иммунодефицитом

Стратегия применения антивирусной терапии включает следующие периоды: *стартовая (индукционная) терапия* (назначается максимально допустимая доза противовирусного препарата), *основная (консолидационная) терапия* (используется среднеэффективная доза препарата до купирования всех проявлений болезни) и *поддерживающая терапия*, направленная на предотвращение рецидивов болезни. В последнем периоде обращается внимание на состояние клеточного звена иммунитета, и окончание терапии зависит напрямую от уровня иммунной защиты.

Прогноз для всех вариантов теgmentальной формы герпетической инфекции благоприятный. При висцеральных и диссеминированной (герпетическом сепсисе) формах — всегда серьезный.

Критерии выписки и диспансеризация. Выписка проводится после полного клинического выздоровления и при отсутствии изменений в спинномозговой жидкости. Диспансерное наблюдение не регламентировано и определяется индивидуально, составляя при энцефалите, менингоэнцефалите и герпетическом сепсисе не менее 6–12 мес.

Задачами *диспансерного наблюдения* за больным с рецидивирующим ПГ является установление причин иммунодефицита, раннее выявление и предупреждение осложнений.

Профилактика. В очаге осуществляется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение реализации перкутанного и аспирационного механизмов заражения.

Литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с. [Infeksionnyye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Ed by N.D. Yushchuk, Yu.Y. Vengerov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1056 p. (In Russ.)]
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с. [Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Herpesvirusnyye infectsii: rukovodstvo dlya vrachev. Ed by V.A. Isakov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013. 670 p. (In Russ.)]
3. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. – СПб.: Фолиант, 2011. – 1408 с. [Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam. Ed by Yu.V. Lobzina, K.V. Zhdanova. St Petersburg: Foliant; 2011. 1408 p. (In Russ.)]
4. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция: учебно-методическое пособие для врачей. – СПб., 2009. – 59 с. [Stepanova EV. Herpesvirusnyye zabolevanya i HIV infectsya: uchebno-metodicheskoe posobie dlya rachev. St Petersburg; 2009. 59 p. (In Russ.)]
5. Простой герпес у взрослых (Национальные клинические рекомендации) [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001400696S/HTML/ Заглавие с экрана. – (Дата обращения 14.01.2017). 130 с. [Prostoy herpes u vzroslykh (Natsyonal'nye klinicheskie rekomendatsyi) [Elektronnyi resurs]. Redjym dostupa http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001400696S/HTML/ Zaglavie s ekrana. (Data obrascheniya 14.01.2017). 130 p. (In Russ.)]
6. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса. – 2015. – 31 с. [Klinicheskie rekomendatsii (protokol lechenya) okazanya pomoschi detyam bolnim infektsiyey, vizvannoy virusom prostogo gerpеса (In Russ.)]; 2015. 31 p. <http://niid.ru/dotAsset/c7f42ef3-6539-47b4-a105-a5ed1516c51c.pdf>.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом (Национальные клинические рекомендации). [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001425748S/HTML/ Заглавие с экрана. – (Дата обращения 14.01.2017). – 14 с. [Federal'nie klinicheskie rekomendatsie po vedenyu bol'nikh herpesom (Natsyonal'nye klinicheskie rekomendatsyi) [Elektronnyi resurs]. Redjym dostupa http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001425748S/HTML/ Zaglavie s ekrana. (Data obrascheniya 14.01.2017). 14 p. (In Russ.)]
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of herpes in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2007 Jun. 10 p. (ACOG practice bulletin; no. 82).
9. De Vries HJC, Zingoni A, White JA, et al. 2013 European guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. Available at URL:<http://www.iusti.org/sti-information/pdf/ProctitisGuideline2013.pdf> (last accessed on 13/11/14).
10. Foley E, Clarke E, Beckett VA, et al. Management of genital herpes in pregnancy. Available at:<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/genitalherpesotherguideline.pdf> (last accessed 13/11/14).
11. Herpes simplex virus. WHO mediacentre, fact sheets, 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/>.
12. Kimberlin DW, Baley J, Committee on Infectious Diseases, et al. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics 2013;131:383-6.
13. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Genital HSV Infections. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People:2015. <http://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm>. doi: 10.1542/peds.2012-3217.
14. Workowski KA, Bolan G. 2015. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recommen Rep 64(RR-3):1-137.
15. 2014 UK National Guideline for the Management of Anogenital Herpes/Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV) Int J STD AIDS OnlineFirst, published on April 9, 2015, 14p. as doi: 10.1177/0956462415580512. https://www.bashguidelines.org/media/1019/hsv_2014-ijstda.pdf.
16. 2014 UK National Guideline for the Management of Anogenital Herpes/Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV) Int J STD AIDS OnlineFirst, published on April 9, 2015, 14p. as doi: 10.1177/0956462415580512. https://www.bashguidelines.org/media/1019/hsv_2014-ijstda.pdf.

Информация об авторах

Владимир Александрович Неверов — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Валерий Викторович Васильев — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: Vcubed@yandex.ru.

Тамара Павловна Демиденко — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: TDemidenko@yandex.ru.

Information about the authors

Vladimir A. Neverov — PhD, associate professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: v.neveroff@mail.ru.

Valery V. Vasiliev — DSc, professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: Vcubed@yandex.ru.

Tamara P. Demidenko — PhD, associate professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: TDemidenko@yandex.ru.