

ЗАО «ЭКОлаб»
Кафедра инфекционных болезней
Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования

С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов

Герпетическая инфекция (простой герпес)

Этиология, эпидемиология, патогенез,
клиника, лабораторная диагностика,
лечение

г. Электрогорск
2011 г.

УДК 616.988
ББК 55.143.7
М25

Авторы:

С.Г. Марданлы — президент ЗАО «ЭКОлаб», академик РАМНТ, кандидат медицинских наук;

Г.И. Кирпичникова — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, руководитель курса лабораторной диагностики СПИД, кандидат медицинских наук;

В.А. Неверов — доцент кафедры инфекционных болезней СПб МАПО, кандидат медицинских наук

Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А.

М25 Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. — 48 с.

ISBN 5-8311-0201-7

ББК 55.143.7

ISBN 5-8311-0201-7 © Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., 2011

ВВЕДЕНИЕ

Герпетическая инфекция или простой герпес (herpes simplex) — это инфекция, которая вызывается вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) и характеризуется тегментальными (от лат. tegmentalis — покровный) поражениями, т.е. поражениями кожи и слизистых оболочек, поражениями нервной системы, а также других систем организма. Ее проявления часто ассоциированы с иммуносупрессией, а у иммунокомпрометированных лиц она может иметь диссеминированное, септическое течение. Особое значение имеет то, что герпетическая инфекция способна вызывать врожденную патологию плода и заболевания у новорожденных.

Актуальность проблемы

Герпетическая инфекция (простой герпес) представляет собой весьма актуальную проблему для здравоохранения, обусловленную ее **убиквитарностью**, очень высоким **уровнем пораженности населения ВПГ-1 и ВПГ-2, крайне разнообразной клинической картиной** и частыми **рецидивами**, вызываемых ее заболеваний, способностью индуцировать **патологию беременности, плода и заболевания у новорожденных**; она относится к **СПИД-индикаторным инфекциям** и крайне тяжело течет у лиц с иммунодефицитами.

Простой герпес является одной 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 — 20–30%, причем более высокая пораженность населения наблюдается в развивающихся странах Азии и Африки по сравнению с экономически развитыми странами Европы и Америки.

Особое значение имеет связь простого герпеса с патологией беременности, плода и новорожденных. Обычно конгенитальный герпес ассоциирован с самопроизвольными абортами, преждевременными родами и неонатальной герпетической инфекцией. При первичной герпетической инфекции у беременной максимальный риск вертикальной трансмиссии ВПГ может составить 50%, при первом клиническом проявлении непервичной инфекции — до 33%, при ее рецидиве — до 3%.

ЭТИОЛОГИЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

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. По антигенной структуре вирусы простого герпеса подразделяются на два типа. Их геномы на 50% гомологичны.

ВПГ-1 чаще обуславливает поражение респираторных органов, а ВПГ-2 — развитие генитального герпеса и генерализованной инфекции у новорожденных, хотя в последнее время установлена возможность развития генитального герпеса, вызванного ВПГ-1.

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, состоящий из 162 капсомеров. Диаметр капсида составляет 100–110 нм. Вокруг капсида находится зона, непробиваемая для лучей электронного микроскопа, называемая тегумент, и все это заключено в гликопротеиновую оболочку. Диаметр зрелой вирусной частицы составляет от 120 до 320 нм.

Вирус имеет 30–35 структурных белков. Основные поверхностные гликопротеиды представлены белками gB, gC, gD, gE, gG. Капсид состоит, по крайней мере, из 6 полипептидов, функции и расположение остальных белков не расшифрованы. Гликопротеиды вируса ответственны за прикрепление и проникновение вирусной частицы внутрь клетки и индукцию образования вируснейтрализующих антител.

ВПГ термолабильны, они инактивируются при 50–52 °С в течении 30 мин, при 37 °С — в течении 10 часов; устойчивость к воздействию температуры прямо связана с рН среды — вирусы наиболее термолабильны при рН 6,5–6,9. Они длительно сохраняются при низких температурах, особенно при минус 70 °С, чувствительны к спиртам и другим органическим растворителям, детергентам, протеазе, желчи [Gelb, 1993].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Источником заражения являются люди, инфицированные ВПГ, независимо от того, протекает у них инфекция бессимптомно или манифестно.

В зависимости от локализации поражения вирусы обнаруживают у инфицированного человека в различных секретах — носоглоточной слизи, слезной жидкости, содержимом везикул, эрозий, язв, менстру-

альной крови, вагинальном, цервикальном секретах, околоплодных водах, сперме.

В период вирусемии ВПГ 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.

Основными механизмами заражения являются *перкутанный* и *аспирационный (аэрогенный)*. Внедрение возбудителя осуществляется через слизистые оболочки или кожу, поврежденную патологическим процессом (нейродермит, экзема, мацерация и др.).

Перкутанный механизм заражения реализуется в естественных, и искусственных условиях, но естественный путь передачи является доминирующим.

Заражение восприимчивого человека происходит при непосредственном контакте с источником инфекции (орально-оральный, сексуально-трансмиссионный пути) или опосредованно — через контаминированную вирусом посуду, полотенца, зубные щетки, игрушки. Кроме того, инфекция может передаваться вертикально — от матери к плоду.

Простой герпес является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем.

Большинство людей инфицируются генитальным герпесом с началом половой жизни. Группы риска здесь те же, что при вирусном гепатите В и ВИЧ-инфекции — проститутки, гомосексуалисты, а также лица, имеющие множество случайных сексуальных партнеров. Распространению инфекции способствуют алкоголизм и наркомания, которые ведут к беспорядочной половой жизни и внебрачным связям.

Передача ВПГ от матери к плоду происходит различными путями. Чаще плод инфицируется интранатально во время прохождения по родовым путям, если женщина страдает генитальным герпесом и, особенно, если к моменту родов имеются клинические проявления. 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.

Наконец, плод может быть заражен и трансплацентарно, в период вирусемии у беременной женщины, страдающей любой формой простого герпеса, в т.ч. и лабиальным герпесом при условии, что инфекция, вызвана таким сероваром (или штаммом) ВПГ, к которому в организме беременной отсутствуют протективные антитела (т.е. имеет место первичная инфекция).

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 возможными антенатальной гибелью плода и формированием пороков развития. 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.

Аспирационный (аэрогенный) механизм заражения реализуется воздушно-капельным путем.

Искусственная передача ВПГ. Помимо естественных путей передачи, ВПГ, также как вирусы гепатитов В, С, D, ВИЧ, может быть передан парентерально, поскольку и при первичной инфекции, и при рецидивах простого герпеса имеет место вирусемия. Так, возможно парентеральное заражение ВПГ наркоманов. Фактором передачи инфекции может быть также консервированная кровь, трансплантаты органов, тканей, сперма (при искусственном оплодотворении). Но в отличие от вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, вирусемия при простом герпесе обычно кратковременная, поэтому парентеральный путь заражения встречается нечасто.

В медицинских учреждениях возможно также заражение при использовании контаминированного вирусами инструментария, применяющегося в гинекологической, стоматологической; отоларингологической, офтальмологической, дерматологической практике.

Большая часть людей (почти 80%) заражаются ВПГ-1 в возрасте до 6 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 ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Входными воротами для ВПГ служат кожные покровы и слизистые оболочки.

Активная репликация вируса в эпителиальных клетках характеризуется развитием очаговой 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, гиперемия, папула, везикула.

Однако, инфекционный процесс на этом не останавливается. Новые вирионы попадают в лимфатические сосуды и затем в кровь.

Вирусемия является важным звеном 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. Не исключается и проникновение вируса в нервные ганглии из места внедрения через нервные окончания и аксоны.

При нормальном иммунном ответе вирус элиминируется из органов и тканей, за исключением паравертебральных сенсорных ганглиев, где он сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни хозяина.

Существуют две гипотезы, объясняющие механизмы латенции ВПГ.

Согласно первой из них («статической» гипотезе) вирусы в межрецидивный период находятся лишь в клетках нервных ганглиев, возможно,

в интегрированном состоянии. При этом реализуется важнейшее свойство герпесвирусов — способность вызывать у инфицированных ими хозяев пожизненную персистирующую инфекцию. ДНК вируса принимает форму замкнутой кольцевой молекулы, а экспрессия вирусных генов ограничивается очень небольшим их числом. При рецидивирующем течении вирус в организм больше не поступает, а лишь реактивируется из латентного состояния. Все клетки «подпитываются вирусом» через репродуктивную инфекцию в эпителиальных клетках и abortивные циклы в других клетках.

Вторая («динамическая») гипотеза предполагает существование в ганглиях низкорепликативной инфекции с постоянной циркуляцией вирусов вдоль аксонов и проникновением небольшого их числа в эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек. Этот процесс не сопровождается заметными поражениями, т.к. находится под контролем клеточных и гуморальных факторов иммунитета.

Поверхностные гликопротеиды ВПГ индуцируют образование антител: при первичной инфекции и рецидиве — класса JgM, а через 1–3 недели их сменяют антитела класса JgG. Антитела 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 переохлаждения, острые инфекции, обострения хронической инфекции, стрессы, операции, избыточная инсоляция, нарушения питания, менструации. При дефектах иммунной системы, особенно Т-клеточного звена, макрофагов, продукции интерферона, начинается активная репликация вируса. Вирусы по аксонам выходят из нервных ганглиев, поражая участки кожи и слизистых оболочек, иннервируемых соответствующим нейроном. Вновь происходит поражение клеток, репродукция вируса, вирусемия и локализация его в тех же нервных ганглиях с переходом в неактивное (низкорепликативное) состояние. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов поражения кожи и слизистых оболочек.

Установлено, что репликативная инфекция может также вызывать апоптоз активированных CD-4+ Т-лимфоцитов в культуре клеток и вполне вероятно, что лимфоцитопения *in vivo* имеет тот же механизм. При тяжелом иммунодефиците поражаются различные органы — го-

ловной мозг, легкие, печень; процесс принимает генерализованный характер, что наблюдается при ВИЧ-инфекции, терапии иммунодепрессантами, лучевой терапии.

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.

Таким образом, инфекция протекает с периодами рецидивов и ремиссий, продолжительность которых зависит от состояния иммунной системы человека, штамма вируса и его взаимодействия с другими вирусами, прежде всего из семейства герпесвирусов. Особое значение приобретает простой герпес у лиц, инфицированных ВИЧ. Установлено, что ВПГ, попадая в геном клетки, пораженной ВИЧ, активирует его, способствуя репликации. Это позволяет считать ВПГ кофакторами прогрессирования ВИЧ-инфекции.

КЛИНИКА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

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

Поскольку общепринятой клинической классификации этой инфекции не существует, для систематизации различных форм и вариантов течения простого герпеса мы пользуемся классификацией Рахмановой А.Г., Неверова В.А. и Пригожина В.К. (2001).

В соответствии с механизмом заражения различают приобретенную и врожденную инфекцию.

Приобретенная инфекция

Она может быть *первичной* и *вторичной* (син.: *рецидивирующей, возвратной, рекуррентной*).

Первичный простой герпес возникает при первом контакте человека с вирусом. Инкубационный период длится от 2 до 14 дней. Первичный простой герпес 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 частой формой первичного герпеса является **острое респираторное заболевание**, этиология которого, как правило, не расшифровывается. Другая, также весьма распространенная, форма болезни — **острый герпетический стоматит (гингивостоматит)**, встречающийся преимущественно у детей. Первичный герпес может проявляться различными поражениями кожи, конъюнктивы или роговицы глаза.

Первичный генитальный герпес возникает в более позднем возрасте с началом сексуальной 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. Особенно тяжело протекает заболевание у новорожденных и у людей с иммунодефицитом различной природы. Вследствие гематогенной диссеминации вируса у них развиваются генерализованные формы болезни с поражением многих органов, что нередко обуславливает смертельный исход.

Вторичный (рецидивирующий) простой герпес возникает в результате реактивации имеющегося в организме вируса. Рецидивы простого герпеса по сравнению с первичной инфекцией протекают обычно с умеренными признаками интоксикации, лихорадки (иногда они вообще отсутствуют), с менее выраженными изменениями очага поражения в виде отека, гиперемии.

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

Тегментальный простой герпес обычно имеет локализованный, реже, распространенный тип поражения наружных покровов и видимых слизистых оболочек.

Локализованный тип тегментального простого герпеса характеризуется четко ограниченной зоной 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 тегментального простого герпеса. Распространенный простой герпес, в зависимости от тяжести, маркирует различную степень иммунодефицита.

Герпетические поражения кожи. Типичными являются 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 предшествует 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 простого герпеса 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» с последующим хирургическим вмешательством. При этом вместо ожидаемого гнойного отделяемого получают скудное серозно-сукровичное отделяемое. Такая атипичная форма простого герпеса носит название *отечной*.

Иногда высыпания при простом герпесе локализуются по ходу нервных стволов, напоминая опоясывающий лишай (*herpes zoster*), однако болевой синдром, характерный для последнего, отсутствует совсем или выражен незначительно. Это *зоостериформный* простой герпес, чаще встречающийся у лиц с иммуносупрессией.

Герпетиформная (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. Пузырьки вскрываются, образуя мокнущие эрозивные поверхности, которые затем покрываются корками. При обширных поражениях заболевание протекает крайне тяжело.

Летальность у детей в возрасте до 1 года составляет 10–40%. Экзема Капоши наблюдается также при иммунодефицитных состояниях, в том числе при ВИЧ-инфекции.

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. Позже эти язвы могут сливаться в обширные язвенные поверхности с неровными краями. Дно язв имеет признаки некроза и покрыто серозно-геморрагической жидкостью, а при присоединении бактериальной микрофлоры — гнойным отделяемым. В дальнейшем язвы покрываются корками. Такие кожные поражения стойко сохраняются в течение нескольких месяцев, а обратное развитие с отторжением корок, эпителизацией язв и последующим рубцеванием происходит очень медленно.

Язвенно-некротические поражения кожи, вызванные ВПГ и сохраняющиеся свыше 3 месяцев, 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 является наиболее частой клинически выраженной формой 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 возникают 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. Во время рецидивов общеинфекционный синдром отсутствует или слабо выражен.

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 ОРЗ 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 5 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 распространенными поражениями кожи, век, а также слизистых оболочек 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 везикулярные 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 возникают рецидивы, имеющие аналогичную клиническую симптоматику. 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 пузырь; у мужчин — уретра, мочевого пузырь, 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.

У людей с тяжелым иммунодефицитом, в т.ч. у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, развиваются тяжелые язвенно-некротические поражения половых органов.

В то же время, по мере рецидивирования, 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.

Часто рецидивирующий генитальный герпес сопровождается регионарным лимфаденитом, иногда развивается лимфостаз и как результат — слоновость половых органов.

У женщин рецидивирующий герпес, вызванный ВПГ-2, может способствовать развитию карциномы шейки матки.

Поражения кожи и слизистых оболочек обычно имеют не только *локализованный*, но и фиксированный характер, т.е. при очередном рецидиве появляются на прежнем месте. Однако у некоторых больных высыпания мигрируют и возникают на новых участках кожи 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. В этиологической структуре серозных менингитов заболевания, обусловленные ВПГ, составляют 1–3%. Типичное течение заболевания сопровождается лихорадкой, головной болью, светобоязнью, менингеальным синдромом и умеренным цитозом

за счет лимфоцитов в цереброспинальной жидкости. Однако нередко менингит герпетической этиологии может протекать малосимптомно, без выраженного менингеального синдрома. Поэтому лихорадка и признаки общемозгового синдрома (головная боль, рвота) должны быть показанием для госпитализации, особенно если имеют место слабо выраженные менингеальные симптомы.

Герпетический энцефалит и менингоэнцефалит — тяжелые заболевания, протекающие с общемозговыми и очаговыми симптомами, характеризующееся 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 по частоте висцеральных поражения 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 фульминантного течения герпетического гепатита, сопровождавшиеся тяжелыми некротическими поражениями паренхимы печени и геморрагическим синдромом.

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

Диссеминированный простой герпес (герпетический сепсис), встречающийся только у лиц с тяжелым иммунодефицитом и у детей до 1 мес., относится к СПИД-индикаторным болезням. 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 диссеминированные формы ПГ наблюдаются редко и маркирует иммунодефицитное состояние.

Простой герпес у беременных женщин

Рецидивирующие заболевания встречаются чаще, чем первичная инфекция, хотя коэффициент рецидивов, по-видимому, не очень существенно различается на разных стадиях беременности [Vontver et al., 1982].

Клинические проявления генитального герпеса во время беременности во многом соответствуют таковому у небеременных женщин. Первичная инфекция чаще вызывает тяжелые симптомы болезни, при этом значительно повышается вероятность самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Особенно неблагоприятно воздействие первичного простого герпеса на развивающуюся беременность и плод при ее возникновении в первом триместре беременности [Whitley et al., 1986].

Врожденный простой герпес

Врожденная инфекция встречается относительно редко, но может явиться причиной гибели плода (в основном, при развитии у беременной первичной инфекции в первом триместре) [Fraij, Sever, 1988]. В других случаях она, так же как и приобретенная, может протекать в локализованной, распространенной и генерализованной формах. Диссеминированная инфекция характеризуется развитием гепатита, энцефалита, пневмонита с поражением кожи и слизистых оболочек или без такового.

В соответствии с классификацией клинических форм внутриутробной герпетической инфекции профессора Н.И. Кудашова (1993) выделяются:

1. Генерализованная (диссеминированная) форма с церебральными и висцеральными повреждениями.
2. Локализованная форма: поражение кожи (везикулез), слизистых полости рта, глаз.
3. Висцеральная (поражение легких, печени, селезенки, надпочечников).
4. Преимущественное поражение нервной системы:
 - а) транзиторные неврологические изменения, кистозные полости в белом веществе лобных и теменных долей, субэпендимальные кисты;
 - б) ограниченный энцефалит (внутриутробный);
 - в) генерализованная инфекция с менингоэнцефалитом.

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, скелета, катаракты, глухоты. Инфицирование во II и III триместрах вызывает

у плода гепатоспленомегапию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис.

При восходящем пути инфицирования (из шейки матки) нередко наблюдается многоводие, невынашивание беременности, задержка внутриутробного развития, отечный синдром и пр. В тоже время поражение плода чаще имеет менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Угроза прерывания беременности встречается в 5 раз, а многоводие — в 10 раз чаще у беременных, серопозитивных к ВПГ-2, по сравнению с серонегативными женщинами. Невынашивание беременности (ранние и поздние выкидыши, неразвившаяся беременность) отмечаются у 29% серопозитивных беременных [Исаков В.А., Сафонова М.М., 1997]. Среди осложнений родов установлен высокий процент несвоевременного отхождения околоплодных вод [Ярославский В.К. и др. 1988, Ярославский В.К. и др., 1996].

Имеются сведения, что при невынашивании беременности и наличии воспалительных изменений придатков матки герпетическая инфекция выявляется в 4–8 раз чаще, чем в контрольной группе [Исаков В.А., Сафонова М.М., 1997]. Инфицирование может произойти и интранатально, особенно при наличии генитального герпеса у матери. Однако, нужно отметить, что у 70% матерей, дети которых родились с генерализованным внутриутробным герпесом, в период родов не было признаков генитального герпеса, а у 52% он не отмечался даже в анамнезе. Однако во время беременности 31% этих женщин или их мужья имели клинические проявления генитального или кожного герпеса [Исаков В.А., Сафонова М.М., 1997].

Простой герпес у новорожденных

Риск для плода при наличии у беременной первичного простого герпеса значительно выше (до 50%), чем при рецидивирующей болезни (менее 3%). Вероятно это связано с протективным действием материнских антигерпетических антител [Yeager et al., 1980; Yeager, Arvin, 1984; Brown et al., 1987; Sullender et al., 1988]. В тоже время эти антитела не оказывают влияния на развитие клинической симптоматики и прогрессирование болезни [Whitley et al., 1986].

Самый высокий риск для новорожденного возникает во время родов в результате воздействия ВПГ-2 при первичной или рецидивирующей генитальной инфекции женщины во время беременности. При этом ВПГ находится в родовых путях и в окружающих их участках кожи, и новорожденный инфицируется во время родов [Вестморленд Д., 2000].

Бессимптомное вирусовыделение — «asymptomatic virus shedding» может происходить как при первичной, так и при рецидивирующей инфекции [Prober et al., 1988]. Однако такая ситуация в большинстве случаев, по-видимому, не создает угрозы для новорожденного.

50% клинически выраженной перинатальной герпетической инфекции протекают в диссеминированной форме, 30% — в первичной неврологической форме (менингоэнцефалит) и 20% — в виде поражений кожи и слизистых [Freij, Sever, 1988].

Диссеминированная инфекция (ВПГ-сепсис) обычно развивается через 9–11 дней после родов; при этом поражения имеют, мультиорганный характер с вовлечением в патологический процесс головного мозга, печени и кожи [Freij, Sever, 1988]. При отсутствии лечения 80% новорожденных погибают, а выжившие страдают от тяжелых последствий диссеминированной инфекции. Даже при проведении противовирусной терапии летальность составляет 15–20%, а у половины выживших возникают различные осложнения [Whitley et al., 1986].

Локализованное неврологическое заболевание возникает через 15–17 дней после родов; у трети новорожденных с неврологическими симптомами герпетической инфекции не обнаруживается никаких кожных поражений.

Летальность при отсутствии лечения составляет 17%, а приблизительно у 60% выживших детей наблюдаются осложнения длительного характера.

Локализованное поражение кожи и слизистых оболочек развивается приблизительно через 10–11 дней после родов. У 25% детей в дальнейшем могут возникать неврологические осложнения, даже если отсутствуют симптомы поражения центральной нервной системы.

Бессимптомная инфекция в перинатальный период, вероятно, встречается крайне редко, хотя имеется одно сообщение о выделении вируса у двух новорожденных, не имевших симптомов инфекции [Sanders, Cramblett, 1968].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

В лабораторной диагностике герпетической инфекции используются:

- вирусологические методы,
- микроскопические методы,
- молекулярно-генетические методы,
- иммунохимические (серологические) методы.

Таблица 1

**Материал для лабораторного исследования простой герпес,
в зависимости от локализации поражения**

Формы поражения	Клинический материал	Секционный материал
Офтальмогерпес	Соскоб с конъюнктивы, слезная жидкость	Кусочки тканей глаза
Генитальный герпес	Соскоб со слизистой половых органов, вагинальный секрет	Кусочки тканей половых органов
Герпес кожи	Жидкость из элементов поражения, соскобы	Кусочки тканей, соскобы
Гингивостоматит	Соскобы или препараты отпечатки со слизистой полости рта, слюна	Кусочки тканей полости рта, соскобы со слизистой полости рта
Поражения ЦНС	Ликвор, кровь, биоптаты мозга	Фрагменты тканей ЦНС
Поражения верхних и нижних дыхательных путей	Кровь, бронхиальный аспират, глоточные смывы, препараты отпечатки со слизистой оболочки носовой полости, назофарингеальный секрет	Кусочки легкого, трахеи, бронхов
Поражения печени, слизистой ЖКТ	Кровь, фекалии, слюна, глоточные смывы	Кусочки ткани печени, кишечника, содержимое кишечника
Генерализованная герпетическая инфекция	Кровь, соскобы с элементов поражений со слизистых и кожи	Кусочки внутренних органов, ЦНС, соскобы со слизистых

Результаты лабораторных исследований во многом зависят от вида исследуемого материала, техники забора, условий хранения и транспортировки исследуемых образцов

В табл. 1 представлена характеристика материала для диагностических исследований при герпетической инфекции в зависимости от локализации поражений

Вирусологические методы исследования

Образец клинического или секционного материала используется для заражения культуры клеток; наличие в образце ВПГ выявляется по цитопатогенному действию вируса на клетки.

Вирусологические исследования наиболее специфичны и чувствительны. Однако вирусологические методы диагностики трудоемки,

длительны, требуют для своего проведения специального оборудования и условий, не всегда доступных в клинических лабораториях. Результаты вирусологического исследования требуют обязательного подтверждения другими методами, в частности серологическими или молекулярно-генетическими. А, кроме того, вирусологическое исследование практически бесполезно спустя 5 сут. после появления элементов поражения. Так, например, при генитальном герпесе на стадии везикул ВПГ выделяется в 94% случаев, на стадии пустул — в 87%, на стадии язв — в 70% и на стадии образования корочек — лишь в 27% случаев [Рахманова А.Г. и др. 2003].

Микроскопические методы исследования

Цитологическая диагностика

Цитологические методы, основанные на исследовании под микроскопом тканевых препаратов, окрашенных по методу Райт-Гимза, Папаниколау, значительно более экспрессны, чем вирусологические, и ряд авторов рекомендует их для диагностики герпетической инфекции половых путей, полости рта. Наблюдаемые при этом цитологические изменения заключаются в увеличении отдельных клеток, формировании гигантских многоядерных клеток и акцентировании зоны ядерной оболочки; в некоторых случаях выявляются внутриядерные включения. Отмечено, что первые из указанных проявлений могут быть выявлены при первичной и хронической рецидивирующей инфекции, тогда как внутриядерные включения — только при повторных поражениях. Однако, цитологические методы являются неспецифическими. Чувствительность их невелика (50%), исследование окрашенных препаратов не позволяет проводить дифференцировку инфекций, вызванных ВПГ и вирусом ветряной оспы.

Электронная микроскопия

Также относится к методам быстрой диагностики и может быть использована для обнаружения ВПГ в содержимом везикул, тканевых экстрактах, носоглоточных смывах или в зараженных индикаторных культурах. Однако нужно иметь в виду, что обнаружить вирус можно только при высокой концентрации вирионов, поэтому диагностическое значение имеет только положительный результат. Метод электронной микроскопии не в состоянии дифференцировать вирусы ветряной оспы

и простого герпеса, поскольку их морфология одинакова. Кроме того, использование метода ограничивается необходимостью иметь в лаборатории электронный микроскоп.

Молекулярно-генетические методы (ПЦР-диагностика)

Основаны на способности одноцепочечных комплементарных цепей нуклеиновой кислоты формировать двунитчатые структуры. Реакция может осуществляться на твердой фазе, в растворе, *in situ*. Методы высоко чувствительны и позволяют выявлять последовательности нуклеиновой кислоты в любом биологическом материале. Они высоко информативны при изучении связи вирусной инфекции с опухолевым процессом, особенно при проведении параллельных морфологических и иммуногистохимических исследований.

С помощью ПЦР может быть выявлен вирус как активный, так и латентно присутствующий в материале на уровне чувствительности одного вирусного генома на миллион клеток. Положительный результат ПЦР в крови, моче, ликворе говорит об активной инфекции, что может предсказывать развитие соответствующего клинического синдрома, хотя и не всегда. На активную репликацию ВПГ указывает только наличие генов ранней и поздней транскрипции.

Однако, возможности широкого практического использования ПЦР-диагностики в лабораторных исследованиях на ВПГ существенно ограничивает высокая стоимость соответствующих наборов и необходимого для проведения исследований оборудования.

Иммунохимические (серологические) методы исследования

Эти методы, основанные на выявлении в исследуемых образцах вирусных антигенов или иммуноглобулинов к ним, в настоящее время наиболее подходят для использования в клинической лабораторной диагностике ВПГ, т.к. они сочетают экспрессность, высокую чувствительность и специфичность, простоту выполнения и относительную дешевизну анализа.

Наиболее распространенными из них являются иммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализ, используемые для выявления в образцах как антигенов ВПГ, так и специфических иммуноглобулинов.

Обнаружение вирусных антигенов

Метод флюоресцирующих антител (МФА). Метод основан на использовании иммуноглобулинов, меченых красителями, флюоресцирующими при ультрафиолетовом облучении, например, изотиоционатом флюоресцина натрия или родамином, дающими зеленовато-желтую и красную флюоресценцию, соответственно. Результаты МФА учитывают при люминесцентной микроскопии препаратов, обработанных мечеными антителами.

МФА используют в двух вариантах: прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и непрямой иммунофлюоресценции (НИФ). При прямом методе метят антитела, которые непосредственно взаимодействуют с исследуемым антигеном. В непрямом методе с исследуемым антигеном сначала взаимодействуют специфические к нему антитела, а уже с ними — антивидовые антитела, меченые флюорохромом.

Поскольку локализация антигена зависит от особенностей репродукции вируса и является одним из диагностических признаков, то для этого метода важно, чтобы структура исследуемых клеток не была нарушена.

Имуноферментный анализ (ИФА). Метод основан на использовании специфических иммуноглобулинов, меченых ферментом, активность которого при образовании соответствующих комплексов «антиген-антитело» выявляется по цветной реакции с субстратом этого фермента, внесенным в реакционную среду. Аналогично МФА ИФА для обнаружения антигена также может быть прямым (ферментом метятся антитела к вирусу) или непрямым (ферментом метятся антивидовые антитела).

Показана эффективность этого метода для обнаружения ВПГ в клинических материалах — мазках и соскобах клеток конъюнктивы, слизистой оболочки полости рта и шейки матки, при исследованиях гистологических срезов в ретроспективной диагностике генерализованной инфекции.

Чувствительность и МФА, и ИФА при выявлении антигенов ВПГ существенно зависит от стадии патологического процесса. Она наиболее высока (до 85%) на стадии везикул. В стадии выздоровления обнаружить вирусный антиген, как правило, не удается.

Определение антител к ВПГ

Для лабораторной диагностики герпетической инфекции по наличию специфических антител в исследуемых образцах в лабораторной практике используют реакцию нейтрализации (РН), реакцию тормо-

жения гемагглютинации (РТГА), реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), ИФА, иммунный блоттинг. Все эти методы позволяют с различной степенью достоверности установить факт текущего или прошлого контакта пациента с возбудителем.

Диагностика при этом основывается либо на выявлении IgM-антител (свидетельство начальной фазы первичной инфекции), либо на повышении титра IgG-антител (свидетельство текущей первичной инфекции или ее рецидива).

Некоторые авторы рекомендуют использование этих методов вообще только для подтверждения первичной инфекции или при обследовании больных с тяжелыми осложнениями, поскольку считается, что только у 5% больных с рецидивирующей герпетической инфекцией кожи и слизистых оболочек можно обнаружить четырехкратное повышение уровня противогерпетических антител.

Известный скептицизм в отношении ценности выявления IgG-антител к ВПГ как диагностического признака [В.В. Лебедев и др., 2000], связан также с отсутствием до последнего времени надежных методов дифференциации этих антител по типу вируса, инициировавшего их образование.

Однако повышение чувствительности соответствующих тест-систем, четко фиксирующих минимальные колебания уровня IgG-антител, и надежная дифференциация их по типу ВПГ может существенно повысить диагностическую ценность указанного метода исследования.

Доказательством этого являются результаты исследований и использования в практике иммуноферментных тест-систем «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG», «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG») и «ЭКОлаб-ВПГ-1,2-IgM».

Названные тест-системы разработаны ЗАО «ЭКОлаб» совместно с фирмой Viro-Immun Diagnostics (Германия).

В основу всех этих тест-систем положен метод непрямого ИФА, когда на поверхности лунок полистирольного планшета сорбируется специфический антиген, а наличие специфических антител в исследуемом образце после их связывания с антигеном определяется с помощью антительного конъюгата по реакции хромогена, добавляемого в лунки на заключительной стадии постановки.

Очевидно, что одним из важнейших элементов в разработке таких тест-систем является получение иммуносорбента, т.е. сорбция специфического антигена на поверхности лунок полистиролового планшета.

Здесь крайне важны характеристики сорбируемого антигена, качество используемого планшета и сама технология сорбции.

Для приготовления иммуносорбентов в указанных тест-системах были использованы высокоочищенные натуральные антигены ВПГ-1 и ВПГ-2 штаммов MS и G(ATCC), полученные на фирме Viro-Immun из разрушенных ультразвуком культур клеток почки обезьяны.

Для сорбции антигенов были использованы разборные планшеты Maxi-sorb фирмы Nunk (Дания), несомненным достоинством которых помимо характеристик, обычных для высококачественных планшетов для ИФА, является возможность использования в постановке любого числа лунок стрипа, т.к. его устройство позволяет отламывать необходимое для работы число лунок.

Сама технология приготовления иммуносорбента включает шесть этапов — сорбция антигена, отмывка, лиофильная сушка в атмосфере азота, инкубация с блокирующим раствором, повторная лиофильная сушка в атмосфере азота и запайка планшетов в вакуумных пакетах.

Как показали последующие испытания тест-систем, именно такая многоэтапная технология получения иммуносорбента гарантирует его качество и стабильность в течение не менее 1 года.

Важным моментом конструирования тест-систем является выбор системы контрольных образцов. В указанных тест-системах используются три контрольных образца — K^+ , K^- и $K_{пор}$.

Они выполняют не только функции контроля правильности постановки ИФА, для чего, в принципе, хватило бы K^+ и K^- . Третий контрольный образец, $K_{пор}$, т.е. образец с содержанием антител, которое можно считать «порогом», разделяющим исследуемые образцы на «положительные» (содержащие антитела в диагностическом титре) и на «отрицательные» (не содержащие антитела или содержащие антитела в титре, ниже диагностического), позволяет обходиться без расчетов так называемых «пороговых» значений оптической плотности ($ОП_{пор}$) при учете результатов анализа и непосредственно использовать как $ОП_{пор}$ значение ОП в лунках с этим контрольным образцом.

Кроме того, в наборах «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG» и «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG» K^+ и $K_{пор}$ используются для определения титра антител, без дополнительных постановок ИФА с титрованием исследуемых образцов. Это стало возможным за счет включения в наборы K^+ и $K_{пор}$ с предварительно определенными титрами антител. Получив значения ОП в лунках с этими образцами и зная титры антител в них, можно построить калибровочный график, определяя уже по нему титры антител в исследуемых образцах. Так что K^+ и $K_{пор}$ выполняют в указанных тест-системах еще и функции калибраторов.

В качестве конъюгата во всех тест-системах использованы антитела диагностические мышиные против иммуноглобулинов человека классов IgG и IgM, соответственно, меченные пероксидазой.

Помимо этих специфических компонентов тест-системы для определения антител класса IgG включают: раствор индикаторный (стабилизированный раствор хромогена — тетраметилбензидина) и обычные для большинства ИФТС вспомогательные растворы — концентрат отмывающего раствора, содержащий детергент, буферный раствор для разведения сывороток и стоп-реагент (кислота серная, 1 моль/л раствор).

В набор тест-системы для выявления антител класса IgM, кроме того, входит блокирующий раствор, который вводится в исследуемые образцы для устранения интерференции IgG-антител, ревматоидного фактора и антинуклеазных антител (см. рис. 1), которая может сказаться на результатах ИФА.

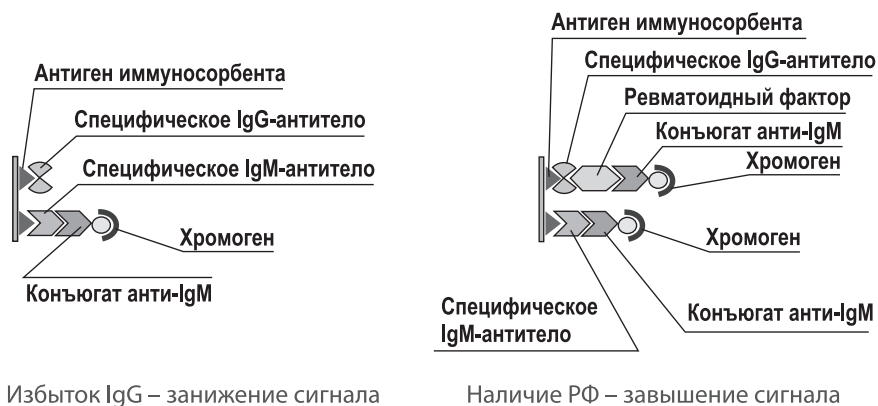


Рис. 1. Влияние антител класса IgG и ревматоидного фактора на результаты определения в ИФА антител класса IgM

Все компоненты тест-систем, кроме концентрата отмывающего раствора, готовы к работе и отличаются друг от друга окраской или цветом упаковки.

Все тест-системы имеют унифицированный протокол постановки ИФА (см. рис. 2) и анализ со всеми тест-системами может быть проведен с использованием автоматических анализаторов.

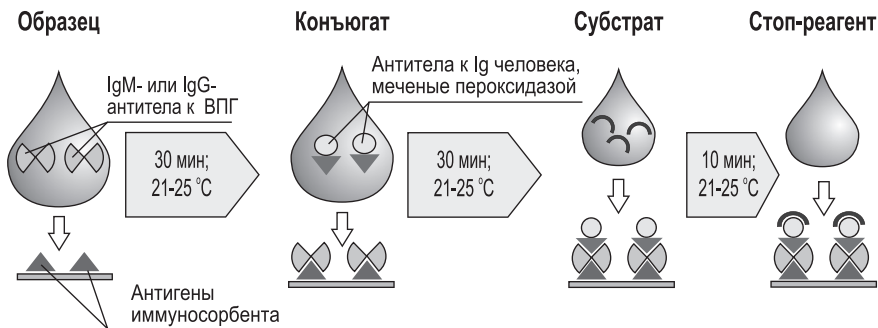


Рис. 2. Схема постановки ИФА с тест-системами «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG», «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG» и «ЭКОлаб-ВПГ-1,2-IgM»

Время анализа составляет 1 час 15 мин при выявлении IgG-антител и 1 час 45 мин при выявлении IgM-антител (кроме указанных в схеме этапов, исследуемые образцы перед внесением в лунки иммуносорбента в течение 30 мин обрабатываются блокирующим раствором).

ИФА со всеми тест-системами ставится при комнатной температуре, т.е. для работы не требуется термостат и, соответственно, не возникает так называемый «краевой эффект», нередко имеющий место при инкубации в термостатах больших количеств планшетов и отрицательно сказывающийся на точности анализа.

Использование именно натуральных антигенов ВПГ и включение в тест-систему для выявления IgM-антител специального блокирующего раствора значительно повышает специфичность анализа, доказательством чего могут быть результаты сравнительных испытаний тест-систем «ЭКОлаб-ВПГ-1,2-IgM» и аналогичной системы фирмы «Вектор Бест», в которой для приготовления иммуносорбента использованы рекомбинантные аналоги антигенов ВПГ.

При исследовании 34 сывороток, не содержавших, по данным предварительного исследования, IgM-антител к ВПГ, тест-система «ЭКОлаб-ВПГ-1,2-IgM» во всех случаях дала отрицательный результат, тогда как тест-система сравнения оценила 2 образца как положительные и 2 образца как сомнительные.

Как уже было сказано выше, фактором, существенно повышающим диагностическую ценность ИФА при диагностике герпетической инфекции, является возможность дифференциации типоспецифичности возбудителя.

Для оценки способности тест-систем «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG» и «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG» дифференцированно определять антитела класса IgG к ВПГ обоих типов было проведено сравнительное исследование 98 образцов сывороток, предварительно исследованных на наличие соответствующих антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). 14 образцов при этом были оценены как отрицательные, 2 образца были оценены как сомнительные и 82 — как положительные.

По результатам ИФА те же образцы оценивались с использованием соотношений оптических плотностей, полученных в лунках с исследуемыми образцами, и оптической плотности в лунках с $K_{пор}$, т.е. по величинам $K = OP_{иссл} / OP_{Kпор}$. Соответственно, значение K , меньшее 1,0, позволяло оценивать результат ИФА как «отрицательный», значение K , большее 1,0, — как «положительный», а значение K , равное 1,0, — как «сомнительный» или «пороговый».

Соотношение оценок образцов в ИФА и РНИФ, полученное при определении антител класса IgG, представлено диаграммами на рис. 3.

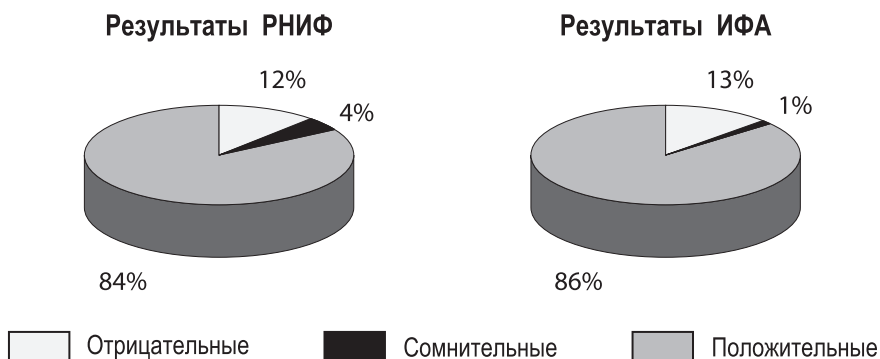


Рис. 3. Сравнительные результаты оценок исследованных образцов в РНИФ и ИФА

Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют о высокой степени соответствия оценок образцов, полученных обоими методами.

Об этом же свидетельствует сопоставление значений коэффициента K и титров антител, полученных в РНИФ, при исследовании сывороток, оцененных обоими методами как положительные (см. табл. 2 и рис. 4). Данные, приведенные в табл. 2 и проиллюстрированные рис. 4,

Таблица 2

**Распределения значений К и логарифмов титров антител класса IgG
к ВПГ-1 в совокупности сывороток, «положительных»
по оценке в ИФА и РНИФ**

№ группы образцов	Число образцов в группе	Среднее по группе значение К	Средний по группе логарифм титра антител в РНИФ
1	2	1,73	1,6
2	3	2,54	2,1
3	2	3,52	1,75
4	6	4,66	2,92
5	22	5,46	2,73
6	24	6,46	2,98
7	16	7,39	3,11
8	6	8,38	3,58
9	1	9,16	3,71

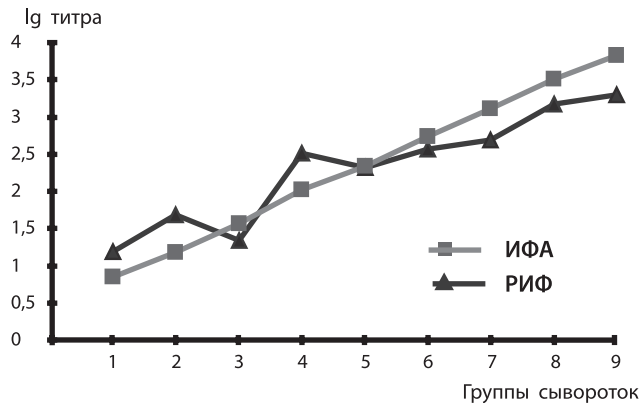


Рис. 4. Распределения показателей ИФА и РНИФ в совокупности образцов, «положительных» по наличию антител класс IgG к ВПГ-1

не оставляют сомнений в наличии тесной связи между обоими показателями, что доказывает надежность определения титра антител класса IgG к ВПГ-1 с использованием тест-системы «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG».

Те же 98 образцов сыворотки были исследованы затем в тест-системе «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG». Распределение полученных при этом оценок в

сравнении с оценками, полученными в тест-системе «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG», представлено в диаграммах на рис. 5.

Как видно из рис. 5, налицо четкая дифференциация типоспецифичности антител в исследованных образцах. При чем те 4% (4 случая), в которых этой дифференциации не произошло, скорее всего, связаны с тем, что соответствующие сыворотки действительно содержат антитела к обоим типам вируса, поскольку для этих образцов характерны высокие значения коэффициента К в обоих тест-системах и высокие титры в РНИФ.

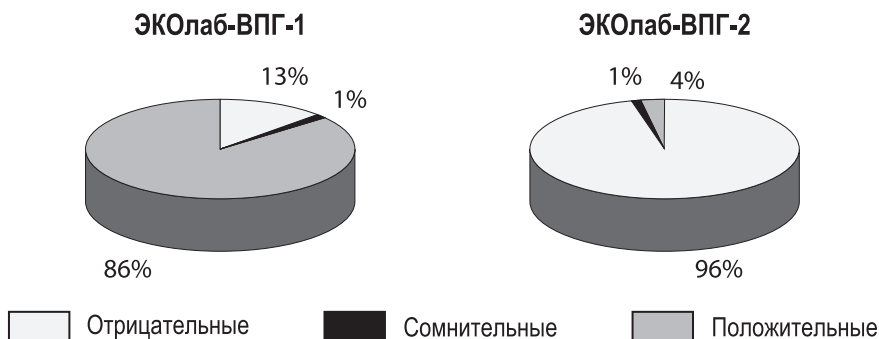


Рис. 5. Распределения оценок 98 образцов сывороток, исследованных на наличие антител класса IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 в тест-системах «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG» и «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG»

Столь же убедительные результаты были получены при исследовании в указанных тест-системах сывороток стандартной панели ГИСК им. Л.А.Тарасевича (ОСО 42-28-373-04). Все 16 отрицательных сывороток указанной панели в обеих тест-системах были оценены также как отрицательные; все 17 сывороток, содержавшие IgG-антитела к ВПГ-1, были оценены как положительные в тест-системе «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG» и как отрицательные в тест-системе «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG», а 3 сыворотки, содержавшие IgG-антитела к обоим типам вируса, были оценены как положительные обеими тест-системами.

Тест-системы «ЭКОлаб-ВПГ-1-IgG», «ЭКОлаб-ВПГ-2-IgG» и «ЭКОлаб-ВПГ-1,2-IgM» успешно проходят практическую апробацию в различных медицинских учреждениях. Так, положительные отзывы о них получены уже из Санкт-Петербургского ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологический)», Вологодского МУЗ «Диагностический центр» и других организаций.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Аntenатальный период

При первичной герпетической инфекции у беременных риск перинатального инфицирования плода составляет, как уже говорилось, 50%. Из них удельный вес трансплацентарного пути передачи составляет 5%, интранатального — 85% и постнатального — 5–10%. В силу этого внутриутробный простой герпес относительно редок, и общепринятые терапевтические подходы к нему отсутствуют.

Кесарево сечение в последние годы рекомендуется только для женщин с клиническими признаками инфекции к началу родов [Anopoulos, 1988].

Таблица 3

Мероприятия, рекомендуемые для профилактики неонатального инфицирования ВПГ (Blanchier et al., 1994)

Клиническая ситуация	Риск неонатального герпеса	Рекомендации
1. Первичная инфекция во время беременности за 1 мес. до родов (редкий вариант)	++++ 70%	– кесарево сечение (не позднее 4–6 ч) – Ацикловир
2. Рецидив инфекции за несколько дней до родов (частый вариант)	++ 8–5%	– Кесарево сечение или обычные роды, с санацией родовых путей – Ацикловир*
3. Генитальный герпес в анамнезе у беременной или партнера (частый вариант)	+ 0,1%	– ПЦР, вирусологическое исследование – Влагилищное родоразрешение с санацией родовых путей – Взятие у новорожденных мазков с конъюнктивы, слизистой носоглотки через 24–36 ч после родов
4. Отсутствие проявлений ПГ (наиболее частый вариант)	+ 0,01%	– Никаких действий кроме профилактики ЗППП

* Основаниями для применения ацикловира у новорожденных являются:

- преждевременные роды;
- длительный безводный период;
- наличие множественных очагов поражения или диссеминированная ВПГИ.

Оно необходимо, по-видимому, только в тех случаях, когда при родах видны признаки первичной инфекции, причем разрыв плодных оболочек наблюдается в течение менее 4 ч.

Альтернативой кесареву сечению в таких случаях является назначение беременной курса *ацикловира* за 1–4 недели до родов и санацию («дезинфекцию») родовых путей *эпигеном*. В табл. 3 представлены рекомендуемые мероприятия для профилактики неонатального инфицирования ВПГ, в зависимости от риска развития неонатального герпеса.

Неонатальный период

Следует осуществлять тщательный мониторинг всех новорожденных, которые могли быть инфицированы во время родов, и при появлении симптомов инфекции — немедленно начинать лечение противовирусными препаратами.

Для этого сразу после родов у всех новорожденных необходимо исследовать пуповинную кровь на наличие ВПГ (ПЦР, культивирование), а также определить титр специфических IgM- и IgG-антител и сравнить их с материнскими. По мнению ряда исследователей [Макацария А.Д., Долгушин Н.В., 2000], при обнаружении у новорожденного или ВПГ, или положительной ПЦР, или специфических IgM-антител, а также повышения уровня IgG-противогерпетических антител, значительно превышающий их уровень у матери, следует диагностировать неонатальный герпес и начать проводить противогерпетическую терапию.

Новорожденным, имеющим клинику ВПГИ, назначается *ацикловир* на протяжении не менее 10 дней в дозе 10 мг/кг, вводимой через каждые 8 ч. Для предотвращения рецидивов иногда проводится второй пролонгированный курс *ацикловиротерапии*.

ЛЕЧЕНИЕ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Лечение простого герпеса у беременной имеет основной своей задачей предупреждение инфицирования плода.

Как уже говорилось, при наличии у женщины первичной или часто рецидивирующей герпетической инфекции существует определенный риск (менее 3%) заражения плода, но значительно большему риску инфицирования ребенок подвергается в этом случае во время и сразу после родов.

При этом снижение риска инфицирования плода за счет эффективного лечения женщины может быть достигнуто лишь в том случае,

когда речь идет о частых рецидивах простого герпеса у женщины, планирующей беременность. В остальных случаях, в частности при первом эпизоде первичной герпетической инфекции или первом эпизоде непервичной герпетической инфекции, произошедших во время беременности, основная роль в предупреждении инфицирования плода (эмбриона) принадлежит санитарно-гигиеническим и противоэпидемическим мероприятиям, осуществляемым самими беременными.

Ниже приводятся основные методы и средства лечения простого герпеса у небеременных и беременных женщин, а также у детей.

Терапия больных простым герпесом индивидуальна и зависит от формы инфекции, тяжести, частоты рецидивов. Она включает этиотропное, патогенетическое (иммуноориентированные, противовоспалительные и дезинтоксикационные средства, репаратанты) и симптоматическое (обезболивающие, антидепрессанты и др.) направления.

В **этиотропной** терапии простого герпеса используются следующие виды противовирусных средств:

— *ацикловир* (*зовиракс*, *виролекс*), выпускается для парентерального применения во флаконах по 250 мг в виде натриевой соли; для перорального применения в таблетках и капсулах по 200 мг, 400 мг, 800 мг или в суспензии (в 5 мл 200 мг препарата); для наружного применения в виде 5%-го крема или 3%-й глазной мази.

Ацикловир ингибирует синтез вирусных нуклеиновых кислот по принципу антиметаболизма, то есть за счет способности вступать в биохимические реакции вместо имитируемых ими продуктов.

Доза и курс *ацикловира* зависят от длительности болезни, частоты рецидивов, распространенности поражения и составляет обычно от 200 мг 5 раз в день в течение 5 дней до 400 мг 5 раз в день в течение 7–14 дней. Детям старше 2 лет таблетированный препарат назначают в такой же дозировке, что и взрослым, детям до 2 лет — в половинной дозе.

Особенно интенсивным должно быть лечение пациентов с различными иммунодефицитными состояниями и упорно рецидивирующим простым герпесом, а также висцеральными и диссеминированной формами герпеса. Таким больным (взрослым и детям старше 12 лет) *ацикловир* назначают внутривенно по 5–10 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 7–14 дней.

Кроме *ацикловира* к группе аномальных нуклеозидов относятся:

— *валацикловир* (*валтрекс*) в таблетках по 500 мг; прием 2 раза в сутки в течение 5–7 дней;

— *фамцикловир* (*фамвир*) в таблетках по 250 мг; прием 3 раза в сутки в течение 7 дней;

– *рибавирин* (*виразол*, *рибамидил*) в капсулах по 200 мг; прием 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней; детям – по 10 мг/кг массы тела в сутки за 3–4 приема, 7–10 дней;

– *ганцикловир* (*цимевен*) в таблетках по 1 г; прием 3 раза в сутки; при тяжелых, вызванных ацикловирустойчивыми штаммами ВПГ, висцеральных и диссеминированной формах простого герпеса назначается внутривенно из расчета 1–5 мг/кг массы каждые 12 часов, курсом 2–3 нед, для чего препарат растворяется в физиологическом растворе или в 5% растворе глюкозы;

– *валганцикловир* (*вальцит*) – пролекарство ганцикловира (с меньшей чем у него токсичностью) 450–900 мг 2 раза в сутки;

– *фоскарнет* (*фоскавир*) – аналог пирофосфата – назначается при тяжелых, вызванных ацикловирустойчивыми штаммами ВПГ, висцеральных и диссеминированной формах простого герпеса в дозе 40–60 мг/кг массы внутривенно каждые 8 часов с последующим переходом на поддерживающую дозу 90 мг/кг/сут в течение 2–3 нед.

К противовирусным средствам, обладающим различными механизмами ингибирующего действия, относятся:

– *алтизарин* в таблетках по 0,1 г или в 2% или 5% мази; назначается индивидуально в зависимости от формы и течения простого герпеса в дозе 0,1–0,3 г 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней;

– *арбидол* в таблетках по 0,1 г; прием 3 раза в сутки 5 дней;

– *хелепин* (*хельпин*, *бривудин*) в таблетках по 0,125 г или в 1% или 5% мази; прием взрослым – 4 таблетки в сутки 4–10 дней, детям – по 5 мг/кг массы тела 3 раза в день 5–7 дней;

– *тромантадин*, *оксолин*, *теброфен*, *флореналь*, *пандавир* используются местно (см. ниже).

К перспективным препаратам этой группы относятся:

– *флакозид* (*флакоидный гликозид*) в таблетках по 0,1 или 0,5 г, прием 3 раза в день 5–7 дней;

– *полирем* – ретардированное адамантановое производное, позволяющее использовать препарат лишь один раз в сутки в дозе 0,3 г (2 таблетки по 0,15 г) в течение 3–6 дней; выпускается также в виде 2,5% геля (*виросан*).

Среди растительных препаратов, обладающих заметным противовирусным действием, в лечении герпетической инфекции чаще других используются производные солодки и зверобоя. Эти средства применяются, в основном, местно. Так, *этиген*, производимый на основе солей глицирризиновой кислоты заметно сокращает сроки заживления кожно-слизистых поражений.

Препараты для перорального и парентерального использования обязательно сочетают с противовирусными средствами для местного применения.

Мазью и кремом начинают пользоваться при появлении первых признаков активации инфекции (чувство жжения, зуд и т.д.) и продолжают вплоть до эпителизации эрозий. Рано начатое местное лечение может предотвратить развитие везикул. Назначают одну из следующих противовирусных мазей или кремов (отдавая предпочтение той, которая аналогична принимаемым таблеткам):

- *ацикловир* — 5% крем и 3% глазная мазь; 5 раз в день;
- *алтизарин* — 2% мазь; 4–6 раз в день;
- *оксолин* — 1–2% мазь; 2–3 раза в день;
- *пандавир* — 1% мазь; 2–3 раза в день;
- *теброфен* — мазь 2–3–5%, 2–4 раза в день;
- *трифлюридин* — 0,5% мазь; 2–3 раза в день;
- *тромамтадин* — 1% гель; 3–4 раза в день;
- *флореналь* — 0,5% мазь; 2–3 раза в день;
- *бромуридин* — 2–3% мазь; 2–3 раза в день;
- *изопропилурацил (гезивош)* — мазь наносится на пораженные участки кожи 3–5 раз в день.

Патогенетическая терапия направлена на нормализацию функции иммунной системы организма, в том числе на активацию системы интерфероновой защиты, и проводится под контролем иммунограммы.

Так, в лечении часто рецидивирующей герпетической инфекции (после исследования интерферонового статуса) используются натуральные (природные) и рекомбинантные интерфероны (ИФН).

К числу натуральных (природных) ИФН относятся *альфаферон*, *вэлферон*, *эгиферон*. Рекомбинантные интерфероны включают *альфа 2a* (*Реаферон*, *Роферон-А*), *альфа 2b* (*Интрон А*, *Реальдирон*, *Виферон* — ректальные свечи)

Препараты ИФН обычно вводятся подкожно или внутримышечно в дозе 1–3 млн МЕ в сутки. Удобной для применения формой являются ректальные свечи «Виферон», назначаемые в суточной дозе 1–3 млн МЕ. Эффективность лечения во многом зависит от выбранной дозы препарата. Так, было установлено, что высокие дозы ИФН ведут не к стимуляции, а подавлению активности макрофагов и натуральных киллеров, уменьшению экспрессии рецепторов к ИФН и ухудшению результатов терапии.

Используемые в настоящее время в лечении герпетической инфекции индукторы интерферона можно условно разделить на 3 большие группы:

1. Препараты из хлопчатника: *гозалидон, кагоцел, мегасин, рогасин, саврац*.

2. Препараты двунитчатой РНК или содержащие двунитчатые нуклеотидные последовательности: *ларифан, полигуацил, полудан, ридостин, амплиген*.

3. Прочие: *циклоферон*, препараты тилорона (*лавомакс и амиксин*), *камедон (неовир)*, *гепон (для местного применения)*, *аллокин-альфа, алломедин гель*.

Они с успехом применяются, как в коротких, так и пролонгированных курсах терапии. Следует лишь заметить, что длительные курсы терапии (более 1 мес.) требуют контроля интерферонового статуса пациентов до начала применения этих препаратов и после его окончания. А отмена индукторов интерферона производится при постепенном уменьшении дозы препаратов.

В ранний период рецидива показано введение иммуноглобулинов, содержащих повышенный титр антител к герпетическим вирусам по 3 мл внутримышечно ежедневно в течение 4 дней. Нередко также используют полиспецифические иммуноглобулины для внутримышечного применения (*донорский гаммаглобулин*). Однако в лечении висцеральных и диссеминированной форм простого герпеса более значимы полиспецифические внутривенно вводимые иммуноглобулины (ВВИГи) 3–4-го поколений — *Октагам, Интраглобин F, Полиглобин N, Сандоглобин, Вениммун, Пентаглобин, обогащенный IgM*. Среди отечественных ВВИГов — *Габриглобин, Иммуновенин, Имбиоглобулин*. Полиспецифические ВВИГи назначаются в дозе 400–500 мг/кг/сут в течение 4 дней.

В иммунокорректирующей терапии часто рецидивирующего простого герпеса используются цитомедины (*имунофан, тималин, Т-активин* и др.), интерлейкины (*ронколейкин, беталейкин*), препараты повышающие активность неспецифических клеточных факторов защиты (*полиоксидоний, иммуномакс*).

Для лечения часто рецидивирующего простого герпеса применяются также инактивированные противогерпетические вакцины.

Существуют несколько вариантов курсов вакцинотерапии. Первый из них включает два цикла из 5 внутрикожных введений по 0,2 мл вакцины каждое с интервалом в 3–4 дня. Перерыв между двумя пятидневными циклами — 10 дней. Повторные курсы вакцинотерапии, необходимые для получения стойкого терапевтического эффекта проводятся

через 3–6–12 мес. или каждые полгода, всего 6–8 раз. Вакциноterapia проводится в условиях стационара.

Второй вариант включает внутрикожное введение 0,2 мл вакцины один раз в неделю. На курс — 5 инъекций. Ревакцинация — через 6–8 мес. Всего 3–5 курсов ревакцинации.

Третий вариант включает 6 внутрикожных инъекций с интервалом в 20 дней.

Существуют и другие варианты построения курсов вакцинотерапии. Следует заметить, что все они существенно не различаются по результатам лечения, однако второй и третий варианты значительно удобнее для пациентов, так как не требуют длительного пребывания их в стационаре.

При выраженном отеке, чувстве жжения, зуде в качестве патогенетической терапии применяют нестероидные противовоспалительные препараты (*индометацин, вольтарен* и др.). При необходимости назначают симптоматические средства.

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 продолжительности высыпаний;
- укорочение времени эпителизации;
- исчезновение или уменьшение общеприобретенного 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)

В основе лечения больных с первичным простым герпесом лежит использование противовирусных препаратов и чаще всего — *ацикловира*, обладающего высокой степенью сродства и селективности в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2.

Общепринятая рекомендуемая схема лечения первичного (теgmentального) простого герпеса у иммунокомпетентных лиц — 200 мг *ацикловира* 5 раз в день 5 дней.

В лечении иммунокомпрометированных лиц (больных с различными видами иммунодефицитных состояний) используются дозы в 1,5–2 раза превосходящие вышеуказанную, 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 ВВИГи по 400–500 мг/кг/сут в течение 4 дней, дезинтоксикационные и симптоматические средства.

Особенности лечения рецидивирующего (вторичного) простого герпеса

Существует 4 основных метода терапии рецидивирующего простого герпеса:

1) эпизодическое лечение каждого рецидива (так называемая терапия «до востребования»);

2) эпизодическое лечение, купирующее инициальные проявления каждого рецидива (превентивная, не допускающая полного развития рецидива терапия);

3) длительная противовирусная терапия (с целью предотвращения рецидивов);

4) этапное лечение с использованием средств комбинированной (противовирусной и иммуноориентированной) терапии как во время рецидива, так и в межрецидивный период, с целью предотвращения или значительного урежения последующих рецидивов.

При эпизодическом лечении (терапия «до востребования») рецидивирующего простого герпеса происходит незначительное укорочение периода выделения вируса и улучшение клинических параметров, таких как появление новых поражений, время излечения и длительность существования симптомов.

Эпизодическое лечение, купирующее инициальные проявления рецидива (превентивная терапия), инициаторами которого являются сами больные, и, следовательно, начатое в ранние сроки, при первом появлении продромальных симптомов, значительно улучшает клинические и вирусологические результаты.

Установлено, что лечение пациентов с продромальной симптоматикой 5-дневным курсом *ацикловира* в дозе 200 мг 4 раза в день или 400 мг дважды в день останавливает процесс или заметно снижает тяжесть обострений почти у 80% из них. Наибольший эффект наблюдается в

тех случаях, когда после врачебной консультации лечение всех последующих рецидивов начинали сами больные, т. к. обращение к врачу при каждом новом рецидиве отодвигает начало терапии на 48 часов и более.

Длительная противовирусная терапия (вирусосупрессивная терапия) должна назначаться больным с 6–8 и более рецидивами в год. Пациентам с меньшим числом рецидивов, но уверенным, что они постоянно подвергаются воздействию неблагоприятных факторов, также показан этот метод лечения. Больные, находящиеся на вирусосупрессивном лечении, должны регулярно являться на обследование для определения эффективности терапии, необходимости продолжения курса, а также для обсуждения других проблем.

Больные должны начинать с суточной дозы *ацикловира* 800 мг, разделенной на 2 или 4 приема. Необходимо последовательное снижение дозы для определения наименьшей суточной дозы и оптимального режима приема препарата для каждого больного. Лекарственную терапию нужно ежегодно приостанавливать для определения показаний к прекращению вирусосупрессии, поскольку отрезки времени до первого обострения удлиняются с годами, и в некоторых случаях возможна отмена препарата.

Однако необходимо объяснять больным, что *ацикловир* при вирусосупрессивной терапии не может полностью устранить рецидивы. Описаны случаи асимптоматического вирусоносительства, при которых не исключена возможность неумышленного инфицирования половых партнеров.

Этапное лечение с использованием средств комбинированной терапии как во время рецидива, так и в межрецидивный период, имеет цель предотвратить или привести к значительному урежению последующих рецидивов. В табл. 4 представлена стратегия и тактика этапного лечения простого герпеса.

При невозможности указанными в таблице способами продлить межрецидивный период более чем на 2 месяца назначается вакцина-терапия.

Лечение рецидивирующего простого герпеса во время беременности. До настоящего времени остается спорной проблема оптимального лечения беременных женщин, имеющих в анамнезе генитальный герпес. Имеются сведения о том, что оральное применение ацикловира в дозе 200 мг 4 раза в день после 36 нед беременности, женщинами с анамнезом рецидивирующего генитального герпеса, снижает риск заражения простым герпесом новорожденных [Stone K.M. et al., 2004] В связи с этим рекомендовано использование ацикловира

Стратегия и тактика этапного лечения больных с часто рецидивирующим простым герпесом

Стратегия	Тактика
<i>А. Рецидив: острый период</i>	
1. Этиотропная терапия	
1.1. Системная противовирусная терапия	1. Противовирусные препараты (аномальные нуклеозиды или ингибиторы с различными механизмами действия). Препарат выбора — ацикловир: 200–400 мг 5 раз в день (или 800 мг 3 раза в день). Курс 5–14 дней. 2. Гипериммунные и полиспецифические иммуноглобулины (в/м, в/в)
1.2. Местная противовирусная терапия	5% крем, 3% глазная мазь ацикловира (или другие противовирусные мази, гели и т.п.). При сильном мокнутье и зуде — используются эпиген, алломедин гель, интерферон в форме геля.
2. Патогенетическая терапия	
2.1. Противовоспалительная	1. НПВС. 2. Системные энзимы: Вобэнзим 5–6 таб. 3 раза в день. Курс 2 нед.
2.2. Десенсибилизирующая	Антигистаминные и антисеротониновые средства.
2.3. Иммуноориентированная	1. Системная: индукторы интерферона (циклоферон, препараты тилорона и др.), аллокин-альфа, стимуляторы макрофагальной активности и активности НК-клеток (полиоксидоний, имуномакс) — 10 дн., антиоксиданты (витамины Е, С, рутин и др.). У лиц с торпидным течением рецидивов перспективно использование ингарона, беталейкина, ронколейкина. 2. Местная: индукторы интерферона (полудан, ларифан, ридостин и др.), интерфероновая мазь или гель, бетаприм (мазь с интерлейкином-1), алломедин гель.
2.4. Дезинтоксикационная	1. Препараты, производные ПВП: энтеродез (или энтеросорб) 5 г в 100 мл воды 3 раза в день. 2. Пероральное введение дополнительного (к рациону) объема жидкости (в виде фруктовых и овощных соков, минеральной воды в количестве до 2 л в сутки). 3. Антиоксиданты.

Таблица 4 (окончание)

Стратегия	Тактика
<i>Б. Рецидив: подострый период</i>	
1. Этиотропная терапия — продолжение системной и местной противовирусной терапии с целью предотвращения новых рецидивов.	
2. Патогенетическая терапия	
2.1. Противовоспалительная	Системные энзимы: Вобэнзим — продолжение курса.
2.2. Иммуноориентированная	Продолжение ранее начатой терапии.
2.3. Стимулирующая регенераторно-репаративные процессы	1. Солкосерил-адгезивная паста. 2. Флерэнзим. 3. Средства, содержащие ненасыщенные жирные кислоты (аекол, облепиховое масло, каротолин, масло шиповника).
<i>В. Межрецидивный период</i>	
1. Этиотропная терапия	
1.1. Системная противовирусная терапия (направлена на предотвращение рецидива на фоне проводимой иммунокоррекции)	1. Ацикловир 800 мг в сутки (400 мг 2 раза или, что предпочтительнее, — 200 мг 4 раза в день). 2. Гипериммунные и полиспецифические иммуноглобулины (в/м, в/в).
2. Патогенетическая терапия	
2.1. Иммуноориентированная	1. После анализа крови на иммунограмму назначается иммунокорректирующая терапия (закрывающаяся в большинстве случаев в активации Т-клеточного звена иммунитета). 2. Поливитамины с микроэлементами. 3. Антиоксиданты.

[Перинат. инф, 2005] на поздних сроках беременности в сочетании санацией родовых путей эпиген-интимом у женщин с клиническими признаками генитальной формы ВПГИ в качестве профилактики интранатального инфицирования.

Лечение простого герпеса у пациентов с иммунодефицитом. При назначении терапии инфекционным больным, имеющим признаки

выраженного иммунодефицита, следует руководствоваться четырьмя принципами:

1. В этиотропной терапии необходимо использовать только те средства, к которым в данном регионе высокочувствительно абсолютное большинство штаммов возбудителя, вызвавшего заболевание.

2. Доза этиотропного препарата должна соответствовать максимально рекомендуемой при соответствующей патологии, (превосходя ту дозу, которая использовалась бы для лечения сходной формы заболевания у больного без выраженного иммунодефицита).

3. В процессе лечения следует исключить (или хотя бы уменьшить) воздействие патологических факторов, приведших к развитию иммунодефицита.

4. Необходимо обязательно использовать иммунозаместительную и/или иммунокорригирующую терапию.

Имунодефицит, вызванный ВИЧ или иммуносупрессивной терапией, повышает у таких пациентов риск реактивации возбудителей различных латентных инфекций, включая ВПГ. Рецидивы простого герпеса у них возникают чаще, имеют более длительное и тяжелое течение. В этих случаях длительное вирусосупрессивное лечение *ацикловиrom* перорально следует начинать немедленно, однако необходимо помнить о возможности развития у таких больных устойчивости ВПГ к *ацикловиру*.

Стратегия применения антивирусной терапии включает следующие периоды: **стартовая терапия** (назначается максимально допустимая доза антивирусного препарата), **основная (консолидирующая) 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.

Лечение ПГ, вызванного ацикловирустойчивыми штаммами. За последнее 10-летие увеличилось число сообщений об устойчивости ВПГ к *ацикловиру*, которая часто сочетается с иммуносупрессией, особенно при ВИЧ-инфекции. Клинически это может выражаться в длительном прогрессирующем течении изъязвлений с последующей деформацией тканей, которая может сопровождаться ощущением дискомфорта. Большинство штаммов ВПГ, выделенных у таких больных, дефицитны по вирусной тимидинкиназе, поэтому для лечения ВИЧ-инфицированных больных с ацикловирустойчивой герпетической инфекцией нужно использовать противовирусные препараты, не требующие активации этим ферментом.

Многообещающие результаты получены при исследовании действия *фоскарнета*. Хотя *фоскарнет* обладает серьезными побочными эффектами, вызывая нарушение функции почек, метаболизма кальция и генитальные изъязвления, считается, что его следует предпочесть при ацикловирустойчивой герпетической инфекции. Изучается эффективность использования в этих случаях *ганцикловира*, *валганцикловира* и *цидофовира*.

Таким образом, при назначении терапии больному с рецидивирующим простым герпесом необходимо не только изучить историю его болезни, чтобы определить частоту и тяжесть рецидивов, наличие или отсутствие продромальных симптомов, но и, что наиболее важно, исследовать ежедневное воздействие окружающих факторов на жизнь больного.

Кроме того, при выборе лечения необходимо учитывать опыт самих пациентов. Больные, уверенные в том, что им помогает местное применение *ацикловира*, должны продолжать этот вид лечения. У тех, кто может распознавать продромальные симптомы и предотвращать или значительно уменьшать тяжесть и продолжительность обострения с помощью 5-дневного перорального курса *ацикловира*, этот вид лечения предпочтительнее, чем длительная вирусосупрессивная терапия, к тому же еще и дешевле. В тех случаях, когда частота рецидивов составляет не менее 6–8 раз в год или пациенты (с меньшим числом рецидивов) уверены, что они постоянно подвергаются воздействию неблагоприятных факторов, показаны длительная противовирусная или комбинированная (противовирусная и иммуноориентированная) терапия. В лечении пациентов с частыми рецидивами, если они планируют иметь потомство, должна быть использована комбинированная (противовирусная и иммуноориентированная) терапия, купирующая на длительный срок рецидивы и исключая бессимптомное вирусовыделение, так называемый «*asymptomatic virus shedding*». Лечение проводится в период, предшествующий наступлению беременности. При отсутствии четкого купирующего рецидивы эффекта от комбинированной противовирусной и иммунокорректирующей терапии необходимо использовать вакцинотерапию. Если и она не обеспечивает безрецидивного течения беременности необходимо поставить вопрос о назначении курса *ацикловира* в последнюю неделю беременности в сочетании с эпиген-интимом для санации родовых путей.

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

Следует учитывать, что различные острые и хронические, в том числе очаговые инфекции (кариозные зубы, хронический холецистит, аднексит, цистит и многие другие), могут способствовать рецидивированию простого герпеса. Необходимо направить усилия для выявления и санации очага инфекции. Имеют значение профессиональные вредности, режим труда и отдыха, питание, эндокринные заболевания, стрессовые ситуации.

Внезапное увеличение частоты рецидивов, распространение и миграция очагов поражения иногда возникают раньше, чем клинические симптомы развивающейся злокачественной опухоли любой локализации. Таких пациентов, особенно, если нет других причин для иммунодефицита, следует тщательно обследовать.

Женщины, страдающие рецидивирующим генитальным герпесом, должны обследоваться у гинеколога с использованием кольпоскопии для ранней диагностики рака шейки матки.

Аntenатальный скрининг с определением специфических антигерпетических антител обычно не проводится. Исключение составляют лишь женщины с патологией предшествующих беременностей, ассоциированной с простым герпесом. В этом случае, в каждом из триместров, беременная может быть обследована на присутствие в крови антител к антигенам ранних стадий репликации ВПГ (на, так называемые, предранние белки) и RT-PCR.

Для предотвращения неонатального заражения ВПГ обследуются беременные, имеющие в анамнезе генитальный герпес. В течение последних недель беременности у них берутся пробы для культивирования ВПГ. Женщинам с клиникой генитального герпеса или с положительным результатом вирусологической (культуральной) диагностики в течение 4 недель, предшествующих родам, следует рекомендовать кесарево сечение или курс *ацикловира* и санацию родовых путей *эпигеном*.

Важно также, чтобы акушер знал о наличии у беременной генитального герпеса в анамнезе; это даст ему возможность срочно назначить адекватную терапию в тех случаях, когда у новорожденного развиваются какие-либо признаки герпетической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

Вестморленд Д. Вирус герпеса простого. — С. 111–122 в кн. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ. / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Исаков В.А., Сафонова М.М. Клиника и лечение генитального герпеса. — СПб, 1997. — 33 с.

Кудашов Н.И. // Вестник акушера-гинеколога. — 1993, № 1–2. — С. 5–12.

Лебедев В.В., Никулин Л.А., Александрова О.К., Сивак В.В., Боровикова Е.В. Герпетическая инфекция. — 2000 // www.infectology.ru/RUK/herpes/index.asp.

Макацария А.Д., Долгушин Н.В. «Герпетическая инфекция, антифосфолипидный синдром и синдром потери плода», — Москва, 2000.

Перинатальные инфекции: Практическое пособие / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. — М.:МИА, 2005. — 318 с.

Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики (2-е изд.). — СПб: Питер, 2001. — 576 с.

Рахманова А.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций. — СПб, 2003. — 47 с.

Ярославский В.К. и др. Простой герпес. — Л., 1988. — С. 53–59.

Ярославский В.К. и др. Герпетическая инфекция и беременность. — СПб, 1996. — 32 с.

Anonymous 1988 Virological screening for herpes simplex virus during pregnancy (editorial). *Lancet* ii: 722–723.

Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J et al 1987 Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *New England Journal of Medicine* 317: 1246–1251.

Gelb L. In “The human herpesviruses”// N.York, Raven Press, 1993.

Freij BJ, Sever JL 1988 Herpes virus infections in pregnancy: risks to embryo, fetus and neonate. *Clinics in Perinatology* 15: 203–231.

Prober CG, Hensleigh PA, Boncher FD, Yasukawa LL, Au DS, Arvin AM 1988 Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus. *New England Journal of Medicine* 318: 887–891.

Sanders DY, Cramblett HG 1968 Viral infections in hospitalised neonates. *American Journal of Diseases of Childhood* 116: 251–256.

Stone K.M., Reiff-Eldridge R., White A.D. et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999// *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2004. — V. 70. — p. 201–207.

Sullender WM, Yasukawa LL, Schwartz M et al 1988 Type specific antibodies to herpes simplex virus type 2 (HSV-2) glycoprotein G in pregnant women, infants exposed to maternal HSV-2 infection at delivery and infants with neonatal herpes. *Journal of Infectious Diseases* 157: 164–171.

Vontver LA, Hickock DE, Brown Z, Reid L, Corey L 1982 Recurrent genital herpes simplex virus infection in pregnancy: infant outcome and frequency of asymptomatic recurrences. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 143: 75–84.

Whitley RJ 1990 Herpes simplex viruses. In: Fields BN (ed) *Virology*. Raven Press, New York, p 1843–1887, Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA 1980 The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 66: 489–494.

Whitley RJ, Arvin A, Corey L et al 1986 Vidarabine versus acyclovir therapy of neonatal herpes simplex (HSV) infection. *Pediatric Research* 20 (Abstract 987):323A.

Yeager AS, Arvin AM 1984 Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus. *Pediatrics* 73: 188–193.

Yeager AS, Arvin AM, Urbani LJ, Kemp JA 1980 Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infections. *Infection and Immunity* 29: 532–538.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Этиология простого герпеса	4
Эпидемиология простого герпеса	4
Патогенез простого герпеса	7
Клиника простого герпеса	9
Лабораторная диагностика простого герпеса	18
Вирусологические методы исследования	19
Микроскопические методы исследования	20
Молекулярно-генетические методы (ПЦР-диагностика)	21
Иммунохимические (серологические) методы исследования	21
Ведение пациентов	30
Лечение простого герпеса	31
Литература	44

